
Innovationsreport 2018

Langfassung

**Auswertungsergebnisse von Routinedaten der
Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2015 bis 2017**

socium

Forschungszentrum
Ungleichheit und Sozialpolitik

Herausgeber: Gerd Glaeske und Wolf-Dieter Ludwig

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)



Universität Bremen

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

Experten für ausgewählte Kapitel

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
Prof. Dr. med. Peter Berlit, Essen
Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Freiburg
Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller, MSc, Jena
Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Bremen
Dr. med. Martin Claßen, Bremen
PD Dr. med. Tobias Weberschock, Frankfurt am Main
Prof. Dr. med. Albert J. Augustin, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Tom Bschor, Berlin
Prof. Dr. med. Gerald Klose, Bremen
Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Siegen
Prof. Dr. med. Lothar Weißbach, Berlin

Autoren der Wirkstoffkapitel

Dr. Stanislava Dicheva-Radev, Dörte Fuchs, Dr. Judith Günther,
Dr. Iris Hinneburg, Lutz Muth, Saskia Ritter, Dr. Birgit Schindler

unter Mitarbeit von

Eleonora Durakovic, Angela Fritsch, Friederike Höfel, Linda Jespersen,
Pia Kämpfert, Linda Richter, Cornelia Trittin

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

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2018	13
Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2018.....	15
1 Einleitung	19
2 Ziele und Methodik.....	28
2.1 Zielsetzung.....	28
2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel.....	28
2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse	33
3 Neue Arzneimittel des Jahres 2015 – Übersicht	39
4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe	53
4.1 Alirocumab	53
4.2 Apremilast	67
4.3 Asfotase alfa	83
4.4 Blinatumomab	95
4.5 Carfilzomib.....	110
4.6 Ceritinib	127
4.7 Cobimetinib	147
4.8 Dasabuvir.....	159
4.9 Dulaglutid	174
4.10 Edoxaban	190
4.11 Eliglustat	204
4.12 Evolocumab	214
4.13 Idebenon	233
4.14 Isavuconazol	245
4.15 Ivermectin.....	256
4.16 Lenvatinib	267
4.17 Lumacaftor/Ivacaftor.....	295
4.18 Naloxegol.....	305
4.19 Netupitant/Palonosetron	317
4.20 Nintedanib	331
4.21 Nivolumab	364
4.22 Nonacog gamma.....	428

4.23	Olaparib	438
4.24	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	453
4.25	Panobinostat.....	469
4.26	Pembrolizumab.....	484
4.27	Ramucirumab.....	517
4.28	Safinamid	552
4.29	Sebelipase alfa	564
4.30	Secukinumab.....	572
4.31	Trametinib.....	593
4.32	Vortioxetin	610
5	Diskussion	622
6	Alzheimerdemenz	636
7	Keypoints und Fazit	662
8	Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln	668

Glossar

1st-line	Erstlinientherapie
2nd-line	Zweitlinientherapie
3rd-line	Drittlinientherapie
<i>accelerated assessment</i>	beschleunigte Beurteilung
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AE	<i>Adverse Event</i> , unerwünschtes Ereignis
ALAT	Alanin-Aminotransferase (Synonym: ALT bzw. GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALK (+)-NSCLC	ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMB	Der Arzneimittelbrief
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AS	Aminosäure
ASAT	Aspartat-Aminotransferase (Synonym: AST bzw. GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
a-t	arznei-telegramm®
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
atd	Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AVK	Apothekenverkaufspreis brutto
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIRC	<i>Blinded Independent Review Committee</i> , verblindete unabhängige Bewertungsgruppe
BiTE	<i>Bi-specific T-cell Engager</i> , bispezifische T-Zell-Antikörper
BOR	<i>Best Overall Response</i> , bestes Gesamtansprechen
BRAF-Gen	Onkogen, das für die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF kodiert
BRAF-V600 (+)	infolge Genmutation veränderte BRAF-Kinase mit einer anderen Aminosäure anstelle von Valin (V) an Position 600 der AS-Sequenz
BRAF-V600 (w)	BRAF-V600-Wildtyp (ohne Mutation)
BRCA-Gene	<i>BR</i> east <i>C</i> ANcer <i>G</i> ene (<i>T</i> umorsuppressorgene, deren Mutationen mit einem höheren Brustkrebsrisiko einhergehen)
<i>breakthrough therapy</i>	Therapiedurchbruch, Kategorie der FDA zur beschleunigten Zulassung
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , bestmögliche unterstützende Behandlung
C	<i>Conditional approval</i> , auflagengebundene Zulassung
CA	<i>Carcinoma</i> , Karzinom

CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor-T-cell</i> , CAR-T-Zell-Therapie
cAMP	<i>cyclic Adenosine Monophosphate</i> , zyklisches Adenosinmonophosphat
chCV	chronisches Hepatitis-C-Virus
chL	<i>classical Hodgkin Lymphoma</i> , klassisches Hodgkin-Lymphom
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss der EU für Humanarzneimittel
CR	<i>Complete Remission</i> , vollständige Remission
CRh	<i>Complete Remission with partial hematologic recovery</i>
CRi	<i>Complete Remission with incomplete blood count recovery</i>
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i>
<i>cross-over</i>	Wechsel von Patienten in einen anderen Therapie-Arm im Rahmen einer klinischen Studie
CT	Chemotherapie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
CYP2D6	Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> , definierte Tagesdosis
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i> , arzneimittelinduzierte Leberschädigung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, Maß für die Diffusionskapazität der Lunge
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> , Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i> , krankheitsmodifizierende Antirheumatika zur Basistherapie
DMD	Duchennesche Muskeldystrophie
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
DOR	<i>Duration of Response</i> , Ansprechdauer
DTC	<i>Differentiated Thyroid Carcinoma</i> , differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EC	<i>European Commission</i> , Europäische Kommission
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> , Index der ECOG zur Einschätzung der Aktivität bzw. des Allgemeinzustands
EET	Enzyzersatztherapie
EFS	<i>Event-Free Survival</i> , ereignisfreies Überleben
EM	<i>Extensive Metabolizer</i> , extensive Metabolisierer mit normaler Enzymaktivität
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> , Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung
EORTC QLQ-C30	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire</i> , Fragebogen der EORTC zur Beurteilung der Lebensqualität onkologischer Patienten

EORTC QLQ-LC13	Modulare Ergänzung des C30-Fragebogens für Lungenkarzinom
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> , Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht
EPHMA	<i>European Pharmaceutical Market Research Association</i> , Europäische Vereinigung für Pharmazeutische Marktforschung
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5 Dimensions</i> ; kurzer Fragebogen mit 5 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
ERG	<i>Evidence Review Group</i> , unabhängige Bewertungsgruppe des NICE
EU	Europäische Union
FAM	Fertigarzneimittel
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , US-Amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde
FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i> , Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FTC	<i>Follicular Thyroid Cancer</i> , follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FVC	<i>Forced Vital Capacity</i> , forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ-CA	<i>Gastro Esophageal Junction Cancer</i> , Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs
GHS/QoL	<i>Global Health Status/Quality-of-Life</i> , Skala des EORTC zur Messung der Lebensqualität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GT	Genotyp
GvHD	<i>Graft-vs.-Host Disease</i> , Spender-gegen-Empfänger-Reaktion
HAS	Haute Autorité de Santé, französische Gesundheitsbehörde
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin, Langzeitblutzuckerwert
HCC	Hepatozelluläres Karzinom, Leberkrebs
HCV	Hepatitis-C-Virus
<i>head-to-head</i>	im direkten Vergleich
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i> , Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IA	<i>Investigator Assessment</i> , Beurteilung durch Prüfarzte
IC	Immun-Checkpoint
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IDC	<i>Intracranial Disease Control</i>
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i> , interstitielle Lungenerkrankung
IM	<i>Intermediate Metabolizer</i> , intermediäre Metabolisierer mit reduzierter Enzymaktivität
INR	<i>International Normalized Ratio</i> , standardisierter Quick-Wert zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung

IPF	Idiopathische Pulmonale Fibrose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAE	<i>Immune Related Adverse Events</i> , immunvermittelte Nebenwirkungen
IRC	<i>Independent Review Committee</i> , unabhängige Prüfungskommission
ITT	<i>Intention To Treat</i> , Studienanalyseverfahren, bei dem alle Teilnehmer in ihrer Gruppe ausgewertet werden, unabhängig von Protokollverletzungen, Compliance oder verfrühtem Abbruch der Studienteilnahme
IWG	<i>International Working Group</i> , Internationale Arbeitsgruppe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KL	Körperlänge
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektalkarzinom
LAL	<i>Lysosomal Acid Lipase</i> , lysosomale saure Lipase
<i>last line-situation</i>	Letzte Therapielinie (palliativ)
LCI	<i>Lung Clearance Index</i> , Maß für die Lungenbelüftung
LCSS	<i>Lung Cancer Symptom Scale</i> , Symptomskalen zur Erfassung der Symptomatik bei Lungenkrebs
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i> , Lipoprotein niedriger Dichte
LE	Lungenembolie
LHON	Lebersche hereditäre Optikus-Neuropathie
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAO-B	Monoaminoxidase B
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein</i> -Kinase, Schlüsselenzyme in der zellulären Signalübertragung
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MDS/AML	Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie
MDSCs	<i>Myeloid-Derived Suppressor Cells</i> , myeloide Suppressorzellen
mEBMT	modifizierte Kriterien der <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
MEK 1 und MEK 2	Mitogen-aktivierte, über extrazelluläre Signale regulierte Kinase 1 und 2, Bestandteile des MAPK-Signalwegs
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> , britische Zulassungsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte
MID	<i>Minimal Important Difference</i> , kleinster relevanter Unterschied
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i> , maximal tolerierte Dosis
mTOR	Serin-Threonin-Kinase, die Zellproliferation und Angiogenese reguliert
n.b.	nicht bewertbar
nab	<i>nanoparticle albumin bound</i> , an Albumin-Nanopartikel gebunden
NBW	Nutzenbewertung
NDMA	N-Nitrosodimethylamin
NE	Nicht ermittelbar

NICE	britisches <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK-1	Neurokinin-1
NNT	<i>Number Needed to Treat</i> , statistischer Wert, der angibt, wieviele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten ein Ereignis zu verhindern, das mit der Kontrollbehandlung eingetreten wäre
NS5A	Nichtstrukturprotein-5A des Hepatitis-C-Virus
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
nSQ-NSCLC	<i>non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie
o.g.	oben genannt
OCT	optische Kohärenztomographie
OIC	<i>Opioid-Induced Constipation</i> , Opioid-induzierte Obstipation
OIRR	<i>Overall Intracranial Response Rate</i> , intrakranielle Gesamtansprechrate
OOL	<i>Optional-Open-Label Study</i> , optionale nicht verblindete Verlängerungsstudie
OR	<i>Overall Response</i> , Gesamtansprechen
ORR	<i>Overall Response Rate</i> , Gesamtansprechrate
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PAES	<i>Post-Authorisation Efficacy Study</i> , Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase, Enzym mit wichtiger Rolle bei der DNA-Reparatur
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, an der Regulation der Konzentration von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten beteiligtes Enzym
PD	<i>Progressive Disease</i> , Krankheit in Progression
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i> , Immun-Checkpoint
PDD	<i>Prescribed Daily Dose</i> , verordnete Tagesdosis
PDE4	Phosphodiesterase-4
PDGFR α	Alpha-Kette des <i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i> , Wachstumsfaktorrezeptor mit zentraler Funktion in der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung)
PEF	<i>Peak Expiratory Flow</i> , maximaler Atemstrom bei der Ausatmung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben
P-Gp	P-Glykoprotein, Transportprotein in der Zellmembran
PM	<i>Poor Metabolizer</i> , langsame Metabolisierer mit stark reduzierter Enzymaktivität
PR	<i>Partial Remission</i> , partielle Remission
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> , Ausschuss der EMA für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz
PRIME	<i>PRiority MEdicines</i> , Wirkstoffe, deren Zulassung beschleunigt werden soll
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i> , auf Patienteneinschätzungen basierende Messgröße

<i>proof-of-concept</i>	Überprüfung des Therapiekonzepts in frühen klinischen Studien
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> , regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
PTC	<i>Papillary Thyroid Cancer</i> , papilläres Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QLQ-...	s. EORTC-QLQ
QT-Zeit	Messgröße im EKG, repräsentiert die Gesamtdauer der Kammererregung
RAI	<i>Radioactive Iodine</i> , radioaktives Jod ¹³¹
RCC	<i>Renal Cell Carcinoma</i> , Nierenzellkarzinom
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> , Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge bei soliden Tumoren
RFS	<i>Relapse-Free Survival</i> , rezidivfreies Überleben
RHB	Rote-Hand-Brief
RMP	Risikomanagementplan, Bestandteil der Arzneimittelzulassung
RPSFTM	<i>Rank Preserving Structural Failure Time Model</i> , statistisches Analyseverfahren
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
<i>Safety-Population</i>	alle Studienteilnehmer, denen mindestens eine Dosis der Studien- oder der Vergleichsmedikation verabreicht worden ist
SAG-O	<i>Scientific Advisory Group on Oncology</i> , Beratungsgruppe der EMA im Bereich Onkologie
SCCHN	<i>Squamous Cell Cancer of the Head and Neck</i> , Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	<i>Standard of Care</i> , Therapiestandard
SQ-NSCLC	<i>Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</i> , nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie
SUAE	<i>Serious Unexpected Adverse Event</i> , schwerwiegendes unerwartetes unerwünschtes Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	<i>Sustained Virological Response</i> , anhaltendes virologisches Ansprechen
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i> , australische Arzneimittelbehörde
tgl.	täglich
TK	Techniker Krankenkasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMD	Tagesmaximaldosis
TOI	<i>Trial Outcome Index</i> , Zusammenfassung von Antwortskalen aus Fragebögen
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i> , Anteil von Tumorzellen mit einem bestimmten Biomarker am Gesamttumor
Tsd.	Tausend
TTD	<i>Time To Deterioration</i> , Dauer bis zur Verschlechterung
TTE	<i>Time To Event</i> , Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses

TTR	<i>Time To Response</i> , Zeit bis zum Ansprechen
TTS	Transdermale Therapeutische Systeme (wirkstoffhaltige Pflaster)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	<i>Urothelial Carcinoma</i> , Urothelkarzinom
<i>unmet medical need</i>	nicht durch derzeitige Therapiemöglichkeiten abgedeckter medizinischer Bedarf
UVA	Ultraviolettstrahlung des Unterbereichs A
VA	<i>Visual Acuity</i> , Sehschärfe
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGF-D	VEGF-Subtyp D
VEGFR	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
Vers.	Versicherte
vs.	vs.
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
wöch.	wöchentlich
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
Mg	Mikrogramm

Vorwort zum Innovationsreport 2018

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Zum sechsten Mal gibt die Techniker Krankenkasse nun den Innovationsreport heraus und begleitet damit den Prozess der frühen Nutzenbewertung von Anfang an. Erstellt wurde der Report unter der Leitung der Herausgeber Professor Dr. Gerd Glaeske vom SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen und Professor Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Vorstandsvorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diesmal werden 32 der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 in gewohnter Übersicht strukturiert bewertet.

Im Vergleich zum letzten Report sind die neuen Arzneimittel diesmal besser bewertet und kosten etwas weniger. Dies spiegelt sich in sieben Wirkstoffen mit einer grünen Gesamtpflicht wider. Obwohl die Anzahl der verordneten Packungen gegenüber dem Vorjahr 1,4-mal höher war, ist der Gesamtumsatz der neuen Präparate, im Jahr nach der Markteinführung, um rund 100 Millionen Euro auf insgesamt 145 Millionen gesunken.

Der durchschnittliche Packungspreis liegt bei den nun bewerteten Arzneimitteln bei 1.048 Euro, weniger als die Hälfte im Vergleich zum Vorjahr. Der auffällig hohe durchschnittliche Packungspreis des Vorjahresreports und die hohen Gesamtausgaben sind auf die Präparate zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zurückzuführen („Sovaldi-Effekt“). An diesem Beispiel sehen wir, wie sehr die Markteinführung einzelner Medikamente das gesamte System beeinflussen kann. Ein Effekt, den wir wahrscheinlich in den nächsten Jahren noch häufiger sehen werden.

Das Sonderkapitel widmet sich in diesem Jahr dem Thema Alzheimerdemenz – eine Diagnose, die Betroffene und Angehörige vor große Herausforderungen stellt. Stehen uns doch bislang keine besonders effektiven Medikamente zur Verfügung, um die Erkrankung wirksam und nachhaltig aufzuhalten, zu lindern oder gar zu heilen. Leider können wir zeitnah auch nicht mit der Einführung wirksamer Präparate rechnen.

Alzheimerdemenz ist von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Mit der steigenden Zahl der Demenzerkrankten geht ein Anstieg der pflegebedürftigen Menschen einher. Häufig wird diese Pflege von Angehörigen geleistet. In einer alternden Gesellschaft wird die Zahl der pflegebedürftigen Demenzerkrankten außerdem zunehmen.

Diesbezüglich sind auch die forschenden Pharmaunternehmen in der Verantwortung, die momentan große Fortschritte in anderen Bereichen erzielen: Genthera-

pien wie CAR-T oder „Gen-Scheren“ (CRISPR) sind nur zwei Stichworte, die aktuell in aller Munde sind. So wünschenswert und vielverheißend diese neuen Ansätze sind, bringen sie doch große Herausforderungen und viele Fragen mit sich. Wie können diese neuen Technologien in der Bekämpfung von Krankheiten eingesetzt werden? Wie können sie alle Patienten, die sie benötigen, zeitnah erreichen? Und wie kann letztlich eine angemessene, nachhaltige Vergütung dieser innovativen Methoden erfolgen?

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2018

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

Von der pharmazeutischen Industrie wurden im letzten Jahrzehnt – häufig in enger Kooperation mit der akademischen Forschung – eine Vielzahl von neuen Arzneimitteln entwickelt und auf den Markt gebracht, dadurch Therapieoptionen erweitert und Behandlungsergebnisse mitunter nachdrücklich verbessert (z.B. Hepatitis C, Autoimmunerkrankungen, einige Krebserkrankungen). Gleichzeitig wurde aber auch deutlich, dass trotz der steigenden Zahl an jährlich neu zugelassenen Arzneimitteln bzw. Indikationserweiterungen für die von pharmazeutischen Unternehmern meist als „hoch innovativ“ angepriesenen neuen Wirkstoffe häufig keine überzeugenden Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen, die den für Patienten relevanten therapeutischen Fortschritt eindeutig belegen.

Von den insgesamt 32 neuen Wirkstoffen des Jahres 2015, die im Innovationsreport 2018 bewertet wurden, sind zwölf Arzneimittel, darunter sechs *Orphan*-Arzneimittel, für die Behandlung onkologischer Erkrankungen vorgesehen. Bei sechs dieser Arzneimittel ergab die frühe Nutzenbewertung einen nicht quantifizierbaren bzw. nicht belegten Zusatznutzen. Andererseits wurde aber auch bei drei Onkologika ein beträchtlicher Zusatznutzen konstatiert, von denen zwei zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab) gehören. Hierbei handelt es sich um Wirkstoffe, die über einen tatsächlich innovativen, immunologischen Wirkmechanismus verfügen und inzwischen bei einer ständig steigenden Zahl von Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Der 2018 verliehene Nobelpreis für Medizin an zwei Wissenschaftler (Tasuko Honjo, James P. Allison) für die Entwicklung dieses neuen Wirkprinzips unterstreicht die medizinische Bedeutung der Checkpoint-Inhibitoren.

Onkologika sind in den letzten Jahren in Deutschland sowie weltweit die umsatzstärkste und in Hinsicht auf die Zahl jährlich neu zugelassener Arzneimittel eindeutig dominierende Wirkstoffgruppe (Ludwig & Schwabe, 2018). Allein im Zeitraum zwischen 2013 und 2017 wurden in den USA und Europa für die Behandlung fortgeschrittener solider Tumore und hämatologischer Neoplasien mehr als 60 Arzneimittel für 24 Anwendungsgebiete neu zugelassen (IQVIA, 2018). Dabei handelt es sich nicht mehr um konventionelle Zytostatika, sondern fast ausschließlich um Proteinkinase-Inhibitoren, monoklonale Antikörper und seit 2018 auch um Arzneimittel für neuartige, zellbasierte immunologische Therapiestrategien, die als erste im Rahmen des 2016 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingeführten PRIME (*PRIORITY MEDICINES*) Verfahrens zugelassen wurden. Dies signalisiert zweifellos einen Fortschritt in der Behandlung von Krebserkrankungen. Leider ist

jedoch aufgrund der offensichtlichen Mängel in den Anforderungen an die Zulassung und den zu diesem Zweck durchgeführten klinischen Studien der für Patienten relevante Nutzen (z.B. Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung von tumorbedingten Symptomen, gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie) zum Zeitpunkt der Zulassung weiterhin meist unklar. Zu diesen Mängeln zählen vor allem: sehr eng gefasste Ein- und Ausschlusskriterien; zu häufige Verwendung von Surrogatendpunkten anstelle harter Endpunkte (z.B. Überlebenszeit); unzureichende Berücksichtigung der für Patienten relevanten Parameter wie gesundheitsbezogene Lebensqualität; häufig zu kurze Zeiträume der Behandlung bzw. Nachbeobachtung in klinischen Studien. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu neuen Arzneimitteln auf die Behandlung von Patienten außerhalb klinischer Studien (externe Validität) wird durch diese Mängel deutlich eingeschränkt. Neben dem fast immer von pharmazeutischen Unternehmen bestimmten Design klinischer Zulassungsstudien sind aber auch die 2000 in Europa verabschiedete Verordnung für die Ausweisung und Zulassung von *Orphan*-Arzneimitteln und die seit 1995 sukzessive eingeführten beschleunigten Zulassungsverfahren (bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, beschleunigte Beurteilung) verantwortlich dafür, dass zum Zeitpunkt der Zulassung ausreichende klinische Evidenz für die Wirksamkeit (und auch Sicherheit) neuer Arzneimittel in der Onkologie häufig nicht vorliegt (Ludwig, 2018). Umso wichtiger sind klinische Studien nach der Zulassung, die offene Fragen beantworten und vor allem den langfristigen Nutzen neuer Wirkstoffe an weniger selektierten Patienten bestätigen sollen. Wesentlich ist deshalb, auf europäischer Ebene die Anforderungen an beschleunigte Zulassungen und die in diesem Zusammenhang verwendeten Begriffe (z.B. ungedeckter medizinischer Bedarf, schwere bzw. seltene Erkrankung, Fehlen medikamentöser Alternativen) klarer zu definieren. Darüber hinaus muss die Erfüllung der heute bereits mit der Zulassung verknüpften Auflagen (z.B. Durchführung weiterer klinischer Studien nach der Zulassung, vor allem zu Wirksamkeit und Sicherheit) konsequenter überwacht und gegebenenfalls auch sanktioniert werden. Die für die Einordnung des therapeutischen Stellenwerts neuer Wirkstoffe und somit die qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten wichtigen strategischen Fragen – beispielsweise Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Therapien, Aussagekraft vorhandener Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie, therapeutischer Stellenwert von mitunter sehr toxischen und teuren Kombinationstherapien – sind heute häufig auch Jahre nach der Zulassung noch nicht beantwortet. Hierfür bedarf es aber in Deutschland verstärkter staatlicher Investitionen sowohl in die Infrastruktur der nicht von pharmazeutischen Unternehmen gesponserten klinischen Forschung als auch einer von der Industrie unabhängigen finanziellen Unterstützung neuer Strukturen der (inter-)nationalen Zusammenarbeit von Onkologen bzw. onkologischen Fachgesellschaften im Bereich der klinischen Forschung.

In den letzten Monaten haben zwei Vorgänge in Deutschland verdeutlicht, dass existierende Maßnahmen zur Qualitätskontrolle von Arzneimitteln und Überwachung der Arzneimittelsicherheit mitunter nicht funktionieren. Das Vertrauen der Patienten in Deutschland auf eine qualitativ hochwertige und sichere Versorgung mit Arzneimitteln wurde dadurch erschüttert.

Zum einen wurden Patienten durch eine Verunreinigung von Valsartan-Präparaten, die von einem chinesischen Pharmakonzern (Zhejiang Huahai Pharmaceutical) seit 2012 in China hergestellt und nach Europa exportiert wurden, mit dem möglicherweise krebserregenden N-Nitrosodimethylamin (NDMA) gesundheitlich gefährdet. Die Hintergründe dieses besorgniserregenden Vorgangs sind inzwischen weitgehend aufgeklärt. Neben den chinesischen Herstellern tragen auch das für die Prüfung der betroffenen Valsartan-Präparate verantwortliche Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln und die Zulassungsinhaber in Europa eine Mitverantwortung. Es gilt deshalb jetzt, die Schwachstellen in der Herstellung und Überwachung derartiger Wirkstoffe, die heute als Generika meist aus Asien nach Deutschland importiert werden, genau zu identifizieren und abzustellen, damit das Vertrauen der Patienten in die Qualität und Sicherheit der ihnen verordneten Medikamente nicht weiter aufs Spiel gesetzt wird.

Zum anderen wurden durch den illegalen Import von Krebsmedikamenten, die in Griechenland gestohlen und in Deutschland von einem in Brandenburg ansässigen Hersteller und Großhändler vertrieben wurden, schwer kranke Patienten gefährdet. Obwohl bis heute unklar ist, ob diese Medikamente infolge falscher Lagerung an Wirksamkeit eingebüßt haben, müssen auch aus diesem Vorfall jetzt rasch die richtigen Lehren gezogen werden. Die zur Aufarbeitung dieses Vorgangs vom Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie in Potsdam eingesetzte Task Force hat in einem 63 Seiten umfassenden Bericht (Task Force Lunapharm, 2018) Ursachen und mögliche Maßnahmen zur Vermeidung derartiger illegaler Importe in der Zukunft dargestellt. Die vorgeschlagenen Maßnahmen – u.a. adäquate personelle Ausstattung der auf Landesebene für die Arzneimittelüberwachung verantwortlichen Behörden; Verbesserung der Kommunikation zwischen den auf Landes-, Länder- und europäischer Ebene zuständigen Behörden; Abschaffung der Reimportquote und Verbot des Parallelvertriebs, insbesondere bei hochempfindlichen Wirkstoffen, wie Krebsmedikamenten – müssen jetzt rasch umgesetzt bzw. in den zuständigen politischen Gremien diskutiert werden. Die im Zusammenhang mit den zuvor genannten Vorgängen in der Presse häufig geäußerte generelle Annahme, „es stehe schlecht um die Arzneimittelsicherheit in Deutschland“, ist jedoch falsch. Die Aufgaben der Pharmakovigilanz werden von den hierfür zuständigen Bundesoberbehörden in Zusammenarbeit und enger Abstimmung mit den Arzneimittelkommissionen der Ärzte- und Apothekerschaft wahrgenommen.

Quellen

Ludwig WD, Schwabe U (2018). Onkologika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer, 645-691.

IQVIA – IQVIA Institute for Human Data Science (2018). Global Oncology Trends 2018. https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2018.pdf?_=1538977202777, letzter Zugriff 08.10.2018.

Ludwig WD (2018). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer, 27-52.

Task Force Lunapharm (2018). Beurteilung von Organisationsstrukturen, Arbeitsabläufen und Ressourcen der Arzneimittelüberwachung im Land Brandenburg sowie Bewertung der Arzneimittelrisiken und der EU- und bundesrechtlichen Rahmenbedingungen. Ergänzte, korrigierte und redaktionell überarbeitete Schlussfassung. https://masgf.brandenburg.de/media_fast/4055/Bericht_Task_Force_Lunapharm_Schlussfassung_Sep2018.pdf, letzter Zugriff: 08.10.2018.

1 Einleitung

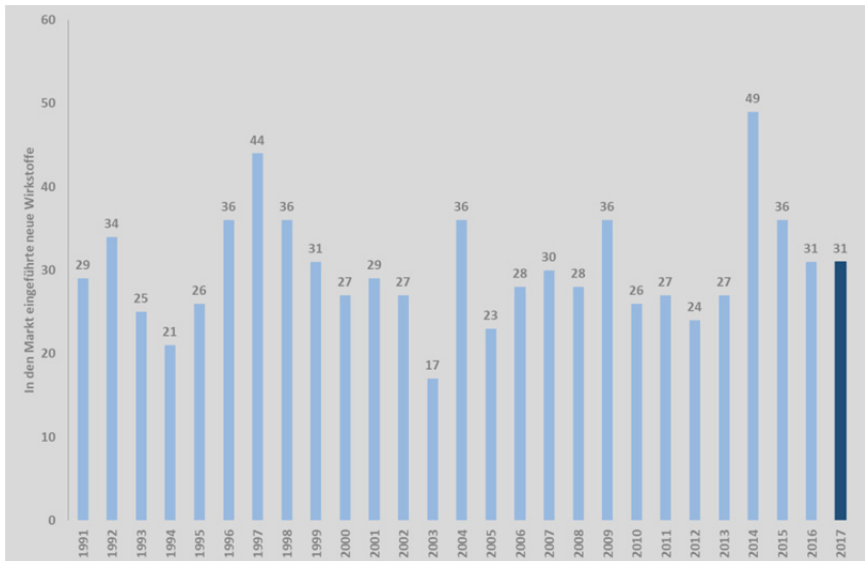
Gerd Glaeske

Die Hoffnungen vieler Patienten, die an schwerwiegenden, bisher nur symptomatisch behandelbaren Krankheiten leiden, richten sich auf die Entwicklung neuer Medikamente. Dabei geht es z.B. um Neuentwicklungen gegen die Alzheimerdemenz (siehe Kapitel 6), um Impfstoffe im Bereich von HIV oder auch um neue Arzneimittel zur Behandlung bösartiger Erkrankungen. Gerade in den beiden erstgenannten Indikationsbereichen gibt es immer wieder Informationen, die Hoffnungen auslösen. Ein wirklicher therapeutischer Fortschritt ist aber bisher nicht gelungen, weder bei Arzneimitteln gegen Alzheimerdemenz noch bei den Impfungen. Gegenüber der *Old Pharmaceutical Research*, die auf neue und dann patentgeschützte chemisch synthetisierte Wirkstoffe setzte, dominieren seit etwa 20 Jahren Wirkstoffe aus dem Bereich der *New Pharmaceutical Research*. Dies sind neue Forschungsstrategien, die sich auch gentechnisch oder biologische hergestellten Mitteln (erstangebotene *Biologicals* und *Biosimilars* als kostengünstigere Nachahmerprodukte) zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Krebserkrankungen widmen. Einige solcher Mittel gehören schon viele Jahre zum Repertoire einer Behandlung, die auch tatsächlich für viele Patienten mit einem therapeutischen Fortschritt verbunden ist. Das Gleiche gilt für neue Medikamente zur Behandlung von Hepatitis C oder Multipler Sklerose. Daneben ist aber auch offensichtlich, dass in der Versorgung mit Antibiotika oder bei den meisten sonstigen neurologischen Erkrankungen und psychischen Störungen kaum neue Arzneimittel auf dem Markt angeboten wurden. Die Forschung und Vermarktung scheint sich offenbar aufgrund der Dominanz von Generika, die nach dem Auslaufen von Patenten als kostengünstige Alternativen rund 76 % der verordneten Arzneimittel im Bereich des größten „Nachfragers“ Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in vielen akuten oder chronischen Behandlungsanlässen ausmachen, nicht mehr zu lohnen. Die im Jahre 2011 im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführte frühe Nutzenbewertung, in der ein Zusatznutzen gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln geprüft und je nach Ausmaß dieses Zusatznutzens ein Erstattungsbetrag festgelegt wird, trägt ein Übriges dazu bei, weniger in die Forschung und Entwicklung von dringend benötigten Arzneimitteln in kostengünstig zu behandelnden Krankheiten zu investieren. Neue Arzneimittel werden stattdessen vor allem in solchen Indikationsbereichen angeboten, in denen hohe Preise, oft auch als „Mondpreise“ charakterisiert, verlangt werden können. Die Onkologie hat sich in diesem Zusammenhang als besonders lukrativ für die pharmazeutischen Unternehmer (pU) herausgestellt, weil in diesem Behandlungsfeld kaum über hohe Preise diskutiert wird: Schließlich sollen die jeweiligen Patienten möglichst alle Optionen für eine

Behandlung und eine mögliche Lebensverlängerung in Anspruch nehmen dürfen, auch wenn die Therapiekosten pro Jahr oftmals 60.000 € und mehr betragen und die Daten zur Lebenszeitverlängerung sowie zur Verbesserung der Lebensqualität oft nur wenig überzeugend sind (Glaeske et al., 2017).

Im Jahre 2017 wurden insgesamt 31 neue Wirkstoffe (ohne Biosimilars) zugelassen.

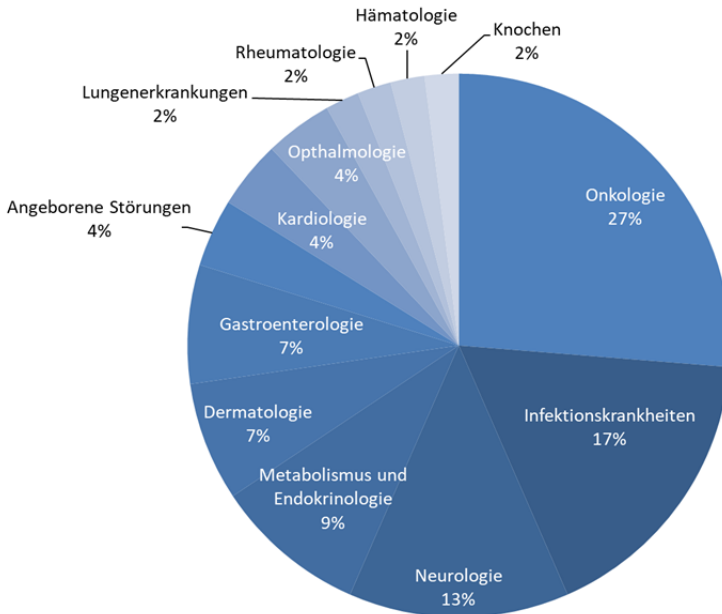
Abbildung 1.1: Neue Wirkstoffe im Jahr 2017



Eigene Darstellung nach vfa, 2018

Auch bei den neuen Arzneimitteln des Jahres 2017 entfiel mit elf Wirkstoffen rund ein Drittel der Medikamente mit neuem Wirkstoff auf die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen. Einige dieser Mittel sollen das Immunsystem der Patienten zur Tumorbekämpfung aktivieren, andere wirken auf die Steuerung oder „Signalübertragung“ von Krebszellen.

Abbildung 1.2: CDER-Genehmigungen nach Therapiegebiet im Jahr 2017



nach Mullard, 2018, eigene Übersetzung

Dass die pU sich auch auf diesen Krankheitsbereich mehr und mehr konzentrieren, übrigens auch international (siehe Abb. 1.2), hängt auch mit der Entwicklung dieses Krankheitsbereiches zusammen. Fast die Hälfte der Menschen in Deutschland erkrankt im Laufe des Lebens an der einen oder anderen Form von Krebs.

Zehn weitere Medikamente mit neuem Wirkstoff dienen der Behandlung von Entzündungskrankheiten – d.h. Krankheiten, denen eine Fehlsteuerung des Immunsystems zugrunde liegt. Rheumatoide Arthritis und Asthma zählen dazu, aber auch Schuppenflechte und atopische Dermatitis (auch Neurodermitis genannt). Mit zwei neuen Medikamenten können Ärzte nun eine Hepatitis-C-Erkrankung bei den meisten Patienten binnen acht statt bisher zwölf Wochen ausheilen; dies gelingt unabhängig vom Typ der Hepatitis-C-Viren, die die Leber befallen haben. Erfreulicherweise ist auch zumindest ein neues Antibiotikum unter den im Jahr 2017 neu zugelassenen Mitteln, das gegen bestimmte multiresistente Bakterien wirksam ist. Unter den 31 neuen Wirkstoffen befinden sich auch neun *Orphan*-Arzneimittel, die gegen seltene Erkrankungen eingesetzt werden (z.B. eines gegen

erbliche Demenz im Kindesalter (neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2) oder gegen die erbliche 5q-assozierte spinale Muskelatrophie).

Nicht immer zeigen neue Therapien auch einen klaren Nutzen für die Patienten. Vielmehr entsteht oftmals nach kritischer Bewertung der vorliegenden Studien aus der Versorgung der Eindruck, dass die Kosten für die Therapien deutlich schneller ansteigen als der Nutzen in der Behandlung. Die Bewertung der neuen Mittel fällt daher nach einigen Jahren Therapieerfahrung oftmals eher enttäuschend aus (Glaeske et al., 2017).

Fazit der Veränderungen in den vergangenen 20 Jahren ist also, dass die früheren erfolgreichen Blockbuster aus dem Bereich der chemisch synthetisierten Wirkstoffe (z.B. ACE-Hemmer oder Sartane gegen Herz-Kreislauferkrankungen, Protonenpumpenhemmer bei Magen-, Darm und Speiseröhrengeschwüre oder Cholesterinsenker) ihren Patentschutz verloren haben und nun als preisgünstige Generika von Firmen wie Teva, ratiopharm oder Aristo angeboten werden und im Verordnungsmarkt in der Menge dominieren. Gentechnologisch und biologisch hergestellte Arzneimittel bestimmen dagegen die Ausgaben im Arzneimittelbereich: Sie machen zwar nur etwa 4 % der Verordnungen, aber knapp 40 % der Ausgaben in der GKV aus, während die bewährten klassischen Arzneimittel etwa 80 % der Verordnungen und 40 % der Ausgaben ausmachen. Hinzu kommen weitere Verordnungs- und Ausgabenanteile einiger weniger neuer, patentgeschützter Arzneimittel, z.B. aus dem Bereich neuer oraler Antikoagulantien (z.B. Rivaroxaban oder Fraxiparin). Die aus Industriesicht umsatzstärksten Arzneimittel (siehe Tabelle 1.1) sind letztlich auch die Medikamente, die sich bei den Ausgaben der Kassen auf den vorderen Rängen befinden.

Tabelle 1.1: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahr 2017

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2017 in Mio. €	Gegenüber 2016 in %
1	Humira (Abbvie) (Adalimumab)	z.B. Rheumat. Arthritis	782,4	+4,2
2	Eliquis (Pfizer) (Apixaban)	Antikoagulanzen	421,6	+45,6
3	Xarelto (Bayer) (Rivaroxaban)	Antikoagulanzen	410,6	-5,4
4	Enbrel (Pfizer) (Etanercept)	z.B. Rheumat. Arthritis	329,3	-14,4
5	Revlimid (Celgene) (Lenalidomid)	Myelom	323,1	+19,6
6	Gilenya (Novartis) (Fingolimod)	MS	257,8	+5,3
7	Xtandi (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	237,0	+8,8
8	Copaxone (Sanofi-Aventis) (Glatiramer)	MS	229,1	-0,2
9	Lucentis (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	225,8	-4,5
10	Tecfidera (Biogen) (Fumarsäureester)	MS	221,5	+5,8
11	Ibrance (Pfizer) (Palbociclib)	Krebs	214,8	>999
12	Zytiga (Janssen) (Abirateron)	Prostatakrebs	212,7	+16,8
13	Cosentyx (Novartis) (Secukinumab)	z.B. Schuppenflechte	208,2	+52,8
14	Lantus (Sanofi-Aventis) (Insulin glargin)	Diabetes	195,8	-3,2
15	Eylea (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	189,1	+8,1
16	Jakavi (Novartis) (Ruxolitinib)	Blutkrebs	178,5	+27,8
17	Simponi (MSD) (Golimumab)	z.B. Rheumat. Arthritis	177,5	+3,1
18	Rebif (Merck-Serono) (Interferon β -1a)	MS	176,4	-10,3
19	Spiriva (Boehr. Ingelheim) (Tiotropium)	COPD	169,2	-12,4
20	Epclusa (Gilead) (Velpatasvir/Sofosbuvir)	Hepatitis C	166,2	+67,7
Gesamtmarkt			32.336,8	+2,7

Quelle: nach IMS Health, 2017

Auch in dieser Aufstellung nach Industrieumsatz führen die Krebsarzneimittel mit fünf Nennungen vor den vier Mitteln zur Behandlung von Multipler Sklerose und vor drei Mitteln, die bei Rheumatoider Arthritis eingesetzt werden.

Money for Value und Value for Money? Mischpreise in der Diskussion

Es kann daher aufgrund der unübersehbaren Veränderungen im Arzneimittelmarkt (AMNOG, Frühbewertung, Biologicals und Biosimilars) nicht erstaunen, dass sich der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung immer mehr im Spannungsfeld der Problemfelder Qualität, Kosten und Patientennutzen bewegt, letzterer ist erstmals im § 35 b des 5. Sozialgesetzbuches definiert. Dabei geht es um die Verringerung der Mortalität, der Morbiditätsbelastung und der unerwünschten Begleiterscheinungen sowie um die Verbesserung der Lebensqualität.

Im Fokus der Diskussionen stehen aber aktuell gerade die Kosten, weil die Wirtschaftlichkeit der Verordnung mit AMNOG-Arzneimitteln hinterfragt wird, wenn der Zusatznutzen eines Arzneimittels bezüglich des zugelassenen Indikationsgebietes auf der Basis von Subpopulationen bestimmt wird. Dies ist immer dann zwingend, wenn für die verschiedenen, in die Studien einbezogenen Patientengruppen ein differenzierter Behandlungsstandard existiert. Diese Differenzierung, so Kaesbach (2018), wird schon seit vielen Jahren angewendet und wurde auch durch die Regelungen des AMNOG nicht verändert. Als Beispiel überträgt er die Nutzenbewertung von Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) aus dem Jahre 2006 in die AMNOG-Systematik:

Tabelle 1.2: Nutzenbewertung 2006 übersetzt in fiktives Verfahren nach AMNOG

Neuer Wirkstoff	Clopidogrel (Plavix®, Iscover®)	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	Acetylsalicylsäure	
Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT	Subpopulation A	Patienten mit symptomatischer pAVK – Zusatznutzen belegt
	Subpopulation B	Patienten mit ZVK und KHK – Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Quelle: nach Kaesbach 2018, S. 27

Das Problem liegt nun darin, dass trotz der unterschiedlichen Ergebnisse für den Zusatznutzen in solchen Fällen nahezu regelhaft ein Mischpreis als Erstattungsbeitrag im AMNOG-Prozess vereinbart wird, der die Unterschiede im Zusatznutzen nicht mehr widerspiegelt. Dabei sollte für Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie übersteigt. Wenn dagegen ein Zusatznutzen gar nicht

belegt ist, sollten die Jahrestherapiekosten für das neue Arzneimittel geringer ausfallen als die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ein Mischpreis verdeckt also letztlich Unterschiede im Zusatznutzen. Im Ergebnis bedeutet dies aber, schematisch ausgedrückt, dass der neue Wirkstoff im Indikationsbereich des nachgewiesenen Zusatznutzens möglicherweise einen zu geringen Preis erzielt, während er im Indikationsbereich ohne Zusatznutzen zu teuer ist. Es sein denn, man könnte von einem „Nullsummenspiel“ ausgehen, wenn man die Ausgaben für die Verordnungen mit und ohne nachgewiesenen Zusatznutzen mittelt. Aber selbst wenn dies denkbar ist, so würde es aber bedeuten, dass der Zusatznutzen nicht zum Steuerungs-, Differenzierungs- und damit Wettbewerbsinstrument wird, weil in vielen Fällen das Preissignal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt und eben nicht deutlich wird, dass unter diesen Bedingungen die Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bewährte Therapie die bessere Wahl wäre. Die Anwendung eines neuen Mittels ohne Zusatznutzen würde zwar die bisherige Therapie nicht verteuern, ist aber immer noch mit Unwägbarkeiten bezüglich der Verträglichkeit und der Anwendung in breiteren Patientenpopulationen verbunden. Zu bedenken ist aber auch, ob Mischpreise nicht die gesamte Versorgung unnötig verteuern können, wenn größere Verordnungsanteile des neuen Wirkstoffs auf solche Subpopulationen entfallen, in denen kein Zusatznutzen festgestellt wurde und daher nur Kosten wie die der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt wären.

Diese Überlegungen wurden durch ein Verfahren vor dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg angeregt, in dem deutlich gemacht wurde, dass die Bildung eines Erstattungsbetrages im Rahmen des AMNOG-Verfahrens nachvollziehbar und transparent zu geschehen habe. In der Urteilsbegründung wird auch auf den durchaus problematisch erscheinenden Mischpreis hingewiesen. Zusammengefasst lautet dieser Hinweis in der Urteilsbegründung vom 28. Juni 2017 (L 9 KR 213/16 KL (Eperzan®, Wirkstoff Albiglutid)): Einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sah der G-BA jeweils nicht in allen Patientengruppen. Die Festlegung eines Erstattungsbetrages begegnete damit der Schwierigkeit, dass ein einheitlicher Preis für Arzneimittel zu bilden war, die für einen Teil der Patientengruppen einen Zusatznutzen aufweisen, für einen anderen Teil aber nicht. Hierauf reagierte die Schiedsstelle nach § 130b SGB V jeweils mit der Bildung eines Mischpreises. Zur Rechtmäßigkeit der kontroversen Mischpreisbildung hat der Senat sich nur im Rahmen eines die Entscheidung nicht tragenden obiter dictums (lat. „nebenbei Gesagtes“) geäußert. Danach bestünden erhebliche Zweifel an der Rechtmäßigkeit der praktizierten Mischpreisbildung, weil der Mischpreis keine nutzenadäquate Vergütung darstelle und er keine Grundlage im Gesetz finde. Dringend notwendig sei daher eine gesetzliche Regelung, die die Misch-

preisbildung in einem Fall wie dem vorliegenden zulasse, zumindest aber eine Übereinkunft in der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung der Sache hat der Senat die Revision zum Bundessozialgericht zugelassen (LSG Berlin-Brandenburg, 2017).

Am 4. Juli 2018 hat das Bundessozialgericht diese Revision durchgeführt (BSG, 04.07.2018 - B 3 KR 20/17 R). Es kam zu dem Schluss, dass es auch weiterhin nur einen Preis für verschreibungspflichtige Arzneimittel geben wird, der sogenannte Mischpreis bei neuen Arzneimitteln wird also auch weiterhin Realität bleiben, trotz der nachvollziehbaren Argumente für eine differenzierte Festlegung der Erstattungsbeträge nach dem Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Gleichung „*Money for Value*“ bzw. „*Value for Money*“ wurde somit nicht zur Basis der Entscheidung gemacht. Vielmehr wird akzeptiert, dass der Mischpreis für bestimmte Patientengruppen zu hoch gegriffen ist und für andere zu tief. Was zu fehlen scheint, ist eine belastbare Datengrundlage für eine valide Prognose der jeweiligen Patientengruppenanteile, differenziert nach den Bewertungsergebnissen bezüglich des nachgewiesenen Zusatznutzens. Diese Datenbasis wäre eine wichtige Voraussetzung für die Abkehr von der bisherigen Mischpreisstrategie – dafür müsste der Gesetzgeber Sorge tragen. Aber auch die Ärzte sind nach Meinung der Richter in der Pflicht, in jedem Fall erneut zu prüfen, ob die Verordnung wirtschaftlich ist oder nicht. Es muss endlich klar sein, dass neue Arzneimittel nicht grundsätzlich die bessere Wahl für die Patienten sind. Und es muss auch erreicht werden, dass sich der Preis am Patientennutzen zu orientieren hat.

Bisher wurden die Preise für neue Arzneimittel durch das AMNOG noch nicht im erwarteten und politisch versprochenen Ausmaß gesenkt, es fehlen nach wie vor Kosten-Nutzen-Studien nach international gängigem Standard. Auf dieser Basis könnten dann auch Preisverhandlungen für einzelne Indikationen mit unterschiedlichen Bewertungen stattfinden, um statt des Mischpreises individuell adäquate Preise je nach Ausmaß des Zusatznutzens zu vereinbaren. Mit Hilfe einer solchen Strategie wäre die Möglichkeit verbunden, den Patientennutzen, die Versorgungsqualität und die Wirtschaftlichkeit verbessern zu können. So würden sich die Marketingaktivitäten der pU nicht länger darauf konzentrieren, auch die Mittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen und damit ohne Vorteil für die Patienten in den Arztpraxen zu propagieren – der ökonomische Anreiz hierfür würde bei einem Preis auf dem Niveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutlich geringer sein. So bleibt es beim Mischpreis, der die notwendige Differenzierung bezüglich der Unterschiede im Zusatznutzen nivelliert. Gut für die Pharmaindustrie und auch die verordnenden Ärztinnen und Ärzte, nicht aber für die Patienten oder die Krankenkassen. Die Chance für mehr Transparenz und den schon am Preis erkennbaren

Unterschied zwischen Indikationen mit und ohne Zusatznutzen wurde daher leider nicht genutzt.

Quellen

IMS Health – Institut für medizinische Statistik (Hrsg.) (2017). Der pharmazeutische Markt in Deutschland. Stand der Information: Dezember 2017, Frankfurt a.M.: Im Eigenverlag.

Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017). AMNOG: Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Dtsch Arztebl 2017; 114(45): A 2086-2.

Kaesbach W (2018). Subgruppenbewertungen und Mischpreise: Im AMNOG-Prozess vorgesehen? Arztinformation via Software. Orientierung oder Steuerung? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. 7: 24-33

LSG – Landessozialgericht Berlin-Brandenburg (2017). Albiglutid. Urteil AZ.: LSG Berlin-Brandenburg, 28.6.2017 - L9 KR 213/16 KL

Mullard A (2018). 2017 FDA drug approvals. Nature Reviews Drug Discovery. 17(2): 150.

2 Ziele und Methodik

2.1 Zielsetzung

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

Im diesjährigen Innovationsreport stehen schwerpunktmäßig die neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 im Fokus. Zur Bewertung werden auch Studien berücksichtigt, deren Ergebnisse erst nach der Markteinführung der jeweiligen Wirkstoffe publiziert worden sind. Ebenso finden neue Erkenntnisse zu Sicherheitsrisiken Beachtung, die zum Zeitpunkt der Zulassung und zum Zeitpunkt der AMNOG-Nutzenbewertung noch nicht bekannt waren. Unsere Bewertungen werden durch Analysen der Routinedaten der TK aus den Jahren 2015 und 2016 ergänzt, um Einsichten in das Versorgungsgeschehen zu gewinnen. Im Rückblick auf die im Innovationsreport 2017 behandelten Arzneimittel (neue Wirkstoffe des Jahres 2014) wird auch gezeigt, wie diese sich im Markt weiterentwickelt haben und ob neue Risiken aufgetreten sind, die die Therapiesicherheit gefährden.

Ein von Professor Dr. Gerd Glaeske und Professor Dr. Peter Berlit verfasstes Sonderkapitel (Kapitel 6) behandelt das Thema Alzheimerdemenz. Dabei geht es neben den epidemiologischen Zusammenhängen in Gesellschaften längeren Lebens auch um Risiken in der Arzneimitteltherapie, die eine Demenz vom Alzheimertyp auslösen oder verstärken können, und um Behandlungskonzepte jetzt und in der Zukunft.

2.2 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen bewertet, die im Jahr 2015 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden (Tabelle 3.1). Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Von den 37 neuen Arzneimitteln des Jahres 2015 wurden fünf Präparate nicht in unsere Bewertung miteinbezogen: Cangrelor (Kengrexal®), Ceftolozan (mit Tazobactam in Zerbaxa®), Tedizolid (Sivextro®) und Hornhautepithelzellen (Holoclar®) sind nur von krankenhausversorgenden Apotheken direkt vom Hersteller zu beziehen und wurden keiner frühen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Gaxilose (LacTest®) wurde zum

01.03.2016 vom pU aufgrund gescheiterter bzw. nicht eingeleiteter Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband vom Markt genommen (*opt-out*).

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

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

Die Bewertung neuer Arzneimittel wird durch Sekundärliteratur unter dem Aspekt "Wie bewerten andere" ergänzt. Dazu gehören die Bewertungen des Innovationsgrades A bis D nach der Methode von Fricke und Kollegen, die Bewertungen des arzneitelegramms (a-t) und seiner Datenbank (atd), des Arzneimittelbriefes (AMB) sowie die sieben Bewertungsstufen von Prescrire International zwischen „BRAVO“ und „not acceptable“. Die Methode von Fricke et al. basiert auf pharmakologischen Kriterien und beurteilt primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe. Das Hauptgewicht der Bewertung liegt dabei auf dem angestrebten therapeutischen Effekt: „Führt ein neuartiger Wirkungsmechanismus (A) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigenschaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (z.B. neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C)“ (Fricke, 2016).

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

Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsge-

meinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Wurde zu den entsprechenden Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie gefunden, erfolgte eine Recherche nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen.

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

Verfügbare Therapien

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

(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 Studien-

ergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.

- **Grün:** Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der jeweiligen Erkrankung bezüglich klinisch relevanter Endpunkte eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere, aber patientenrelevante Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Ebenfalls wurde mit „grün“ bewertet, wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien, z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen, reduziert ist.

Kosten

- **Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. als die zweckmäßige Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen konnte nicht quantifiziert werden. 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 bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. 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 bzw. als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher auf-

grund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

- **Weiß:** Ein aktueller Kostenvergleich mit Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, ist entweder aufgrund einer fehlenden Markteinführung bzw. einer Marktrücknahme des neuen Arzneimittels oder aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen medikamentösen Vergleichstherapie nicht möglich.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ aufweist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-)Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z.B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses am 01.04.2018. Der (Zusatz-)Nutzen wird auf Basis der aktuellen Literatur zum Redaktionsschluss bestimmt, ebenso werden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 01.04.2018) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen der klinischen Studien möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden gemäß § 3 Abs. 6, 7 und 8 der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-Verordnung) wie folgt definiert und so auch in den Bewertungen dieses Reports behandelt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2012):

- **Unerwünschtes Ereignis** (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit diesem Präparat steht.
- **Nebenwirkung** ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- **Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung,

das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden für die Packungsgröße berechnet, deren Verordnung für die angegebene Behandlungsdauer am preisgünstigsten war. Die Berechnung erfolgte auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise zum Preisstand 01.04.2018 (Lauer-Taxe). Reimporte sowie mögliche Rabatte (durch pU und Apotheke) wurden nicht berücksichtigt, so dass die Preise nur als Richtwert betrachtet werden können. Sofern das jeweilige Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete in unterschiedlicher Dosierung zugelassen ist, wurden die Therapiekosten separat für jedes Indikationsgebiet berechnet. Die Dosierungen wurden den Fachinformationen der pU entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation), wurden die definierten Tagesdosen zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen in den Berechnungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Bezog sich die Wirkstoffmenge auf das Körpergewicht (KG) oder die Körperoberfläche (KOF), wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt und als Standard 76,3 kg Körpergewicht bzw. 1,9 m² als durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) angenommen (Statistisches Bundesamt, 2013). Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl in die Berechnungen einbezogen, gleiches gilt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen.

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

2.3 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden Arzneimitteldaten aus der ambulanten Versorgung von 9,3 Mio. Versicherten (im Jahr 2015) und 9,7 Mio. Versicherten (im Jahr 2016) der TK aus den o.g. Jahren genutzt. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selek-

tiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergeleitet. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglicht, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden kann. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, bei denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report 2016 genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Bei den Verordnungsanalysen wurden neben Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen (z.B. bei den onkologischen monoklonalen Antikörpern) berücksichtigt. Hier flossen die Abrechnungsdaten ein, die auf dem Rezept vermerkt waren (Brutto-Apothekenabgabepreis).

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

Seit dem Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) zum 01.01.2004 sind die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V zur Weitergabe ambulanter Daten an die GKV verpflichtet. So muss für jeden Patienten der Behandlungsanlass, das Datum der Leistungserbringung und die Art der Leistungserbringung genannt werden, wenn die Leistungen abgerechnet werden sollen. Die von der WHO entwickelte internationale Klassifikation der Krankheiten *International Classification of Diseases* (ICD) stellt die Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Diagnoseverschlüsselung im ambulanten und stationären Sektor dar. In Deutschland wird die Diagnose als Behandlungsanlass nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten in der deutschen Fassung (ICD-GM; *german modification*) verschlüsselt und übermittelt. Eine Hierarchisierung nach Haupt- und Nebendiagnosen je Behandlungsfall ist derzeit nicht möglich, weswegen ein einzelner Arztbesuch, eine Arzneimittelverordnung bzw. eine therapeutische Maßnahme nicht eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden kann. Werden Diagnosen in

mehreren Quartalen bzw. von unterschiedlichen Ärzten wiederholt, kann dies als Maßnahme betrachtet werden, möglichst nur tatsächlich Erkrankte auszuwählen (Windt, 2010).

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

Zusätzliche Überwachung ▼

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

Bis auf den Wirkstoff Ivermectin im Lokaldermatikum Soolantra® finden sich alle von uns bewerteten neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 auf der Europäischen Liste der unter zusätzlicher Überwachung stehenden Arzneimittel (EMA, 2018).

Blaue Hand

Das Logo der „Blauen Hand“, das dem Logo der „Roten Hand“ für sicherheitsrelevante Informationen zu Arzneimitteln nachempfunden ist, kennzeichnet seit Dezember 2016 behördlich angeordnetes und genehmigtes Schulungsmaterial. Mit solchem Schulungsmaterial werden Arzneimittel versehen, bei denen die Informationen in der Packungsbeilage allein als nicht ausreichend erachtet werden, um das Risiko bei der Anwendung zu minimieren. Das BfArM oder das PEI können den pU mit der Erstellung dieser ergänzenden Schulungsmaterialien für Ärzte, Apothe-

ker und Patienten (z.B. Patientenpass zur Verlaufskontrolle, Patientenbroschüre) beauftragen mit dem Ziel, die Arzneimittelsicherheit bei der bestimmungsgemäßen Anwendung der betreffenden Medikamente zu verbessern. Die Kennzeichnung mit dem Symbol der „Blauen Hand“ soll gewährleisten, dass die entsprechenden Zusatzinformationen nicht mit Werbung verwechselt werden und die Adressaten verlässlich erreichen. Das beauftragte Schulungsmaterial kann auch auf den Internetseiten von BfArM und PEI eingesehen werden (BfArM, 2018).

Für die Wirkstoffe des Jahres 2015 Asfotase alfa, Edoxaban, Eliglustat, Idebenon, Nivolumab, Panobinostat, Pembrolizumab und Sebelipase alfa ist derartiges Schulungsmaterial verfügbar.

Tabelle 2.1: Im Report bewertete neue Wirkstoffe des Jahres 2015 und die entsprechenden ATC-Codes

Wirkstoff	Besonderheiten	ATC-Code
Alirocumab	▼ Weitgehender Verordnungsausschluss	C10AX14
Apremilast	▼ Rote-Hand-Brief (RHB)	L04AA32
Asfotase alfa	▼ O, E Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dezember 2018	A16AB13
Blinatumomab	▼ O, C RHB, G-BA-Beschluss befristet bis Juni 2018	L01XC19
Carfilzomib	▼ O _{ex} Erneute NBW nach Überschreitung 50 Mio. €-Grenze	L01XX45
Ceritinib	▼ C Neues Anwendungsgebiet	L01XE28
Cobimetinib	▼ RHB	L01XE38
Dasabuvir	▼ RHB, Außer Handel	J05AX16
Dulaglutid	▼	A10BJ05
Edoxaban	▼ Blaue Hand	B01AF03
Eliglustat	▼ O Blaue Hand, Patientenregister	A16AX10
Evolocumab	▼ Verordnungseinschränkung AM-RL Anlage III	C10AX13
Idebenon	▼ O, E Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis September 2020	S01XA43

Wirkstoff	Besonderheiten		ATC-Code
Isavuconazol	▼	O	J02AC05
Ivermectin			D11AX22
Lenvatinib	▼	1x O 2 FAM	L01XE29
Lumacaftor/ Ivacaftor	▼	O _{ex} Verzicht auf <i>Orphan</i> -Status Dezember 2015, Zulassungserweiterung für Kinder ab 6 Jahren beantragt	R07AX30
Naloxegol	▼	Keine frühe Nutzenbewertung	A06AH03
Netupitant/ Palonosetron	▼		A04AA55
Nintedanib	▼	1x O 2 FAM	L01XE31
Nivolumab	▼	Blaue Hand, 5 neue Anwendungsgebiete bis April 2018	L01XC17
Nonacog gamma	▼	keine frühe Nutzenbewertung	B02BD29
Olaparib	▼	O _{ex} RHB, <i>Orphan</i> -Status März 2018 erloschen	L01XX46
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	▼	Außer Handel, RHB	J05AX67
Panobinostat	▼	O Blaue Hand	L01XX42
Pembrolizumab	▼	Blaue Hand, 4 neue Anwendungsgebiete bis April 2018	L01XC18
Ramucirumab	▼	O _{ex} <i>Orphan</i> -Widerruf Oktober 2015	L01XC21
Safinamid	▼	Festbetrag	N04BD03
Sebelipase alfa	▼	O Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dezember 2018	A16AB14
Secukinumab	▼	2 neue Anwendungsgebiete bis April 2018	L04AC10
Trametinib	▼	neues Anwendungsgebiet	L01XE25
Vortioxetin	▼	Marktrücknahme in D August 2016	N06AX26

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

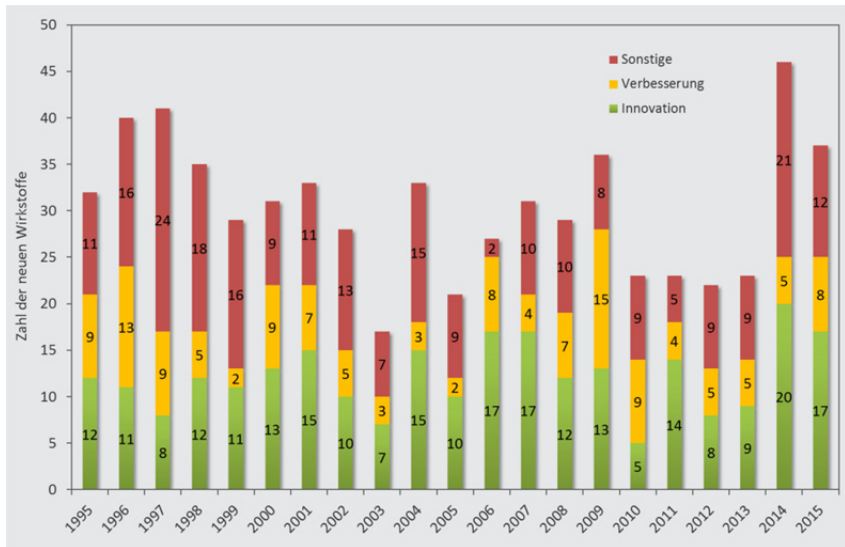
Quellen

- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2016). „Blaue Hand“: Neues Logo kennzeichnet Schulungsmaterial. Pressemitteilung Nummer 12/16. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/pm12-2016.html>, letzter Zugriff: 05.07.2018.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2018). Schulungsmaterial (Educational Material). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/_node_Wirkstoff.html, letzter Zugriff: 24.05.2018.
- BMJV – Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2012). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP266 Verordnung – GCP-V). GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist. <http://www.gesetze-im-internet.de/gcpv/BJNR208100004.html>, letzter Zugriff: 18.01.2016.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Medicines under additional monitoring – List of medicines under additional monitoring. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852, letzter Zugriff: 24.05.2018.
- Fricke U (2016). Pharmakologische Bewertung neuer Arzneimittel 2015. http://www.kwvl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/pharm_bewert_am_2015_invo.pdf, letzter Zugriff: 23.08.2018.
- Fricke U, Günther J (2001). Methodik der ATC- Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt (Hrsg. GKV-Arzneimittelindex). Bonn: WiDO.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- Fricke U, Judith G, Nierpraschk-von Dollen K, Zawinell A (2016). Anatomisch-therapeutisch- chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (Hrsg. GKV-Arzneimittelindex). Berlin: WiDO.
- 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.
- Statistisches Bundesamt (2017). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, letzter Zugriff: 23.08.2018.
- WHO – World Health Organization (2004). Guidelines for ATC classification and DDD assignment – World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New York: WHO.
- Windt R (2010). Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthmapatienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation. Saarbrücken: Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften.

3 Neue Arzneimittel des Jahres 2015 – Übersicht

In Deutschland kamen im Jahr 2015 37 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen auf den Markt. Dies waren 19,5 % weniger als die 46 neuen Wirkstoffe im Jahr zuvor (Abb. 3.1). 13 der neuen Arzneimittel wurden als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen, wobei für Carfilizomib (Kyprolis®), die Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi®), Olaparib (Lynparza®) und Ramucirumab (Cyramza®) dieser Status als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden bereits aufgehoben wurde.

Abbildung 3.1: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach Innovationsgrad im Zeitraum 1995 – 2015



Eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2016

Zieht man die Bewertungen des Arzneiverordnungs-Reports 2016 zu Rate, wurde der Innovationsgrad der neuen Arzneimittel, basierend auf der Klassifikation nach Fricke et al. (Schwabe & Paffrath, 2016), insgesamt siebzehnmal mit „A“ für innovative Substanzen (Abb. 3.1) beurteilt. Davon waren zwölf Wirkstoffe, und damit zwei weniger als im Vorjahr („A“, ohne Doppelbewertung), als innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz bewertet (A): Asfotase alfa zur Langzeit-Enzyersatztherapie (EET) bei Hypophosphatasie; Sebelipase alfa bei Mangel an saurer Lipase als EET; Nivolumab bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (*Non-Small-Cell Lung Carcinoma*, NSCLC), Nierenzellkrebs (*Renal Cell Carcinoma*, RCC), klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL), Plattenepithelkarzinom des Kopf-

Hals-Bereiches (SCCHN) und Urothelkarzinom; Pembrolizumab zur Anwendung bei NSCLC, cHL, Urothelkarzinom und Melanom; Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL); Ramucirumab bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, NSCLC und metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC); Trametinib bei NSCLC und Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; Nintedanib im Anwendungsgebiet idiopathische Lungenfibrose (IPF); Cobimetinib bei metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation; Panobinostat bei multiplem Myelom nach Vortherapie; Olaparib zur Anwendung bei Ovarial-, Eileiter- bzw. Peritonealkarzinom und Idebenon bei Leberscher hereditärer Optikusneuropathie. Ohne Überlegenheit gegenüber bekannten therapeutischen Alternativen (A/C) waren drei neue Wirkstoffe: Alirocumab und Evolocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bzw. homozygoter Hypercholesterinämie sowie Apremilast bei Psoriasis bzw. Psoriasis-Arthritis. Keiner der neuen Wirkstoffe wies im Jahr 2015 einen unklaren therapeutischen Stellenwert (A/D) auf. Eine Verbesserung pharmakodynamischer bzw. pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien stellen Fricke, Hein und Schwabe mittels Einstufung in Kategorie B für nachfolgende Wirkstoffe fest (B): Naloxegol zur Behandlung der opioidinduzierten Obstipation; Dasabuvir zur Therapie chronischer Hepatitis-C-Virusinfektionen; Nintedanib zur Anwendung bei metastasiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie; Carfilzomib bei multiplem Myelom nach Vortherapie; Secukinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis (PsA) oder ankylosierender Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) sowie die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor bei Mukoviszidose mit homozygoter F508del CFTR-Mutation.

Als „Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten“, d.h. mit Kategorie C, stuften Fricke, Hein und Schwabe folgende Präparate ein: Die Wirkstoffkombination aus Netupitant/Palonosetron zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei stark- (Cisplatin) oder mäßigemetogener Chemotherapie; Dulaglutid als Mono- oder Kombinationstherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ 2); Eliglustat zur Behandlung von Morbus Gaucher Typ 1 bei Patienten mit CYP2D6 Metabolisierer-Status *Poor*, *Intermediate* oder *Extensive*; Edoxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF), Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE; Nonacog gamma bei Hämophilie B; Ivermectin zur lokalen Anwendung bei papulopustulöser Rosazea; Isavuconazol zur Therapie von invasiver Aspergillose sowie Mukormykose; die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zur Therapie chronischer Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV); Ceritinib bei ALK (+)-NSCLC als *Firstline*-Therapie sowie nach Vortherapie mit Crizotinib; Lenvatinib bei metastasiertem Schilddrüsenkarzi-

nom; Safinamid bei Morbus Parkinson als Zusatztherapie zu L-Dopa sowie Vortioxetin bei schwerer Depression.

In Tabelle 3.1 finden sich die Wirkstoffe des Innovationsreports 2018 mit den weiteren Bewertungen nach dem Schema von Fricke et al. Hier sind auch die Bewertungen anderer Standardwerke aufgeführt.

Die Pharmazeutische Zeitung (PZ) beurteilte die 32 Wirkstoffe bzw. -kombinationen des aktuellen Innovationsreportes ebenfalls. Als Sprunginnovation gelten vorläufig zehn Wirkstoffe des Jahrgangs 2015 (Asfotase alfa, Sebelipase alfa, Alirocumab, Evolocumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Blinatumomab, Panobinostat, Olaparib sowie Idebenon). 15 der Arzneistoffe bzw. -kombinationen wurden als Schritttinnovation identifiziert (Naloxegol, Eliglustat, Dasabuvir, die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Ramucirumab, Ceritinib, Nintedanib, Cobimetinib, Carfilzomib, Apremilast, Secukinumab, Safinamid, Trametinib, Vortioxetin sowie die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor), das sind fast 50 %. Zum Analogpräparat wurden seitens der PZ sechs Wirkstoffe bzw. Kombinationen erklärt (Netupitant/Palonosetron, Dulaglutid, Edoxaban, Nonacog gamma, Isavuconazol und Lenvatinib).

Das arznei-telegramm (a-t) bzw. die Arzneimitteldatenbank (atd) vom gleichen Herausgeber bewertet allein anhand der Nutzen-Schaden-Relation und dem daraus folgenden therapeutischen Stellenwert zwölf Arzneistoffe des Jahrgangs 2015. Das Prädikat „Mittel der Wahl“ wird allein Asfotase alfa zugesprochen. „Mittel der Reserve“ sind Dasabuvir, Ivermectin sowie die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. Als „Variante ohne besonderen Stellenwert“ gelten Alirocumab, Apremilast, Naloxegol, Safinamid sowie Vortioxetin, als „umstrittenes Therapieprinzip“ Evolocumab, Dulaglutid und Edoxaban.

Die Bewertungen der Zeitschrift „Der Arzneimittelbrief – Unabhängige Arzneimittelinformationen“ (AMB) erfolgt individuell statt in Kategorien, die kurzgefasste Beurteilung wird in Tabelle 3.1 sowie in den einzelnen Wirkstoffportraits wiedergegeben.

Erklärung zu Tabelle 3.1 auf den folgenden Seiten

AMB=Der Arzneimittelbrief, A=Anhaltspunkt für Zusatznutzen ..., a-t=arznei-telegramm, atd=Arzneimitteldatenbank, C=bedingte Zulassung, CA=Carcinom, E=Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, ex: aufgehobener *Orphan*-Status, GT=Genotyp, H=Hinweis auf Zusatznutzen ..., O=*Orphan*-Arzneimittel, PZ=Pharmazeutische Zeitung, (X/Y)=(Subgruppen mit entsprechender Bewertung/gesamte Anzahl der bewerteten Subgruppen), ZN= Zusatznutzen, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

- 1) Plaque-Psoriasis
- 2) Psoriasis-Arthritis
- 3) Langzeit-Enzym-Ersatztherapie
- 4) Akute lymphatische Leukämie
- 5) Anaplastische Lymphomkinase
- 6) Non-Small-Cell-Lung Carcinoma – Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- 7) Tumor mit Genommutation des Proto-Onkogens BRAF-V600
- 8) Interferon
- 9) Tiefe Venenthrombose
- 10) Lebersche hereditäre Optikus-Neuropathie
- 11) Differentiated Thyroid Cancer – Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
- 12) Renal Cell Carcinoma – Nierenzellkrebs
- 13) Classic Hodgkin Lymphoma – Klassisches Hodgkin-Lymphom
- 14) Squamous Cell Cancer of the Head and Neck – Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs
- 15) Urothelial Carcinoma – Urothelkarzinom
- 16) PD-1 Programmed Death Ligand 1
- 17) Gastro-Esophageal Junction – Gastro-ösophagealer Übergang
- 18) Metastasiertes Kolorektalkarzinom
- 19) Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Tabelle 3.1: Neue im Innovationsreport 2018 betrachtete Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen des Jahres 2015 und deren Bewertungen in Standardwerken

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-t/ atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Alirocumab	Fettstoffwechselstörungen	ZN nicht belegt (3/3)	A/C	Variante ohne bes. Stellenw.	Risiko-Nutzen-Relation derzeit unklar; Kosten-effizienz nicht gegeben	Sprung-innovation
Apremilast	Psoriasis	ZN nicht belegt (2/2)	A/C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt-innovation
Astotase alfa (O, E)	Hypophosphatasie	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	A	Mittel der Wahl	keine	Sprung-innovation
Blinatumomab (O, C)	Philadelphia-Chromosom-negative, rezidierte oder refraktäre B-Vorläufer ALL ⁴	ZN beträchtlich (1/1)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Carfilzomib (O_{ex})	Multiples Myelom	beträchtlicher ZN ^A (2/2)	B	keine	keine	Schritt-innovation
Ceritinib (C)	ALK ⁵ -(-), NSCLC ⁶ nach Crizotinib oder in Erstlinientherapie	Nach Crizotinib: beträchtlicher ZN ^A (1/3) und ZN nicht belegt (1/3), Erstlinientherapie vs. Crizotinib: ZN nicht belegt (1/3)	C	keine	keine	Schritt-innovation
Cobimetinib	BRAF-V600 (+) ⁷ -Malignes Melanom + Vemurafenib	beträchtlicher ZN ^H (1/1)	A	keine	keine	Schritt-innovation
Dasabuvir	Chronische Hepatitis C (chHCV-Infektion)	beträchtlicher ZN ^H (1/5); beträchtlicher ZN ^A (1/5); geringer ZN ^A (3/5) geringer ZN ^A (1/5)	B	Ehemaliges Mittel der Reserve	IFN ⁸ -freies Therapieregime >95% Ansprech-rate b. GT 1a, b	Schritt-innovation
Dulaglutid	Diabetes mellitus Typ 2	bei komb. Einsatz mit kurzwirkendem Insulin ± Metformin	C	umstrittenes Therapieprinzip	keine	Analogpräparat
Edoxaban	Schlaganfallprophylaxe Behandlung und Prophylaxe von VTE ⁹	Schlaganfallproph.: geringer ZN ^H (1/2); VTE: ZN nicht belegt	C	umstrittenes Therapieprinzip	weiterer direkter Faktor Xa-Antagonist	Analogpräparat
Eliglustat (O)	Morbus Gaucher Typ 1	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	C	keine	keine	Schritt-innovation
Evolocumab	Fettstoffwechselstörungen	ZN nicht belegt (6/6)	A/C	umstrittenes Therapieprinzip	Kosten-Effizienz nicht gegeben	Sprung-innovation
Idebenon (O, E)	LHON ¹⁰	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Isavuconazol (O)	Invasive Aspergillose Mukormykose	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	C	keine	keine	Analogpräparat
Ivermectin	Rosazea	ZN nicht belegt (1/1)	C	Mittel der Reserve	keine	keine
Lenvatinib	Schilddrüsen-CA (DTC) ¹¹ (O) Nierenzell-CA (RCC) ¹² (1/2)	DTC: ZN nicht quantifizierbar (1/2), RCC: geringer ZN ^A (1/2)	C	keine	keine	Analogpräparat

Wirkstoff	Indikation	G-BA Nutzenbewertung	Fricke et al.	a-/ atd	AMB- Bewertung	PZ- Bewertung
Lumacaftor/ Ivacaftor (O_{ex})	Zystische Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen	ab 12 Jahren: beträchtlicher ZN ^H (1/2), ab 6 Jahren: nicht quantifizierbarer ZN ^A (1/2)	B	keine	keine	Schritt-innovation
Naloxegol	Opioid-induzierte Obstipation	Keine Bewertung	B	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt-innovation
Netupitant/ Palonosetron	Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie	ZN nicht belegt (2/2)	C	keine	keine	Analog-präparat
Nintedanib	idiopathische Lungenfibrose (IPF) (O)	IPF: geringer ZN (1/2)	A	keine	keine	keine
	NSCLC ⁶ (Adeno-CA)	geringer ZN ^H (1/2)	B	keine	keine	Schritt-innovation
Nivolumab	Melanom, NSCLC ⁶ , cHL ¹³ , RCC ¹² , SCCHN ¹⁴ , UC ¹⁵	beträchtlicher ZN ^A (1/16), beträchtlicher ZN ^H (4/16), ZN nicht belegt (11/16)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Nonacog gamma	Hämophilie B	keine frühe Nutzenbewertung	C	keine	keine	Analog-präparat
Olaparib (O_{ex})	Ovarial- und Eileiter-CA, Peritoneal-CA	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Chronische Hepatitis C	beträchtlicher ZN ^H (1/7), beträchtlicher ZN ^A (1/7), geringer ZN ^A (4/7), ZN nicht belegt (1/7)	C	Ehemaliges Mittel der Reserve	sehr hohe Ansprechraten mit oraler Therapie für cHCV-Infektion GT 4	Schritt-innovation
Panobinostat (O)	Multiples Myelom	ZN nicht quantifizierbar (1/1)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Pembrolizumab	Fortgeschrittenes Melanom BRAF-V600 ⁷ mutiert bzw. Wildtyp, NSCLC6 mit PD-1 ¹⁶ -Expression in 2nd- bzw. 1st-Line-Therapie, cHL ¹³ , UC ¹⁵	beträchtlicher ZN ^A (1/9), beträchtlicher ZN ^H (4/9), ZN nicht belegt (4/9)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Ramucirumab (O_{ex})	Adeno-CA Magen bzw. GEJ ¹⁷ , mKRK ¹⁸ , NSCLC ⁶	geringer ZN ^A (1/4), ZN nicht belegt (3/4)	A	keine	keine	Schritt-innovation
Safinamid	Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom	ZN nicht belegt	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt-innovation
Sebelipase alfa (O)	Mangel an lysosomaler saurer Lipase	ZN nicht quantifizierbar (2/2)	A	keine	keine	Sprung-innovation
Secukinumab	PIP ¹ , PsA ² , AS ¹⁹	beträchtlicher ZN ^H (2/5), geringer ZN ^H (1/5), ZN nicht belegt (2/5)	B	keine	keine	Schritt-innovation
Trametinib	BRAF-V600(+) ⁷ -Melanom, BRAF-V600(+) ⁷ -NSCLC ⁶	beträchtlicher ZN ^H (1/5), ZN nicht belegt (4/5)	A	keine	keine	Schritt-innovation
Vortioxetin	Major Depression	ZN nicht belegt (3/3)	C	Variante ohne bes. Stellenw.	keine	Schritt-innovation

Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 lag in der untersuchten Population der TK-Versicherten im Jahr 2016 bei 145 Mio. €. Im Vergleich zu den im Innovationsreport untersuchten neuen Arzneimitteln des Jahres 2014 (242 Mio. € Ausgaben im Jahr 2015) lagen die Ausgaben der TK für die neuen Arzneimittel des Jahres 2015 im Jahr nach der Markteinführung um 40 % niedriger. Die Menge der verordneten Packungen lag mit 138,1 Tausend rund 1,4-mal so hoch wie im Vorjahr (n=98,3 Tsd. für das Jahr 2015). Ergab sich damals ein durchschnittlicher Preis pro Packung von 2.458 €, so waren es nunmehr 1.048 €. Das umsatzstärkste Arzneimittel unter den Arzneimittelneuheiten des Jahres 2015 war im Jahr 2016 Nivolumab (Tabelle 3.2), das als Immunonkologikum (Checkpointinhibitor) bei verschiedenen Krebsarten eingesetzt wird und 986 TK-Versicherten verordnet wurde (Tabelle 3.4). Secukinumab und die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir folgen auf den Rängen 2 und 3 der umsatzstärksten neuen Arzneimittel (Tabelle 3.2).

Das im Jahr 2016 am häufigsten zu Lasten der TK verschriebene Arzneimittel der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 war mit 30,7 Tsd. verordneten Packungen Ivermectin. Auf Platz 2 folgt mit 23,1 Tsd. verschriebenen Packungen Dulaglutid (GLP-1-Agonist) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Platz 3 belegt Nivolumab (Tabelle 3.3).

Insgesamt erhielten 44.315 TK-Versicherte im Jahr 2016 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres eingeführt worden war (Tabelle 3.4). Diese Anzahl stieg im Vergleich zum Vorjahr um rund 53 %: 2015 bekamen lediglich 29.055 TK-Versicherte ein im Vorjahr neu zugelassenes Arzneimittel verordnet.

Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei den Neueinführungen wie auch schon in den Vorjahren regionale Differenzen. Die dargestellten Zahlen in Abb. 3.2 geben die Verordnungsanteile der TK-Versicherten (je Tausend Versicherte) im Vergleich zu allen TK-Versicherten des jeweiligen Bundeslandes wieder. Die höchsten Anteile fanden sich in Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Mecklenburg-Vorpommern und dem Saarland (zwischen 6,07 und 7,19 Promille), während Bremen (3,45 Promille) und Baden-Württemberg (3,77 Promille) die niedrigsten Verordnungsprävalenzen aufwiesen. Im Vorjahr zeigte sich ein anderes Bild: In NRW, in Hamburg, im Saarland sowie in Schleswig-Holstein waren die Verordnungsprävalenzen besonders hoch (5,67; 4,92; 4,39 bzw. 3,98 Promille), während die niedrigsten Werte in Bayern und Baden-Württemberg (2,19 und 2,83 Promille) zu verzeichnen waren. Zu den Unterschieden tragen u.a. die Arzneimittel-Indikationen und das typische Erkrankungsalter bei, bezogen auf die regionale Altersstruktur.

Bei acht Wirkstoffen lag die Verordnungsprävalenz bei über zehn je 100.000 TK-Versicherten, d.h. bei Ivermectin (206,8), Edoxaban (76,6), Dulaglutid (64,3), Vorti-

oxetin (32,3), Secukinumab (14,0), der Kombination von Netupitant und Palonosetron (11,4), Safinamid (10,4) und Nivolumab (10,2). Im Mittel waren TK-Versicherte mit der Verordnung eines neuen Arzneimittels 58,1 Jahre alt (Vorjahresinnovationen: 52,0 Jahre), 51,6 % entfielen auf Frauen, 48,4 % auf Männer (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.2: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 – nach Bruttoumsatz im Jahr 2016 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]
1	Nivolumab (Opdivo®)	25.650,8	+483 %	18,3	3.889,5	2,9
2	Secukinumab (Cosentyx®)	22.061,7	+498 %	4,9	156.355,6	35,2
3	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	12.758,9	-39 %	0,8	93.705,0	5,8
4	Pembrolizumab (Keytruda®)	11.533,6	+382 %	5,3	4.579,5	2,1
5	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	8.846,6	+>999 %	0,7	49.668,3	3,6
6	Carfilzomib (Kymprolis®)	6.994,9	+>999 %	4,8	2.581,5	1,6
7	Ramucirumab (Cyramza®)	5.959,6	+77 %	4,0	1.005,2	0,6
8	Apremilast (Otezla®)	5.744,9	+127 %	2,6	41.617,5	19,1
9	Dulaglutid (Trulicity®)	5.682,5	+>999 %	23,1	61.156,8	256,6
10	Trametinib (Mekinist®)	5.618,0	+385 %	0,8	44.725,8	6,4
11	Nintedanib (Vargatef®, Ofev®)	5.141,5	+70 %	1,8	45.378,8	16,4
12	Edoxaban (Lixiana®)	3.845,3	+>999 %	17,4	50.043,6	225,3
13	Olaparib (Lynparza™)	3.677,9	+184 %	0,5	25.414,2	3,4
14	Idebenon (Raxone®)	2.245,7	+712 %	0,3	8.214,0	1,0
15	Cobimetinib (Cotellic®)	2.176,7	+>999 %	0,3	10.604,4	1,5
16	Alirocumab (Praluent®)	1.944,1	+>999 %	1,8	11.876,9	11,3
17	Eliglustat (Cerdelga®)	1.720,5	+22 %	0,0	7.396,7	0,1
18	Vortioxetin (Brintellix®)	1.499,5	+32 %	8,6	9.453,8	55,0
19	Blinatumomab (Blincyto®)	1.392,5	-	0,4	73,9	0,0
20	Panobinostat (Farydak®)	1.365,1	+296 %	0,2	8.049,1	1,1

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Umsatz- änd. zum Vorjahr	Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]
21	Evolocumab (Repatha®)	1.339,4	+723 %	0,9	8.706,6	6,3
22	Dasabuvir (Exviera®)	1.095,9	-38 %	0,7	8.031,6	5,1
23	Safinamid (Xadago®)	1.060,5	+78 %	2,9	8.231,6	23,5
24	Ivermectin (Soolantra ®)	1.019,3	+186 %	30,7	6.072,5	182,5
25	Ceritinib (Zykadia®)	967,2	+182 %	0,1	8.114,7	1,0
26	Lenvatinib (Lenvima®)	869,2	+213 %	0,4	8.071,7	3,3
27	Netupitant/Palonosetron (Akynzeo®)	731,1	+963 %	4,7	5.142,2	33,5
28	Sebelipase alfa (Kanuma®)	692,8	-	0,1	2.007,1	0,2
29	Asfotase alfa (Strensiq®)	525,6	+28 %	0,0	13.331,2	0,2
30	Nonacog gamma (Rixubis®)	394,6	+85 %	0,2	1.962,2	0,7
31	Isavuconazol (Cresemba®)	139,8	-	0,1	762,6	0,7
32	Naloxegol (Moventig®)	136,4	+638 %	0,8	1.615,5	10,1
1-32	Gesamt	144.832,3	+187 %	138,1	707.839,6	916,2

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Tabelle 3.3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2015 – nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2016 (TK und GKV)

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]
1	Ivermectin (Soolantra®)	30,7	+223 %	1.019,3	182,5	6.072,5
2	Dulaglutid (Trulicity®)	23,1	+144 %	5.682,5	256,6	61.156,8
3	Nivolumab (Opdivo®)	18,3	+513 %	25.650,8	2,9	3.889,5
4	Edoxaban (Lixiana®)	17,4	+>999 %	3.845,3	225,3	50.043,6
5	Vortioxetin (Brintellix®)	8,6	-4 %	1.499,5	55,0	9.453,8
6	Pembrolizumab (Keytruda®)	5,3	+396 %	11.533,6	2,1	4.579,5
7	Secukinumab (Cosentyx®)	4,9	+523 %	22.061,7	35,2	156.355,9
8	Carfilzomib (Kyprolis®)	4,8	+>999 %	6.994,9	1,6	2.581,5
9	Netupitant/Palonosetron (Akyneo®)	4,7	+>999 %	731,1	33,5	5.142,2
10	Ramucirumab (Cyramza®)	4,0	+132 %	5.959,6	0,6	1.005,2
11	Safinamid (Xadago®)	2,9	+144 %	1.060,5	23,5	8.231,6
12	Apremilast (Otezla®)	2,6	+105 %	5.744,9	19,1	41.671,5
13	Nintedanib (Vargatef®, Ofev®)	1,8	+100 %	5.141,5	16,4	45.378,8
14	Alirocumab (Praluent®)	1,8	+>999 %	1.944,1	11,3	11.876,9
15	Evolocumab (Repatha®)	0,9	+612 %	1.339,4	6,3	8.706,6
16	Naloxegol (Moventig®)	0,8	+580 %	136,4	10,1	1.615,5
17	Trametinib (Mekinist®)	0,8	+508 %	5.618,0	6,4	44.725,8
18	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir (Viekirax®)	0,8	-36 %	12.758,9	5,8	93.705,0
19	Dasabuvir (Exviera®)	0,7	-35 %	1.095,9	5,1	8.031,6
20	Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi®)	0,7	+>999 %	8.846,6	3,6	49.668,3
21	Olaparib (Lynparza TM)	0,5	+228 %	3.677,9	3,4	25.414,2
22	Blinatumomab (Blincyto®)	0,4	-	1.392,5	0,0	73,9

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			GKV gesamt*	
		Verordnete Packg. 2016 [in Tsd.]	Packg. Änderung zum Vorjahr	Umsatz 2016 [in Tsd. €]	Absatz 2016 [in Tsd.]	Umsatz 2016 [in Tsd. €]
23	Lenvatinib (Lenvima®)	0,4	+253 %	869,2	3,3	8.071,7
24	Cobimetinib (Cotellic®)	0,3	+>999 %	2.176,7	1,5	10.604,4
25	Idebenon (Raxone®)	0,3	+713 %	2.245,7	1,0	8.214,0
26	Nonacog gamma (Rixubis®)	0,2	+216 %	394,6	0,7	1.962,2
27	Panobinostat (Farydak®)	0,2	+311 %	1.365,1	1,1	8.049,1
28	Isavuconazol (Cresemba®)	0,1	-	139,8	0,7	762,6
29	Ceritinib (Zykadia®)	0,1	+205 %	967,2	1,0	8.114,7
30	Sebelipase alfa (Kanuma®)	0,1	-	692,8	0,2	2.007,1
31	Eliglustat (Cerdelga®)	0,0	+59 %	1.720,5	0,1	7.396,7
32	Asfotase alfa (Strensiq®)	0,0	+27 %	525,6	0,2	13.331,2
1-32	Gesamt	138,1	+314 %	144.832,3	916,2	707.839,6

*GKV-Zahlen sind nicht vollständig abbildbar

Abbildung 3.2: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2016) bezogen auf Versicherte der TK

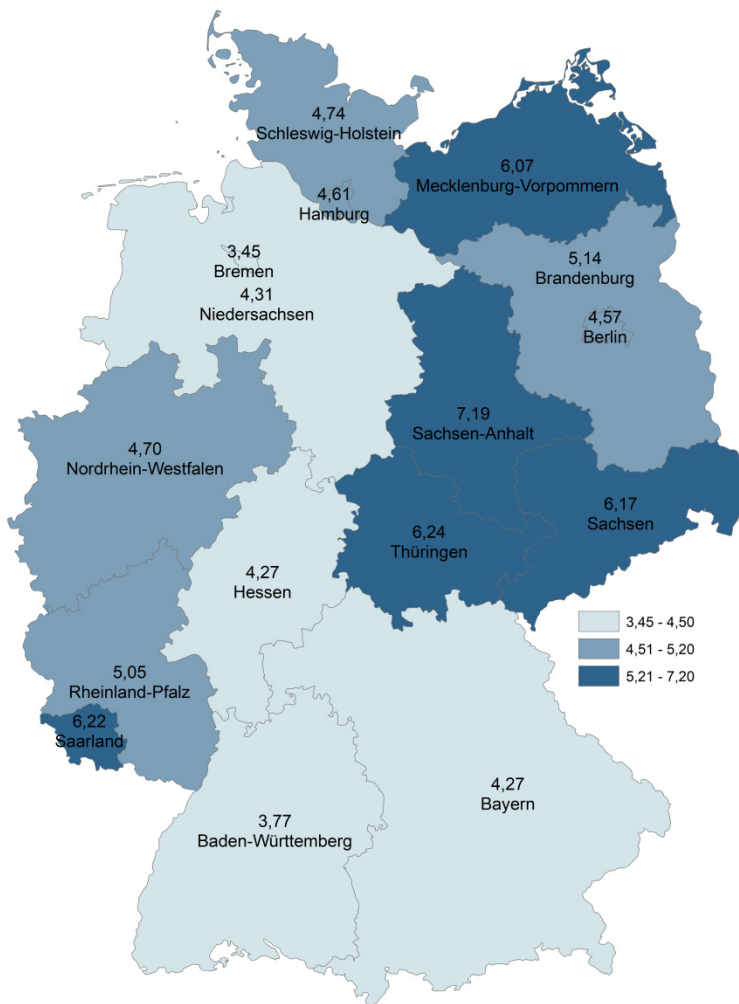


Tabelle 3.4: Anzahl, Alter und Geschlecht der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 (Daten aus 2016)

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Alirocumab	366	3,8	61,6	36,61 %
Apremilast	755	7,8	51,7	46,62 %
Asfotase alfa	2	~ 0,0	5,5	~ 0,00 %
Blinatumomab	16	0,2	41,8	43,75 %
Carfilzomib	216	2,2	66,9	41,67 %
Ceritinib	28	0,3	58,7	50,00 %
Cobimetinib	55	0,6	54,1	45,45 %
Dasabuvir	257	2,7	56,1	39,69 %
Dulaglutid	6.207	64,3	58,3	40,49 %
Edoxaban	7.401	76,6	71,2	39,26 %
Eliglustat	6	0,1	44,3	66,67 %
Evolocumab	265	2,7	62,1	36,23 %
Idebenon	35	0,4	33,1	31,43 %
Isavuconazol	18	0,2	54,6	38,89 %
Ivermectin	19.975	206,8	54,2	61,76 %
Lenvatinib	34	0,4	64,1	41,18 %
Lumacaftor/Ivacaftor	81	0,8	27,8	55,56 %
Naloxegol	367	3,8	63,1	60,22 %
Nintedanib	352	3,6	67,4	30,68 %
Nivolumab	986	10,2	64,2	35,70 %

Wirkstoff	Anzahl Versicherte	Prävalenz je 100.000 Versicherte	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Nonacog gamma	4	~ 0,0	16,0	~ 0,00 %
Olaparib	96	1,0	57,5	100,00 %
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	292	3,0	55,1	38,36 %
Netupitant/Palonosetron	1.099	11,4	56,4	77,07 %
Panobinostat	46	0,5	67,0	41,30 %
Pembrolizumab	233	2,4	64,8	44,64 %
Ramucirumab	272	2,8	63,2	30,88 %
Safinamid	1.000	10,4	71,6	29,40 %
Sebelipase alfa	1	~ 0,0	24,0	~0,00 %
Secukinumab	1.351	14,0	47,9	39,08 %
Trametinib	137	1,4	56,1	41,61 %
Vortioxetin	3.115	32,3	49,1	54,96 %
Gesamt	45.068*	458,9	58,1	51,58 %

*Mehrfachzählung von Versicherten mit Verordnung in 2016 (Einfachzählung: n = 44.315 in 2016)

Quellen

Becker-Brüser W, Buchheister U, Halbekath J et al. (2017). at – arznei-telegramm. atd – Arzneimitteldatenbank. <http://www.arznei-telegramm.de/db/01pin.php3>, letzter Zugriff: 23.08.2018.

Ludwig WD, Schuler J (Hrsg.) (n.d.) AMB – Der Arzneimittelbrief. Unabhängige Arzneimittelinformationen. Berlin: Westkreuz-Verlag.

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2015). Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer.

Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2016). Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (n.d.) Neue Arzneistoffe 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2670&type=0&Jahr=2015>, letzter Zugriff: 23.08.2018.

4 Bewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Alirocumab

Handelsname: Praluent®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fettstoffwechselstörungen	Sanofi-Aventis
ATC-Code: C10AX14	Markteinführung: November 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 5,4 mg P ▼

Bewertung

Alirocumab steht seit November 2015 zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen das Enzym PCSK9, das an LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen bindet und den intrazellulären Abbau der Rezeptoren erhöht. Wird das Enzym gehemmt, steigt die Anzahl der Rezeptoren, wodurch mehr LDL-Cholesterol (LDL-C) gebunden werden kann. In der Folge sinken die Blutspiegel von LDL-C. Nach Evolocumab ist Alirocumab der zweite PCSK9-Inhibitor.

Die europäische Kommission (*European Commission*, EC) hat den Wirkstoff zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) sowie gemischter Dyslipidämie, begleitend zu diätetischen Maßnahmen, entweder zusätzlich zu einem Statin mit oder ohne anderen Lipidsenkern oder in Monotherapie, wenn Statine nicht vertragen werden.

Alirocumab liegt als Injektionslösung in einem Fertigpen vor und wird subkutan injiziert. Die Behandlung beginnt in der Regel mit einer Dosis von 75 mg alle zwei Wochen und kann bis auf 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen gesteigert werden (Fachinformation Praluent®, 2016).

Alirocumab wurde auf der Basis von zehn Hauptstudien mit insgesamt rund 5.000 Patienten zugelassen. Dabei wurde der Wirkstoff teils mit Placebo, teils mit Ezetimib verglichen. In der Mehrzahl der Studien nahmen die Patienten zusätzlich Statine ein. Die meisten der Patienten hatten ein hohes oder sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In drei Studien wurden ausschließlich Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen.

In allen diesen Studien wurde als primärer Endpunkt die Senkung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet. Im Vergleich zu Placebo sank der LDL-C-Spiegel um 39 bis 62 % mehr, im Vergleich zu Ezetimib um 24 bis 36 % mehr. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Bisher liegen keine Ergebnisse zu kardiovaskulären Endpunkten vor (EMA, 2015). Die Daten aus einer entsprechenden Studie werden für 2018 erwartet. Für

Apherese-Patienten liegen bisher nur spärliche und wenig aussagekräftige Daten vor (Moriarty et al., 2016). Studien bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind bisher noch nicht abgeschlossen.

Erste Daten aus einer Langzeitstudie mit kardiovaskulären Endpunkten (ODYSSEE) wurden bei einer Konferenz Mitte März 2018 vorgestellt. Bis zum Redaktionsschluss war die Studie jedoch noch nicht vollständig publiziert.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Juckreiz. Selten sind allergische Reaktionen, die auch schwerwiegend ausfallen können. Während der Behandlung können sich Antikörper entwickeln, allerdings gibt es keine konsistenten Hinweise auf einen Zusammenhang mit einer verringerten Wirksamkeit (EMA, 2015).

Weitere Studien zu Sicherheitsaspekten sind sowohl durch die europäische als auch durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde beauftragt (EMA, 2015; FDA, 2015).

Die frühe Nutzenbewertung wurde für Alirocumab für drei Subgruppen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie durchgeführt: Patienten, für die Statine eine Behandlungsoption darstellen; Patienten, bei denen eine Statintherapie wegen Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt sowie Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Der G-BA stellte für alle Subgruppen **keinen Zusatznutzen** von Alirocumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie fest (G-BA, 2016a). Das IQWiG hatte in seinem Gutachten konstatiert, dass der Hersteller für keine der Fragestellungen relevante Daten zur Verfügung gestellt hatte (IQWiG, 2016a). Diese Einschätzung änderte sich auch nicht durch weitere nachgereichte Daten (IQWiG, 2016b).

Der G-BA hat 2016 einen weitgehenden Verordnungsausschluss für Alirocumab mit wenigen Ausnahmen beschlossen (G-BA, 2016b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter PCSK9-Inhibitor; bisher keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten und Mortalität vollständig publiziert  	 kein Zusatznutzen festgestellt  	 wegen hoher Kosten weitgehender Verordnungsausschluss mit wenigen Ausnahmen  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	Variante ohne besonderen Stellenwert	Risiko-Nutzen-Relation und Kosteneffizienz derzeit unklar	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Alirocumab Monotherapie	75 – 150 mg alle 2 Wochen	26	8.358,87 €
a) Patienten, für die Statine infrage kommen			
+ ein Statin			8.409,97 – 8.461,91 €
+ ein Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien			8.591,70 – 11.679,27 €
zVT			
Lipidsenkende Therapie			51,10 – 3.320,40 €
zu bewertendes Arzneimittel			
b) Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statintoleranz nicht infrage kommt			
Alirocumab Monotherapie	1x 75 – 150 mg alle 2 Wochen	26	8.358,87 €
+ andere lipidsenkende Therapien			8.540,60 – 11.576,23 €
zVT			
Andere Lipidsenker			124,83 – 2.914,26 €
zu bewertendes Arzneimittel			
c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind			
Alirocumab Monotherapie	1x 75 – 150 mg alle 2 Wochen	26	8.358,87 €
+ andere lipidsenkende Therapien (inkl. LDL-Apherese)			31.362,37 – 78.955,83 €
zVT nicht-medikamentös:			
LDL-Apherese			23.003,50 – 67.276,56 €

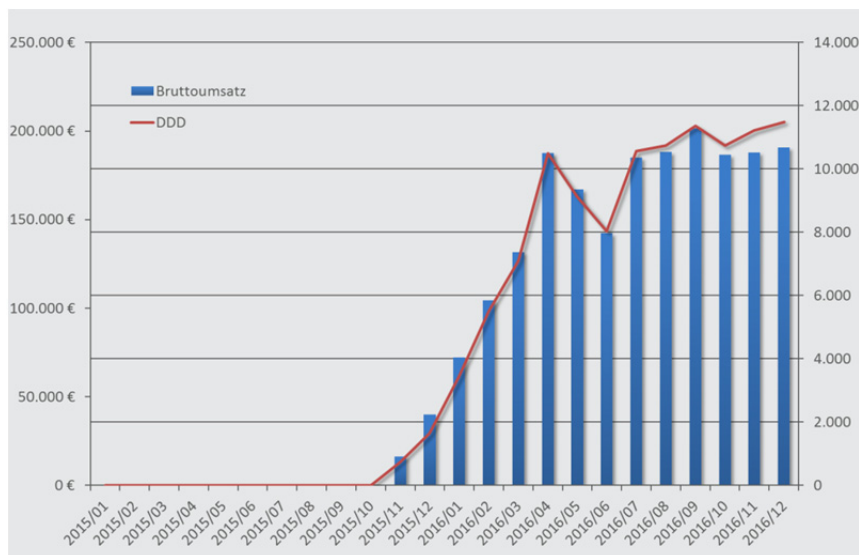
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Der Bruttoumsatz und die DDD entwickelten sich im betrachteten Zeitraum im Wesentlichen parallel. Nach der Markteinführung steigen beide Kurven stark an. Einen deutlichen Einbruch gibt es zeitgleich mit dem Abschluss der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA im Mai 2016. Bereits im Juli 2016 nehmen aber sowohl der Bruttoumsatz als auch die verordneten DDD wieder deutlich zu. Im September 2016 erreicht der Bruttoumsatz den höchsten Stand im betrachteten Zeitraum. Das Ver-

ordnungsvolumen erreicht im Dezember 2016 ein Maximum von 11.499 DDD. Mit rund 150 verordneten Verpackungen wird ein Umsatz von etwa 190.000 € erzielt.

Abbildung 4.1: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Alirocumab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Alirocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird (EMA, 2015).

Der Wirkstoff richtet sich gegen das Enzym PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*). Im Fettstoffwechsel bindet PCSK9 an *Low-Density-Lipoprotein* (LDL)-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen und erhöht den intrazellulären Abbau der Rezeptoren. Wird das Enzym gehemmt, nimmt die Anzahl der Rezeptoren zu. Dadurch sinken die Blutspiegel von LDL-Cholesterol (Praluent, 2016). Nach Evolocumab ist Alirocumab der zweite PCSK9-Inhibitor.

Zulassung und Präparat

Alirocumab ist nur für Erwachsene zugelassen. Die zugelassene Indikation umfasst – jeweils begleitend zu einer Diät – primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familial und nicht familiär) sowie gemischte Dyslipidämie. Der Antikörper kann in Kombination mit einem Statin mit oder ohne andere Lipidsenker eingesetzt wer-

den, wenn mit der maximal verträglichen Statindosis die LDL-Cholesterol-Zielwerte nicht erreicht werden. Ohne Statine kann Alirocumab mit oder ohne andere Lipidsenker bei Patienten verordnet werden, die Statine nicht vertragen oder bei denen Statine kontraindiziert sind. Als neuer Wirkstoff unterliegt Alirocumab zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Bisher gibt es keine Erfahrung mit der Anwendung von Alirocumab bei Schwangeren. Ebenso ist es nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht.

Alirocumab liegt als Injektionslösung in einem Fertigpen vor. Zur Verfügung stehen Fertigarzneimittel mit einer Dosis von 75 mg und 150 mg. Die Dosis liegt zu Beginn der Therapie bei 75 mg alle zwei Wochen. Ist eine stärkere LDL-Cholesterol-Senkung notwendig, können auch 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis legt der behandelnde Arzt individuell fest. Die Maximaldosis liegt bei 150 mg alle zwei Wochen.

Alirocumab wird subkutan in den Oberschenkel, Oberarm oder Bauch injiziert. Nach ausreichender Schulung kann der Patient die Injektion auch selbst vornehmen. Dabei sollte er die Einstichstelle bei jeder Injektion wechseln. Das gilt auch, wenn eine höhere Dosierung als 150 mg notwendig sind und entsprechend bei der Verabreichung mehrere Fertigpens verwendet werden müssen. Jeder Fertigpen ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Wie bei allen Injektionsarzneimitteln sollte der Patient nicht in erkrankte oder verletzte Hautstellen injizieren.

Das Fertigarzneimittel muss im Kühlschrank bei 2 bis 8°C gelagert werden. Es darf allerdings nicht einfrieren. Vor der Anwendung sollte der Patient darauf achten, dass die Injektionslösung Raumtemperatur angenommen hat. Außerhalb des Kühlschranks ist Alirocumab über einen Zeitraum von höchstens 30 Tagen stabil. Die Lagerung empfiehlt sich im Umkarton, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen (Praluent, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den bedeutsamsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind häufig multifaktoriell bedingt. Neben Lebensstilfaktoren spielen auch polygene Veränderungen eine Rolle (Catapano et al., 2016). Die Familiäre Hypercholesterinämie ist eine monogene Störung, die in heterozygoter oder homozygoter Form auftreten kann. Die Prävalenz für die heterozygote Form liegt bei etwa 1:250, für die homozygote Form bei 1:160.000–300.000 (Cuchel et al., 2014).

Die Indikationsstellung für die präventive Therapie erfolgt leitliniengemäß nach Abschätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos. Nach der aktuellen europäischen Leitlinie wird das Risiko für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, chronischer Niereninsuffizienz oder sehr hohen Niveaus von Risikofaktoren (etwa Blutdruck, LDL-Cholesterol) als hoch beziehungsweise sehr hoch eingeschätzt. Bei allen anderen Patienten erfolgt die Risikoabschätzung mit Hilfe eines Bewertungssystems, in das die verschiedenen Risikofaktoren eingehen und das das 10-Jahres-Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis abschätzt (Catapano et al., 2016).

Familiäre Hypercholesterinämie wird in den meisten Fällen durch autosomal-dominant vererbte Veränderungen in den Genen für den LDL-Cholesterol-Rezeptor verursacht. In seltenen Fällen sind Gene für andere Strukturen des Fettstoffwechsels oder andere Erbgänge beteiligt. Durch die genetischen Veränderungen wird der LDL-Rezeptor weniger stark exprimiert, so dass LDL-Partikel schlechter aus der Blutbahn entfernt werden. Familiäre Hypercholesterinämie führt zu vorzeitiger Atherosklerose, kardiovaskulären Erkrankungen in jungen Jahren und unbehandelt auch oft zu Todesfällen. Die heterozygote Form betrifft schätzungsweise etwa einen von 200 bis 300 Menschen, die homozygote Form etwa einen von 300.000 Menschen (Defesche et al., 2017). Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie haben in der Regel höhere LDL-Spiegel und ein höheres kardiovaskuläres Risiko als Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, allerdings gibt es bei den Phänotypen eine erhebliche Variabilität (Cuchel et al., 2014).

Bei familiärer Hypercholesterinämie kommen Medikamente in der Regel erst bei Kindern ab 8 Jahre zum Einsatz, wenn Veränderungen des Lebensstils und der Ernährung keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterins bewirken bzw. bestimmte Risikofaktoren (etwa chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus) vorliegen. In der Regel werden Statine und/oder Ezetimib eingesetzt. Bei extrem erhöhten LDL-Cholesterin-Werten wird eine regelmäßige LDL-Apherese empfohlen (Cuchel et al., 2014; DGKJ, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

In die Zulassungsentscheidung flossen Daten aus zehn Phase-III-Studien mit über 5000 Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie ein. Fünf der Studien (FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM) waren placebo-kontrolliert (Ginsberg et al., 2016; Kastelein et al., 2015; Kereiakes et al., 2015; Robinson et al., 2015), in fünf weiteren (COMBO II, ALTERNATIVE, MONO, OPTIONS I, OPTIONS II) wurde die Wirksamkeit von Alirocumab mit Ezetimib verglichen (Bays et al., 2015; Cannon et al., 2015; Farnier et al., 2016; Moriarty et al.,

2015; Roth et al., 2014). Drei Studien (FH I, FH II, High FH) schlossen nur Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein (Ginsberg et al., 2016; Kastelein et al., 2015). Die meisten der Patienten in den Studien hatte ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und nahmen weitere Lipidsenker, meist Statine ein. In zwei Studien (ALTERNATIVE, MONO) erfolgte keine begleitende Statin-Behandlung (Moriarty et al., 2015; Roth et al., 2014). Die Dosis von Alirocumab lag in den meisten Untersuchungen zu Beginn bei 75 mg alle zwei Wochen und wurde dann individuell auf bis zu 150 mg alle zwei Wochen gesteigert. In zwei der Studien (HIGH FH, LONG TERM,) lag die Dosis von Anfang an bei 150 mg alle zwei Wochen (Ginsberg et al., 2016; Robinson et al., 2015).

In allen diesen Studien wurde als primärer Endpunkt die prozentuale Senkung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet. Im Vergleich zu Placebo sank der LDL-Spiegel um 39 bis 62 % mehr, im Vergleich zu Ezetimib um 24 bis 36 % mehr. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Expositionsdaten über rund 3400 Patientenjahre vor (EMA, 2015).

Nach der Zulassung wurde eine weitere Studie (CHOICE I) abgeschlossen, die Nutzen und Risiken einer Dosierung von 300 mg alle vier Wochen als Monotherapie oder zusätzlich zu einer Statin-Behandlung untersuchte (Roth et al., 2016). Die Fachinformation wurde im November 2016 entsprechend ergänzt. Ebenso reichte der pU weitere Daten aus fünf Verlängerungsstudien bei der Zulassungsbehörde ein, die Alirocumab über einen Zeitraum von insgesamt 78 beziehungsweise 104 Wochen untersuchten. In Hinblick auf Nutzen und Risiken ergaben sich dadurch keine neuen Erkenntnisse (EMA, 2016).

Außerdem wurde eine kleine pU-gesponsorte Studie (ESCAPE) mit Apherese-Patienten abgeschlossen (Moriarty et al., 2016). 62 Apherese-pflichtige Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und stabiler lipidsenkender Therapie wurden im Verhältnis 2:1 auf 150 mg Alirocumab oder Placebo-Injektion, jeweils alle zwei Wochen, randomisiert. In den ersten sechs Wochen erfolgte die Apherese nach dem bisherigen patientenindividuellen Rhythmus (wöchentlich oder alle zwei Wochen), danach wurden die Zeitabstände anhand der LDL-Cholesterol-Spiegel angepasst. Über einen Zeitraum von 12 Wochen konnten rund 60 % der Patienten mit Alirocumab-Therapie auf Apheresen gänzlich verzichten, bei weiteren rund 17 % sank die Anzahl auf unter ein Viertel der sonst notwendigen Apheresen. In der Placebo-Gruppe konnte kein Patient diese Reduktion erreichen. Es wird bei der Beschreibung des Patientenkollektivs jedoch nicht klar, ob die Patienten jeweils die für sie maximal verträgliche lipidsenkende medikamentöse Therapie erhielten. Diese Information wäre aber wesentlich, um den Stellen-

wert von Alirocumab bei Apherese-pflichtigen Patienten zuverlässig einschätzen zu können. Die kurze Studiendauer und die relativ geringe Patientenzahl erschweren die Interpretation zusätzlich. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe des W-BQ22 (*22-question well-being questionnaire*) erhoben, es fand sich allerdings kein Unterschied zwischen Alirocumab und Placebo.

Erste Daten aus einer Langzeitstudie mit kardiovaskulären Endpunkten (ODYSSEE) wurden bei einer Konferenz Mitte März 2018 vorgestellt. Bis zum Redaktionsschluss war die Studie jedoch noch nicht vollständig publiziert.

Derzeit laufen noch Studien mit Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sowie mit Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

In den Zulassungsstudien sind als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Reaktionen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Juckreiz aufgetreten. Selten kam es zu allergischen Reaktionen, die manchmal schwerwiegend waren. Bei rund 5 % der mit Alirocumab behandelten Patienten entwickelten sich Antikörper gegen den Arzneistoff, die mit einem höheren Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle einhergingen. Bei etwa 1 % traten meist vorübergehend neutralisierende Antikörper auf. Allerdings ließ sich kein konsistenter Zusammenhang mit einer verringerten Wirksamkeit herstellen (EMA, 2015).

Die EMA hat den pU beauftragt, nach der Zulassung eine Sicherheitsstudie zu neurokognitiven Risiken sowie den Auswirkungen auf die Spiegel der Geschlechtshormone und Gonadotropine bei Männern und Frauen durchzuführen (EMA, 2015).

Zu den Auflagen der Zulassung in den USA gehört zusätzlich die Durchführung langfristiger randomisierter kontrollierter Studien, die die Auswirkungen von Alirocumab auf neu auftretenden Diabetes mellitus, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypersensitivität, Immunogenität und demyelinisierende Erkrankungen näher untersuchen (FDA, 2015).

Leitlinienempfehlungen

In der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie zur koronaren Herzkrankheit ist Alirocumab bisher nicht erwähnt. Allerdings wird das Kapitel zur medikamentösen Therapie gerade überarbeitet (NVL, 2016). Ebenso findet der Wirkstoff keine Erwähnung in der deutschen Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (DGKJ, 2015).

Die europäische Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien sieht einen Stellenwert für PCSK9-Inhibitoren bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko oder Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (eingeschränkt auch bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie), die trotz einer maximal verträglichen Erst- oder Zweitlinien-Therapie zur Lipidsenkung oder Lipidapherese andauernd hohe LDL-C-Spiegel aufweisen oder keine Statine vertragen (Catapano et al., 2016).

Ein aktuelles Konsensus-Papier der *European Society of Cardiology* und der *European Artherosclerosis Society* empfiehlt PCSK9-Inhibitoren für Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und stark erhöhten LDL-Cholesterol-Spiegeln trotz maximaler verträglicher lipidsenkender Therapie mit Statin, ggf. auch mit Ezetimib, oder wenn mindestens drei verschiedene Statine nicht vertragen wurden, besonders wenn ein stark erhöhtes Risiko vorliegt. Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ohne klinisch manifeste Erkrankung können die PCSK9-Inhibitoren zum Einsatz kommen, wenn die Patienten trotz maximaler verträglicher Therapie mit Statin und Ezetimib keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels erreichen. Allerdings sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung die Adhärenz des Patienten im Hinblick auf die bisherigen Lipidsenker überprüfen (Landmesser et al., 2017).

Die Leitlinie der *American Association of Clinical Endocrinologists* zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen empfiehlt PCSK9-Inhibitoren in Kombination mit Statinen bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Bei Patienten mit klinischer kardiovaskulärer Erkrankung sollten die PCSK9-Inhibitoren nur eingesetzt werden, wenn die Patienten mit maximaler noch verträglicher Statintherapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen. Als Monotherapie empfiehlt die Leitlinie die PCSK9-Inhibitoren nur bei Patienten, die Statine nicht vertragen (Jellinger et al., 2017).

Ein Expertenkonsensus des *American College of Cardiology* empfiehlt die Gabe von Ezetimib oder einem PCSK9-Inhibitor zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statindosis bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Komorbiditäten und einem LDL-Cholesterol-Spiegel zwischen 70 und 189 mg/dl. Ein PCSK9-Inhibitor sollte nach dieser Empfehlung vor allem dann zum Einsatz kommen, wenn eine LDL-Cholesterol-Senkung von mehr als 25 % angestrebt wird. Explizit weisen die Experten darauf hin, dass der behandelnde Arzt dabei auch Nutzen, Risiken, Kosten und die Anforderungen an die Anwendung mit dem Patienten gemeinsam besprechen sollte (Lloyd-Jones et al., 2017).

Die britische NICE-Guideline empfiehlt Alirocumab bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und hohem oder sehr hohem Risiko, wenn trotz ma-

ximaler verträglicher lipidsenkender Therapie die LDL-Zielwerte (4,0 mmol/l beziehungsweise 3,5 mmol/l) nicht erreicht werden. Liegt eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie vor, liegen die entsprechenden Zielwerte unter den gleichen Voraussetzungen ohne manifeste Erkrankung bei 5,0 mmol/l, mit manifester Erkrankung bei 3,5 mmol/l (NICE, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA hat die frühe Nutzenbewertung für Alirocumab im Hinblick auf drei Subgruppen von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie durchgeführt. Bei Patienten, für die Statine eine Behandlungsoption darstellen, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt. Bei Patienten, bei denen eine Statintherapie wegen Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie andere Lipidsenker (außer Statinen) als Monotherapie betrachtet. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, verglich der G-BA Alirocumab mit der LDL-Apherese, bei Bedarf mit begleitender medikamentöser Therapie. Allerdings konnte für keine dieser Subgruppen ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden (G-BA, 2016b).

Das IQWiG hatte in seinem Gutachten konstatiert, dass der pU für keine der Fragestellungen relevante Daten zur Verfügung gestellt hatte (IQWiG, 2016a). Der pU reichte daraufhin weitere Daten nach, allerdings konnten daraus auch keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (IQWiG, 2016b).

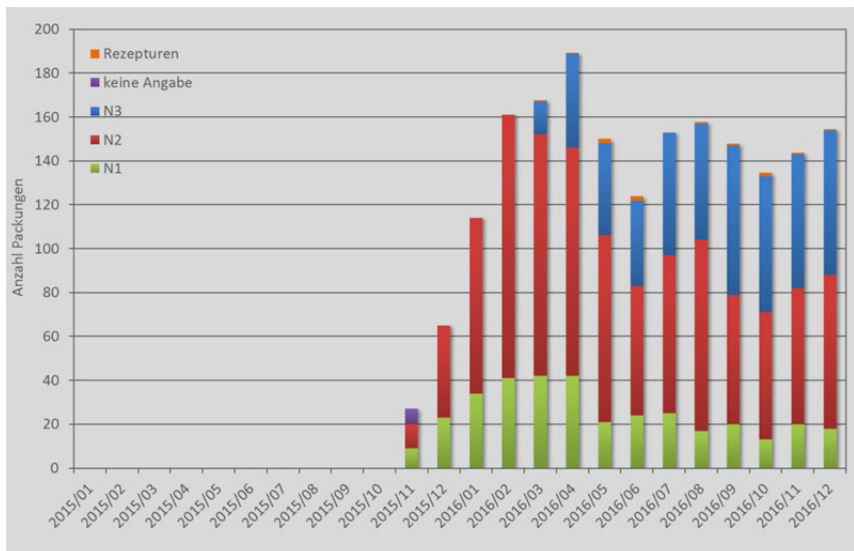
Der G-BA hat 2016 die Verordnungsfähigkeit von Alirocumab für die Behandlung der Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie ausgeschlossen, da andere Lipidsenker ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger sind. Eine Ausnahme bildet die Behandlung von Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, wenn die Behandlungsziele trotz zwölfmonatiger maximaler Therapie mit Diät und Lipidsenkern nicht erreicht wurden und die Indikation für eine LDL-Apherese besteht. Die Patienten müssen außerdem unter einer gesicherten vaskulären Erkrankung mit weiteren Risikofaktoren leiden beziehungsweise bei Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie muss das Gesamtrisiko entsprechend hoch sein. Die Einleitung und Überwachung der Therapie ist an bestimmte Facharztgruppen gebunden. Dazu gehören Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin

und Angiologie oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte (G-BA, 2016a).

Weitere Versorgungsanalysen

Den höchsten Stand erreicht die Anzahl der verordneten Packungen pro Monat mit rund 190 Stück im April 2015. Danach gehen die Verordnungszahlen zuerst leicht zurück, um danach wieder leicht anzusteigen. Der Verordnungsrückgang fällt zeitlich mit dem Abschluss der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA zusammen. Werden in den vier Monaten nach Markteinführungen hauptsächlich N1- und N2-Packungen verordnet, nimmt seit März 2016 der Anteil der N3-Packungen zu und liegt im Dezember 2016 bei rund 40 % der verordneten Packungen. Diese Zunahme deutet darauf hin, dass zunehmend mehr Patienten Alirocumab als Dauertherapie erhalten.

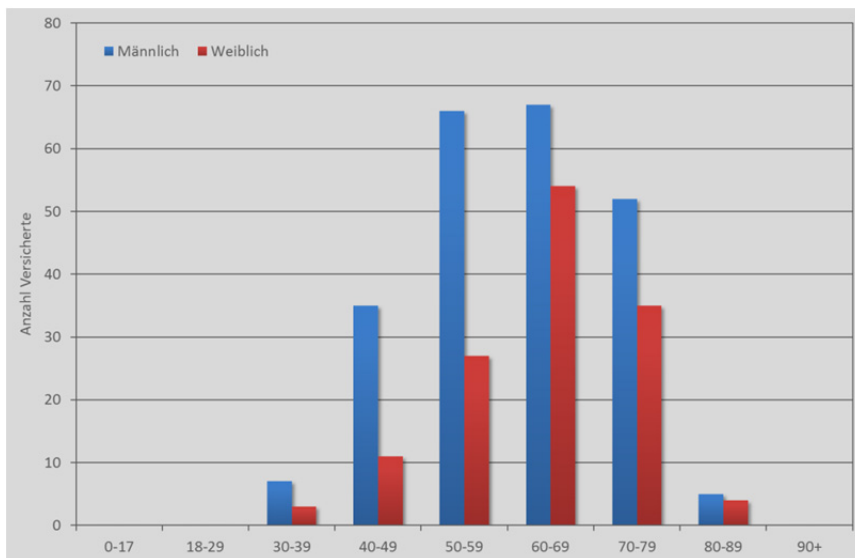
Abbildung 4.2: Anzahl verordneter Packungen Alirocumab je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Die meisten Versicherten, die mit Alirocumab behandelt werden, sind im Alter zwischen 40 und 79 Jahren. Der geringere Anteil von jüngeren und älteren Versicherten spiegelt das geringere Erkrankungsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in jüngeren Jahren beziehungsweise den geringeren Nutzen von präventiven Maß-

nahmen bei niedriger Lebenserwartung im fortgeschrittenen Alter wider. In jeder Altersgruppe erhalten mehr Männer als Frauen Alirocumab. Dieses Geschlechterverhältnis ist auch aus der Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bekannt.

Abbildung 4.3: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Alirocumab nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neue Cholesterinsenker: Evolocumab und Alirocumab. Arzneimittelbrief. 49: 74.

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). Bewertung Alirocumab. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Alirocumab&ord=uaw>, letzter Zugriff: 28.08.2018.

Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. (2015). Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 100(8): 3140–3148.

Cannon CP, Cariou B, Blom D, ODYSSEY COMBO II Investigators et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. European Heart Journal. 36(19): 1186–1194

Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 37(39): 2999–3058.

- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. (2014). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 35(32): 2146–2157.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M et al. (2017). Familial hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Disease Primers*. 3: 17093.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2016). Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-024.html>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- DGKJ – Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2015). Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik und Therapie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-068.html>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Praluent. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Praluent - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003882/WC500201056.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- Fachinformation Praluent® (2016). Fachinformation Praluent®, Stand der Information: November 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- Farnier M, Jones P, Severance R et al. (2016). Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 244: 138–146.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Approval package for Praluent. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000Approv.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ et al. (2016). Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 30(5): 473–483.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016a). [A15-47] Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-47-alirocumab-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7168.html>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). [A16-16] Alirocumab - Addendum zum Auftrag A15-47. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-16-alirocumab-addendum-zum-auftrag-a15-47.7328.html>, letzter Zugriff: 28.08.2018.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Special Advisor Michael Davidson FH et al. (2017). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF

DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE 2 CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Writing Committee. ENDOCRINE PRACTICE Journal of Diabetes Director Utah Foundation for Biomedical Research Endocr Pract. 2323(6).

- Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G et al. (2015). ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 36(43): ehv370.
- Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP et al. (2015). Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *American Heart Journal*. 169(6): 906–915.e13.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. (2017). 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. (2017). Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 70(14): 1785–1822.
- Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier M-A, Duell PB, Hohenstein B et al. (2016). Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European Heart Journal* 37(48), 3588-3595.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 9(6): 758–769.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2016). Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia | Guidance and guidelines |. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- NVL – Nationale Versorgungsleitlinie (2016). Chronische KHK. Retrieved from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- Prescrire Int (2016). Alirocumab: Another cholesterol-lowering “mab” with no evidence of efficacy. *Prescrire Int*. 25 (127): 206.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe: Alirocumab|Praluent®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61088>, letzter Zugriff: 20.12.2017.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, ODYSSEY LONG TERM Investigators et al. (2015). Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 372(16): 1489–1499.
- Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J et al. (2016). A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis*. 254: 254–262.
- Roth EM, Taskinen M-R, Ginsberg HN et al. (2014). Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *International Journal of Cardiology*. 176(1): 55–61.

4.2 Apremilast

Handelsname: Otezla®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Psoriasis	Celgene
ATC-Code: L04AA32	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 60 mg ▼, 

Bewertung

Apremilast ist ein Hemmstoff des Enzyms Phosphodiesterase 4 (PDE4). Der Wirkstoff erhöht die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in Leukozyten und reduziert damit die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, die wahrscheinlich am Krankheitsgeschehen bei Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis beteiligt sind. Außerdem steigt die Expression von antiinflammatorischen Zytokinen (Fachinformation Otezla®, 2017).

Apremilast wurde im Januar 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen und kam in Deutschland im Februar 2015 auf den Markt. Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff sind für zwei Indikationen jeweils bei erwachsenen Patienten zugelassen:

- Apremilast kann bei Psoriasis-Arthritis allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARD) eingesetzt werden, wenn die Patienten auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Außerdem kann Apremilast bei mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis zum Einsatz kommen, wenn die Patienten auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder die Therapien kontraindiziert sind.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden, die Anwendung in der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Apremilast steht in Form von Filmtabletten zur Verfügung. Die empfohlene Dosis liegt zu Beginn bei 10 mg einmal täglich und wird schrittweise über sechs Tage auf zweimal täglich 30 mg gesteigert. Die Patienten sollten die Filmtabletten im Ganzen schlucken, die Einnahme ist unabhängig von einer Mahlzeit möglich. Die Therapie sollte nur fortgeführt werden, wenn spätestens nach 24 Wochen ein Ansprechen erkennbar ist. Klinische Erfahrungen mit Apremilast liegen derzeit nur über einen Zeitraum von 52 Wochen vor (Fachinformation Otezla®, 2017).

Die Zulassung beruht in der Indikation Psoriasis-Arthritis im Wesentlichen auf drei zulassungsrelevanten Studien (PALACE 1-3). Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die teilweise mit DMARD vorbehandelt waren. In diesen Fällen konnte die Begleitmedikation fortgesetzt werden, erlaubt waren zusätzlich mit Einschränkungen bestimmte topische Therapien. Getestet wurden in den Studien zwei Dosierungen von Apremilast (20 vs. 30 mg, jeweils zweimal täglich) vs. Placebo. Primärer Endpunkt in den Studien war jeweils der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen ein 20%iges Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20) zeigten. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden erhoben, im europäischen Beurteilungsbericht für die Indikation jedoch nicht als aussagekräftig angesehen (EMA, 2015).

In die drei Hauptstudien wurden rund 1.500 Patienten eingeschlossen. Mit der zugelassenen Dosierung von zweimal täglich 30 mg erreichten 32 bis 41 % der Teilnehmer den primären Endpunkt, mit Placebo 18 bis 19 %. Die Wirkung hielt über einen Zeitraum von 52 Wochen an (Cutolo et al., 2016; Edwards et al., 2016; EMA, 2015; Kavanaugh et al., 2014). Der europäische Beurteilungsbericht bemängelt das Fehlen einer aktiven Kontrolle und die fehlende Erfassung von Gelenkveränderung. Der Stellenwert von Apremilast wird eingeschätzt als Zweit- oder Drittlinientherapie für Patienten, die auf andere konventionelle oder biologische DMARD nicht ausreichend angesprochen haben. Die Größe des Therapieeffekts wird insgesamt als moderat eingestuft (EMA, 2015).

In der Indikation Plaque-Psoriasis berücksichtigt der europäische Beurteilungsbericht zwei pivotale Studien (ESTEEM 1 und ESTEEM 2), die rund 1.300 erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis einschlossen. Etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte zuvor eine systemische Therapie erhalten, die aber während der Studie nicht fortgesetzt wurde. Als Begleitmedikation waren mit Einschränkungen einige topische Therapien in bestimmten Hautarealen erlaubt. Die Patienten erhielten nach kurzer Aufdosierung entweder zweimal täglich 30 mg Apremilast oder ein Placebo. Primärer Endpunkt nach 16 Wochen war der Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Linderung der Beschwerden, ermittelt mit einem Index zur Beurteilung von Fläche und Schweregrad der Psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI-75). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zum gleichen Zeitpunkt erhoben.

In den Studien erreichten zwischen 29 und 33 % der Patienten mit Apremilast-Therapie den primären Endpunkt, mit Placebo 5 bis 6 %. Klinisch relevantes Ansprechen im Hinblick auf den DLQI (Rückgang von mindestens fünf Punkten im Vergleich zum Ausgangswert) war bei rund 70 % der Patienten mit Apremilast und bei 33 bis 43 % mit Placebo zu verzeichnen (EMA, 2015; Papp et al., 2015; Paul et

al., 2015). Die Therapieeffekte waren in beiden Studien bei fortgesetzter Einnahme von Apremilast über insgesamt 32 Wochen stabil. Allerdings gab es Hinweise darauf, dass der Behandlungseffekt bei einem relevanten Anteil der Patienten zurückgehen kann, wenn die Therapie länger als 32 Wochen fortgesetzt wird (EMA, 2015).

Da eine vergleichende Studie mit einem anderen systemischen Psoriasis-Mittel zum Zeitpunkt der Zulassung fehlte, stuft der europäische Beurteilungsbericht Apremilast auf der Basis der vorgelegten Daten als Zweitlinientherapeutikum für Patienten ein, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen beziehungsweise Kontraindikationen aufweisen. Die Größe des Therapieeffekts wird als moderat angesehen (EMA, 2015).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall oder Übelkeit auf, die in weniger als 1 % der Fälle schwerwiegend waren. In der Regel waren die Symptome leicht bis moderat, traten vor allem in den ersten beiden Behandlungswochen auf und verschwanden innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn wieder (EMA, 2015). Nach der Zulassung wurden Hinweise zu den Risiken von gastrointestinalen Blutungen (Häufigkeit „gelegentlich“) und schwerwiegenden Fällen von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen in die Fachinformation aufgenommen (Fachinformation Otezla®, 2017).

Im November 2016 versandte der pU einen Rote-Hand-Brief, der auf das möglicherweise erhöhte Risiko für Suizidgedanken beziehungsweise suizidales Verhalten unter einer Therapie mit Apremilast hinweist. Die Häufigkeit auf der Basis der bisherigen Erfahrungen wird mit „gelegentlich“ angegeben. Die Fachinformation wurde um entsprechende Hinweise zu Vorsichtsmaßnahmen ergänzt (Fachinformation Otezla®, 2016).

Die frühe Nutzenbewertung von Apremilast erfolgte getrennt für die beiden Anwendungsgebiete. Bei Psoriasis-Arthritis wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Bei Plaque-Psoriasis wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab festgelegt. Der pU legte allerdings keine Studien vor, in denen Apremilast direkt gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien getestet wurde und verzichtete auf indirekte Vergleiche. Der G-BA kam im August 2015 deshalb zu dem Schluss, dass für beide Indikationen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Zweitlinientherapeutikum für Patienten, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben	 Zusatznutzen nicht belegt	 Hauptindikation: PP inkl. Versorgung mit Biosimilars (Infliximab) teils günstiger, teils teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Apremilast	2x tgl. 30 mg	365	14.233,91 €
± Methotrexat¹	1x wöch. 7,5 – 15 mg	52	62,78 – 114,90 €
zVT Psoriasis-Arthritis			
Etanercept	1x wöch. 50 mg	52	18.371,52 – 22.707,44 € ³
	2x wöch. 25 mg	104	
Adalimumab	1x 40 mg alle 2 Wochen	26	22.804,12 €
Infliximab ²	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 €
Golimumab ²	1x monatl. 50 mg	12	21.235,88 € ³
zVT Plaque-Psoriasis			
Adalimumab	1x 40 mg alle 2 Wochen	26	22.669,23 €
Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 € ³
Ustekinumab	45 mg alle 12 Wochen	4,3	25.107,05 €

¹ Nur für die Indikation Psoriasis-Arthritis, beispielhaft für die Kombination mit DMARDs

² MTX nur in Kombination mit Infliximab oder Golimumab, sofern angezeigt

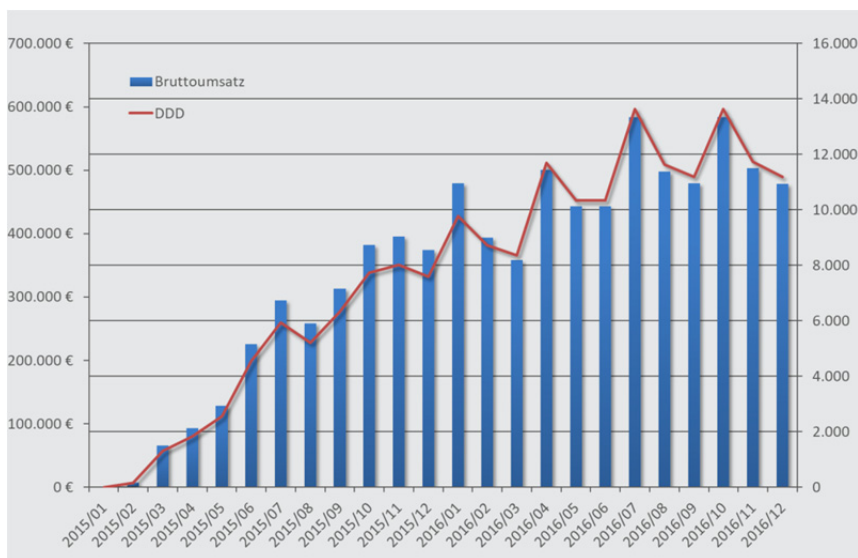
³ Preisspanne ergibt sich aus Einbeziehung Biosimilars und Original
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Einführung von Apremilast im Februar 2015 steigen die Anzahl der verordneten Tagesdosen und die Bruttoumsätze nahezu kontinuierlich an. Im betrachteten Zeitraum findet sich die größte Anzahl der verordneten Tagesdosen mit rund 13.600 DDD im Oktober 2016, der höchste Monatsbruttoumsatz mit rund 584.000 € im Juli 2016. Die Veröffentlichung der frühen Nutzenbewertung im

August 2015 schlägt sich in den Zahlen nicht wesentlich nieder. Mit der Verhandlung der Erstattungsbeiträge im Februar 2016 verringert sich das Verhältnis von verordneten Tagesdosen und Bruttoumsatz ab März 2016 im Vergleich zum vorherigen Zeitraum im Mittel um etwa 15 %.

Abbildung 4.4: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Apremilast nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Apremilast ist ein Hemmstoff des Enzyms Phosphodiesterase 4 (PDE4). Das Enzym baut spezifisch den Botenstoff zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) ab. Wird das Enzym gehemmt, steigen die cAMP-Spiegel in Leukozyten an, die an der Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen beteiligt sind. In der Folge sinkt die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor (TNF)- α , gleichzeitig steigt die Expression von antiinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-10. Diese Mediatoren sind nach dem derzeitigen Stand des Wissens am Krankheitsgeschehen bei Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis beteiligt (Fachinformation Otezla®, 2017).

Zulassung und Präparat

Apremilast wurde im Januar 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen und kam in Deutschland im Februar 2015 auf den Markt. Fertigarzneimittel

mit dem Wirkstoff sind für zwei Indikationen, jeweils bei erwachsenen Patienten zugelassen:

Apremilast kann bei Psoriasis-Arthritis allein oder in Kombination mit krankheits-modifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARD) eingesetzt werden, wenn die Patienten auf eine vorhergehende DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Außerdem kann Apremilast bei mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis zum Einsatz kommen, wenn die Patienten auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder die Therapien kontraindiziert sind.

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor. Die Anwendung in der Schwangerschaft ist kontraindiziert, in der Stillzeit nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden.

Apremilast steht in Form von Filmtabletten in einer Dosierung von 10 mg, 20 mg und 30 mg zur Verfügung, wobei die niedrigeren Dosierungen nur als Starterpackung (10/20/30 mg) auf dem Markt sind. Die empfohlene Dosis liegt zu Beginn bei 10 mg einmal täglich und wird schrittweise über sechs Tage auf zweimal täglich 30 mg gesteigert. Die Patienten sollten die Filmtabletten im Ganzen schlucken, die Einnahme ist unabhängig von einer Mahlzeit möglich.

Während der Therapie sollte der behandelnde Arzt das Ansprechen überwachen und die Behandlung überdenken, wenn nach 24 Wochen noch kein therapeutischer Nutzen erkennbar ist. Klinische Erfahrungen mit Apremilast liegen derzeit nur über einen Zeitraum von 52 Wochen vor.

Als neuer Wirkstoff unterliegt Apremilast zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (Fachinformation Otezla®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

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

Die Erkrankung kann sich in mehreren Formen manifestieren. Die häufigste Form ist die Psoriasis vulgaris, bei der sich schuppige gerötete erhabene Hautstellen (Plaques) bilden. Typischerweise sind die Plaques vor allem an den Ellenbogen und den Streckseiten der Unterarmen sowie an den Knien und Schienbeinen zu finden, allerdings können auch häufig die Regionen um den Nabel, in der Pofalte, hinter den Ohren und die Kopfhaut betroffen sein. Die Plaques sind oft mit Juckreiz verbunden und können auch bluten. Bei etwa der Hälfte der Patienten manifestiert sich die Psoriasis auch an den Finger- oder Zehennägeln, die sich verfärben und auflösen können.

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

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Die Prävalenz ist in der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre am höchsten. In Europa und Nordamerika sind rund 2 % der Bevölkerung an Psoriasis erkrankt, Männer etwa gleich häufig wie Frauen. Allerdings scheinen Männer etwas häufiger von den schweren Ausprägungen der Erkrankungen betroffen zu sein. Der Schweregrad der Erkrankung wird in der Regel über das Ausmaß der betroffenen Hautflächen sowie die damit verbundenen Beschwerden definiert. 70 bis 80 % der Erkrankten leiden lediglich unter leichter Psoriasis (Boehncke & Schön, 2015; WHO, 2016).

Ziel der Therapie ist eine Symptomkontrolle und die Verbesserung der Lebensqualität, eine Heilung ist nicht möglich. Bei leichter Psoriasis reicht in der Regel eine topische Behandlung aus. Dafür kommen neben wirkstofffreien Salbengrundlagen vor allem Glucocorticoide und Vitamin D3-Derivate zum Einsatz. Die Kombination aus Psoralen und UVA-Bestrahlung sowie systemische Therapien werden bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingesetzt. Biologika bilden dabei in der Regel die Zweitlinien-Therapie (DDG, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht in der Indikation Psoriasis-Arthritis auf drei pivotalen Studien (PALACE 1-3), ergänzt durch 24-Wochen-Daten einer vierten Studie (PALACE-4). In

der Indikation Plaque-Psoriasis berücksichtigt der europäische Beurteilungsbericht zwei pivotale Studien (ESTEEM 1 und ESTEEM 2).

In die dreiarmligen randomisierten kontrollierten Studien PALACE 1-3 zu Psoriasis-Arthritis wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen die Erkrankung seit mindestens sechs Monaten bestand und trotz vorheriger Behandlung aktiv war. Sie wurden jeweils auf eine Behandlung mit 20 mg oder 30 mg Apremilast oder Placebo, jeweils zweimal täglich mit kurzer Auftitrierungsphase, randomisiert. Eine Hintergrund-Behandlung mit konventionellen DMARD wie Methotrexat konnte fortgesetzt werden, auch eine stabile Dosis von nicht-steroidalen Antiphlogistika oder niedrige Dosen von oralen Glucocorticoiden war zulässig. Mit Einschränkungen waren auch einige topische Therapien erlaubt, etwa niedrigpotente topische Glucocorticoide in bestimmten Hautarealen, Feuchtigkeitscremes, Salicylsäure und Shampoo mit Steinkohlen-Teer. Primärer Endpunkt in den Studien war jeweils der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen ein 20%iges Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20) zeigten. Für diese Skala werden verschiedene klinische Kriterien erhoben, etwa die Anzahl der druckempfindlichen und/oder geschwollenen Gelenke, Schmerzen oder Funktionseinschränkungen. In diesen Studien wurde zusätzlich zum gleichen Zeitpunkt als wichtigster sekundärer Endpunkt die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) gemessen. In den Studien wurde ein Unterschied von mindestens 0,13 beziehungsweise 0,30 Punkten als klinisch relevant angesehen. Der europäische Beurteilungsbericht weist jedoch darauf hin, dass bei Psoriasis-Arthritis der klinisch relevante Unterschied auf dieser Skala nicht ausreichend etabliert ist (EMA, 2015).

An der Studie PALACE-1 nahmen 504 Patienten teil. 31 % der 20 mg-Gruppe und 40 % der 30 mg-Gruppe erreichten den primären Endpunkt, in der Placebo-Gruppe lediglich 19 %. Die Ergebnisse in beiden Verum-Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant von Placebo. In der 20 mg-Gruppe ging der HAQ-DI-Score im Mittel um 0,20 Punkte zurück, in der 30 mg-Gruppe um 0,25 Punkte und mit Placebo um 0,09 Punkte. Zu einer als klinisch relevant bezeichneten Verbesserung im HAQ-DI-Score kam es bei 33,7 % in der 20 mg-Gruppe, bei 39,8 % in der 30 mg-Gruppe und bei 27,3 % in der Placebo-Gruppe. Statistisch signifikant unterschied sich der Erfolg von Placebo lediglich in der 30 mg-Gruppe, nicht aber in der 20 mg-Gruppe (Kavanaugh et al., 2014).

In die Studie PALACE-2 wurden 488 Patienten eingeschlossen. Der Anteil von Patienten mit Ansprechen nach den ACR20-Kriterien lag in der 20 mg-Gruppe bei 37,4 %, in der 30 mg-Gruppe bei 32,1 % und mit Placebo bei 18,9 %. Die Unterschiede beider Dosierungen waren statistisch signifikant gegenüber Placebo. Der

HAQ-DI-Score nahm im Mittel in der 20 mg-Gruppe um 0,17 Punkte ab, in der 30 mg-Gruppe um 0,23 Punkte und in der Placebo-Gruppe um 0,07 Punkte. Der Anteil der Patienten mit als klinisch relevant bezeichneter Verbesserung des HAQ-DI-Score wird nicht berichtet (Cutolo et al., 2016).

Für die Studie PALACE-3 wurden 505 Patienten randomisiert. Den primären Endpunkt erreichten 28 % der Patienten in der 20 mg-Gruppe, 41 % der Patienten in der 30 mg-Gruppe und 18 % der Placebo-Gruppe. Dabei unterschieden sich die beiden Apremilast-Gruppen statistisch signifikant von der Placebo-Gruppe. Der HAQ-DI-Score sank im Mittel in der 20 mg-Gruppe um 0,13 Punkte, in der 30 mg-Gruppe im Mittel um 0,2 Punkte, und in der Placebo-Gruppe um 0,07 Punkte. Der Unterschied war nur zwischen 30 mg und Placebo statistisch signifikant. Zusätzlich wurde auch der Anteil der Patienten ausgewertet, die im HAQ-DI-Score einen als klinisch relevant bezeichneten Rückgang erfuhren. Er lag in der 20 mg-Gruppe bei 31 %, in der 30 mg-Gruppe bei 32 % und mit Placebo bei 24 %. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant (Edwards et al., 2016).

Die Studie PALACE-4 umfasste 527 Patienten, die zuvor noch kein DMARD erhalten hatten. Interventionen und Endpunkte entsprachen denen in PALACE 1-3. Ein Ansprechen nach den ACR20-Kriterien war bei 28,0 % mit 20 mg, 30,7 % mit 30 mg und 15,9 % mit Placebo zu verzeichnen. Beide Dosierungen unterschieden sich signifikant gegenüber Placebo. Der HAQ-DI-Score ging im Mittel mit 20 mg um 0,17 Punkte, mit 30 mg um 0,21 Punkte zurück und nahm mit Placebo um 0,03 Punkte zu und. Einen als klinisch relevant bezeichneten Rückgang des HAQ-DI-Score erfuhren 35,4 % in der 20 mg-Gruppe, 33,5 % in der 30 mg-Gruppe und 19,3 % der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede zu Placebo waren für beide Dosierungen statistisch signifikant (Wells et al., 2018).

In allen beschriebenen Studien wurden Patienten in der Placebo-Gruppe mit unzureichendem Ansprechen in Woche 16 bzw. 24 auf eine der beiden Apremilast-Dosierung randomisiert und die Therapie in allen Gruppen über 52 Wochen weitergeführt. Über diesen Zeitraum wurde kein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet. Da die Ergebnisse in den 30 mg-Gruppen durchweg besser und konsistenter waren, wurde die Zulassung für eine Dosierung von 30 mg zweimal täglich erteilt (EMA, 2015).

Der europäische Beurteilungsbericht weist darauf hin, dass in den Studien keine aktive Kontrolle verwendet wurde, was aber wünschenswert gewesen wäre. Ebenso wurden bei den Endpunkten keine strukturellen Gelenkveränderungen, etwa auf der Basis von Röntgenuntersuchungen, erfasst. Der Stellenwert von Apremilast wird eingeschätzt als Zweit- oder Drittlinientherapie für Patienten, die auf konven-

tionelle oder biologische DMARD nicht ausreichend angesprochen haben. Die beantragte Indikation für Patienten, bei denen DMARD kontraindiziert sind, wurde wegen unzureichender Daten nicht gewährt. Auch wurde eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit nicht als ausreichend belegt angesehen. Die Größe des Therapieeffekts wird insgesamt als moderat eingestuft (EMA, 2015).

In die zweiarmligen randomisierten kontrollierten Studien ESTEEM 1 und ESTEEM 2 wurden erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Etwa die Hälfte hatte zuvor, mit Abstand von mehreren Monaten, eine systemische Therapie erhalten, die aber während der Studie nicht fortgesetzt wurde. Als Begleitmedikation waren mit Einschränkungen einige topische Therapien in bestimmten Hautarealen erlaubt, etwa niedrigpotente topische Glucocorticoide, Feuchtigkeitscremes, Salicylsäure und Shampoo mit Steinkohlen-Teer. Die Patienten erhielten entweder nach kurzer Aufitrierung zweimal täglich 30 mg Apremilast oder ein Placebo. Primärer Endpunkt nach 16 Wochen war der Anteil der Patienten mit mindestens 75%iger Linderung der Beschwerden, ermittelt mit einem Index zur Beurteilung von Fläche und Schweregrad der Psoriasis (Psoriasis Area Severity Index, PASI-75). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zum gleichen Zeitpunkt erhoben. Als klinisch relevantes Ansprechen im Hinblick auf den DLQI gilt ein Rückgang von mindestens fünf Punkten im Vergleich zum Ausgangswert. Zu Beginn lag der DLQI in den beiden Studien in den jeweiligen Studienarmen bei etwa 12,5 Punkten.

An der Studie ESTEEM 1 nahmen 844 Patienten teil. Den primären Endpunkt erreichten 33,1 % der Patienten in der Apremilast-Gruppe und 5,3 % in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Der DLQI-Score nahm unter Apremilast im Mittel um 6,6 Punkte ab, unter Placebo um 2,1 Punkte. Der Unterschied war statistisch signifikant. Von den 695 Patienten mit einem Ausgangswert über fünf Punkten im DLQI-Score erfuhren 70,2 % mit Apremilast und 33,5 % mit Placebo ein klinisch relevantes Ansprechen. Dieser Endpunkt wurde nicht auf statistische Signifikanz getestet (Papp et al., 2015).

In die Studie ESTEEM 2 wurden 413 Patienten aufgenommen. Den primären Endpunkt erreichten 28,8 % der Patienten in der Apremilast-Gruppe und 5,8 % in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Der DLQI-Score nahm unter Apremilast im Mittel um 6,7 Punkte ab, unter Placebo um 2,8 Punkte. Der Unterschied war statistisch signifikant. Von den 345 Patienten mit einem Ausgangswert über fünf Punkten im DLQI-Score erfuhren 70,8 % mit Apremilast und 42,9 % mit Placebo ein klinisch relevantes Ansprechen. Der Unterschied war statistisch signifikant (Paul et al., 2015).

Die Therapieeffekte waren in beiden Studien bei fortgesetzter Einnahme von Apremilast über insgesamt 32 Wochen stabil. Allerdings gab es Hinweise darauf, dass der Behandlungseffekt bei einem relevanten Anteil der Patienten zurückgehen kann, wenn die Therapie länger als 32 Wochen fortgesetzt wird. Für eine Bewertung der Langzeiteffektivität sind daher Daten aus längeren Studien notwendig (EMA, 2015).

Da eine vergleichende Studie mit einem anderen systemischen Psoriasis-Mittel zum Zeitpunkt der Zulassung fehlte, stufte der europäische Beurteilungsbericht Apremilast auf der Basis der vorgelegten Daten als Zweitlinientherapeutikum für Patienten ein, die auf andere systemische Therapien nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen beziehungsweise Kontraindikationen aufweisen. Die Größe des Therapieeffekts wird als moderat angesehen (EMA, 2015).

Nach der Zulassung wurde eine weitere dreiarmlige Studie abgeschlossen, die bei der Wirksamkeit von Apremilast, Etanercept und Placebo bei Patienten mit Plaque-Psoriasis untersuchte, die auf mindestens eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder sie nicht vertragen hatten, aber bisher keine Behandlung mit Biologika erhielten. Da die Studie nicht für den Vergleich von Apremilast und Etanercept gepowert war, lassen sich daraus aber keine verlässlichen Schlussfolgerungen zum relativen Stellenwert von Apremilast ziehen (Reich et al., 2017).

Ein Cochrane Review berechnete im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse die Größe des Therapieeffekts im Hinblick auf einen 90%igen Rückgang des PASI auf der Basis von vier randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 1775 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis. Erreichten mit Placebo 15 von 1.000 Patienten diesen Endpunkt, stieg der Anteil mit Apremilast auf 115 von 1.000. Die Qualität des Evidenzkörpers wird mit moderat angegeben (Sbidian et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall oder Übelkeit auf, die in weniger als 1 % der Fälle schwerwiegend waren. In der Regel waren die Symptome leicht bis moderat, traten vor allem in den ersten beiden Behandlungswochen auf und verschwanden innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn wieder. Außerdem traten unter Apremilast-Behandlung häufig Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen auf (EMA, 2015). Nach der Zulassung wurden Hinweise zu den Risiken von gastrointestinalen Blutungen (Häufigkeit „gelegentlich“) und schwerwiegenden Fällen von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen in die Fachinformation aufgenommen (Fachinformation Otezla, 2017).

Im November 2016 versandte der pU einen Rote-Hand-Brief, der auf das möglicherweise erhöhte Risiko für Suizidgedanken beziehungsweise suizidales Verhalten

unter einer Therapie mit Apremilast hinweist. Die Häufigkeit auf der Basis der bisherigen Erfahrungen wird mit „gelegentlich“ angegeben. Die Fachinformation wurde um Hinweise ergänzt, dass bei Patienten mit bekannten psychiatrischen Symptomen der Nutzen einer Apremilast-Behandlung sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen ist. Treten während der Therapie neue psychiatrische Symptome, verschlechtern sich bestehende Beschwerden oder treten Suizidgedanken oder -versuche auf, sollte die Behandlung mit Apremilast beendet werden. Patienten sollten den behandelnden Arzt über Stimmungsänderungen und Suizidgedanken informieren (Celgene, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2017 kann Apremilast bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingesetzt werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind. Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Psoriasis der Haut wird Apremilast als mögliche Alternative zu biologischen DMARD angesehen (DDG, 2017).

Nach der Leitlinie der europäischen Rheumaliga (EULAR) zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis ist der Einsatz von Apremilast auf Patienten beschränkt, die auf konventionelle DMARD nicht ausreichend ansprechen und für eine Therapie mit biologischen DMARD nicht in Frage kommen (Gossec et al., 2016).

In der britischen NICE-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis wird Apremilast nur für Patienten mit mindestens drei druckempfindlichen und drei geschwollenen Gelenken empfohlen, die nicht ausreichend auf zwei andere DMARD angesprochen haben (Drittlinientherapie) (NICE, 2017).

Für die Behandlung der schwerwiegenden chronischen Plaque-Psoriasis sieht die NICE-Leitlinie einen Stellenwert bei Patienten, die nicht ausreichend auf andere systemische Therapien angesprochen haben, inklusive Ciclosporin, Methotrexat und einer Behandlung mit Psoralen und UVA-Licht, beziehungsweise wenn diese Behandlungsoptionen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind. Außerdem muss die Behandlung beendet werden, wenn der Patienten nach 16 Wochen unzureichend auf die Therapie anspricht (NICE, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung von Apremilast erfolgte getrennt für die beiden Anwendungsgebiete.

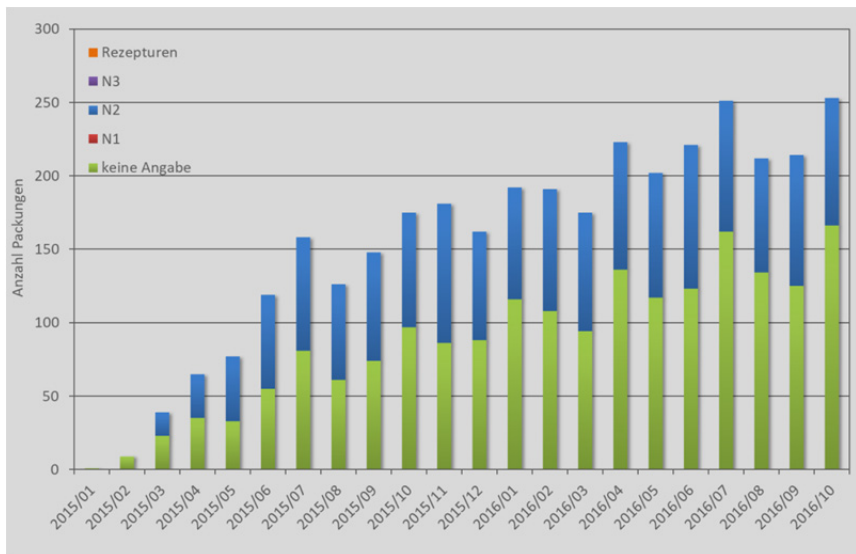
Bei Psoriasis-Arthritis wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat festgelegt. Der pU legte allerdings keine Studien vor, in denen Apremilast direkt gegen eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien getestet wurde und verzichtete auf indirekte Vergleiche. Das IQWiG kam in seinem Gutachten deshalb zu dem Schluss, dass ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Der G-BA schloss sich dieser Auffassung im August 2015 an.

Bei Plaque-Psoriasis wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab festgelegt. Auch hier fehlten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auch für diese Indikation ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden konnte (G-BA, 2015).

Weitere Versorgungsanalysen

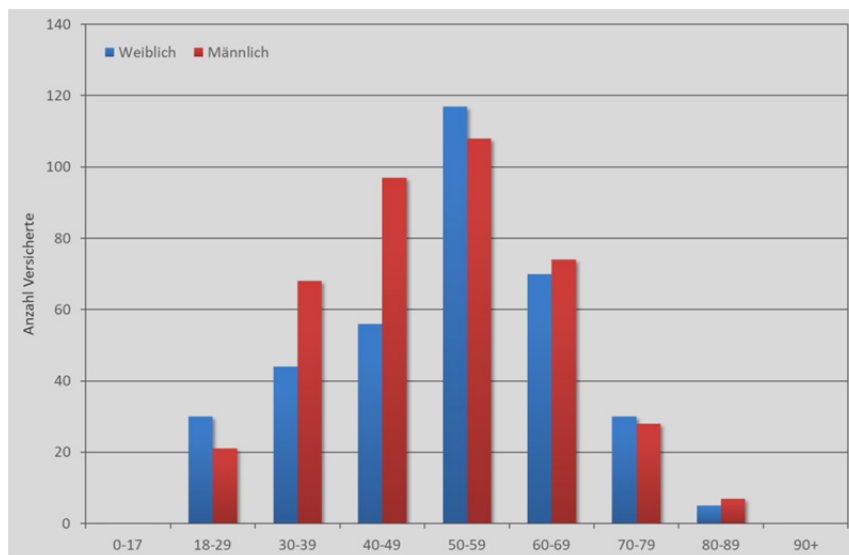
Im betrachteten Zeitraum nimmt die Anzahl der verordneten Packungen nahezu kontinuierlich zu und erreicht im Oktober 2016 mit 253 Packungen ihr Maximum. Da für einen erheblichen Anteil der verordneten Packungen Angaben zur Normgröße fehlen, ist keine Analyse der verordneten Packungsgrößen möglich.

Abbildung 4.5: Verordnete Packungen Apremilast je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Entsprechend der Zulassung erhielten im betrachteten Zeitraum lediglich erwachsene Patienten Apremilast verordnet. Die höchsten Verordnungszahlen finden sich in der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre, was auch der Prävalenz der Erkrankung entspricht. In den Altersgruppen ab 30 Jahren erhalten etwas mehr Männer Apremilast, während sich ab 50 Jahre das Geschlechterverhältnis angleicht.

Abbildung 4.6: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Apremilast nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2016). arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank: Bewertung Apremilast. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Apremilast&ord=uaw>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

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

Celgene (2016). Rote-Hand-Brief zu Otezla® (Apremilast). Stand der Information: November 2016. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20161108.pdf>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM et al. (2016). A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. The Journal of Rheumatology. 43(9): 1724-1734.

DDG – Deutsche Diabetes Gesellschaft (2017). S3-Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris, Stand Oktober 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-001.html>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 75(6): 1065-1073.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Otezla.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003746/human_med_001835.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fachinformation Otezla® (2017). Fachinformation Otezla®. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer. 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apremilast. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. (2016). European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 75(3): 499–510.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. (2014). Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 73(6): 1020-1026.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Apremilast for treating active psoriatic arthritis.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta433/resources/apremilast-for-treating-active-psoriatic-arthritis-82604722478533>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2016). Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta419/resources/apremilast-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82604611623877>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. (2015). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 73(1): 37-49.
- Paul C, Cather J, Gooderham M et al. (2015). Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology*. 173(6): 1387-1399.
- Prescrire Int (2016). Apremilast (Otezla®): No progress in plaque psoriasis or psoriatic arthritis. *Prescrire Int*. 25(172): 149-151.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Apremilast | Otezla® | 32 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56820>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Reich K, Gooderham M, Green L et al. (2017). The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIB, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 31(3): 507–517.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I et al. (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 12: CD011535.
- Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ et al. (2018). Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology*.

WHO – World Health Organisation (2016). Global report on psoriasis. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

4.3 Asfotase alfa

Handelsname: Strensiq®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hypophosphatasie	Alexion Pharma
ATC-Code: A16AB13	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 21,4 mg Kinder O, E, ▼, Ⓢ

Bewertung

Asfotase alfa (Handelsname Strensiq®) ist ein humanes rekombinantes Fusionsprotein. Der Wirkstoff ersetzt bei Patienten mit Hypophosphatasie die fehlende gewebeunspezifische alkalische Phosphatase, die an der Knochen- und Zahnmineralisation beteiligt ist (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Asfotase alfa wurde als *Orphan*-Arzneimittel und unter besonderen Umständen zugelassen. Die Indikation umfasst Patienten mit Hypophosphatasie, bei denen die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Für Patienten über 18 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Der pU erhielt die Auflage, Schulungsmaterial zum Thema Selbstinjektion für Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung zu stellen (EMA, 2015a).

In Deutschland ist das Arzneimittel in Form von Durchstechflaschen mit einer Injektionslösung auf dem Markt, die Asfotase alfa in einer Konzentration von 40 mg/ml beziehungsweise 100 mg/ml enthält. Asfotase alfa wird subkutan in einer Dosierung von 2 mg/kg KG bei dreimal wöchentlicher Injektion beziehungsweise 1 mg/kg KG bei sechsmal wöchentlicher Injektion verabreicht. Eine Selbstinjektion durch den Patienten ist nach einer entsprechenden Schulung möglich (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Die Zulassung von Asfotase alfa beruht im Wesentlichen auf drei offenen nicht-kontrollierten Phase-II-Studien, ergänzt durch Zwischenergebnisse laufender Erweiterungsstudien und weiteren unterstützenden Studien. Zwei der Hauptstudien und eine Erweiterungsstudie untersuchten Patienten mit Diagnosestellung im Alter unter sechs Monaten (ENB-002-08 mit Erweiterung ENB-003-08 sowie ENB-010-10). Eine Hauptstudie und eine Erweiterungsstudie (ENB-006-09 mit Erweiterung ENB-008-10) umfassten Teilnehmer mit Diagnosestellung vorwiegend in einem Alter ab sechs Monaten. Der größte Teil der Studienteilnehmer befand sich zu Studienbeginn im Säuglings- oder Kleinkindalter. In den Studien waren keine Patienten jünger als fünf Jahre mit juvenilem Krankheitsbeginn (Diagnose ab dem Lebensalter von sechs Monaten) eingeschlossen. Verglichen wurden die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit denen historischer Kontrollen. Der europäische

öffentliche Beurteilungsbericht enthält Daten zu insgesamt 71 Patienten und einen Erfahrungsumfang von knapp 170 Patientenjahren (EMA, 2015b).

Der europäische Beurteilungsbericht merkt an, dass die Ergebnisse der Studien mit Vorsicht zu beurteilen sind, weil die Studienprotokolle nach Beginn der Untersuchungen oft geändert, sehr viele Endpunkte erhoben, die Mess- und Bewertungsmethoden teilweise während der Studien variiert wurden und wegen des nicht-kontrollierten Studiendesigns mit systematischen Verzerrungen zu rechnen ist. Auch wurden nicht in allen Studien zulassungskonforme Dosierungen eingesetzt. Die Zulassungsberichte weisen darauf hin, dass die einzelnen Daten jeweils nicht besonders zuverlässig sind, in ihrer Gesamtschau und in der Abwägung von Nutzen und Risiken aber als ausreichend für die Zulassung erachtet werden, gerade auch weil keine andere therapeutische Option für die Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht (EMA, 2015b; FDA, 2015). Für die Behandlung von Patienten über zwölf Jahre und besonders ab 18 Jahren gibt es nur limitierte Angaben. Aus diesem Grund wurde der pU beauftragt, die Studien mit jugendlichen Patienten weiterzuführen und eine neue Studie mit einer erwachsenen Population zu beginnen. Außerdem soll ein Behandlungsregister eingerichtet werden, um mehr Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit zu erfassen. Auswertungen dieses Registers muss der pU jährlich vorlegen (EMA, 2015b).

Zu den wichtigsten untersuchten Endpunkten gehören bei Patienten mit Diagnosestellung unter sechs Monaten Gesamtüberleben und beatmungsfreies Überleben, die der pU jedoch erst nach Aufforderung durch die FDA nachträglich ergänzte. In einer gepoolten Analyse wird die Überlebensrate für die mit Asfotase alfa behandelten Patienten mit 91 % angegeben, für die historischen Kontrollen mit 27 % (jeweils bezogen auf ein Alter von 9,6 Jahren). Dabei ist jedoch zu beachten, dass durch verbesserte supportive Therapie in jüngerer Zeit die Überlebensraten deutlich höher liegen. Insgesamt konstatiert der FDA-Bericht aber dennoch einen positiven Effekt von Asfotase alfa. Das beatmungsfreie Überleben wird mit rund 80 % für die behandelten Patienten und etwa 25 % für die historischen Kontrollen angegeben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht (FDA, 2015).

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Reizbarkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Ausschlag, Juckreiz) und Prellungen. Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie waren häufig und traten auch bei Patienten auf, die bereits seit über einem Jahr mit Asfotase alfa behandelt worden waren. Bei rund einem Drittel der Patienten in den Zulassungsstudien wurden neutralisierende Antikörper nachgewiesen, aller-

dings ließ sich kein Zusammenhang mit einer verminderten Wirksamkeit oder erhöhten Unverträglichkeit nachweisen (EMA, 2015b). Eine Überwachung der Patienten wird im Hinblick auf Kraniosynostosen mit einem Anstieg des intrakraniellen Drucks, auf ektope Kalzifizierungen und die Blutspiegel von Parathormon und Calcium empfohlen (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat die Bewertung getrennt für Patienten bis fünf Jahre und für Patienten über fünf Jahre vorgenommen und sich dabei hauptsächlich auf die Daten zur Gesamtmortalität und zum beatmungsfreien Überleben gestützt. Für beide Gruppen wurde im März 2016 ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festgestellt. Als Begründung führt der Beschluss an, dass im vorliegenden Fall Daten aus einarmigen Studien mit historischen Vergleichen trotz der damit verbundenen Unsicherheiten für die Bewertung herangezogen wurden, da der natürliche Krankheitsverlauf des seltenen Krankheitsbildes mit hoher Mortalität und schwerwiegenden Symptomen einher geht. Allerdings weisen die Studien darüber hinaus weitere methodische Schwächen auf, etwa fehlende Verblindung, häufige Änderungen am Studienprotokoll und nur teilweise zulassungskonforme Dosierungen. Hinzu kommt die geringe Anzahl der Patienten, so dass insgesamt nur eine eingeschränkte Evidenzgrundlage zur Verfügung steht.

Der Beschluss des G-BA ist bis zum 01.12.2018 befristet. Bis dahin soll der pU zusätzliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus einem Register von in Deutschland behandelten Patienten sowie aus den noch laufenden Studien vorlegen (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste verfügbare Enzym-Ersatztherapie	 Zusatznutzen nicht quantifizierbar, Befristung des G-BA-Beschlusses bis zum 01.12.2018	 kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	Mittel der Wahl, jedoch wenig erprobt und sehr teuer	–	A real advance	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Asfotase alfa	Erwachsene: 3x wöch. 2 mg/kg KG oder 6x wöch. 1 mg/kg KG	156	1.566.648,98 €
	Kinder*: 3x wöch. 2 mg/kg KG	156	176.350,07 €

* Es wird ein Körpergewicht von ≤ 9 kg mit einer Dosierung von 3x wöch. 18 mg angenommen
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Asfotase alfa ist ein humanes rekombinantes Fusionsprotein, das in Ovarialzelllinien des Chinesischen Hamsters hergestellt wird. Das lösliche Glykoprotein besteht aus zwei identischen Polypeptidketten mit jeweils 726 Aminosäuren. Darin sind sowohl die katalytische Domäne der humanen gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase enthalten als auch die humane Immunglobulin-G1-Fc-Domäne sowie eine Deca-Aspartat-Peptid-Domäne.

Der Wirkstoff ersetzt bei Patienten mit Hypophosphatasie die fehlende gewebeunspezifische alkalische Phosphatase, die an der Knochen- und Zahnmineralisation beteiligt ist (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Zulassung und Präparat

Asfotase alfa ist zugelassen zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit Hypophosphatasie, bei denen die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Das Enzym wird eingesetzt, um Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln. Für Patienten über 18 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Bisher

gibt es keine Erfahrungen zur Anwendung von Asfotase alfa in der Schwangerschaft. Ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, ist unzureichend erforscht.

Zur Verfügung stehen Durchstechflaschen mit einer Injektionslösung, die Asfotase alfa in einer Konzentration von 40 mg/ml beziehungsweise 100 mg/ml enthält. Asfotase alfa wird subkutan verabreicht, dabei sollte das maximale Arzneimittelvolumen einen Milliliter nicht überschreiten. Bei Bedarf können mehrere Injektionen gleichzeitig gegeben werden. Die Durchstechflaschen sind für den Einmalgebrauch bestimmt, verbleibende Restmengen müssen deshalb entsorgt werden. In der Konzentration 40 mg/ml stehen Durchstechflaschen mit verschiedenen Füllvolumina zur Verfügung. Zur besseren Unterscheidung sind die verschiedenen Konzentrationen und Füllvolumina farblich gekennzeichnet.

Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt 2 mg/kg Körpergewicht bei dreimal wöchentlicher Injektion beziehungsweise 1 mg/kg Körpergewicht bei sechsmal wöchentlicher Injektion. Bisher liegen keine ausreichenden Daten bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor, so dass spezielle Dosierungsempfehlungen für diese Patientengruppen fehlen. Ein in der Behandlung von Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrener Arzt sollte die Therapie einleiten. Nach einer Einweisung in die Injektionstechnik können sich Patienten die Injektionen auch selbst verabreichen. Dabei sollten sie die Injektionsstellen regelmäßig wechseln und auf mögliche Hautreaktionen überprüfen.

Die Injektionslösungen müssen im Kühlschrank bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, dürfen aber nicht eingefroren werden. Empfohlen wird die Aufbewahrung in der Originalverpackung, um den Inhalt vor Licht zu schützen (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Asfotase alfa wurde von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel und unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen. Der pU erhielt die Auflage, Schulungsmaterial für Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung zu stellen. Dazu gehören neben der Packungsbeilage eine Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten sowie eine Anleitung zur Injektion für Betreuungspersonen, wenn die Patienten noch Kinder sind (EMA, 2015a).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Hypophosphatasie ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung mit autosomal-rezessiver und autosomal-dominanter Vererbung, bei der die Aktivität der alkalischen Serum- und Knochen-Phosphatase herabgesetzt ist oder ganz fehlt und bei der es zu Defekten der Knochen- und Zahnmineralisation kommt. Der Schweregrad der Erkrankung ist individuell sehr unterschiedlich und kann verschiedene

Ausprägungen annehmen. In Europa liegt die Inzidenz der schweren Formen einer Hypophosphatasie schätzungsweise bei 1:300.000 (EMA, 2015b). In Deutschland soll es rund 1.000 Personen mit Hypophosphatasie geben (G-BA, 2016).

Derzeit werden sechs klinische Formen unterschieden. Bei der perinatal letalen Form ist die Mineralisation im Mutterleib stark gestört und irreversibel und endet häufig mit einer Totgeburt. Lebend geborene Kinder haben wegen Verformungen des Brustkorbs und Hypoplasie der Lunge sowie Krampfanfällen in der Regel eine hohe Mortalität. Bei der perinatal benignen Form verbessern sich die Knochenstörungen ab dem letzten Schwangerschaftsdrittel spontan. Betroffene Babys leiden dennoch häufig unter verkürzten oder gebogenen Knochen.

Die infantile Form macht sich nicht bereits direkt nach der Geburt, sondern erst in den ersten sechs Lebensmonaten bemerkbar. Zu den typischen Symptomen gehören eine unzureichende Gewichtszunahme, Fütterungsprobleme, Rachitis mit Rippenfrakturen, Atemproblemen und Lungenentzündungen. Ebenso können die Schädelnähte vorzeitig verknöchern. Bedingt durch eine Hypercalcämie kommt es zu Nierenproblemen. Die Mortalität im ersten Lebensjahr liegt bei etwa 50 %, allerdings sind auch Fälle bekannt, bei denen sich die Mineralisation spontan verbessert hat.

Bei der kindlichen (juvenilen) Form liegt das Manifestationsalter zwischen sechs Monaten und 18 Jahren. Typisch sind Skelettdeformitäten, Frakturen, Kleinwuchs, watschelnder Gang sowie Gelenk- und Knochenschmerzen. Die adulte Form wird dagegen erst im mittleren Erwachsenenalter diagnostiziert und verläuft üblicherweise milder als die Formen, die sich bereits im Kindesalter zeigen. Zu den Symptomen gehören schmerzhafte Belastungsfrakturen, eine Osteomalazie sowie eine Chondrocalcinose mit gichtähnlichen Beschwerden.

Die Odontohypophosphatasie ist die mildeste und häufigste Form der Hypophosphatasie. Sie ist durch den vorzeitigen Verlust der (Milch-)Zähne mit oder ohne schwere Zahnkaries gekennzeichnet. Gleichzeitig fehlen Skelettfehlbildungen. Allerdings können sich ähnliche Zahnsymptome auch bei anderen Formen der Hypophosphatasie zeigen (Mornet, 2017).

Vor der Einführung von Asfotase alfa standen lediglich symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung. Dazu gehören je nach Beschwerden Atemunterstützung oder Beatmung, Schmerzbehandlung, Überwachung der Calcium- und Phosphat Spiegel oder chirurgische Maßnahmen.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Asfotase alfa beruht im Wesentlichen auf drei offenen nicht-kontrollierten Phase-II-Studien, ergänzt durch Zwischenergebnisse noch laufender Erweiterungsstudien und weiteren unterstützenden Studien. In zwei der Hauptstudien und in einer Erweiterungsstudie wurden Patienten untersucht, bei denen eine Diagnose im Alter unter sechs Monaten gestellt worden war (ENB-002-08 mit Erweiterung ENB-003-08 sowie ENB-010-10); eine Hauptstudie und eine Erweiterungsstudie (ENB-006-09 mit Erweiterung ENB-008-10) umfassen Teilnehmer mit Diagnosestellung vorwiegend in einem Alter ab sechs Monaten. Der größte Teil der Studienteilnehmer befand sich zu Studienbeginn im Säuglings- oder Kleinkindalter. In den Studien waren keine Patienten jünger als fünf Jahre mit juvenilem Krankheitsbeginn eingeschlossen, bei denen also die Erkrankung in einem Alter ab sechs Monaten festgestellt worden war. Verglichen wurden die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit denen historischer Kontrollen. Der europäische öffentliche Beurteilungsbericht enthält Daten zu insgesamt 71 Patienten und einen Erfahrungsumfang von knapp 170 Patientenjahren.

Der europäische Beurteilungsbericht merkt an, dass die Ergebnisse der Studien mit Vorsicht zu beurteilen sind, weil die Studienprotokolle nach Beginn der Untersuchungen oft geändert, sehr viele Endpunkte erhoben, die Mess- und Bewertungsmethoden teilweise während der Studien variiert wurden und wegen des nicht-kontrollierten Studiendesigns mit systematischen Verzerrungen zu rechnen ist.

In den Hauptstudien lagen die Dosierungen zwischen 3 und 6 mg/kg Körpergewicht pro Woche (ggf. verteilt auf mehrere Einzelinjektionen), teilweise war eine Dosiserhöhung auf bis zu 9 mg/kg möglich. In einigen Studien wurden die Dosierungen während der Laufzeit verändert. Damit wurde nicht in allen Studien über den gesamten Zeitraum die zulassungskonforme Dosierung verwendet (EMA, 2015b).

Die Zulassungsstudien untersuchten unterschiedliche Endpunkte: In allen Untersuchungen wurden die Auswirkungen auf das Längenwachstum und krankheitsbedingten Skelettveränderungen erhoben. Nachträglich ergänzte der pU in den Studien bei Patienten mit Diagnosestellung unter sechs Monaten nach Aufforderung durch die FDA noch Gesamtüberleben und beatmungsfreies Überleben als Endpunkte. In der Studie, die Patienten mit Diagnosestellung im Alter über sechs Monate einschloss, wurden auch Parameter zur Mobilität erfasst (FDA, 2015).

Das Gesamtüberleben und das beatmungsfreie Überleben bei Patienten mit Diagnosestellung unter sechs Monaten wurde in einer gepoolten Analyse von mehreren Studien ausgewertet. Dabei wurden nur diejenigen Teilnehmer berücksichtigt,

die den Einschlusskriterien der Untersuchung mit historischen Kontrollen entsprachen. Im FDA-Bericht wird die Überlebensrate für die mit Asfotase alfa behandelten Patienten mit 91 % angegeben, für die historischen Kontrollen mit 27 % (jeweils bezogen auf ein Alter von 9,6 Jahren). Allerdings ist bei der Interpretation zu beachten, dass sich die Überlebensraten bei den historischen Kontrollen je nach Diagnosezeitraum durch Fortschritte bei der unterstützenden Therapie durchaus unterscheiden. So waren bei Diagnose vor 1990 alle Patienten vor einem Alter von 3,5 Jahren verstorben, während in Zeiträumen ab dem Jahr 2000 die Fünf-Jahres-Überlebensraten bei mindestens 40 % lagen. Sensitivitätsanalysen, die die Diagnosezeiträume berücksichtigen, kommen dennoch zu einem positiven Effekt für die Behandlung mit Asfotase alfa. Das beatmungsfreie Überleben wird mit rund 80 % für die behandelnden Patienten und etwa 25 % für die historischen Kontrollen angegeben (FDA, 2015).

Eine unterstützende dreiarmlige offene Studie (ENB-009-10) randomisierte 19 Patienten zwischen 13 und 66 Jahren auf 2,1 mg/kg oder 3,5 mg/kg jeweils wöchentlich oder keine Behandlung. Bei vier der Patienten war die Diagnose in einem Alter unter sechs Monaten gestellt worden, bei zwölf zwischen sechs Monate und 18 Jahre. Die Studie dauerte in der ersten Phase 24 Wochen und wurde danach in eine Erweiterungsphase überführt. Sechs Monate nach Beginn der Erweiterungsphase war eine Dosiserhöhung auf 6 mg/kg wöchentlich möglich. Untersucht wurden verschiedene Marker für alkalische Phosphatase im Blut, die Knochenmineralisation sowie die Mobilität mit Hilfe des 6-Minuten-Geh-Tests. Der europäische Beurteilungsbericht stellt fest, dass sich aus den Ergebnissen keine überzeugenden Wirksamkeitsnachweise ableiten lassen (EMA, 2015b).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht (FDA, 2015). Die Ergebnisse der Untersuchungen sind bisher erst teilweise in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert (Whyte et al., 2012; Whyte et al., 2016a; Whyte et al., 2016b) und unterscheiden sich durch Poolen verschiedener Populationen und andere Datenschnitte zum Teil von den Ergebnissen in den Zulassungsberichten.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Reizbarkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Ausschlag, Juckreiz) und Prellungen. Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zur Anaphylaxie waren häufig und traten auch bei Patienten auf, die bereits seit über einem Jahr mit Asfotase alfa behandelt worden waren. Bei rund einem Drittel der Patienten in den Zulassungsstudien wurden neutralisierende Antikörper nachgewiesen, aller-

dings ließ sich kein Zusammenhang mit einer verminderten Wirksamkeit oder erhöhten Unverträglichkeit nachweisen (EMA, 2015b).

Außerdem wurden in den Studien auch Fälle von vorzeitigen Verknöcherungen der Schädelnähte (Kraniosynostosen) mit einem Anstieg des intrakraniellen Drucks sowie Kalkablagerungen in den Augen und den Nieren (ektope Kalzifizierungen) beobachtet. Da diese Phänomene jedoch auch eine Manifestation der Hypophosphatasie sein können, lässt sich kein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der Pharmakotherapie herstellen (EMA, 2015b). Vorsichtshalber werden in der Fachinformation jedoch entsprechende Überwachungen empfohlen (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Möglicherweise kann sich durch die Behandlung der Parathormonspiegel erhöhen. Eine Überwachung und gegebenenfalls eine zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D wird empfohlen. Außerdem können Patienten während der Behandlung mit Asfotase alfa unverhältnismäßig an Gewicht zunehmen, was sich jedoch durch eine Überwachung der Ernährung einschränken lässt (Fachinformation Strensiq®, 2017).

Die Zulassungsberichte weisen darauf hin, dass die einzelnen Daten jeweils nicht besonders zuverlässig sind, in ihrer Gesamtschau und in der Abwägung von Nutzen und Risiken aber als ausreichend für die Zulassung erachtet werden, gerade auch weil keine andere therapeutische Option für die Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht (EMA, 2015b; FDA, 2015). Daten für die Behandlung von Patienten über 12 Jahre und besonders ab 18 Jahren sind limitiert. Aus diesem Grund wurde der pU beauftragt, die Studien mit jugendlichen Patienten weiterzuführen und eine neue Studie mit einer erwachsenen Population zu beginnen. Außerdem soll ein Behandlungsregister eingerichtet werden, um mehr Informationen zu langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten. Auswertungen dieser Daten muss der pU jährlich vorlegen (EMA, 2015b). Im Dezember 2016 hat der CHMP auf der Basis der ersten Auswertung empfohlen, die Zulassung beizubehalten (EMA, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Bei der Literaturrecherche konnte keine Leitlinie zum Krankheitsbild Hypophosphatasie identifiziert werden. Es existiert lediglich ein vom pU gesponsorter Expertenkonsensus zum Monitoring von Patienten während der Behandlung mit Asfotase alfa. Darin werden aber keine Empfehlungen gegeben, nach welchen Kriterien eine Therapieentscheidung getroffen werden sollte (Kishnani et al., 2017). Eine deutsche Leitlinie wird gerade erarbeitet.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat die Bewertung getrennt für Patienten bis fünf Jahre und für Patienten über fünf Jahre vorgenommen und sich dabei hauptsächlich auf die Daten zur Gesamtmortalität und zum beatmungsfreien Überleben gestützt. Für beide Gruppen wurde im März 2016 ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** festgestellt. Als Begründung führt der Beschluss an, dass im vorliegenden Fall Daten aus einarmigen Studien mit historischen Vergleichen trotz der damit verbundenen Unsicherheiten für die Bewertung herangezogen wurden, da der natürliche Krankheitsverlauf des seltenen Krankheitsbildes mit hoher Mortalität und schwerwiegenden Symptomen einher geht. Allerdings weisen die Studien darüber hinaus noch weitere methodischen Schwächen auf, etwa fehlende Verblindung, häufige Änderungen am Studienprotokoll und nur teilweise zulassungskonforme Dosierungen. Hinzu kommt die geringe Anzahl der Patienten, so dass insgesamt nur eine eingeschränkte Evidenz zur Verfügung steht.

Der Beschluss des G-BA ist bis zum 01.12.2018 befristet. Bis dahin soll der pU zusätzliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus einem Register von in Deutschland behandelten Patienten sowie aus den noch laufenden Studien vorlegen (G-BA, 2016).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die NICE-Bewertung. Darin wurde festgestellt, dass die Behandlung mit Asfotase alfa die Überlebensrate verbessert, die Größenordnung des Nutzens aber mit deutlicher Unsicherheit behaftet ist. Außerdem variiert der Nutzen auch zwischen den Altersgruppen und fällt bei älteren Patienten kleiner und noch unsicherer aus (NICE, 2017).

Die kanadische Bewertung sieht einen Nutzen für Neugeborene und Säuglinge mit Hypophosphatasie sowie für ältere Patienten, bei denen die Diagnose der Hypophosphatasie im Alter unter sechs Monaten gestellt wurde und die unter Deformationen des Skeletts oder Einschränkungen der Lungenfunktion leiden (CADTH, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

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

Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). arznei-telegramm Datenbank_ Asfotase alfa. Stand April 2017. [https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Asfotase alfa&ord=uaw](https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Asfotase%20alfa&ord=uaw), letzter Zugriff: 22.01.2018.
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2016). Asfotase alfa. <https://www.cadth.ca/asfotase-alfa-SR0443>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015a). EMA recommends measures to ensure safe and effective use of Strensiq. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Recommendation_on_medication_errors/2015/06/WC500188800.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015b). European public assessment report Strensiq. http://ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003794/human_med_001901.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Strensiq: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, Stand Juli 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003794/WC500198353.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Fachinformation Strensiq® (2017). Fachinformation Strensiq®. Stand der Information: Juli 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003794/WC500194337.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). STRENSIQ (asfotase alfa) solution for subcutaneous injection. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125513Orig1s000TOC.cfm, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/190/#tab/beschlusse>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Kishnani PS, Rush ET, Arundel P et al. (2017). Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. Molecular Genetics and Metabolism. 122(1-2): 4-17.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia | Guidance and guidelines | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Mornet E (2018). Hypophosphatasia. Metabolism. 82: 142-155.
- Prescrire Int (2017). Asfotase alfa and hypophosphatasia. Increased chance of survival for very young children. Prescrire Int. 26: 263-264.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Asfotase alfa | Strensiq®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60598>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ et al. (2012). Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. New England Journal of Medicine. 366(10): 904–913.
- Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al. (2016). Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 1(9): e85971.

Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. (2016). Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 101(1): 334–342.

4.4 Blinatumomab

Handelsname: Blincyto®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Akute lymphatische Leukämie (Philadelphia-Chromosom negative, rezidierte oder refraktäre B-Vorläufer-)	Amgen
ATC-Code: L01XC19	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 17 µg
	O, C, ▼, 

Bewertung

Blincyto® wurde im November 2015 zentralisiert in Europa zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) (EMA, 2015a). Die *Orphan-Designation* wurde bereits 2009 durch die EC zur Behandlung der ALL bestätigt (EU/3/09/650) (COMP, 2009; EC, 2009).

Die Zulassung ist eine sog. bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*), die auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind. Diese bedingte Zulassung wurde für Blincyto® erteilt, da es zur Behandlung einer zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt und ein *Orphan*-Arzneimittel ist. Auflage zur bedingten Zulassung war die Beendigung der bereits laufenden Studie TOWER, damit umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit nachgereicht werden können (EMA, 2015b).

Die Markteinführung von Blincyto® in Deutschland erfolgte im Dezember 2015 (Lauer-Fischer, 2018). Blinatumomab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt. Der monoklonale Antikörper ist der erste Vertreter der sogenannten „BiTE“-Antikörper (*Bi-specific T-cell Engager*). Als bi-spezifisches T-Zellverstärkendes Antikörperkonstrukt bindet Blinatumomab spezifisch am CD19-Protein auf der Oberfläche von B-Zellen und auch am CD3-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen. Dadurch entsteht eine zytolytische Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, die die Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, die Produktion von zytolytischen Proteinen, die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen sowie die Proliferation von T-Zellen induziert und damit zur Elimination CD19-positiver Zellen führt (EMA, 2015a).

Blinatumomab ist als Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Initial sollen

Patienten zwei Behandlungszyklen absolvieren, ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage mit einem drauffolgenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall (Fachinformation Blincyto®, 2017).

Die Zulassung von Blincyto® beruhte auf der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie MT103-211 (Sponsor: Amgen) an insgesamt 189 Patienten mit Ph-, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die bis zu fünf aufeinanderfolgende Therapiezyklen von Blinatumomab bekamen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer refraktären Erkrankung, dem ersten Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Remission, einem Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach allogener Stammzelltransplantation oder die auf die erste Salvage-Therapie nicht angesprochen hatten (Topp et al., 2015).

Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (*Complete Remission*, CR) oder kompletter Remission mit partieller hämatologischer Erholung (*Complete Remission with partial hematological recovery*, CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR); der Anteil der Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet waren und nach der Behandlung transplantiert wurden; das rezidivfreie Überleben (*Relapse-Free Survival*, RFS); das ereignisfreie Überleben (*Event-Free Survival*, EFS) und das OS innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Als Sicherheitsendpunkte wurden die Gesamtinzidenz und der Schweregrad der UAE untersucht.

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (10. Oktober 2013) hatten 117 Patienten (61,9 %) die Studie beendet, 115 davon todesbedingt. Das mediane OS betrug 6,1 Monate KI 95 % [4,2; 7,5]. Der primäre Endpunkt wurde von 81 Patienten (42,9 %) erreicht, 32 davon erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. 85 Patienten innerhalb der ersten zwei Zyklen der Therapie mit Blinatumomab waren Non-Responder: 27 (14,3 %) hatten eine Krankheitsprogression, 41 (21,7 %) sprachen nicht auf die Behandlung an. Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 155 (82,0 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) bei 121 (64,0 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 34 Patienten (18,0 %) berichtet, Tod aufgrund von UAE für 28 (14,8 %). Die häufigsten UAE waren infusionsbedingte Reaktionen (67,2 % der Patienten), Pyrexie (59,8 %), Infektionen (42,9 %), Kopfschmerzen (34,4 %), febrile Neutropenie (28,0 %), periphere Ödeme (25,9 %), Nausea (24,3 %), Hypokaliämie (23,8 %), bakterielle Infektionen (20,6 %), Obstipation (20,6 %) und Anämie (20,1 %). Neurologische UAE wie u.a. Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung sowie Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen traten bei 51,9 % der Patienten auf, 12,7 % davon waren

schwer (Grad ≥ 3 CTCAE). Insgesamt wurden 28 (14,8 %) behandlungsbedingte Todesfälle berichtet, die meisten davon (17) infolge von Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Pilzinfektionen). Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie MT 103-211 nicht erhoben (EMA, 2015b).

Nach einem Fall von schwerwiegender Pankreatitis während der Anwendung von Blinatumomab mit einer Verschlechterung nach erneuter Gabe, wurden die Pankreatitis-Fälle in den durchgeführten klinischen Studien sowie in den nach der Markteinführung gesammelten Daten analysiert. Dabei wurden weltweit zwölf Pankreatitis-Fälle einschließlich eines Todesfalles unter Blinatumomab identifiziert, worauf ein „Rote-Hand-Brief“ initiiert wurde, um auf das Risiko aufmerksam zu machen. Patienten, die Blinatumomab bekommen, sollen engmaschig auf Anzeichen einer Pankreatitis überwacht werden. Dies schließt körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen ein. Die Behandlung sollte unterbrochen werden, falls eine Pankreatitis mit Schweregrad 3 auftritt, und nach einer Verbesserung auf Grad 1 mit 9 µg/Tag wieder begonnen werden. Eine Dosiserhöhung auf 28 µg/Tag kann erst nach sieben Tagen erfolgen. Bei einer Pankreatitis mit Schweregrad 4 sollte die Therapie dauerhaft abgebrochen werden. Die Patienten sollen auch angehalten werden, darauf zu achten und medizinischen Rat einzuholen, wenn Symptome einer Pankreatitis wie Oberbauchverhärtung und Oberbauchschmerzen (die sich durch Essen verschlimmern), Übelkeit und Erbrechen auftreten (Amgen, 2016).

Die von Amgen finanzierte TOWER-Studie (00103311) war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zur „Standard Of Care“- (SOC)-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die eingeschlossenen 405 Patienten erhielten Blinatumomab (271 Patienten) oder eine Behandlung mit einem von vier SOC-Chemotherapie-Schemata (134 Patienten) (Kantarjian et al., 2017). Primärer Endpunkt war das OS. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die CR, der kombinierte Endpunkt aus der CR, der CRh oder der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (*Complete Remission with incomplete blood count recovery*, CRI) sowie das EFS herangezogen. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da das vordefinierte Ergebnis zum primären Endpunkt OS (75 % von 330 Todesfällen) bereits erreicht worden war und sich ein deutlicher Vorteil für Blinatumomab zeigte. Das mediane OS betrug unter Blinatumomab 7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter SOC-Chemotherapie und war damit signifikant höher (HR: 0,71, 95 % KI [0,55; 0,93], $p = 0,01$). Die Rate der Patienten mit CR war zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn unter Blinatumomab signifikant höher (34 % vs. 16 %, $p < 0,001$), ebenso wie die Rate der Patienten mit kombiniertem Endpunkt aus CR, CRh oder CRI (44 % vs.

25 %, $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten mit EFS nach sechs Monaten betrug 31 % im Blinatumomab-Arm und 12 % im SOC-Chemotherapie-Arm. Das Risiko für einen Rückfall nach Erreichen einer CR mit kompletter, partieller oder unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes oder für Tod war unter Blinatumomab signifikant niedriger (HR: 0,55, 95 % KI [0,43; 0,71], $p < 0,001$) (Kantarjian et al., 2017).

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Blincyto® erfolgte 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 2. Juni 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Blinatumomab **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie MT103-211, die fehlende Kontrollgruppe machte eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes unmöglich (G-BA, 2016).

Des Weiteren legte der pU einen historischen Kohortenvergleich (Sponsor: Amgen) vor, der bereits für die Zulassung von Blinatumomab eingereicht worden war. Herangezogen wurden die Daten zu hämatologischen Remissionsraten und zum Überleben von 1.139 erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Studie hatte das Ziel, den Anteil an Patienten zu schätzen, die nach Salvage-Therapie den Endpunkt CR erreichen, sowie die erreichten Raten des OS, des RFS, der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation nach Behandlung erhalten hatten, und den Zusammenhang zwischen Studienoutcomes und potenziellen Prognosefaktoren zu evaluieren (Gökbuget et al., 2016). Diese Vergleichsstudie wurde aus Sicht des G-BA als limitiert und als nicht ausreichend adjustiert gewertet, weil mögliche Einflussgrößen, wie z.B. Region, Zeitraum der Diagnose, Art der Salvage-Therapie und Schwere der Erkrankung nicht berücksichtigt worden waren. Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den heutigen Versorgungsstand in Frage gestellt. Aufgrund dieser methodischen Limitationen wurde die Studie nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 31. Dezember 2016 befristet und diese Befristung später bis zum 15. Juni 2017 verlängert, um eine Einbeziehung der Daten aus der zu diesem Zeitpunkt noch laufenden TOWER-Studie zu ermöglichen (G-BA, 2016). Beim neuen Verfahren im Jahr 2017 wurde das **Ausmaß des Zusatznutzens** durch den G-BA auf der Grundlage der TOWER-Studie als **beträchtlich** bewertet. Begründet wurde die Entscheidung mit der deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine moderate Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 3,7 Monaten (7,7 Monate vs. 4,0 Monate) im Vergleich zu SOC-Chemotherapie ohne Nachteile bezüglich des Nebenwirkungsprofils (G-BA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster „BiTE“-Antikörper	 G-BA zweiter Beschluss: beträchtlicher ZN	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Blinatumomab	1. Zyklus:	28	
	Tag 1 – 7: 1x tgl. 9 µg		
	Tag 8 – 28: 1x tgl. 28 µg		
	2. – 5. Zyklus:	112	
	Tag 1 – 28: 1x tgl. 28 µg		
		140	384.711,36 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

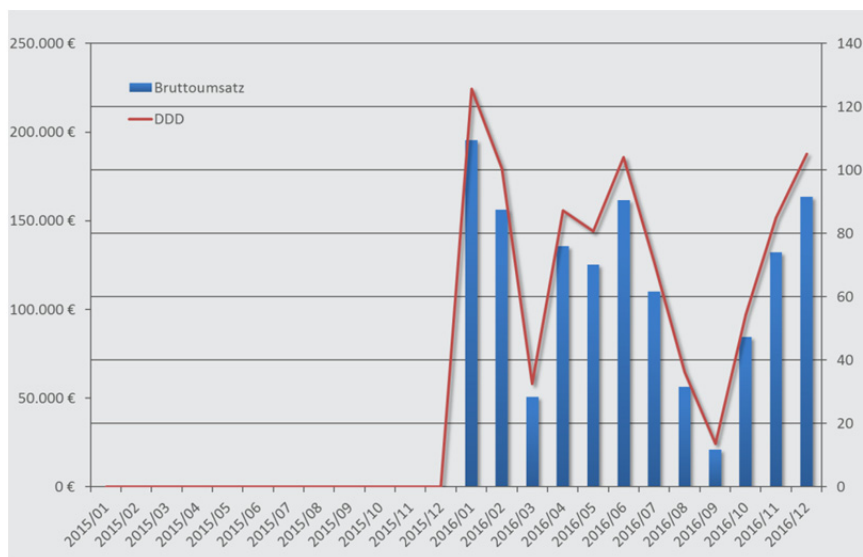
Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Blinatumomab im Dezember 2015 erreichte das Verordnungsvolumen bereits im Januar 2016 ein Maximum von über 125 DDD pro Monat. Der starke Abfall im März 2016 könnte durch den Abschluss der ersten zwei Zyklen erklärt werden. Im Kontext der Gabe in Zyklen mit einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall zwischen den Zyklen sowie der Begrenzung auf maximal fünf Zyklen pro Patient erscheinen die monatlichen Verordnungssituationen plausibel. Es muss dazu berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich bei der Ph(-), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL um eine seltene Erkrankung handelt.

Die Beschlussfassung des G-BA im Juni 2016 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan*-Arzneimittels könnten das Verord-

nungsvolumen beeinflusst haben, wobei bei Blinatumomab die zyklische Gabe als der vorbestimmende Faktor erscheint. Ab Oktober 2016 stieg das Verordnungsvolumen (in DDD) stark an und verdoppelte sich innerhalb von drei Monaten. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Blincyto® kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden, weil dieser erst im März 2017 durch den G-BA festgesetzt wurde, nachdem davor keine Einigung diesbezüglich erzielt werden konnte.

Abbildung 4.7: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Blinatumomab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Blinatumomab (Blincyto®) wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt. Der monoklonale Antikörper ist der erste Vertreter der sogenannten „BiTE“-Antikörper (*Bi-specific T-cell Engager*). Als bi-spezifisches T-Zellverstärkendes Antikörperkonstrukt bindet Blinatumomab spezifisch am CD19, das auf der Oberfläche von B-Zellen exprimiert wird, und auch am CD3, das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Damit fungiert es als eine Brücke durch die Verbindung von CD3 im T-Zell-Rezeptor-(TCR)-Komplex mit CD19 auf gutartigen und malignen B-Zellen. Dadurch entsteht eine zytolytische Synapse zwischen der T-Zelle und der Tumorzelle, die die Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen, die Produktion von zytolytischen Proteinen, die Freiset-

zung von inflammatorischen Zytokinen und die Proliferation von T-Zellen induziert und damit zur Elimination CD19-positiver Zellen führt (EMA, 2015a).

Zulassung und Präparat

Blinicyto® wurde im November 2015 zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie zentralisiert in Europa zugelassen (ALL) (EMA, 2015a). Die *Orphan*-Designation wurde bereits 2009 durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) zur Behandlung der ALL bestätigt (EU/3/09/650) (COMP, 2009; EC, 2009). Bei der Zulassung handelt es sich um eine sog. bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*). Diese wird erteilt, wenn weniger umfangreicher Daten, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind, vorhanden sind. Diese bedingte Zulassung wurde für Blincyto® angeordnet, da es zur Behandlung einer zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist und ein *Orphan*-Arzneimittel darstellt. Beauftragt zur bedingten Zulassung wurde die Beendigung der bereits laufenden Studie TOWER, damit umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit nachgereicht werden können (EMA, 2015b).

Die Markteinführung von Blincyto® in Deutschland erfolgte im Dezember 2015 (Lauer-Taxe, 2018). Blinatumomab ist als Pulver für ein Konzentrat und als Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Initial sollen Patienten zwei Behandlungszyklen absolvieren, ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine Dauerinfusion über 28 Tage. Die Initialdosis, die vom 1. bis zum 7. Tag des ersten Zyklus verabreicht wird, beträgt 9 µg/Tag, ab dem 8. Tag werden 28 µg/Tag verabreicht. Zwischen den Behandlungszyklen soll ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall eingehalten werden (Fachinformation Blincyto®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die ALL ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,1/100.000 Einwohner pro Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000 im Jahr). Ab diesem Alter fällt die Inzidenz kontinuierlich ab und steigt ab dem Alter von 50 Jahren erneut langsam an. Der zweite Häufigkeitsgipfel erscheint im Alter von über 80 Jahren (2,3/100.000 im Jahr) (DGHO, 2018).

Bei ALL kommt es durch Veränderungen des Erbmateri als zur Entartung unreifer Vorstufen der Lymphozyten, sodass eine ungebrems te Zellvermehrung ohne die Entwicklung funktionstüchtiger Lymphozyten stattfindet. Dies ermöglicht die

Proliferation und Akkumulation bösartig entarteter, unreifer lymphatischer Blasten im Knochenmark, Blut und im Gewebe. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, dies führt zu Zytopenien aller drei Zellreihen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie). Die entarteten Leukämiezellen weisen in Subgruppen der Erkrankung unterschiedliche phänotypische Merkmale. Durch die Immunphänotypisierung können zwei Hauptgruppen der ALL unterschieden werden: die T-Zell ALL und die B-Zell ALL. Bei mehr als 60 % der erwachsenen ALL-Patienten finden sich auch zytogenetische Aberrationen, die ebenfalls charakteristisch für bestimmte phänotypische und klinische Ausprägungen sind und z. T. eine prognostische Bedeutung haben (DGHO, 2018). Bei einem Teil der Patienten mit B-Zell-ALL tritt zusätzlich eine genetische Veränderung auf, bei der das Chromosom 22 aufgrund einer Chromosomentranslokation mit dem Chromosom 9 etwas verkürzt ist. Dieses Chromosom wird als Philadelphia-Chromosom und die Erkrankung als Philadelphia-Chromosom positive ALL (Ph+ ALL) bezeichnet. Die Ph+ ALL tritt vor allem im Alter auf und weist eine schlechtere Prognose auf (Brown et al., 2017).

Unbehandelt führt ALL innerhalb weniger Monate zum Tod. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen liegen bei Patienten bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60 %. Zu den klinischen Symptomen der ALL gehören v.a. Anämie, Granulozytopenie mit Fieber und Infektneigung, Blutungsneigung, Hämatomneigungen und Petechien (Hoelzer et al., 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Blincyto® beruhte auf der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie MT103-211 (NCT01466179, Sponsor Amgen) an insgesamt 189 Patienten mit Ph-, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Die Studie umfasste eine dreiwöchige Screening-Phase, eine Behandlungsphase von bis zu 30 Wochen und eine Follow-up-Phase von bis zu drei Jahren nach Behandlungsbeginn. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer refraktären Erkrankung, dem ersten Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Remission, einem Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach allogener Stammzelltransplantation oder die auf die erste Salvage-Therapie nicht angesprochen hatten. Alle Patienten mussten mehr als 10 % Blasten im Knochenmark sowie ein *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* ≤ 2 (Aktivitätsstatus bei onkologischen Patienten) aufweisen. Die Patienten waren im Median 39 Jahre alt (18-79) und zu 63 % männlichen Geschlechts (Topp et al., 2015).

Die eingeschlossenen Patienten bekamen bis zu fünf aufeinanderfolgende Therapiezyklen von Blinatumomab. Primäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (*Complete Remission*, CR) oder kompletter Remission

mit partieller hämatologischer Erholung (*Complete Remission with Partial Hematological Recovery*, CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen. Sekundäre Endpunkte waren u.a. die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR); der Anteil der Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet waren und nach der Behandlung transplantiert wurden; das rezidivfreie Überleben (*Relapse-free Survival*, RFS); das ereignisfreie Überleben (*Event-free Survival*, EFS) und das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Die Gesamtinzidenz und der Schweregrad unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) wurden als Sicherheitsendpunkte untersucht.

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (10. Oktober 2013) hatten 117 Patienten (61,9 %) die Studie beendet, 115 davon todesbedingt. Das mediane OS betrug 6,1 Monate (Minimum: 0,2; Maximum: 17,8), 95 % KI (4,2; 7,5). Der primäre Endpunkt – der Anteil der Patienten mit CR/CRh – wurde von 81 Patienten (42,9 %) erreicht, 32 von ihnen erhielten danach eine allogene Stammzelltransplantation. Der Anteil der Patienten mit CRh betrug 9,5 % (95 % KI (5,7; 14,6)). Insgesamt wurden als Non-Responder innerhalb der ersten zwei Zyklen der Therapie mit Blinatumomab 85 Patienten berichtet, 27 (14,3 %) davon hatten eine Krankheitsprogression, 41 (21,7 %) sprachen nicht auf die Behandlung an.

Schwere unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 155 (82,0 %) der Patienten auf, schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) bei 121 (64,0 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von UAE wurde für 34 Patienten (18,0 %) berichtet. Des Weiteren wurde ein Therapieabbruch durch Tod bei insgesamt 28 Patienten (14,8%) aufgrund von UAE vermerkt. Die häufigsten UAE waren infusionsbedingte Reaktionen (67,2 % der Patienten), Pyrexie (59,8 %), Infektionen (42,9 %), Kopfschmerzen (34,4 %), febrile Neutropenie (28,0 %), periphere Ödeme (25,9 %), Nausea (24,3 %), Hypokaliämie (23,8 %), bakterielle Infektionen (20,6 %), Obstipation (20,6 %) und Anämie (20,1 %). Neurologische UAE wie u.a. Enzephalopathie, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit und Desorientierung sowie Koordination- und Gleichgewichtsstörungen traten bei insgesamt 51,9 % der Patienten auf, 12,7 % davon waren schwer (Grad ≥ 3 CTCAE). Von den insgesamt 28 (14,8 %) behandlungsbedingte Todesfällen resultierten die meisten davon (17) aus Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Pilzinfektionen). Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie MT103-211 nicht erhoben (EMA, 2015b).

Für die Zulassung wurde des Weiteren eine offene Dosis-Eskalations-Studie der Phase II (MT103-206; NCT01209286; Sponsor Amgen) bei 36 erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL eingereicht, die bei vorherigen Behandlungen mit Standardchemotherapie (*Standard of care*, SOC)

oder allogener Stammzelltransplantation einen Rezidiv erlitten hatten. Eingeschlossen wurden Patienten mit mehr als 5 % Blasten im Knochenmark sowie einem *ECOG Performance Status* ≤ 2 und einer Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen. Untersucht wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab (EMA, 2015b). Der primäre Endpunkt war die CR oder die CRh. Blinatumomab wurde in Dosen zwischen 5 und 30 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht, die eingeschlossenen Patienten erhielten bis zu fünf Behandlungszyklen. 69,4 % der Patienten erreichten den primären Endpunkt. Das mediane OS betrug 9,8 Monate (95 % KI (8,5; 14,9)), das mediane RFS 7,6 Monate (95 % KI (4,5; 9,5)). 13 Patienten erhielten nach der Behandlung eine allogene Stammzelltransplantation. Das häufigste UAE war Pyrexie (6 % davon schwer, Grad ≥ 3 CTCAE). Bei sechs Patienten mit neurologischen Störungen oder psychischen Erkrankungen sowie bei zwei Patienten mit Zytokinfreisetzungsyndrom musste die Behandlung mit Blinatumomab unterbrochen oder beendet werden (Topp et al., 2014).

Darüber hinaus reichte der pU für die Zulassung die Studie 20120310 (Sponsor: Amgen) ein. Diese historische Kohorten-Vergleichsstudie schloss Daten hämatologischer Remissionsraten und Überleben von 1.139 erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL ein, die mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Studie verfolgte das Ziel, den Anteil an Patienten zu schätzen, die nach Salvage-Therapie den Endpunkt CR erreichen, sowie die erreichten Raten des OS, des RFS, der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation nach Behandlung erhalten hatten, und den Zusammenhang zwischen Studienoutcomes und potenziellen Prognosefaktoren zu evaluieren. Das mediane OS nach einer Salvage-Therapie betrug 3,3 Monate (95 % KI (2,8; 3,6)), die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 15 %. Der Anteil der Patienten, die laut Studiengruppen/-zentren, eine CR erreichten, war 24,2 % (95 % KI (20; 27)) (Gökbuget et al., 2016).

Nach einem Fall von schwerwiegender Pankreatitis während der Anwendung von Blinatumomab mit einer Verschlechterung nach erneuter Gabe, wurden die Pankreatitis-Fälle in den durchgeführten klinischen Studien sowie in den nach der Markteinführung gesammelten Daten analysiert. Dabei wurden weltweit zwölf Pankreatitis-Fälle einschließlich eines Todesfalles unter Blincyto® identifiziert, worauf ein „Rote-Hand-Brief“ initiiert wurde, um auf das Risiko aufmerksam zu machen. Patienten, die Blinatumomab erhalten, sollen engmaschig auf Anzeichen einer Pankreatitis überwacht werden. Dies schließt körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung von Serum-Amylase und Serum-Lipase sowie bildgebende Verfahren für das Abdomen ein. Die Behandlung sollte unterbrochen werden, falls eine Pankreatitis mit Schweregrad 3 auftritt, und nach einer Verbesserung auf

Grad 1 mit 9 µg/Tag wieder begonnen werden. Eine Dosiserhöhung auf 28 µg/Tag kann nach sieben Tagen erfolgen. Bei einer Pankreatitis mit Schweregrad 4 sollte die Therapie mit Blincyto® dauerhaft abgebrochen werden. Die Patienten sollen auch angehalten werden, darauf zu achten und medizinischen Rat einzuholen, wenn Symptome einer Pankreatitis, wie Oberbauchverhärtung und Oberbauchschmerzen (die sich durch Essen verschlimmern können), Übelkeit und Erbrechen auftreten (Amgen, 2016).

Die von Amgen finanzierte TOWER-Studie (00103311, NCT02013167) war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab im Vergleich zum *Standard of Care*-(SOC)-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit Ph-, rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die eingeschlossenen 405 Patienten erhielten Blinatumomab (271 Patienten) oder eine Behandlung mit einer von vier SOC-Chemotherapie-Schemata (134 Patienten). Einschlusskriterien waren mehr als 5 % Blasten im Knochenmark sowie ein *ECOG Performance Status* ≤ 2 , refraktäre Erkrankung auf die erste Induktions- oder Salvage-Therapie, ein unbehandeltes erstes Rezidiv nach Remission mit einer Dauer von weniger als 12 Monaten, ein unbehandeltes zweites oder späteres Rezidiv oder ein Rezidiv (unabhängig vom Zeitpunkt) nach Stammzelltransplantation (Kantarjian et al., 2017).

Primärer Endpunkt war das OS, als sekundäre Endpunkte galt die CR, der kombinierte Endpunkt aus der CR, der CRh oder der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (*Complete Remission with Incomplete Blood Count Recovery*, CRI) innerhalb von zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn sowie das EFS. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da das vordefinierte Ergebnis zum primären Endpunkt OS (75 % von 330 Todesfällen) bereits erreicht worden war und sich ein deutlicher Vorteil für Blinatumomab zeigte. Das mediane OS betrug unter Blinatumomab 7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter SOC-Chemotherapie und war damit signifikant höher (*Hazard Ratio* (HR) 0,71 (95 % KI (0,55; 0,93), $p = 0,01$). Die Rate der Patienten mit CR war unter Blinatumomab signifikant höher (34 % vs. 16 %, $p < 0,001$), ebenso die Rate der Patienten mit kombiniertem Endpunkt aus CR, CRh oder CRI (44 % vs. 25 %, $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten mit EFS nach sechs Monaten betrug 31 % im Blinatumomab-Arm und 12 % im SOC-Chemotherapie-Arm, das Risiko für einen Rückfall nach Erreichen einer CR mit kompletter, partialer oder unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes oder für Tod war unter Blinatumomab signifikant niedriger (HR: 0,55 (95 % KI (0,43; 0,71), $p < 0,001$) (Kantarjian et al., 2017).

Leitlinienempfehlungen

Blinatumomab wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ausführlich dargestellt. Aus Sicht der DGHO erzielen Standardchemotherapien bei Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien wie z. B. Blinatumomab (DGHO, 2018). Darauf weist auch die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) hin (Hoelzer et al., 2016). Auch in der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN Guidelines) wurde Blinatumomab aufgenommen (Version 1.2017; Brown et al., 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Blincyto® erfolgte 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 2. Juni 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Blinatumomab **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudie MT103-211, die fehlende Kontrollgruppe machte eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes unmöglich (G-BA, 2016).

Die vom pU vorgelegte historische Vergleichsstudie war aus Sicht des G-BA mit vielen Limitationen versehen und wurde als nicht ausreichend adjustiert gewertet, weil mögliche Einflussgrößen, wie z.B. Region, Zeitraum der Diagnose (z. B. vor und nach 2000), Art der Salvage-Therapie und Schwere der Erkrankung (z. B. Blasten im Blut, peripheres Blutbild) nicht berücksichtigt wurden. Zudem wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand in Frage gestellt, sodass eine Verzerrung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Versorgungssituation im Zeitraum 1990-2000 mit der heutigen angenommen wurde. Dadurch konnte die historische Vergleichsstudie aufgrund der methodischen Einschränkungen nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

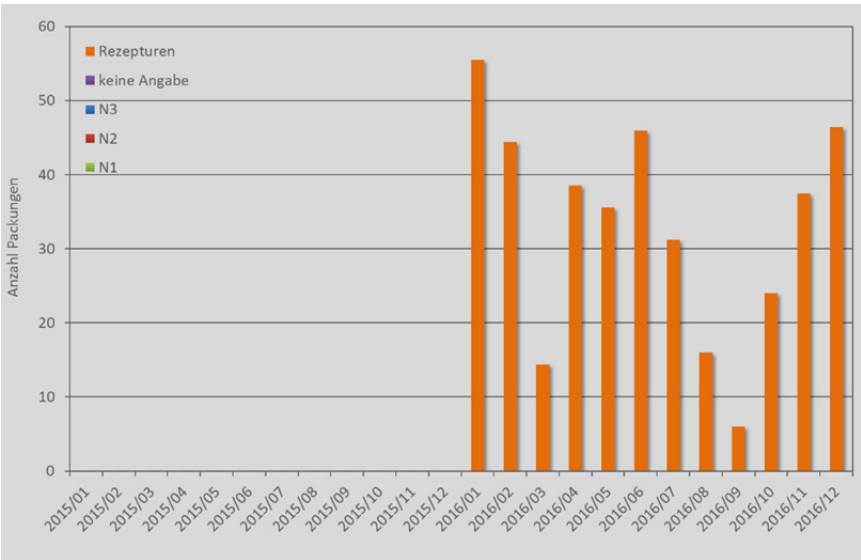
Der Beschluss wurde vom G-BA bis zum 31. Dezember 2016 befristet und diese Befristung später bis zum 15. Juni 2017 verlängert. Die verlängerte Befristung erfolgte, um eine Einbeziehung der Daten aus der zu diesem Zeitpunkt noch laufenden TOWER-Studie zu ermöglichen. Die Befristung wurde damit begründet, dass es sich bei der Zulassung von Blinatumomab um eine bedingte Zulassung mit der Auflage für den pU handelt, weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Blincyto® vorzulegen, die auch für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können (G-BA, 2016).

Beim neuen Verfahren im Jahr 2017 wurde das **Ausmaß des Zusatznutzens** durch den G-BA auf der Grundlage der TOWER-Studie als **beträchtlich** bewertet. Die weitere vom pU vorgelegte offene, multizentrische, Phase-II-Studie MT103-206 wurde vom G-BA nicht berücksichtigt, da Blinatumomab in dieser Studie nicht zulassungskonform dosiert wurde. Begründet wurde die Entscheidung mit der deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine moderate Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 3,7 Monaten (7,7 Monate vs. 4,0 Monate) im Vergleich zu SOC-Chemotherapie ohne Nachteile bezüglich des Nebenwirkungsprofils (G-BA, 2017).

Weitere Versorgungsanalysen

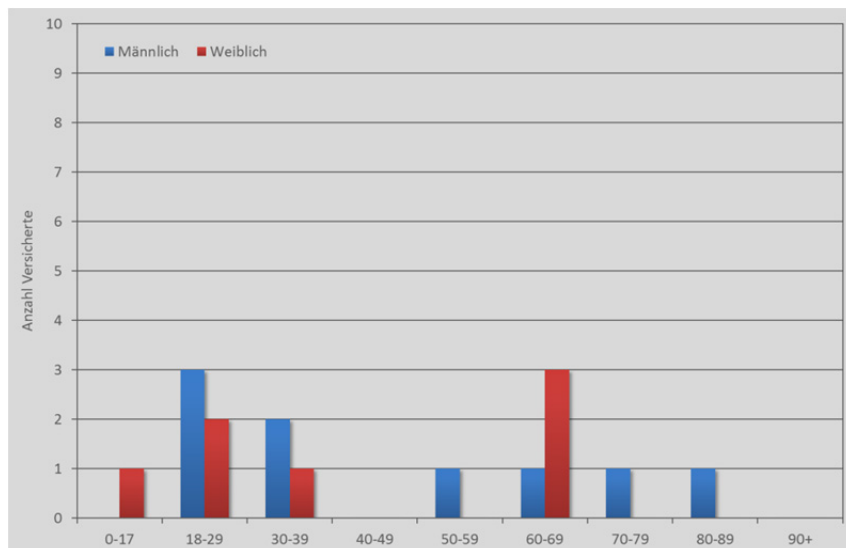
Den höchsten Stand der verordneten Packungen Blinatumomab wurde direkt nach Markteinführung im Dezember 2015 mit 55 Rezepturen erreicht. Auch hier werden die Gaben in Zyklen ersichtlich und erklären die Verordnungsfrequenzen im März und September 2016. Im Juni und Dezember 2016 pendelt sich das Verordnungsvolumen bei etwa 45 Rezepturen ein.

Abbildung 4.8: Anzahl verordneter Packungen Blinatumomab je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Die seltene Erkrankung ALL wird etwas häufiger bei Männern mit Blinatumomab behandelt. Dabei wurden die meisten Männer im Alter von 18 bis 29 Jahren mit dem Wirkstoff therapiert. Die Mehrzahl der Frauen, die mit Blinatumomab behandelt wurden, sind im Alter zwischen 60 und 69 Jahren, gefolgt von der Altersgruppe zwischen 18 und 29 Jahren.

Abbildung 4.9: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Blinatumomab nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

Amgen GmbH (2016). Rote-Hand-Brief zu Blincyto®.

<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20161025.pdf>, letzter Zugriff: 31.01.2018.

Brown PA, Shah B, Fathi A, Wieduwilt M, Advani A, Aoun P, Barta SK, Boyer MW, Bryan T, Burke PW, Cassaday R, Coccia PF, Coutre SE, Damon LE, DeAngelo DJ, Frankfurt O, Greer JP, Kantarjian HM, Klisovic RB, Kupfer G, Litzow M, Liu A, Mattison R, Park J, Rubnitz J, Saad A, Uy GL, Wang ES, Gregory KM, Ogba N (2017). NCCN Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw 15(9): 1091-1102.

COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2009). Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005882.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.

EC – European Commission (2009). Entscheidung der Kommission vom 24.7.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Blinatumomab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: Juli 2009. http://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2009/2009072463283/dec_63283_de.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.

- EMA – European Medicines Agency (2015a). Summary of product characteristics. Stand der Information: Dezember 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003791/WC50017775.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015b). Assessment report. Blincyto. Stand der Information: September 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Summary of the risk management plan (RMP) for Blincyto (blinatumomab). Stand der Information: Dezember 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Risk_management-plan_summary/human/003731/WC500194311.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Fachinformation Blincyto® (2017). Fachinformation Blincyto® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: September 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 10.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab. Stand der Information: Juni 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand der Information: Dezember 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, Advani A, Bassan R, Dombret H et al. (2016). Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J 6(9):e473.
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C (2016). ESMOGuidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 27(suppl 5): v69-v82.
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM et al. (2017). Blinatumomab vs. Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 376(9): 836-847.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe, Blinatumomab | Blincyto® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61619#>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC et al. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 16(1): 57-66.
- Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S et al. (2014). Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 32(36): 4134-40.

4.5 Carfilzomib

Handelsname: Kyprolis®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Amgen
ATC-Code: L01XX45	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Lösung	DDD: 10 mg O bis 02/2018, ▼

Bewertung

Carfilzomib ist ein Tetrapeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor. Proteasomen sind freie Proteinkomplexe in der Zelle, die als multikatalytische Protease fungieren und für den Abbau endogener, cytoplasmatischer und auch entarteter Proteinen zuständig sind. Carfilzomib bindet selektiv und irreversibel an die aktiven Zentren des 20S-Proteasoms. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Ansammlung von Proteinen in der Zelle. Carfilzomib induziert eine dosis- und zeitabhängige Hemmung der Proliferation und leitet durch die Aktivierung der c-Jun-N-terminalen Kinase die Depolarisierung der Mitochondrienmembran und die Freisetzung von Cytochrom c und der Aktivierung von intrinsischen und extrinsischen Caspasewegen den programmierten Zelltod ein. In Myelomzellen soll Carfilzomib damit den Zelltod bewirken, weil sie eine größere Zahl anormaler Proteine als gesunde Zellen enthalten. Zusätzlich soll durch die irreversible Bindung eine anhaltende Hemmung der anvisierten Zielstrukturen erzielt werden (EMA, 2015).

Carfilzomib (Kyprolis®) wurde im November 2015 zentralisiert in Europa zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (EMA, 2015). Die *Orphan-Designation* wurde bereits im Juni 2008 durch die EC zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/08/548) (COMP, 2014; EC, 2008).

Die Zulassung von Kyprolis® erfolgte nach einer beschleunigten Beurteilung. Dieses Verfahren wird bei Arzneimitteln angewandt, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, weil sie z.B. therapeutische Innovationen darstellen. Auf Antrag des pU, der ausreichend begründet werden muss, verkürzt sich dabei die Zeit zur Beurteilung des Antrags auf Zulassung durch den CHMP von 210 auf 150 Tage (EMA, 2018). Bereits im Dezember 2015 beantragte der Zulassungsinhaber Amgen die Erweiterung der Zulassung, so dass Carfilzomib im Juni 2016 auch in der alleinigen Kombination nur mit Dexamethason zugelassen wurde (EMA, 2016).

Die Markteinführung von Kyprolis® in Deutschland erfolgte im Dezember 2015 (Lauer-Fischer, 2018). Carfilzomib ist als 10 mg-, 30 mg- oder 60 mg-Pulver zur Herstellung einer Lösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Die erforderliche Dosis wird entsprechend der zu Therapiebeginn bestehenden Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet. Carfilzomib wird als Infusion entweder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (10-minütige Infusion) oder nur mit Dexamethason (30-minütige Infusion) in Zyklen von 28 Tagen verabreicht (Fachinformation Kyprolis®, 2018).

Die initiale Zulassung von Kyprolis® beruhte auf der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASPIRE (Sponsor: Amgen), in der die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein bei Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 792 Patienten (je 396 pro Arm), die eine bis drei Vortherapien erhalten und keinen Krankheitsprogress unter Bortezomib gezeigt hatten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem β_2 -Mikroglobulin-Spiegel (unter $< 2,5$ mg/l vs. $\geq 2,5$ mg/l) sowie nach der vorausgegangenen Therapie mit Bortezomib bzw. Lenalidomid. Als primärer Endpunkt wurde das PFS erhoben, als sekundäre Endpunkte u.a. das OS, die ORR, die Dauer der Remission (*Duration of Response*, DoR), die HRQoL und die Sicherheit (Stewart et al., 2015).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts der Interimsanalyse (16. Juni 2014) waren noch 118 Patienten (29,8 %) im Carfilzomib-Arm sowie 86 Patienten (21,7 %) im Kontroll-Arm in der Studie. Der primäre Endpunkt – das mediane PFS – betrug 26,3 Monate (23,3 – 30,5) im Carfilzomib-Arm und 17,6 Monate im Kontrollarm (95 % KI [15,0; 20,6]) mit einem HR für Tod oder Krankheitsprogression von 0,69 (95 % KI [0,57; 0,83], $p = 0,0001$). Zu diesem Zeitpunkt hatten sich bereits 305 Todesfälle ereignet. Die nach Kaplan-Meier berechnete Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten betrug 73,3 % im Carfilzomib-Arm (95 % KI [68,6; 77,5] vs. 65,0 % (95 % KI [59,9; 69,5]) im Kontroll-Arm. Das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht (HR für Tod: 0,79, 95 % KI [0,63; 0,99], $p = 0,04$). Die ORR betrug 87,1 % (95 % KI [83,4; 90,3] im Carfilzomib-Arm und 66,7 % (95 % KI [61,8; 71,3]) im Kontroll-Arm ($p < 0,001$).

69,9 % der Patienten unter Carfilzomib sowie 77,9 % im Kontroll-Arm brachen die Therapie vorzeitig ab, am häufigsten aufgrund einer Krankheitsprogression (39,8 % bzw. 50,1 %) oder aufgrund von UAE (15,3 % bzw. 17,7 %). Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 83,7 % der Patienten unter Carfilzomib und bei 80,7 % im Kontroll-Arm auf. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden bei 59,7 % bzw. bei 53,7 % berichtet. Die häufigsten, nicht hämatologischen UAE waren Diarrhö (42,3 % der Patienten im Carfil-

zomib-Arm bzw. 33,7 % der Patienten im Kontrollarm), Fatigue (32,3 % bzw. 30,6 %), Husten (28,8 % bzw. 17,2 %), Fieber (28,6 % bzw. 20,8 %), obere Atemwegsinfektionen (28,6 % bzw. 19,3 %) und Hypokaliämie (27,6 % bzw. 13,4 %). Kardiale UAE waren unter Carfilzomib häufiger als im Kontroll-Arm (6,4 % vs. 4,1 %), schwere kardiale UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE auch (3,8 % vs. 1,8 %). In jedem Arm verstarben 6,9 % der Patienten aufgrund von UAE, häufigste Todesursachen waren Myokardinfarkt, Herzversagen und Sepsis (EMA, 2015; Stewart et al., 2015).

Die Zulassungserweiterung von Kyprolis® zur Kombination mit Dexamethason erfolgte im Juni 2016. Die Basis dafür war die ENDEAVOR-Studie (Sponsor: Amgen). ENDEAVOR war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Carfilzomib und Dexamethason vs. Bortezomib mit Dexamethason bei erwachsenen Patienten, die eine bis drei Vortherapien erhalten hatten (Dimopoulos et al., 2016).

Als primärer Endpunkt wurde das PFS erhoben, als sekundäre Endpunkte u.a. OS, ORR, DOR, die Inzidenz peripherer Neuropathie vom Grad ≥ 2 CTCAE und die Sicherheit. Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts der prädefinierten Interimsanalyse (10. November 2014) hatten sich 75 (16,2 %) Todesfälle unter Carfilzomib und 88 (18,9 %) im Bortezomib-Arm ereignet (HR: 0,79, 95 % KI [0,58; 1,08], $p = 0,13$). Der primäre Endpunkt – das mediane PFS – betrug 18,7 Monate 95 % KI [15,6; n.b.] im Carfilzomib-Arm und 9,4 Monate im Bortezomib-Arm 95 % KI [8,4; 10,4] (HR: 0,53, 95 % KI [0,44; 0,65], $p < 0,0001$) (Dimopoulos et al., 2016). Für das mediane OS lagen zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung damit keine verwertbaren Daten vor (EMA, 2016). Bei einer späteren Interimsanalyse (Datenschnitt: 03.01.2017) zeigte sich ein signifikanter Unterschied: das mediane OS betrug unter Carfilzomib 47,6 Monate (95 % KI [42,5; n.b.] vs. 40,0 Monate im Bortezomib-Arm 95 % KI [32,6; 42,3], HR: 0,79; 95 % KI [0,65; 0,96], $p = 0,01$) (Dimopoulos et al., 2017).

89,0 % der Patienten unter Carfilzomib sowie 87,3 % im Bortezomib-Arm hatten in der ENDEAVOR-Studie mindestens ein behandlungsbedingtes UAE. 16,7 % im Carfilzomib-Arm und 13,0 % im Bortezomib-Arm brachen aufgrund von UAE die Therapie ab. Schwere, behandlungsbedingte UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 50,4 % der Patienten unter Carfilzomib und bei 53,6 % im Kontrollarm auf. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden bei 15,1 % bzw. bei 23,8 % berichtet (EMA, 2016). Die häufigsten UAE waren Anämie, Diarrhö, Fieber, Fatigue und Husten. Anämie, Fieber, Dyspnoe, Bluthochdruck und Husten kamen unter Carfilzomib deutlich häufiger vor als im Bortezomib-Arm. Kardiale UAE waren unter Carfilzomib häufiger als im Kontrollarm (6,4 % vs. 4,1 %), schwere kardiale UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE auch (3,8 % vs. 1,8 %) (EMA, 2016).

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Kyprolis® erfolgte im Juni 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 2. Juni 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Carfilzomib **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Basis der Zulassungsstudie ASPIRE. Aus Sicht des G-BA war die wissenschaftliche Datenlage für eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht ausreichend, da die Studie noch nicht abgeschlossen war. Der Beschluss wurde vom G-BA daher bis zum 31. Dezember 2017 befristet (G-BA, 2016).

Aufgrund der Indikationserweiterung im Juni 2016 erfolgte die Nutzenbewertung von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason Ende 2016. Am 19. Januar 2017 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß des **Zusatznutzens von Carfilzomib gering** ist. Der pU legte dafür die Zulassungsstudie ENDEAVOR (Datenschnitt: 10. November 2014) vor. Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, so dass eine Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts OS nicht möglich war. Aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen unter Carfilzomib sowie aufgrund der Daten zu Lebensqualität und Morbidität (PFS, Symptomatik) stufte der G-BA den Effekt von Carfilzomib als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein (G-BA, 2017).

Die Befristung des Beschlusses aus dem Jahr 2016 wurde am 15. Juni 2017 aufgehoben, da Carfilzomib im Jahr 2016 einen Umsatz von ca. 51 Mio. € auf der Basis von Apothekenverkaufspreisen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erzielt hatte und damit einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V unterlag (G-BA, 2018).

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, beschloss der G-BA im Februar 2018 einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Für diese Indikation reichte der pU neue Daten aus der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 28. April 2017) ein. Bezüglich des Endpunkts OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,794, 95 % KI [0,667; 0,945], $p=0,009$). Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm betrug 48,3 Monate und war um 7,9 Monate länger als im Kontroll-Arm (40,4 Monate). Diese Verlängerung der Lebensdauer wurde vom G-BA als moderat bewertet. Weitere geringe Vorteile für Carfilzomib zeigten sich hinsichtlich der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils zeigten sich keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib. Hinsichtlich der spezifi-

schen UAE ließen sich aus Sicht des G-BA keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorlagen (G-BA, 2018).

Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, beschloss der G-BA im Februar 2018 auch einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Der pU legte hierfür die Daten aus der ENDEAVOR-Studie vor (Datenschnitt: 10. November 2014 und 3. Januar 2017). Bezüglich des Endpunkts OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (HR: 0,791, 95 % KI [0,648; 0,964], $p = 0,02$). Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm betrug 47,6 Monate und war damit um 7,6 Monate länger als im Kontrollarm (40,0 Monate). Diese Verlängerung der Lebensdauer wurde vom G-BA als moderat bewertet. Weitere geringe Vorteile für Carfilzomib zeigten sich bezüglich der Krankheits- und Therapie-spezifischen Symptomatik. Es bestanden Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, denen Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie bezüglich der Nebenwirkungen durch eine Zunahme von schwerwiegenden UAE gegenüber standen. Hinsichtlich der spezifischen UAE ließen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorlagen (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Proteasom-inhibitor der 2. Generation	 G-BA zweiter Beschluss: beträchtlicher ZN	 Kostenvergleich beim Orphan-Arzneimittel wegen Überschreitens der 50 Mio. €-Umsatzgrenze: teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	—	—	Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Carfilzomib	1. Zyklus: s.o. 2.-12. Zyklus: Tag 8, 9, 15 und 16: je 27 mg/m² (Ab dem 13. Zyklus: Tag 1, 2, 15, 16: 1x tgl. 27 mg/m²)	76	90.842,10 €
+ Lenalidomid	Tag 1 bis 21: 1x tgl. 25 mg	273	102.858,73 €
+ Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22: 1x tgl. 40 mg	52	195,21 €
			193.896,04 €
Carfilzomib	1. Zyklus: Tag 1 und 2: 1x tgl. 20 mg/m² 2.-12. Zyklus: Tag 8, 9, 15 und 16: 1x tgl. 56 mg/m²	78	171.407,66 €
+ Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23: 1x tgl. 20 mg	104	195,21 €
zVT (für beide Therapien gleich)			
Bortezomib		32	
+ Doxorubicin		8	73.529,04 €
Lenalidomid		273	
+ Dexamethason		84	103.174,07 €
Bortezomib		16 – 32	
+ Dexamethason		32 – 64	26.352,06 – 52.704,13 €
Elotuzumab		30	
+ Lenalidomid		273	
+ Dexamethason		52	196.489,20 €

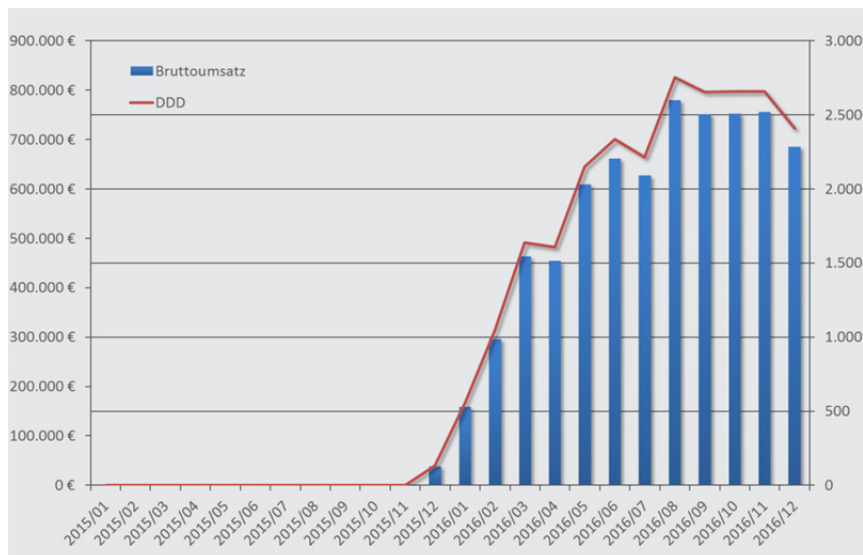
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach der Markteinführung von Carfilzomib im Dezember 2015 vervierfachte sich das Verordnungsvolumen bereits im Januar 2016 und erreichte im August 2016 ein Maximum von über 2.700 DDD pro Monat. Seit Juni 2016 war auch die Zweifachkombination mit Dexamethason zugelassen, dies scheint die Verordnungshäufigkeit deutlich beeinflusst zu haben. In den darauffolgenden Monaten blieben das Verordnungsvolumen sowie der Umsatz konstant auf einem hohen Niveau.

Die initiale Beschlussfassung des G-BA im Juni 2016 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan*-Arzneimittels zeigte keinen Einfluss auf das Verordnungsvolumen von Carfilzomib. Der Einfluss des Erstattungsbetrages von Kyprolis® kann anhand dieser Daten nicht beurteilt werden, weil dieser erst im März 2017 vereinbart wurde.

Abbildung 4.10: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Carfilzomib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Carfilzomib ist ein Tetrapeptid-Epoxyketon-Proteasom-Inhibitor. Proteasomen sind freie Proteinkomplexe in der Zelle, die als multikatalytische Protease fungieren und für den Abbau endogener, cytoplasmatischer und auch entarteter Proteinen zuständig sind. Proteasomen in eukaryotischen Zellen werden als 26S-Proteasomen bezeichnet und bestehen aus einer zylindrischen 20S-Untereinheit, in der sich das aktive Zentrum des Enzyms befindet, sowie aus zwei 19S-Einheiten, die sich an die beiden Öffnungen des Zylinders anlagern. Proteasomen sind wichtig für die Zellfunktion und den Zellwachstum, da sie beschädigte oder nicht mehr benötigte Proteine abbauen. Carfilzomib bindet selektiv und irreversibel an die aktiven Zentren des 20S-Proteasoms. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Ansammlung von Proteinen in der Zelle. In Tierversuchen hemmte Carfilzomib die Proteasom-Aktivität im Blut und im Gewebe und verzögert das Tumorwachstum in Modellen mit multiplem Myelom. Carfilzomib induziert eine dosis- und zeitabhängige Hemmung der Proliferation. Es leitet durch die Aktivierung der c-Jun-N-terminalen Kinase, durch die Depolarisierung der Mitochondrienmembran, die Freisetzung von Cytochrom c und die Aktivierung von intrinsischen und extrinsischen Caspasewegen den programmierten Zelltod ein. Damit soll Carfilzomib in Myelomzellen den Zelltod bewirken, da sie eine größere Zahl anormaler Proteine

enthalten als gesunde Zellen. Zusätzlich soll durch die irreversible Bindung eine anhaltende Hemmung der anvisierten Zielstrukturen erzielt werden (EMA, 2015).

Zulassung und Präparat

Carfilzomib (Kyprolis®) wurde im November 2015, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben zentralisiert in Europa zugelassen (EMA, 2015). Bereits im Juni 2008 wurde die *Orphan-Designation* durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/08/548) (COMP, 2014; EC, 2008).

Die Zulassung von Kyprolis® erfolgte nach einer beschleunigten Beurteilung (*Accelerated assessment*). Dieses Verfahren wird bei Arzneimitteln angewandt, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, weil sie z. B. therapeutische Innovationen darstellen. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU), der ausreichend begründet werden muss, verkürzt sich dabei die Zeit zur Beurteilung des Antrags auf Zulassung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) von 210 auf 150 Tage (EMA, 2018). Bereits im Dezember 2015 beantragte Amgen die Erweiterung der Zulassung, sodass Carfilzomib im Juni 2016 auch in Kombination nur mit Dexamethason zugelassen wurde (EMA, 2016).

Die Markteinführung von Kyprolis® in Deutschland erfolgte im Dezember 2015 (Lauer-Taxe, 2018). Carfilzomib ist als 10 mg-, 30 mg- oder 60 mg-Pulver zur Herstellung einer Lösung verfügbar und wird vor der Applikation rekonstituiert. Die erforderliche Dosis wird entsprechend der zu Therapiebeginn bestehenden Körperoberfläche (KOF) des Patienten berechnet. Carfilzomib wird als Infusion entweder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (10-minütige Infusion) oder nur mit Dexamethason (30-minütige Infusion) in Zyklen von 28 Tagen verabreicht. In den ersten drei Wochen eines Zyklus wird zweimal pro Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine Infusion gegeben, worauf eine Pause von zwölf Tagen folgt. Bei Krankheitsprogression oder starken Nebenwirkungen wird die Behandlung abgebrochen (Fachinformation Kyprolis®, 2018).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das multiple Myelom ist eine reifzellige, lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie. Bei dieser seltenen Krebserkrankung mit einer Inzidenz von 4,5 bis 6,0 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung monoklonaler, krankhaft veränderter Plasmazellen im Knochenmarkt, die zur

Produktion funktionsloser, kompletter oder inkompletter Immunglobuline führt (AMB, 2018; Moreau et al., 2017). Dadurch wird die normale Blutbildung verhindert, der Knochenhaushalt beeinträchtigt und die Organe geschädigt. Das führt u.a. zu Frakturen, Knochenschmerzen, Anämie und Niereninsuffizienz. Beim multiplen Myelom treten daher häufig vielfältige, z.T. unspezifische Symptome auf, bis zu 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung sogar völlig beschwerdefrei. Häufige Symptome sind Fatigue, Knochenschmerzen, Infektneigung und Gewichtsverlust (DGHO, 2013).

Ein multiples Myelom ist lebensbedrohlich, die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern (AMB, 2018). In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem multiplen Myelom, damit ist das multiple Myelom die dritthäufigste hämatologische Neoplasie (DGHO, 2013). Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem 50. Lebensjahr signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre bei Frauen und 71 Jahre bei Männern (Moreau et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die initiale Zulassung von Kyprolis® beruhte auf der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ASPIRE (NCT01080391, Sponsor Amgen). In dieser Studie wurde die Kombination von Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason, bei Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom verglichen. Eingeschlossen wurden 792 Patienten (je 396 pro Arm) mit rezidiertem und/oder progredientem multiplen Myelom, die eine bis drei Vorthapien erhalten und keinen Krankheitsprogress unter Bortezomib gezeigt hatten. Auch durften die eingeschlossenen Patienten unter der Gabe von Lenalidomid und Dexamethason keinen Therapieabbruch aufgrund von toxischen Nebenwirkungen erlitten oder Krankheitsprogression erfahren haben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem β 2-Mikroglobulin-Spiegel ($< 2,5$ mg/l vs. $\geq 2,5$ mg/l) sowie nach der vorausgegangenen Therapie mit Bortezomib bzw. Lenalidomid (Stewart et al., 2015).

Carfilzomib wurde für maximal 18 Zyklen verabreicht. In den Zyklen 1 bis 12 wurde es als 10-Minuten-Infusion an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, und 16 gegeben, in den Zyklen 13 bis 18 an den Tagen 1, 2, 15, und 16. Die Anwendung von Lenalidomid und Dexamethason konnte bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer unzumutbaren Toxizität fortgeführt werden. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) erhoben, als sekundäre Endpunkte u.a. das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR), die Dauer der Remission (*Duration of response*,

DOR), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-related quality of life*) und die Sicherheit (Stewart et al., 2015).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts der Interimsanalyse am 16. Juni 2014, waren noch 118 Patienten (29,8 %) im Carfilzomib-Arm sowie 86 Patienten (21,7 %) im Kontrollarm in der Studie. Der primäre Endpunkt – das mediane PFS – betrug 26,3 Monate (95 % KI (23,3; 30,5)) im Carfilzomib-Arm und 17,6 Monate im Kontrollarm (95 % KI (15,0; 20,6)) mit einem Hazard Ratio (HR) für Tod oder Krankheitsprogression von 0,69 (95 % KI (0,57; 0,83), $p = 0,0001$). Zu diesem Zeitpunkt hatten sich bereits 305 Todesfälle ereignet, die nach Kaplan-Meier berechnete Gesamtüberlebensrate nach 24 Monate betrug 73,3 % im Carfilzomib-Arm (95 % KI (68,6; 77,5)) vs. 65,0 % (95 % KI (59,9; 69,5)) im Kontrollarm. Das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht (HR für Tod: 0,79, 95 % KI (0,63; 0,99), $p = 0,04$). Die ORR betrug 87,1 % (95 % KI (83,4; 90,3)) im Carfilzomib-Arm und 66,7 % (95 % KI (61,8; 71,3)) im Kontrollarm ($p < 0,001$). 69,9 % der Patienten unter Carfilzomib sowie 77,9 % im Kontrollarm brachen die Therapie vorzeitig ab, am häufigsten aufgrund einer Krankheitsprogression (39,8 % bzw. 50,1 %) oder aufgrund von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) (15,3 % bzw. 17,7 %). Schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 83,7 % der Patienten unter Carfilzomib und bei 80,7 % im Kontrollarm auf. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden bei 59,7 % bzw. bei 53,7 % berichtet. Die häufigsten, nicht hämatologischen UAE waren Diarrhoe (42,3 % bzw. 33,7 % der Patienten), Fatigue (32,3 % bzw. 30,6 %), Husten (28,8 % bzw. 17,2 %), Fieber (28,6 % bzw. 20,8 %), obere Atemwegsinfektionen (28,6 % bzw. 19,3 %) und Hypokaliämie (27,6 % bzw. 13,4 %). Kardiale UAE waren unter Carfilzomib häufiger als im Kontrollarm (6,4 % vs. 4,1 %), schwere kardiale UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE auch (3,8 % vs. 1,8 %). In jedem Arm verstarben 6,9 % der Patienten aufgrund von UAE, 6 Patienten im Carfilzomib-Arm und 8 im Kontrollarm. Häufigste UAE-bedingte Todesursachen waren Myokardinfarkt, Herzversagen und Sepsis (EMA, 2015; Stewart et al., 2015).

Die Zulassungserweiterung von Kyprolis® zur Kombination nur mit Dexamethason erfolgte im Juni 2016. Die Grundlage dafür war die ENDEAVOR-Studie (NCT01568866, Sponsor: Amgen). ENDEAVOR war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Carfilzomib und Dexamethason versus Bortezomib mit Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom, die eine bis drei Vortherapien erhalten hatten. Die eingeschlossenen 929 Patienten erhielten Carfilzomib mit Dexamethason (464 Patienten) oder Bortezomib mit Dexamethason (465 Patienten). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Proteasom-Inhibitor-Vortherapie, Anzahl vorheriger Therapielinien, Interna-

tional-Staging-System-Stadium und geplanter Bortezomib-Darreichungsform (intravenös, subkutan, je nach regionaler Zulassung) (Dimopoulos et al., 2016).

Als primärer Endpunkt wurde das PFS erhoben, als sekundäre Endpunkte u.a. OS, ORR, DOR, die Inzidenz peripherer Neuropathie vom Grad ≥ 2 CTCAE und die Sicherheit. Zur Zeit des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts der predefinierten Interimsanalyse (10. November 2014) waren in der Studie noch 200 Patienten (43,0 %) im Carfilzomib-Arm sowie 105 Patienten (23,0 %) im Bortezomib-Arm. Der primäre Endpunkt – das mediane PFS – betrug 18,7 Monate (95 % KI (15,6; n.b.)) im Carfilzomib-Arm und 9,4 Monate im Bortezomib-Arm (95 % KI (8,4; 10,4)) mit einem HR für Tod von 0,53 (95 % KI (0,44; 0,65), $p < 0,0001$). Die ORR betrug 76,9 % im Carfilzomib-Arm und 62,6 im Bortezomib-Arm. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich 75 (16,2 %) Todesfälle unter Carfilzomib und 88 (18,9 %) im Bortezomib-Arm ereignet (HR: 0,79; 95% KI (0,58; 1,08); $p = 0,13$) (Dimopoulos et al., 2016). Damit lagen für das mediane OS zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung keine verwertbaren Daten vor (EMA, 2016). Bei einer späteren Interimsanalyse (zum 3. Januar 2017) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in diesem Endpunkt: Das mediane OS betrug unter Carfilzomib 47,6 Monate (95 % KI (42,5; n.b.) vs. 40,0 Monate im Bortezomib-Arm (95% KI (32,6–42,3) (HR: 0,79; 95 % KI (0,65; 0,96); $p = 0,01$) (Dimopoulos et al., 2017).

89,0 % der Patienten unter Carfilzomib sowie 87,3 % im Bortezomib-Arm hatten in der ENDEAVOR-Studie mindestens ein behandlungsbedingtes UAE. 16,7 % im Carfilzomib-Arm und 13,0 % im Bortezomib-Arm brachen aufgrund von UAE die Therapie ab. Schwere, behandlungsbedingte UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 50,4 % der Patienten unter Carfilzomib und bei 53,6 % im Kontrollarm auf. Schwerwiegende UAE (*Serious Adverse Events*) wurden bei 15,1 % bzw. bei 23,8 % berichtet (EMA, 2016). Die häufigsten UAE waren Anämie, Diarrhoe, Fieber, Fatigue und Husten. Deutlich häufiger kamen Anämie, Fieber, Dyspnoe, Bluthochdruck und Husten unter Carfilzomib vor als im Bortezomib-Arm. Kardiale UAE waren unter Carfilzomib häufiger als im Kontrollarm (6,4 % vs. 4,1 %), schwere kardiale UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE auch (3,8 % vs. 1,8 %) (EMA, 2016).

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ist Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. nur mit Dexamethason als eine Therapieoption bei einem Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie aufgeführt (Moreau et al., 2017). In der amerikanischen Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN Guidelines) wurde Carfilzomib als Mittel der Wahl aufgenommen (Version 3.2018; Kumar et

al., 2018). Die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2013 berücksichtigt Carfilzomib nicht (DGHO, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die initiale Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Kyprolis® erfolgte im Juni 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 2. Juni 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Carfilzomib **nicht quantifizierbar** ist. Die Entscheidung erfolgte auf der Grundlage der Zulassungsstudie ASPIRE. Aus Sicht des G-BA war die wissenschaftliche Datenlage für eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht ausreichend, da die Studie noch nicht abgeschlossen war. Der Beschluss wurde vom G-BA daher bis zum 31. Dezember 2017 befristet (G-BA, 2016).

Aufgrund der Indikationserweiterung im Juni 2016 erfolgte die Nutzenbewertung von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason Ende 2016. Am 19. Januar 2017 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Carfilzomib **gering** ist. Der pU legte dafür die Zulassungsstudie ENDEAVOR (Datenschnitt: 10. November 2014) vor. Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm war zur Zeit des Datenschnitts noch nicht erreicht, so dass eine Beurteilung des patientenrelevanten Endpunkts Gesamtüberleben nicht möglich war. Aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen unter Carfilzomib sowie aufgrund der Daten zu Lebensqualität und Morbidität (PFS, Symptomatik) stufte der G-BA den Effekt von Carfilzomib als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein (G-BA, 2017).

Die Befristung des Beschlusses aus dem Jahr 2016 wurde am 15. Juni 2017 aufgehoben, da Carfilzomib im Jahr 2016 einen Umsatz von ca. 51 Mio. Euro auf Basis von Apothekenverkaufspreisen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erzielt hatte. Damit war der Schwellenwert von 50 Mio. Euro überschritten, sodass das Arzneimittel Kyprolis® einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V unterlag (G-BA, 2018).

Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beschloss der G-BA im Februar 2018 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für diese Indikation reichte der pU neue Daten aus der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 28. April 2017) ein. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Carfilzomib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,794, 95 % KI (0,667; 0,945), $p = 0,009$). Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm betrug 48,3 Monate und war um 7,9 Monate länger als im Kontroll-Arm (40,4 Monate). Diese Verlängerung der Lebensdauer wurde vom G-BA als moderat bewertet. Weitere geringe Vorteile für Carfilzomib

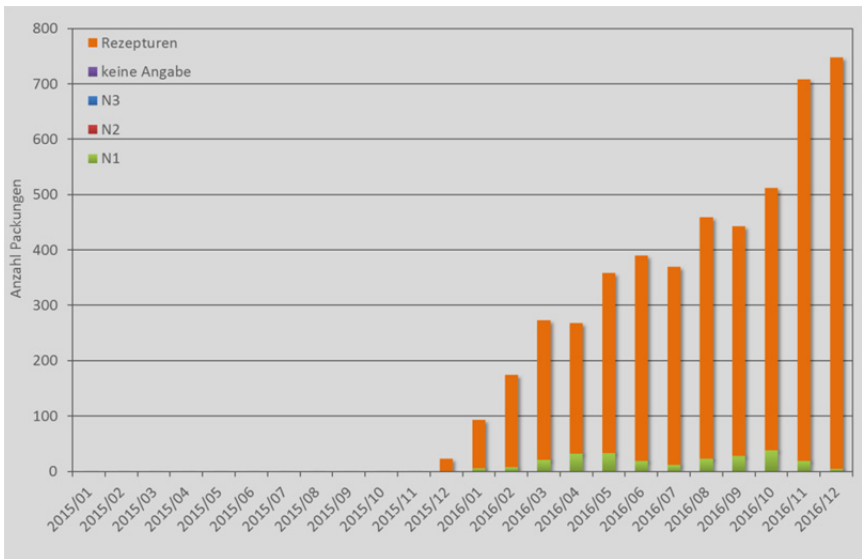
zeigten sich für die Symptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigten sich keine Nachteile durch die Behandlung mit Carfilzomib, hinsichtlich der spezifischen UAE ließen sich aus Sicht des G-BA keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorlagen (G-BA, 2018).

Für Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, beschloss der G-BA im Februar 2018 auch einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Der pU legte hierfür die Daten aus der ENDEAVOR-Studie vor (Datenschnitt: 10. November 2014 und 3. Januar 2017). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (HR: 0,791, 95 % KI (0,648; 0,964), $p = 0,02$). Die mediane Überlebenszeit im Carfilzomib-Arm betrug 47,6 Monate und war damit um 7,6 Monate länger als im Kontrollarm (40,0 Monate). Diese Verlängerung der Lebensdauer wurde vom G-BA als moderat bewertet. Weitere geringe Vorteile für Carfilzomib zeigten sich bei der Krankheits- und Therapie-spezifischen Symptomatik. Es bestanden Anhaltspunkte für Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, denen Nachteile der Carfilzomib-Kombinationstherapie bezüglich der Nebenwirkungen durch eine Zunahme von schwerwiegenden UAE gegenüberstanden. Betrefflich der spezifischen UAE ließen sich keine Aussagen treffen, da keine verwertbaren Daten vorlagen (G-BA, 2018).

Weitere Versorgungsanalysen

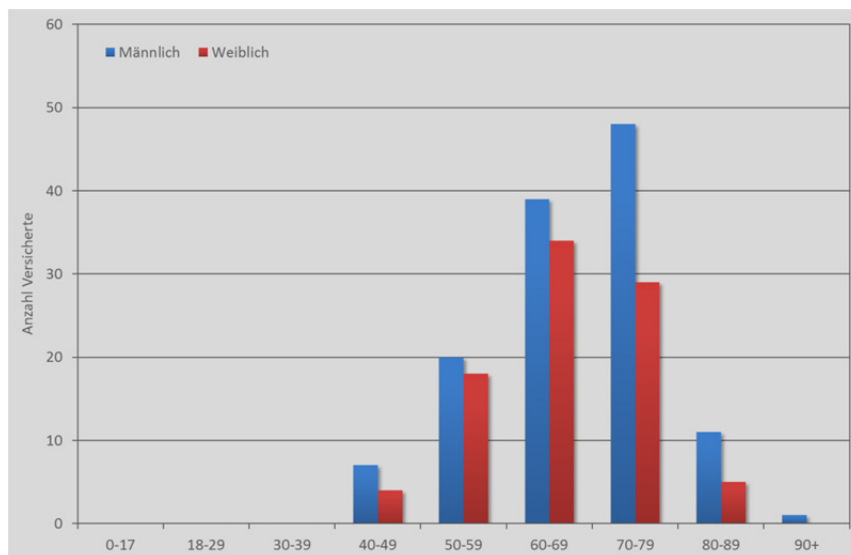
Nach Markteinführung im Dezember 2015 stieg die Anzahl der verordneten Rezepturen Carfilzomib kontinuierlich an, um im Dezember 2016 sein Maximum mit mehr als 740 Rezepturen zu erreichen. In den Monaten April, Juli und September 2016 sind leichte Verordnungsrückgänge zu verzeichnen. N1-Packungen, die wesentlich seltener als Rezepturen verordnet werden, erreichten im Oktober 2016 mit 38 Packungen das Maximum. Im Juni/Juli 2016 wurde ebenfalls eine Verordnungsabnahme verzeichnet. Die leichten Verordnungseinbrüche können mit der Gabe des Wirkstoffes in Zyklen erklärt werden.

Abbildung 4.11: Anzahl verordneter Packungen Carfilzomib je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Carfilzomib wurde im Untersuchungszeitraum häufiger Männern als Frauen verordnet. Dies ergibt sich auch aus der Prävalenz der Erkrankung, laut der häufiger Männer als Frauen an einem multiplen Myelom erkranken. Den Versicherten wurde erst ab der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen Carfilzomib verordnet. Dies entspricht ebenfalls in etwa der erhöhten Erkrankungshäufigkeit ab 50 Jahren. Das Maximum der Verordnungen von Carfilzomib wird bei den Männern in der Altersgruppe der 70 bis 79-Jährigen erreicht, was auch dem medianen Erkrankungsalter entspricht. Bei den Frauen wird die Altersgruppe der 60 bis 69-Jährigen am häufigsten mit dem Wirkstoff behandelt.

Abbildung 4.12: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Carfilzomib nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2018). Multiples Myelom: Das Zeitalter der Immuntherapie hat begonnen. 52, 09.

COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2014). Public summary of opinion on orphan designation: Carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. Stand der Information: Juni 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005936.pdf,
 letzter Zugriff: 30.03.2018.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2013). Multiples Myelom: Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand der Information: 2013. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 28.03.2018.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, ENDEAVOR Investigators et al. (2016). Carfilzomib and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1): 27-38.

Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A et al. (2017). Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(10): 1327-1337.

EC – European Commission (2008). Entscheidung der Kommission vom 3.06.2008 über die Ausweisung des Arzneimittels "Carfilzomib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments

- und des Rates. Stand der Information: Juni 2008. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008060346608/dec_46608_de.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Assessment report. Kyprolis. Stand der Information: September 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf, letzter Zugriff: 30.03.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Group of variations including an extension of indication assessment report. Stand der Information: Mai 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003790/WC500211642.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Accelerated assessment. Stand der Information: März 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b1ac05809f843a, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Fachinformation Kyprolis® (2018). Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 04.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib. Stand der Information: Juni 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). Stand der Information: Januar 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Stand der Information: Februar 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, Chandler JC, Costello C, Faiman M, Hung HC, Godby K, Hofmeister C, Holmberg L, Holstein S, Huff CA, Kang Y, Kassim A, Liedtke M, Malek E, Martin T, Neppalli VT, Omel J, Raju N, Singhal S, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Weber D, Yahalom J, Kumar R, Shear DA (2018). NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. J Natl Compr Canc Netw 16(1): 11-20.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. (2017). ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 28(suppl_4): iv52-iv61.
- PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe, Carfilzomib | Kyprolis® | 86 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61741>, letzter Zugriff: 31.03.2018.
- Prescrire Int. (2017). Carfilzomib in multiple myeloma. No advantage over bortezomib. Prescrire Int 26 (182): 120.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, ASPIRE Investigators et al. (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 372(2): 142-52.

4.6 Ceritinib

Handelsname: Zykadia®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: ALK-positives, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Novartis
ATC-Code: L01XE28	Markteinführung: Juli 2015
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 750 mg C, ▼

Bewertung

Mit Ceritinib (Handelsname: Zykadia®) steht nach Crizotinib der zweite Inhibitor des Enzyms ALK zur Verfügung (CHMP, 2012), das als ein onkogener Treiber bei NSCLC identifiziert wurde (Rothschild, 2015) und in Folge von *Rearrangement* überexprimiert wird (Fachinformation Zykadia®, 2018; Soda, 2007). In ca. 4 % der Adenokarzinome bei Nicht- oder ehemaligen Rauchern kann ALK nachgewiesen werden (Barlesi et al., 2016). Ceritinib wurde basierend auf einer Phase-I-Studie von der FDA im April 2014 beschleunigt zugelassen (FDA, 2018). Von der EC folgte im Mai 2015 eine bedingte Zulassung (CHMP, 2015c) für die Monotherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem ALK (+)-NSCLC nach Crizotinib-Vortherapie (Fachinformation Zykadia®, 2018), was der Drittlinientherapie entsprach. Nach Zulassungserweiterung von Crizotinib zur Erstlinien- (CHMP, 2015b) kann Ceritinib nun auch in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Die Indikation von Ceritinib wurde seitens der EC im Juni 2016 auf die Monotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem ALK (+)-NSCLC zur Erstlinientherapie erweitert (G-BA, 2018a). Ceritinib befindet sich als Hartkapsel mit 150 mg Wirkstoff im Handel. Zu Markteintritt lag die Dosierung bei einmal täglich 750 mg nüchtern, sie wurde ab April 2018 auf bioäquivalent 450 mg zu einer Mahlzeit geändert (CHMP, 2015d). Präklinische Studien mit Ceritinib weisen auf eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke der Substanz hin (CHMP, 2015a).

Die Zulassung von Ceritinib beruht auf der multizentrischen, offenen, zweistufigen, vierarmigen Phase-I-Dosiseskalations-Studie ASCEND-1 (Sponsor: Novartis). Ceritinib wurde in Dosierungen von 50 bis 750 mg einmal täglich an überwiegend ALK (+)-NSCLC-Patienten zunächst in einer Eskalationsphase und anschließend maximal tolerabler Dosierung (MTD) von 750 mg nüchtern hinsichtlich Dosierung, Sicherheit und Wirksamkeit geprüft (ClinicalTrials.gov, 2011). An der Expansionsphase nahmen insgesamt 246 ALK (+)-NSCLC-Patienten teil. Studien-Arm 1 untersuchte Patienten mit ALK-Inhibitor in der Vortherapie, wobei für 115 Patienten in Arm 1 A eine Tumorprogression zu Studieneinschluss vorlag, in Arm 1 B mit 48 Patienten hingegen nicht. In Arm 2 wurden 83 Patienten ohne ALK-Vortherapie eingeschlossen, der experimentelle Arm 3 umfasste neun Patienten mit anderen

ALK (+)-Tumoren (Shaw, 2014). Zum zweiten Datenschnitt im April 2014 lag die Beobachtungsdauer der 246 ALK (+)-NSCLC-Patienten bei median 11,1 Monaten, 147 hatten die Behandlung beendet, 40 % in Folge einer Krankheitsprogression. Ein OR wurde bei 60 ALK-Inhibitor-naiven Patienten (72 %; KI [61; 82]) und 92 (56 %; KI [49; 64]) mit ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten beobachtet, wobei eine Ansprechdauer (*Duration of Response*, DoR) von median 17 Monaten (KI [11,3; NE]) bei ALK-Inhibitor-naiven vs. 8,3 Monate (KI [6,8; 9,7]) bei ALK-Inhibitor-vorbehandelten Patienten berichtet wurde. Das PFS lag bei ALK-Inhibitor-naiven bei median 18,4 Monaten (KI [11,1; NE]) vs. 6,9 Monaten (KI [5,6; 8,7]) bei ALK-Inhibitor-vorbehandelten Patienten (Kim et al., 2016). Bei 94 Patienten wurden retrospektiv radiologisch ZNS-Metastasen diagnostiziert, hierbei wurde bei 15 der 19 ALK-Inhibitor-naiven und 49 der 75 mit ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten eine IDC berichtet. Schwerwiegende UAE (SUE) wurden bei 48 % der 246 ALK (+)-NSCLC-Patienten dokumentiert, nach CTCAE Grad 3 bzw. 4 erhöhte Werte der Leberenzyme ALAT bzw. ASAT, Diarrhö oder Übelkeit. Zudem berichten Kim und Kollegen zwei Ceritinib-assoziierte Todesfälle, einer in Folge interstitieller Lungenerkrankung (*Interstitial Lung Disease*, ILD) und einer aufgrund von Multiorganversagen nach Infektion bzw. ischämischer Hepatitis (Kim et al., 2016). Aus der Dosisescalationsphase liegen Erkenntnisse vor, dass unter 114 Patienten mit einer Tagesdosis von mehr als 400 mg eine ORR von 58 % beobachtet werden konnte, jedoch ca. 50 % der Patienten eine Dosismodifikation benötigten.

Eine Auflage der bedingten Zulassung der EMA war die Durchführung der Studie A2303 (CHMP, 2015a). In dieser multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5 (Sponsor: Novartis) wurde die Gabe von Ceritinib einmal täglich 750 mg nüchtern gegenüber Docetaxel (75 mg/m² KOF alle 21 Tage) bzw. Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) an mit ALK-Inhibitor Crizotinib sowie Platin-haltiger Chemotherapie vorbehandelten ALK (+)-NSCLC-Patienten mit Tumorprogression in Stadien IIIB (1 %) oder IV (99 %) geprüft (ClinicalTrials.gov, 2013a). Wurde die Tumorprogression nach RECIST vom unabhängigen Bewertungskomitee (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) bestätigt, konnte ein Wechsel der Patienten vom Chemotherapie-Arm zu einer Therapie mit Ceritinib erfolgen. Median lag das Alter der Studienteilnehmer bei 54 [28; 84] Jahren, wobei 77 % unter 65 Jahre alt waren. Bei Einschluss lag ein ECOG-PS von 0 (46 %), 1 (48 %) oder 2 (6 %) sowie bei 58 % ZNS-Metastasen vor. Alle Patienten erhielten zuvor Crizotinib, 99,5 % eine Chemotherapie, wobei zwei Schemata als Vortherapie bei 11,3 % im Ceritinib-Arm vs. 12,1 % im Kontroll-Arm dokumentiert wurden. Zum Datenschnitt im November 2015 lag die Beobachtungsdauer bei median 16,5 Monaten. Aufgrund des *cross-overs* von 70 % der Teilnehmer des Chemotherapie-Arms sowie eingetretener Ereignisse bei weniger als 50 % der Patienten ist der Endpunkt OS nicht aussagekräftig (Shaw, 2017). Unter Ceritinib

(n = 48) lag das OS median bei 18,1 [13,4; 23,9] vs. 20,1 [11,9; 25,1] Monaten im Chemotherapie-Arm (n = 50) (HR: 1,00, KI [0,67; 1,49]; p = 0,496). Zum primären Endpunkt PFS wurde eine Verdreifachung im Ceritinib-Arm berichtet, d.h. 5,4 vs. 1,6 [1,4; 2,8] Monate, (HR: 0,49 [0,36; 0,67]; p < 0,0001). PRO wurden mittels der krebs- (EORTC QLQ-C30) bzw. lungenkrebspezifischen Fragebögen (EORTC-QLQ-LC13, LCSS) operationalisiert und verzeichneten einen Rücklauf über 75 % (G-BA, 2017a). Zugunsten von Ceritinib wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome Schmerzen („Arm/Schulter“ und „andere“), Husten, Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie dokumentiert, zuungunsten die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Der G-BA erkennt die eindeutig positiven Effekte von Ceritinib bezogen auf die Symptomatik im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed an (G-BA, 2017a). Beim mittels Fragebogen EQ-5D (EuroQol Group, 2017) erhobenen Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daten zur HRQoL, operationalisiert mittels Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, ergaben für Ceritinib in den Endpunkten körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie soziale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil (G-BA, 2017a). Bei Endpunkten zu UAE bietet sich neben einer Gesamtbetrachtung aufgrund des *cross-over* eine Auswertung nach der „Zeit bis zum ersten Auftreten“ (*Time-to-Event*, TTE) an. Schwerwiegende UAE wurden bei 43 % Patienten im Ceritinib-Arm vs. 32 % im Kontroll-Arm berichtet, die TTE-Analyse erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 bzw. 4 wurden bei 77,4 % unter Ceritinib bzw. 63,7 % unter Chemotherapie berichtet, die TTE-Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der vergleichenden Gesamtschau der UAE von Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel, Pemetrexed) überwiegen die positiven Aspekte (G-BA, 2017a). Schätzt der G-BA das Verzerrungspotenzial bei ASCEND-5 auf Studienebene zwar als niedrig ein, so bewertet er es aufgrund des offenen Studiendesigns auf Ebene der Endpunkte als hoch. Er weist auf die hohe *cross-over*-Rate hin und merkt eine potenzielle informative Zensierung bei den Endpunkten Morbidität, HRQoL sowie UAE an (G-BA, 2017a).

Die Zulassungserweiterung von Ceritinib zur Monotherapie erwachsener ALK (+)-NSCLC-Patienten in der Erstlinie beruht auf der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie A2301 ASCEND-4 (Sponsor: Novartis), welche die Gabe von 750 mg Ceritinib einmal täglich nüchtern mit zum Zeitpunkt der Studie üblicher Chemotherapie verglich, bestehend aus vier Zyklen Induktion mit Cis- (75 mg/m² KOF) bzw. bei Unverträglichkeit Carboplatin (5 bis 6 AUC alle 21 Tage) plus Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) sowie Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) (ClinicalTrials.gov, 2013b). Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach WHO/ECOG-PS, Vortherapie und Vorliegen von ZNS-Metastasen. Im Median waren die Studienteilnehmer

54 Jahre alt, wobei 78,5 % jünger als 65 waren. Zu Studienbeginn wurde ein ECOG-PS von 0 (37 %), 1 (56 %) bzw. 2 (6 %) der Patienten berichtet, zudem hatten 32 % ZNS-Metastasen, von diesen 60 % ohne vorherige Bestrahlung. Ceritinib konnte auch nach Progression gegeben werden, sofern der Prüfarzt einen klinischen Nutzen für den Patienten annahm. Ein *cross-over* der Patienten des Chemotherapie-Armes zu Ceritinib war nach vom BIRC bestätigter Tumorprogression möglich, d.h. 72 % Patienten des Kontroll-Armes erhielten einen ALK-Inhibitor, davon 56 % Ceritinib (Soria, 2017). Im primären Endpunkt PFS, operationalisiert nach RECIST vom BIRC, konnte eine Verlängerung von rund acht Monaten unter Ceritinib gezeigt werden (Verum im Median 16,6 [12,6; 27,2] vs. 8,1 [5,8; 11,1] Monate unter Chemotherapie (HR: 0,55, KI [0,42; 0,73], $p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt OS zeigte in der Interimsanalyse einen numerischen Trend zugunsten von Ceritinib (HR: 0,73, KI [0,50; 1,08], $p = 0,056$), der nicht statistisch signifikant ausfällt (Fachinformation Zykadia®, 2018). Daten zur Morbidität wurden weiterhin mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, -C13 bzw. LCSS bei rund 80 %iger Rücklaufquote erhoben. Die Analyse der „Zeit bis zur Verschlechterung“ (*Time-To-Deterioration*, TTD), insbesondere für lungenkrebspezifische Symptome, fiel zugunsten von Ceritinib aus, desgleichen vier von fünf Funktionsskalen sowie sechs von neun individuellen Skalen im QLQ-C30, die Gesamtlebensqualität nach LCSS, der Allgemeinzustand nach QLQ-C30 und die visuellen Analogskalen (VAS) nach EQ-D5. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Ceritinib konnte auch bei ZNS-Metastasen seitens des BIRC eine intrakranielle Gesamtansprechrate von 73 % (KI [49,8; 89,3]) vs. Kontroll-Arm 27 % (KI [10,7; 50,2]) berichtet werden (Soria, 2017). In ASCEND-4 mussten im Ceritinib-Arm 78 % der Patienten mindestens einmal die Therapie UAE bedingt unterbrechen bzw. 68 % die Dosis reduzieren, weshalb die EMA auf die Notwendigkeit einer Dosisoptimierung hinweist. Im Endpunkt UAE mit CTCAE Grad 3 oder 4 fiel im Ceritinib-Arm eine erhöhte Hepatotoxizität (49 %) im Vergleich zu den gepoolten, der EMA vorliegenden Daten (38 %) auf (CHMP, 2017a). Statistisch signifikant häufiger traten unter Ceritinib in ASCEND-4 Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen auf, zudem Leberwerterhöhungen (ALAT, ASAT), wohingegen es unter einer Chemotherapie häufiger zu Anämie kam. ILD trat unter Ceritinib zu 2 %, unter Chemotherapie zu 1 % auf (Soria, 2017). In der Gesamtschau überzeugten die Zulassungsbehörde die relevante Verlängerung des PFS, die günstigen Effekte zur HRQoL und die mittels Dosisreduktion reduzierbaren UAE, wobei Fragen zum OS, zur optimalen Dosierung und zu Patienten mit ECOG-PS >2 offen bleiben (CHMP, 2017a).

Seitens des G-BA liegen zu Ceritinib drei Beschlüsse im Rahmen der Nutzenbewertung vor. Im ersten Bewertungsverfahren wurde geprüft, ob Ceritinib einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Docetaxel oder Pemetrexed, bzw. bei Unverträglichkeit dieser Wirkstoffe, gegenüber BSC bietet. Im Ergebnis stellte der G-BA fest,

dass ein **Zusatznutzen**, basierend auf den vom pU vorgelegten Unterlagen **in keiner Subgruppe belegt** wurde und befristete seinen Beschluss vom 17.12.2015 bis zum Vorliegen erster Ergebnisse der zu diesem Zeitpunkt laufenden Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5) zum 01.10.2016 (G-BA, 2015).

Im zweiten Beschluss vom 16.03.2017 nach Ablauf der Befristung stellte der G-BA bei der Bewertung von Ceritinib gegenüber der zVT Docetaxel oder Pemetrexed einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest, bei Unverträglichkeit der Chemotherapie ist ein **Zusatznutzen** gegenüber der zVT BSC **nicht belegt** (G-BA, 2017b). Der G-BA begründet seine Entscheidung mit den vom pU vorgelegten Daten der Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5) (G-BA, 2017a).

Im dritten Bewertungsverfahren in Folge der Indikationserweiterung von Ceritinib auf die Erstlinientherapie bei ALK (+)-NSCLC ab Juni 2017 lehnte der G-BA den indirekten Vergleich der Studien ASCEND-4 sowie PROFILE 1014 bzw. 1029 mangels Eignung des Brückenkomparators ab und attestierte einen **Zusatznutzen als nicht belegt** (G-BA, 2018a). Zu beachten ist, dass der Unterausschuss Arzneimittel im Februar 2017 als zVT die Platin-basierte Chemotherapie oder Crizotinib definierte und im Juni 2017 den aktuellen Expertenempfehlungen folgend auf den ALK-Inhibitor Crizotinib einschränkte (G-BA, 2018b).

Im Rahmen der Pharmakovigilanz kam es zu Ergänzungen der Fachinformation um UAE. Im August 2015 wurden Hinweise zur Erhöhung der Laborwerte (Lipase/Amylase) bzw. zu Pankreatitis und Dosisanpassung ergänzt. Im Juni 2017 folgte ein Hinweis zur Interaktion mit Protonenpumpeninhibitoren bzw. Säureblockern, die in Folge einer Senkung des gastralen pH-Wertes zu verminderter Bioverfügbarkeit von Ceritinib führen können (CHMP, 2015d).

Retrospektiv stellt sich die zentrale Frage, weshalb der pU mit Kenntnis der Wirksamkeit ab einer Tagesdosis von 400 mg Ceritinib bei reduzierten UAE dennoch die Zulassung mit der maximal tolerablen Dosierung von 750 mg erwirkte (Chabner, 2014) und erst nach Erlangen der Zulassungserweiterung zur Erstlinientherapie des ALK (+)-NSCLC die besser verträgliche bioäquivalente Dosierung von einmal täglich 450 mg zu einer Mahlzeit umsetzte (CHMP, 2015d). Die niedrigere Dosierung bedingt zu Redaktionsschluss um rund 30.000 € geringere Jahrestherapiekosten. Zur Dauertherapie mit Ceritinib sowie bei Patienten in höherem Lebensalter oder mit ECOG-PS ≥ 2 bleiben weitere Frage offen. Zudem unterliegt die Wirkstoffgruppe der ALK-Inhibitoren mit Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib einer Dynamik, sodass sich die Frage nach der optimalen Sequenztherapie fortlaufend stellt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter ALK-Inhibitor nach Crizotinib	 Zweitlinientherapie: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN;  Erstlinientherapie ZN nicht belegt; bei ZNS-Metastasen wirksam	 teils günstiger als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	–	–	Not acceptable	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ceritinib¹	1x tgl. 450 mg	365	44.957,34 €
zVT			
Crizotinib ²	2x tgl. 250 mg (500 mg/Tag)	365	66.967,77 €
Docetaxel ³	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Pemetrexed ³	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €

¹ Nach Redaktionsschluss zog der pU zum 15.06.2018 die Packung Ceritinib mit 150 Kapseln aus dem Verkehr, um eine kleinere Packungsgröße mit 90 Kapseln entsprechend des neuen Monatsbedarfs zu listen und senkte den Apothekenverkaufspreis (AVK) um rund 11 %. Dies führt im Ergebnis ab 15.06.2018 zu Jahrestherapiekosten von 66.967,77 €, den Kosten von Crizotinib entsprechend.

² zVT drittes Nutzenbewertungsverfahren

³ zVT Zweitlinientherapie

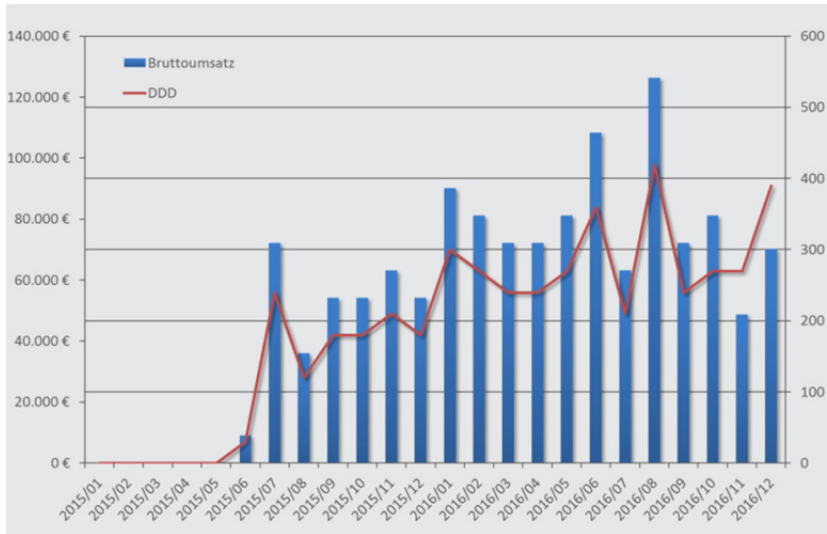
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Vor Listung in der Lauer-Taxe ab Juli 2015 wurden bereits im Juni 30 DDD zu 9.023 € AVK verordnet (Lauer-Fischer, 2018). Nach Veröffentlichung des ersten, befristeten G-BA Beschlusses nehmen Ab- und Umsatz im Januar 2016 zu, worauf sich bis Juni 2016 ein u-förmiger Verlauf anschließt. Im August 2016 erreichen Ab- und Umsatz mit 420 DDD bei 126.328 € den jeweils höchsten Wert. Ab November 2016 wird der Erstattungsbetrag, der den AVK um 40 % reduziert, bei einem Ab-

satz von 270 DDD zu 48.683 € brutto deutlich sichtbar. Der Analysezeitraum endet mit einem Absatz von 390 DDD bei einem Umsatz von 70.320 €.

Abbildung 4.13: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ceritinib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Bei Ceritinib (Synonym: LDK378) handelt es sich neben Crizotinib (CHMP, 2012) um den zweiten Tyrosinkinase-Inhibitor mit spezifischer Wirkung auf das Enzym ALK, welches in Folge von *rearrangement*, d.h. Gentranslokation (zumeist EML4) oder -inversion, überexprimiert wird (Fachinformation Zykadia®, 2018; Soda, 2007). Ceritinib hemmt die eigene Phosphorylierung von ALK, die ALK-vermittelte Phosphorylierung nachgelagerter Signalproteine und unterbindet somit die Proliferation von ALK+ Tumorzellen. Verglichen mit Crizotinib, das auch cABL und MET hemmt (Nwizu, 2011), scheint Ceritinib ALK selektiver zu hemmen (CHMP, 2015a, S. 36). Maximale Plasmakonzentrationen treten nach vier bis sechs Stunden auf, wobei die Resorption auf $\geq 25\%$ geschätzt wird. Bioverfügbarkeitsstudien liegen zur Erstzulassung nicht vor. Zu beachten ist, dass sich die systemische Exposition bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht, bei fettarmer Mahlzeit (330 kcal, 9 g Fett) um 58 %, bei fettreicher (1.000 kcal, 58 g Fett) um 73 % höher i. Vgl. zur nüchternen Einnahme. Präklinische Studien weisen auf eine 97 %ige Bindung an Plasmaproteine, einen Metabolismus über CYP3A4, vorwiegend hepatische Elimination, QT-Zeit verlängernde Wirkung in Folge von Hemmung des hERG-

Kaliumkanals, Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Ceritinib sowie Stoffwechselung über P-Glykoprotein (P-gp) hin (CHMP, 2015a).

Zulassung und Präparat

Die Erstzulassung von Ceritinib durch die europäische Kommission zum 06.05.2015 wurde im beschleunigten Verfahren als *conditional approval* in Folge eines *unmet medical need* basierend auf Phase-I und II Daten ermöglicht (CHMP, 2015c). Abweichend vom Antrag des pU wurde das Anwendungsgebiet eingeschränkt auf die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, ALK+ NSCLC, nach Vortherapie mit Crizotinib, welches zu diesem Zeitpunkt nach Platin-haltiger Chemotherapie zugelassen war (CHMP, 2012), d.h. die Erstzulassung von Ceritinib erfolgte als Drittlinientherapie (CHMP, 2015a). Zum 23.11.2015 wurde das Anwendungsgebiet von Crizotinib um die Erstlinientherapie erweitert, sodass Ceritinib zulassungsbedingt zur Sequenztherapie nach Crizotinib nun auch als Zweitlinientherapie eingesetzt werden kann (CHMP, 2018). Der CHMP empfahl der europäischen Zulassungsbehörde, basierend auf neuen Daten, zum 18.05.2017 die Erteilung einer regulären Zulassung (CHMP, 2017b). Zum 23.06.2017 erfolgte seitens der EC die Indikationserweiterung zur Monotherapie bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC auf Grundlage der Daten der Phase-III-Studie ASCEND-4, d.h. zur Erstlinientherapie (G-BA, 2018a). Im April 2018 wurde die Dosierung von einmal täglich 750 mg nüchtern, d.h. zwei Stunden vor und nach Einnahme Nahrungskarenz, auf einmal täglich 450 mg zu einer Mahlzeit umgestellt (CHMP, 2015d). Während der dritten mündlichen Anhörung des G-BA wurde die beantragte Zulassungsänderung vom Patientenvertreter kritisch hinterfragt (G-BA, 2017b, S. 10f). Seitens der FDA lag bereits am 06.03.2013 eine *breakthrough therapy designation* für Ceritinib (FDA CDER, 2014b) vor und die Zulassung, basierend auf Phase-I-Studiendaten als *Orphan*-Arzneimittel im *accelerated access*, wurde zum 29.04.2014 erteilt (FDA, 2018). Die Durchführung fünf weiterer Studien als Auflage dokumentiert der Zulassungsbescheid der FDA (FDA CDER, 2014a). Auf die Problematik der vielen offenen Fragen zu einer Arzneimittelzulassung, die auf Daten der klinischen Prüfung der Phase-I basiert, geht Chabner im Einzelnen ein (Chabner, 2014).

Informationen zum Indikationsgebiet

Ausführliche Informationen zum NSCLC befinden sich im Wirkstoffportrait von Nintedanib. ALK+ NSCLC wird häufig bei Nicht- oder ehemaligen Rauchern mit Adenokarzinomen beobachtet. In der großen IFCT Studie (NCT 01700582) wurde die Durchführbarkeit der Testung von Gewebeproben von NSCLC auf Treibermutationen in Frankreich geprüft, bezogen auf ALK(+) konnte ein Vorliegen von 5 % bei Adenokarzinomen gezeigt werden (Barlesi et al., 2016). Der G-BA schätzt, dass ca.

350 bis 850 Patienten für eine Therapie mit Ceritinib in Frage kommen. (G-BA, 2018b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Studie X2101 Phase-I

Die Erstzulassung von Ceritinib seitens der FDA (FDA CDER, 2014b) bzw. EMA beruht auf der multizentrischen, offenen, zweistufigen, vierarmigen Phase-I-Dosis-eskalations-Studie CLDK378X2101 ASCEND-1 (Sponsor: Novartis, NCT 01283516), welche die Gabe von Ceritinib in Dosierungen von 50 bis 750 mg einmal täglich an überwiegend ALK+ NSCLC Patienten zunächst in einer Dosisescalationsphase sowie nachfolgend in MTD von 750 mg einmal täglich nüchtern während der Expansionsstufe hinsichtlich Dosierung, Sicherheit und Wirksamkeit prüfte (ClinicalTrials.gov, 2011). Eingeschlossen werden konnten Patienten mit gesicherten ALK(+)-Translokationen, Gesundheitszustand nach ECOG-PS ≤ 2 sowie nach RECIST (Eisenhauer et al., 2009) darstellbaren Tumoren. Ausgeschlossen waren Patienten mit instabilen Metastasen im ZNS, gastrointestinalen Störungen, Bauchspeicheldrüsenentzündungen in der Anamnese oder kardialen Risiken. An der Expansionsphase nahmen insgesamt 246 ALK+ NSCLC-Patienten teil, im Einzelnen in Studien-Arm 1 mit ALK-Inhibitor in der Vortherapie, wobei in Arm 1A PD bei n = 115 Patienten zu Studieneinschluss vorlag, in Arm 1B mit n = 48 kein PD, in Studien-Arm 2 wurden 83 Patienten ohne ALK-Vortherapie eingeschlossen und der experimentelle Studien-Arm 3 umfasste neun Patienten mit anderen ALK(+) Tumoren (je ein alveolares Rhabdomyosarkom, rektales Adenokarzinom, anaplastisches, großzelliges Lymphom, entzündlicher, myofibroblastärer Tumor bzw. vier Patientinnen mit Brustkrebs) (Shaw et al., 2014). Neben der Publikation von X2101 zum Datenschnitt am 02.08.2013 (Shaw et al., 2014) haben Kim und Kollegen Ergebnisse vom 14. April 2014 publiziert (Kim et al., 2016). Zum Datenschnitt im April 2014 lag die mediane Beobachtungsdauer der 246 ALK(+) NSCLC-Patienten bei 11,1 Monaten, 147 (60 %) hatten die Behandlung beendet, 98 (40 %) in Folge von PD. Ein OR wurde bei 60 (72 %; 95 % KI [61; 82]) ALK-Inhibitor naiven und 92 (56 %; 95 % KI [49; 64]) mit ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten beobachtet, wobei eine mediane DoR von 17,0 Monaten (95 % KI [11,3; NE]) bei ALK-Inhibitor naiven vs. 8,3 Monate (95 % KI [6,8; 9,7]) bei ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten berichtet wurde. Das PFS lag bei ALK-Inhibitor naiven bei median 18,4 Monaten (95 % KI [11,1; NE]) vs. 6,9 Monaten (95 % KI [5,6; 8,7]) bei ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten (Kim et al., 2016). Bei 94 Patienten wurden retrospektiv radiologisch ZNS-Metastasen diagnostiziert, hierbei konnte bei 15 der 19 ALK-Inhibitor naiven und 49 der 75 mit ALK-Inhibitor vorbehandelten Patienten IDC berichtet werden. UAW wurden gemäß CTCAE erfasst, SUE wurden bei 117 (48 %) der 246 ALK(+) NSCLC-Patienten

berichtet, nach CTCAE Grad 3 bzw. 4 erhöhte Werte von Transaminasen (ALAT, ASAT), Diarrhoe, Übelkeit. Zudem berichten Kim und Kollegen zwei Ceritinib-assoziierte Todesfälle, einer in Folge ILD und ein Multiorganversagen nach Infektion bzw. ischämischer Hepatitis (Kim et al., 2016). Shaw und Kollegen berichten aus der Dosisescalationsphase der Studie, dass bereits ab einer Tagesdosis von 400 mg eine OR-Rate von 58 % der 114 Patienten beobachtet werden konnte und ca. 50 % der Patienten eine Dosismodifikation benötigten (Shaw et al., 2014). Daten zum OS bzw. HRQoL wurden im Kontext der Phase-I-Studie nicht erhoben.

Studie A2303 ASCEND-5 Zweitlinientherapie

Bedingt durch eine Zulassung basierend auf einer Phase-I-Studie wurde als *specific obligation* der EMA SOB004, die Durchführung der Studie A2303 gefordert. In der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie CLDK378A2303 ASCEND-5 (Sponsor: Novartis, NCT 01828112) wurde die Gabe von Ceritinib einmal täglich nüchtern 750 mg (n = 115) gegenüber CT (n = 116) mit Docetaxel (75 mg/m² alle 21 Tage) oder Pemetrexed (500 mg/m² alle 21 Tage) an mit ALK-Inhibitor Crizotinib sowie Platin-haltiger CT vorbehandelten ALK(+) NSCLC-Patienten mit PD in Stadien IIIB oder IV (99 %) geprüft. Eine Stratifizierung erfolgte nach ECOG-PS 0 oder 1 bis 2 sowie Vorliegen von ZNS-Metastasen. Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Patienten mit kardialen Risiken oder instabilen, symptomatischen ZNS-Metastasen (ClinicalTrials.gov, 2013a). Sofern PD nach RECIST vom BIRC bestätigt wurde, konnte ein *cross-over* der Patienten vom CT-Arm zu einer Therapie mit Ceritinib erfolgen. Die Studienteilnehmer waren im Median 54 [28; 84] Jahre alt, wobei 77,1 % unter 65 waren. Bei Einschluss lag ein ECOG-PS von 0 (46,3 %), 1 (47,6 %) bzw. 2 (6,1 %) vor, 58,0 % hatten Hirnmetastasen. Alle Patienten erhielten eine Vortherapie mit Crizotinib, 230 der 231 eine CT, wobei zwei CT-Schemata als Vortherapie bei 11,3 % Ceritinib-Arm vs. 12,1 % CT-Arm dokumentiert wurden. Shaw und Kollegen publizierten die Ergebnisse des Datenschnittes vom 02.11.2015 (Shaw, 2017). Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 16,5 Monaten. Informationen zur Mortalität liefert der sekundäre Endpunkt OS, der jedoch aufgrund des *cross-overs* von 86 der 116 Patienten (69,8 %) des CT-Arms sowie eingetretenen Ereignissen bei <50 % der Patienten nicht aussagekräftig ist (Shaw, 2017). Unter Ceritinib lag das OS im Median bei 18,1 Patienten [13,4; 23,9] bei n = 48 Patienten (41,7 %) vs. 20,1 [11,9; 25,1] unter CT bei 50 Patienten (43,1 %) bei einem HR:1,00 [0,67; 1,49] p = 0,496. Der G-BA stellt somit keinen Zusatznutzen für das OS fest (G-BA, 2017a).

Zum primären Endpunkt PFS, operationalisiert mittels Bildgebung und Beurteilung durch das BIRC nach RECIST, wurde eine Verdreifachung unter Ceritinib berichtet, d.h. 5,4 vs. 1,6 [1,4; 2,8] Monate, HR: 0,49 [0,36; 0,67]; p<0,0001, also eine absolute Verlängerung des PFS unter Ceritinib um 3,8 Monate. Die Interpretation der

nachfolgenden Endpunkte von ASCEND-5 berücksichtigt die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten unter Therapie mit Ceritinib bzw. CT im *cross-over*. Im Kontext der PRO, operationalisiert mittels EORTC QLQ-C30 bzw. LC13 oder LCSS mit einem >75 %igen Rücklauf, merkt der G-BA kritisch an, dass „Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung“ mit Focus auf dauerhafter Verschlechterung gegenüber Ausgangswert, zwar prinzipiell geeignet seien, jedoch bei NSCLC akuter Interventionsbedarf, z.B. bei Atemnot, besteht und Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung sinnvoller erscheinen, die der pU nachreichte (G-BA, 2017c). Zu Gunsten von Ceritinib wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome Schmerzen („Arm/Schulter“; „andere“), Husten, Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie dokumentiert, zu Ungunsten die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Der G-BA erkennt die eindeutig positiven Effekte von Ceritinib bezogen auf die Symptomatik im Vergleich zur CT mit Docetaxel bzw. Pemetrexed an (G-BA, 2017c). Der durch den Fragebogen EQ-5D erhobene Gesundheitszustand zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daten zur HRQoL wurden mittels Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst, wobei sich für Ceritinib in den Endpunkten körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie soziale Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil ergab (G-BA, 2017c). Bei Endpunkten zu UE bietet sich neben einer Gesamtbetrachtung aufgrund der sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern durch den *cross-over* eine Auswertung nach TTE an. SUE wurden bei 49 (43 %) unter Ceritinib vs. 36 (32 %) unter CT berichtet, die TTE-Analyse erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. SUE mit CTCAE Grad 3 bzw. 4 wurden bei 77,4 % unter Ceritinib bzw. 63,7 % unter CT berichtet, die TTE-Analyse ergab keinen statistischen Unterschied. In der vergleichenden Gesamtschau der UAW von Ceritinib vs. CT (Docetaxel, Pemetrexed) überwiegen die positiven Aspekte (G-BA, 2017c).

Schätzt der G-BA das Verzerrungspotenzial bei ASCEND-5 auf Studienebene als niedrig ein, so bewertet er es aufgrund des offenen Studiendesigns auf Ebene der Endpunkte als hoch, weist auf die hohe *cross-over*-Rate hin und merkt eine potenzielle informative Zensurierung bei den Endpunkten Morbidität, HRQoL sowie UAW an (G-BA, 2017c).

Studie A2301 ASCEND-4 Phase-III-Erstlinientherapie

Die Zulassungserweiterung von Ceritinib zur Monotherapie unvorbehandelter, erwachsener ALK(+) NSCLC-Patienten beruht auf der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie A2301 ASCEND-4 (Sponsor: Novartis, NCT 01828099), welche die Gabe von 750 mg Ceritinib (n = 189) einmal täglich nüchtern mit zum Zeitpunkt der Studie üblicher CT (n = 187), bestehend aus vier Zyklen Induktion mit Cis- bzw. bei Unverträglichkeit Carboplatin (5-6 AUC alle

21 Tage) plus Pemetrexed (500 mg/m² alle 21 Tage) sowie Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (500 mg/m² alle 21 Tage) verglich (ClinicalTrials.gov, 2013b). Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach WHO/ECOG-PS; Vortherapie und Hirnmetastasen (+/-). Das Alter der Studienteilnehmer lag bei median 54 Jahren [22; 81], wobei 78,5 % jünger als 65 Jahre waren. Der Allgemeinzustand gliedert sich nach ECOG-PS 0 (37,0 %), 1 (56,4 %) bzw. 2 (6,4 %), zudem hatten 32,2 % Hirnmetastasen, hiervon waren 59,5 % ohne Bestrahlung vor Studienteilnahme. Ausgeschlossen waren Patienten mit instabilen ZNS-Metastasen bzw. Dosiserhöhung der Kortikosteroide 14 Tage vor geplanter Studienteilnahme. Ceritinib konnte auch nach PD gegeben werden, sofern der Prüfarzt einen klinischen Nutzen für den Patienten schätzte. *Cross-over* der Patienten im CT-Arm war nach Bestätigung der PD nach RECIST seitens des BIRC möglich, wobei 105 der 145 Patienten des CT-Armes nach PD wechselten, d.h. 72,4 % erhielten nach PD einen ALK-Inhibitor, hierunter 81 Ceritinib (81/145, d.h. 55,86 %) (Soria, 2017). Bei der Interpretation der Studie ASCEND-4 sind das offene Design und die Möglichkeit des *cross-overs* und hieraus resultierende, unterschiedliche Beobachtungszeiten zu beachten. Im primären Endpunkt PFS nach BIRC konnte eine relevante Verlängerung von rund acht Monaten unter Ceritinib gezeigt werden, als Differenz des PFS unter Verum mit median 16,6 [12,6; 27,2] vs. 8,1 [5,8; 11,1] Monaten unter CT bei HR:0,55; 95 % KI [0,42; 0,73] $p < 0,001$. Der sekundäre Endpunkt OS zeigte in der Interimsanalyse einen numerischen Trend zu Gunsten von Ceritinib mit HR: 0,73, 95 % KI [0,50; 1,08], $p = 0,056$, der nicht statistisch signifikant ausfällt, da mit 107 Todesfällen bei weniger als 50 % der Studienteilnehmer somit Ereignisse vorliegen, d.h. das OS war unter Ceritinib nicht ermittelbar [29,3; NE] vs. CT 26,2 [22,8; NE] (Fachinformation Zykadia®, 2018). Daten zur Morbidität wurden neben dem primären Endpunkt PFS nach RECIST/BIRC durch EORTC-QLQ-C30, -C13 bzw. LCSS erhoben, mit einer Rücklaufquote von rund 80 %. Die Analyse der TTD insbesondere für Lungenkrebs spezifische Symptome fiel zu Gunsten von Ceritinib aus. Ebenso vier von fünf Funktionsskalen sowie sechs von neun individuellen Skalen im QLQ-C30 sowie die Gesamtlebensqualität nach LCSS, der Allgemeinzustand nach QLQ-C30 oder die visuellen Analogskalen, VAS, nach EQ-5D. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Ceritinib konnte auch bei Hirnmetastasen seitens des BIRC eine OIRR für Ceritinib von 72,7 %; 95 % KI [49,8; 89,3] vs. CT-Arm 27,3 % 95 % KI [10,7; 50,2] berichtet werden (Soria, 2017). Der EMA liegen neben der zweiten Phase-III-Studie ASCEND-4 mit 389 Patienten aus zuvor eingereichten Studien gepoolte Analysen zu 925 Patienten mit einer Therapie durch Ceritinib vor. Es fällt auf, dass in ASCEND-4 die höchsten Raten an Ceritinib-bedingten Dosisreduktionen mit 67,7 % bzw. Therapieunterbrechungen mit 78,3 % vorlagen. In diesem Kontext weist die EMA auf die Notwendigkeit einer Dosisoptimierung hin. Weiterhin fiel bei den UAW mit CTCAE Grad 3/4 in ASCEND-4 49,2 % im Ceritinib-Arm eine erhöhte Hepatotoxizität auf. Auch QT-Zeitverlängerungen >60 ms wurden zu 7,9 % berichtet

(CHMP, 2017a). Statistisch signifikant fielen unter Ceritinib in ASCEND-4 Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen auf, weiterhin Leberwerterhöhungen von ALAT sowie ASAT, wohingegen unter CT Anämie häufiger auftrat. ILD trat unter Ceritinib zu 2 % unter CT zu 1 % auf (Soria, 2017). In der Gesamtschau überzeugte die Zulassungsbehörde die relevante Verlängerung des PFS, die günstigen Effekte zur HRQoL und mittels Dosisreduktion reduzierbare UAW, wobei Fragen zu OS, optimaler Dosierung und Patienten mit ECOG-PS >2 offen bleiben (CHMP, 2017a).

Im Rahmen der Pharmakovigilanzaktivitäten kam es zu Ergänzungen der Fachinformation zu Nebenwirkungen. Am 25.08.2015 wurden Hinweise zur Erhöhung der Laborwerte von Lipase, Amylase bzw. Pankreatitis und Dosisanpassung ergänzt, am 23.06.2017 erfolgte der Hinweis zur Interaktion mit Protonenpumpeninhibitoren, PPI bzw. Säureblockern, welche durch eine Senkung des gastralen pH-Wertes zu einer verminderten Bioverfügbarkeit führen können. Dieser Sachverhalt war aber bereits zum Zeitpunkt der Erstzulassung bekannt (EMA CHMP, 2015d).

Es stellt sich die zentrale Frage, weshalb der pU mit Kenntnis einer Wirksamkeit ab einer Tagesdosis von einmal täglich 400 mg bei reduzierten UAW dennoch die Zulassung mit der TMD von einmal täglich 750 mg erwirkte (Chabner, 2014) und erst nach Erlangen der Zulassungserweiterung zur Erstlinientherapie des ALK(+) NSCLC im Zuge einer Zulassungsänderung die besser verträgliche Dosierung von einmal täglich 450 mg zu einer Mahlzeit umsetzte (CHMP, 2015d). Bei aktuellen Jahrestherapiekosten in Höhe von rund 75.000,- € bei einmal täglich 750 mg sowie rund 45.000,- € bei bioäquivalenter Dosierung von einmal täglich 450 mg zu einer Mahlzeit stellt sich aus Perspektive der Kostenträger die Frage der Opportunitätskosten. Zur Dauertherapie sowie bei Patienten in höherem Lebensalter oder in schlechtem Allgemeinzustand, d.h. ECOG-PS ≥ 2 bleiben weitere Frage offen. Die Entwicklung der Wirkstoffgruppe der ALK-Inhibitoren mit Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib unterliegt einer Dynamik, sodass sich die Fragen nach der optimalen Sequenztherapie fortlaufend stellt.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle AWMF S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ empfiehlt unter Punkt 8.100 für Patienten mit bestätigter ALK-Translokation in Erstlinientherapie einen ALK-Inhibitor mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzgrad, *Level of Evidence*, LoE 1b und 100 %iger Konsensstärke, wobei zu Crizotinib, Ceritinib und Alectinib die Ergebnisse der Zulassungsstudien nicht wertend aufgezählt werden. Unter Punkt 8.101 wird bei Krankheitsprogression ALK(+) NSCLC nach Platin-basierter Chemotherapie ohne ALK-Inhibitor in erster Therapielinie Crizotinib als ALK-Inhibitor für die Zweitlinientherapie mit Empfehlungsgrad A, LoE 1b und 100 %igem Konsens empfohlen. Unter Punkt 8.102 wird

für Therapieversagen unter Crizotinib ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation (Ceritinib, Alectinib, Brigatinib) bei Empfehlungsgrad A, LoE 1b und 100 %igem Konsens geraten. Punkt 8.103 empfiehlt bei ALK(+) NSCLC bei Therapieversagen zugelassener ALK-Inhibitoren den Einschluss von Patienten in klinische Studien mit neuen ALK-Inhibitoren oder alternativ eine Therapie analog Wildtyp-Patienten unter Hinweis auf Pemetrexed. Die DGHO rät in der Onkopedia Leitlinie NSCLC unter 6.1.6.2.1 bei ALK(+) NSCLC zur Erstlinientherapie mit Crizotinib bzw. weist auf eine japanische Phase-III-Studie mit Alectinib hin, für die Zweitlinientherapie nennt sie unter 6.1.6.2.1.2 Crizotinib sowie Ceritinib und verweist auf die klinische Prüfung von Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib (Wörmann, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Seitens des G-BA liegen zu Ceritinib drei Beschlüsse im Rahmen der Nutzenbewertung vor.

Im **ersten Bewertungsverfahren** wurde geprüft, ob Ceritinib einen Zusatznutzen gegenüber zVT Docetaxel oder Pemetrexed bzw. bei Unverträglichkeit gegen BSC bietet. Im Ergebnis stellte der G-BA im Beschluss vom 17.12.2015 fest, dass basierend auf den vom pU vorgelegten Unterlagen ein **Zusatznutzen in keiner Subgruppe belegt** wurde und befristete den Beschluss bis Vorliegen erster Ergebnisse der zu diesem Zeitpunkt laufenden Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5) zum 01.10.2016. Ceritinib wurde bedingt von der EC zugelassen, d.h. es lagen zum Zeitpunkt des ersten Bewertungsverfahrens nur die beiden einarmigen Studien X2101 bzw. A2201 vor, die vom pU im Dossier zur Nutzenbewertung nicht adjustiert historisch mit der Phase-III-Studie PROFILE 1007 mit Crizotinib bzw. den Ergebnissen einer Analyse von Ou und Kollegen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte verglichen. Dies wurde vom G-BA mangels Vergleichbarkeit nicht akzeptiert (G-BA, 2015).

Im **zweiten Beschluss** vom 16.03.2017 nach Ablauf der Befristung stellte der G-BA bei der Bewertung von Ceritinib gegenüber zVT Docetaxel oder Pemetrexed einen **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** fest, bei Unverträglichkeit der CT ist ein **Zusatznutzen gegenüber zVT BSC nicht belegt** (G-BA, 2017a). Der G-BA begründet seine Entscheidung mit den vom pU vorgelegten Daten der Phase-III-Studie A2303 (ASCEND-5) (G-BA, 2017c).

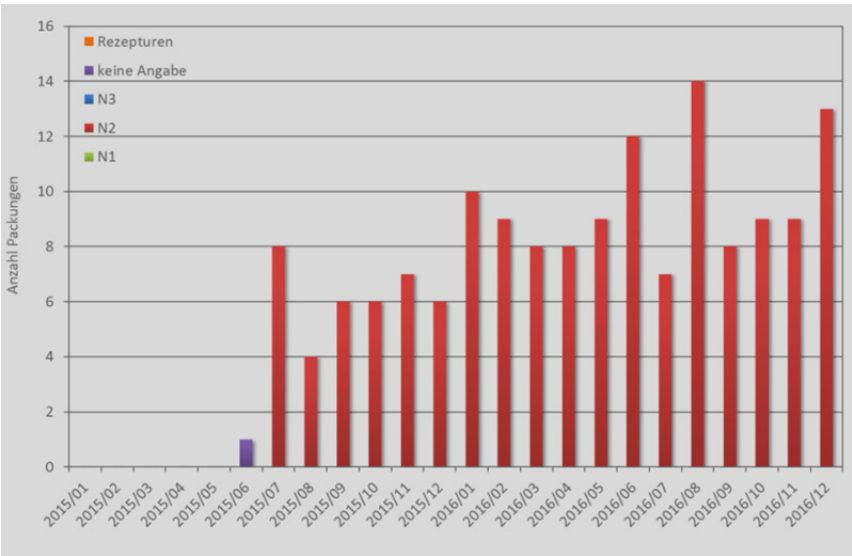
Im **dritten Bewertungsverfahren** in Folge der Indikationserweiterung von Ceritinib als Erstlinientherapeutikum bei ALK(+) NSCLC ab 23.06.2017 konnte der pU den **Zusatznutzen** gegenüber dem G-BA **nicht belegen**, da der G-BA den indirekten Vergleich der Studien ASCEND-4 sowie PROFILE 1014 bzw. 1029 mangels Eignung des Brückenkomparators ablehnte (G-BA, 2018a). Zu beachten ist, dass der Unter-

ausschuss Arzneimittel des G-BA am 07.02.2017 als zVT Platin-basierte CT oder Crizotinib definierte und später am 20.06.2017 den aktuellen Expertenempfehlungen folgte und auf den ALK-Inhibitor Crizotinib einschränkte (G-BA, 2018b).

Weitere Versorgungsanalysen

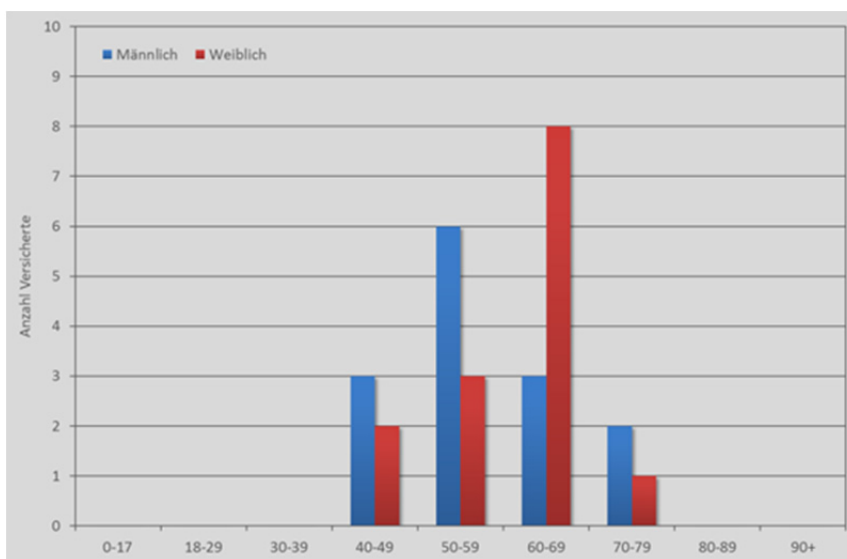
Die Versorgung von ALK(+)-NSCLC Patienten nach abgerechneten Packungen verläuft im Analysezeitraum 2015/2016 analog der in Abbildung 1 beschriebenen Tagesdosen (DDD).

Abbildung 4.14: Anzahl verordneter Packungen Ceritinib je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Im Analysezeitraum, d.h. zwischen Juni 2015 und Dezember 2016, wurden je 14 Frauen und Männer mit Ceritinib versorgt. In der Altersdekade 40 bis 49 Lebensjahre erhielten zwei Frauen und drei Männer den Wirkstoff, was einem Verhältnis von 1:1,5 entspricht. Mit drei Frauen und sechs Männern im Alter zwischen 50 und 59 Jahren liegt hier ein Verhältnis von 1:2 vor, wobei bei Männern das Maximum erreicht wird. Zwischen 60 und 69 Lebensjahren wurden acht Frauen und drei Männer mit Ceritinib behandelt, wobei sich in dieser Altersdekade das Maximum der Frauen bei einem Verhältnis von 2,7:1 befindet. Mit einer Frau und zwei Männern in der Altersdekade 70 bis 79 liegt wiederum ein Verhältnis von 1:2 vor.

Abbildung 4.15: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ceritinib nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2016a). Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Der Arzneimittelbrief. 50(16).

AMB – Der Arzneimittelbrief (2016b). Ceritinib (Zykadia). Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Der Arzneimittelbrief 50(50).

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2018) <https://www.arznei-telegramm.de/db/01akbwks.php3?knr=&name1=Ceritinib&nummer=Ceritinib&suchstart=suchen>, letzter Zugriff: 24.05.2018.

- Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Biomarkers France contributors et al. (2016). Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 387(10026): 1415-1426.
- Chabner BA (2014). Approval after phase I: ceritinib runs the three-minute mile. *The Oncologist*. 19(6): 577-578.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2012). Xalkori crizotinib. 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Summary of opinion (initial authorisation) Zykadia ceritinib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003819/WC500183311.pdf, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). CHMP post authorisation summary of positive opinion for Xalkori. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002489/WC500195955.pdf, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015c). Zykadia - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003819/WC500189424.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015d). Assessment report Zykadia. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Assessment report Zykadia variation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233995.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Assessment report Zykadia variation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233995.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- CHMP– Committee for Medicinal Products for Human Use (2017b). Summary of opinion (post authorisation) Zykadia ceritinib. 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003819/WC500228102.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2018). Xalkori - Crizotinib - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011). A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283516>, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013a). LDK378 Vs. Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112?term=ceritinib&phase=2&rank=2, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013b). LDK378 Vs. Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099?term=ceritinib&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 30.05.2018.

- ClinicalTrials.gov (2017). A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC. 2017. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608?term=lorlatinib&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2016. www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf, letzter Zugriff: 13.03.2018.
- Eisenhauer EA, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45(2).
- EMA – European Medicines Agency (2018). (2012). Xalkori crizotinib. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 29.05.2018.
- EORTC (2018). EORTC QLQ-C30. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- EuroQol Group (2018). EQ-5D instruments. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- Fachinformation Zykadia® (2018). Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020658>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2018). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Zykadia Ceritinib. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205755>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- Fachinformation Zykadia® (2018). Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020658>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2018a). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Zykadia Ceritinib. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=205755>, letzter Zugriff: 07.06.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2018b). Zykadia - Ceritinib - Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- FDA CDER (2014a). Approval letter - Ceritinib. 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205755Orig1s000Approv.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- FDA CDER (2014b). Drug Approval Package - Summary review. 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205755Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- FDA CDER (2015). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Alectinib. 2015. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- FDA CDER (2017). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products: Brigatinib. 2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe 1 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM -RL) : Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von

- Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3496/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbewertung). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3214/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 08.06.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2018.
- G-BA (2017b). Mündliche Anhörung - hier: Wirkstoff Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Erstlinie). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-304/2017_12_11_Wortprotokoll_Ceritinib_D-296.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2018.
- Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR et al. (2016). Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet. Oncol.* 17(4): 452-463.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901>, letzter Zugriff: 01.04.2018.
- Nwizu T (2011). Crizotinib (PF02341066) as a ALK /MET inhibitor- Special Emphasis as a Therapeutic Drug Against Lung Cancer. *Drugs of the future* 36(2).
- Oken MM, et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 5(6).
- Prescrire Int. (2016). Ceritinib (Zykadia®) and non-small cell lung cancer. *Prescrire Int.* 36(390): 252.
- Prescrire Int. (2016). Ceritinib (Zykadia®) and non-small cell lung cancer. *Prescrire International* 25(174).
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Ceritinib|Zykadia®|86|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59162>, letzter Zugriff: 24.05.2018.
- Rothschild SI (2015). Advanced and Metastatic Lung Cancer – What is new in the Diagnosis and Therapy?. *Praxis.* 104(14): 745-50.
- Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM et al. (2014). Ceritinib in ALK -Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 370(13): 1189-1197.
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al. (2017). Ceritinib vs. chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology.* 18(7): 874-886.

Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. (2007). Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 448(7153): 561-566.

Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. (2017). First-line ceritinib vs. platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 389(10072): 917-929.

Wörmann B (2017). onkopedia leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2017.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 30.05.2018.

4.7 Cobimetinib

Handelsname: Cotellic®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Malignes Melanom	Roche
ATC-Code: L01XE38	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Filmdoublets	DDD: 45 mg 

Bewertung

Cobimetinib wurde im November 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen und kam in Deutschland im Dezember 2015 auf den Markt. Der Wirkstoff ist zugelassen in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Als zweiter verfügbarer Inhibitor der Mitogen-aktivierten Signal-regulierten Kinasen MEK 1 und MEK 2 blockiert Cobimetinib einen Schritt des Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Wegs (MAPK), der bei einem malignen Melanom mit BRAF-V600-Mutation überaktiv ist und so zu einer vermehrten Zellproliferation führt. Die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib blockiert den MAPK-Signalweg auf zwei Stufen und hemmt so die Proliferation der Tumorzellen.

Die empfohlene Dosis liegt bei drei Filmdoublets à 20 mg, entsprechend 60 mg einmal täglich. Die Einnahme erfolgt in einem Zyklus von 28 Tagen: Der Patient nimmt 21 Tage lang den Wirkstoff in der empfohlenen Dosis ein, danach schließt sich eine Behandlungspause von sieben Tagen an. Im Anschluss beginnt ein neuer Behandlungszyklus. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis der Patient nicht mehr davon profitiert oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. In diesem Fall ist eine Dosisanpassung möglich, die im Detail in der Fachinformation beschrieben ist. Die Doublets können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Patient sollte die Doublets im Ganzen schlucken (Fachinformation Cotellic®, 2018).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf der pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie coBRIM mit 495 erwachsenen Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutation, deren Erkrankung entweder als nicht-resezierbares Stadium IIIc oder metastasiertes Stadium IV (jeweils nach den Kriterien des *American Joint Committee on Cancer*, 7. Auflage) eingestuft wurde und die zuvor für die fortgeschrittene Erkrankung nicht systemisch behandelt worden waren. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zu einer kontinuierlichen Behandlung mit Vemurafenib (960 mg zweimal täglich) in einem 28-Tage-Zyklus mit Behandlung über 21 Tage entweder Placebo (entsprechend einer Vemurafenib-Monotherapie) oder 60 mg Cobimetinib (Kombinationstherapie), jeweils einmal täglich.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,2 Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben mit Kombinationstherapie bei 12,3 Monaten, mit Vemurafenib-Monotherapie bei 7,2 Monaten (EMA, 2015). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18,5 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 22,3 Monate mit der Kombinationsbehandlung und 17,4 Monate mit der Vemurafenib-Monotherapie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in beiden Gruppen als ähnlich beschrieben (Ascierto et al., 2016).

Als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in der Zulassungsstudie gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Lichtempfindlichkeit, veränderte Leberwerte (Alanin- und/oder Aspartat-Aminotransferase) und erhöhte Creatinphosphokinase-Werte auf. Schwerwiegende Ereignisse waren seröse Retinopathien sowie eine linksventrikuläre Dysfunktion. Deshalb empfiehlt die Fachinformation eine entsprechende Überwachung (Fachinformation Cotellic®, 2018).

Im April 2017 versandte der pU einen RHB mit Hinweisen auf schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, besonders bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren. Ebenso enthält der RHB eine Warnung vor erhöhten Creatinphosphokinase-Spiegeln und Rhabdomyolysen. Vor Behandlungsbeginn und während der Therapie sollten die Blutspiegel von Creatinphosphokinase und Creatinin regelmäßig kontrolliert werden. Die Fachinformation wurde entsprechend ergänzt (Fachinformation Cotellic®, 2018; Roche, 2017).

Bei der frühen Nutzenbewertung wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Monotherapie mit Vemurafenib festgelegt. Das IQWiG kam in der ersten Fassung seines Gutachtens zum Urteil, dass für die Kombinationstherapie von Cobimetinib und Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliegt. Begründet wurde das Urteil damit, dass die Kombinationstherapie einerseits im Hinblick auf Gesamtüberleben sowie Neubildungen und einige Nebenwirkungen einen höheren Nutzen als die Monotherapie aufweist, andererseits bei einigen anderen, teilweise schweren Nebenwirkungen einen höheren Schaden. Durch die beträchtlichen negativen Effekte wurde das Ausmaß des Zusatznutzens herabgestuft. Da nur eine einzige Studie vorlag, die die Anforderungen für die Ableitung eines Belegs nicht erfüllte, konnten maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (IQWiG, 2016a).

Während des Verfahrens legte der pU weitere Daten zu zusätzlichen positiven Effekten vor, auf deren Basis das IQWiG sein Urteil in „**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**“ veränderte (IQWiG, 2016b). Diesem Urteil schloss sich der G-BA im Juni 2016 an (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweiter MEK-Inhibitor in der Indikation	 Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	 teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

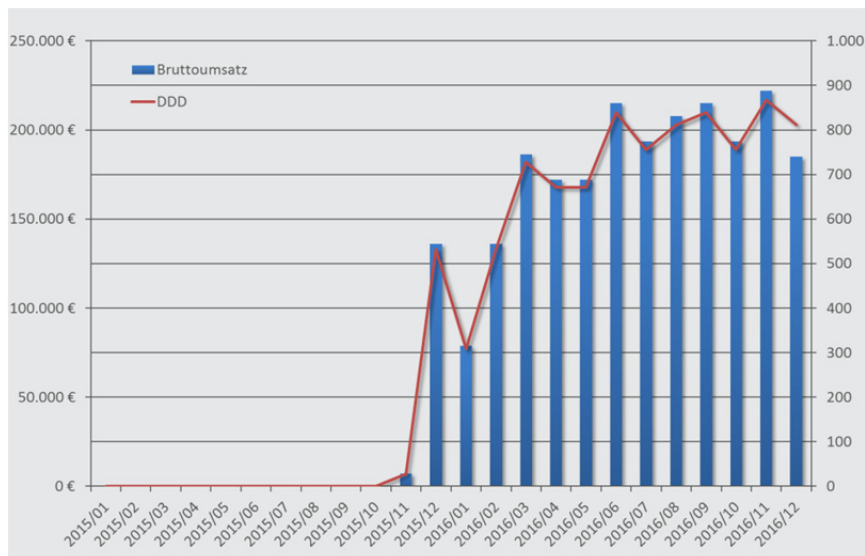
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Cobimetinib	1x tgl. 60 mg	273	75.627,76 €
+ Vemurafenib	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €
			153.442,11 €
zVT			
Vemurafenib	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Im betrachteten Zeitraum nahmen seit der Markteinführung die Anzahl der verordneten Tagesdosen und parallel die Bruttoumsätze bis März 2016 zu. Nach einem kurzen Abfall pendelten sie sich ab Juni 2016 auf einem nahezu stabilen Niveau ein. Der höchste Wert wird im November 2016 mit rund 870 DDD und einem Bruttoumsatz von etwa 220.000 € erreicht. Die positive frühe Nutzenbewertung durch den G-BA im Juni 2016 führte nur zu einem geringen Anstieg der verordneten DDD.

Abbildung 4.16: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Cobimetinib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Cobimetinib greift in den Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Weg (MAPK) ein. Als selektiver und reversibler Inhibitor hemmt der Wirkstoff die Mitogen-aktivierten Signal-regulierten Kinasen MEK 1 und MEK 2. Nachfolgend wird dadurch die Phosphorylierung der extrazellulären Signal-regulierten Kinase ERK 1 und ERK 2 inhibiert.

Bei Melanomen mit einer BRAF-V600-Mutation wird eine Variante des BRAF (*Rapidly growing fibrosarcoma*)-Proteins exprimiert, die mit einer Überaktivierung des MAPK-Wegs einher geht und zu einer erhöhten Zellproliferation führt. Die Kombination von Vemurafenib und Cobimetinib blockiert den MAPK-Signalweg auf zwei Stufen und hemmt so die Proliferation der Tumorzellen (EMA, 2015; Fachinformation Cotellic®, 2018).

Zulassung und Präparat

Cobimetinib wurde im November 2015 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen und kam in Deutschland im Dezember 2015 auf den Markt.

Der Wirkstoff ist zugelassen in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. Der Wirkstoff sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Eine Behandlung in der Stillzeit wird nicht empfohlen, da es nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht.

Das Präparat ist in Deutschland in Form von Filmtabletten mit einer Wirkstärke von 20mg im Handel. Die empfohlene Dosis liegt bei drei Tabletten (entsprechend 60 mg) einmal täglich. Die Einnahme erfolgt in einem Zyklus von 28 Tagen: Der Patient nimmt 21 Tage lang den Wirkstoff in der empfohlenen Dosis ein, danach schließt sich eine Behandlungspause von sieben Tagen an. Im Anschluss beginnt ein neuer Behandlungszyklus. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis der Patient nicht mehr davon profitiert oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. In diesem Fall ist eine Dosisanpassung möglich, die im Detail in der Fachinformation beschrieben ist.

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Patient sollte die Tabletten im Ganzen schlucken.

Als neuer Wirkstoff unterliegt Cobimetinib zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (Fachinformation Cotellic®, 2018)

Informationen zum Indikationsgebiet

Das maligne Melanom entsteht in den pigmentbildenden Melanozyten. Am häufigsten kommt das kutane Melanom vor, deutlich seltener sind andere Formen des Melanoms, die etwa das Auge, die Schleimhäute von Mund und Genitalien sowie innere Organe befallen können. An der Entstehung sind genetische Faktoren, aber auch Umwelteinflüsse beteiligt. So sind mehrere Genotypen bekannt, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein Melanom besteht. Bei etwa 10 % aller Melanome liegt eine familiäre Veranlagung vor. Sporadisch treten Melanome besonders häufig bei Menschen mit heller Haut sowie zahlreichen, großen beziehungsweise unregelmäßigen Leberflecken (Naevi) auf. Als wichtigster exogener Risikofaktor gilt die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung, die wahrscheinlich über mutagene Prozesse zur Pathogenese von Melanomen beiträgt. Als besonders gefährlich gilt dabei intensive intermittierende Bestrahlung, wie etwa im Sommerurlaub, sowie

die Exposition in Kindheit und Jugend. Bei etwa der Hälfte der primären Melanome der Haut liegt eine BRAF-Mutation vor.

Das maligne Melanom zeigt sich als Hautveränderung, die in vielfältigen Formen auftreten kann, etwa was die Verfärbung, Asymmetrie oder weitere Charakteristika wie Nässen oder Krustenbildung angeht. Nach dem Wachstumsmuster und der Lokalisation lassen sich vier Haupttypen unterscheiden. Dazu gehören das Lentigo maligna-Melanom (etwa 10 % aller Fälle), das superfiziell spreitende Melanom (etwa 60 % aller Fälle), das noduläre Melanom (etwa 20 % aller Fälle) sowie das akrolentiginöse Melanom (etwa 5 % aller Fälle). Daneben sind noch weitere seltene Melanom-Arten bekannt. Als aggressivste dieser Formen mit der ungünstigsten Prognose gilt das noduläre maligne Melanom. Jedoch hängt die Prognose der primären Melanome und damit das Stadium hauptsächlich von ihrer vertikal messbaren Tumordicke ab. Die meisten Melanome der Haut werden in Deutschland in einem sehr frühen Stadium entdeckt (Leitlinien-Programm Onkologie, 2014 und 2016).

Nach Zahlen des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2014 rund 21.000 Menschen in Deutschland am malignen Melanom, etwa 4.000 starben daran. Die standardisierte Erkrankungsrate lag in diesem Jahr für Männer bei 19,5, für Frauen bei 18,6, jeweils pro 100.000 Einwohner. Bei der Diagnosestellung waren Männer im Mittel 67 Jahre alt, Frauen 60 Jahre.

Die entsprechenden Sterberaten lagen bei 2,9 beziehungsweise 1,7, jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner. Für beide Geschlechter ist das maligne Melanom damit die fünfthäufigste Krebsneuerkrankung. Im Hinblick auf die Krebssterbefälle findet sich das maligne Melanom bei Männern auf Platz 15, bei Frauen auf Platz 18 (RKI, 2017). Das maligne Melanom der Haut weist unter allen Hauttumoren die höchste Metastasierungsrate auf und ist für über 90 % aller Sterbefälle an Hautkrebs verantwortlich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf der pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie coBRIM. Eingeschlossen waren 495 erwachsene Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutation, bei denen entweder ein nicht-resezierbares Stadium IIIC oder metastasiertes Stadium IV (jeweils nach den Kriterien des American Joint Committee on Cancer, 7. Auflage) diagnostiziert worden war. Dabei durften keine aktiven Metastasen des Zentralnervensystems vorliegen und die Teilnehmer mussten einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Die Patienten hatten zuvor keine systemische Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten,

eine vorherige adjuvante Therapie einschließlich einer Immuntherapie war erlaubt.

Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zu einer kontinuierlichen Behandlung mit Vemurafenib (960 mg zweimal täglich) in einem 28-Tage-Zyklus mit Behandlung über 21 Tage entweder Placebo (entsprechend einer Vemurafenib-Monotherapie) oder 60 mg Cobimetinib (Kombinationstherapie), jeweils einmal täglich. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörte das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Zusätzlich wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem *European Organisation for Research and Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) erhoben. Die Studiendauer war ereignisgetrieben, berichtet werden in verschiedenen Publikationen unterschiedliche Datenschnitte.

Der europäische Beurteilungsbericht berichtet den primären Endpunkt PFS mit Datenschnitt Januar 2015 und einer medianen Beobachtungszeit von 14,2 Monaten. Bei Kombinationstherapie lag der mediane PFS bei 12,3 Monaten, mit Vemurafenib-Monotherapie bei 7,2 Monaten. Das OS zum gleichen Zeitpunkt lag bei Monotherapie bei 17 Monaten, für die Kombinationstherapie war das OS nicht schätzbar, da zu diesem Zeitpunkt nicht genügend Ereignisse vorlagen. Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den ersten beiden Behandlungszyklen zu Beginn der ersten und dritten Woche, danach in jedem zweiten Behandlungszyklus erhoben. Als klinisches Ansprechen galt eine Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores um mindestens zehn Punkte bei mindestens einer Datenerhebung im Vergleich zum Ausgangswert. In 13 der 14 Subskalen verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität nominell bei einem höheren Anteil der Patienten bei Behandlung mit Cobimetinib als mit Placebo. Die Ergebnisse wurden jedoch nur deskriptiv dargestellt (Ascierto et al., 2016; EMA, 2015).

Eine Publikation berichtet die Ergebnisse für den Datenschnitt im Juli 2014 mit einer medianen Beobachtungszeit von 7,3 Monaten. Das PFS lag bei Behandlung mit der Kombinationstherapie im Median bei 9,9 Monaten, mit Vemurafenib-Monotherapie bei 6,2 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt fand sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht berichtet (Larkin et al., 2014).

In einer weiteren Veröffentlichung wurde die Analyse des Gesamtüberlebens mit Datenschnitt August 2015 und einer medianen Beobachtungszeit von 18,5 Monaten publiziert. Das mediane OS lag bei 22,3 Monaten mit der Kombinationsbehandlung und bei 17,4 Monaten mit der Vemurafenib-Monotherapie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in beiden Gruppen als ähnlich beschrieben (Ascierto et al., 2016).

Als sehr häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse traten in der Zulassungsstudie gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Lichtempfindlichkeit, veränderte Leberwerte (Alanin- und/oder Aspartat-Aminotransferase) und erhöhte Creatinphosphokinase-Werte auf, jeweils bei mehr als einer von fünf Personen. Schwerwiegende Ereignisse waren seröse Retinopathien sowie eine linksventrikuläre Dysfunktion. Deshalb empfiehlt die Fachinformation entsprechende Überwachung (Fachinformation Cotellic®, 2018).

Im April 2017 versandte der pU einen Rote-Hand-Brief mit Hinweisen auf schwere Blutungsereignisse, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, besonders bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren. Ebenso enthält der Rote-Hand-Brief eine Warnung vor erhöhten Creatinphosphokinase-Spiegeln und Rhabdomyolysen. Vor Behandlungsbeginn und während der Therapie sollten die Blutspiegel von Creatinphosphokinase und Creatinin regelmäßig kontrolliert werden. Die Fachinformation wurde entsprechend ergänzt (Fachinformation Cotellic®, 2018; Roche, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Die deutsche S3-Leitlinie zum malignen Melanom (Stand Juli 2016) empfiehlt im fernmetastasierten Stadium und bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie). Bei den MEK-Inhibitoren wird Cobimetinib benannt, aber nicht besonders hervorgehoben (Leitlinienprogramm Onkologie, 2016).

Die schottische Leitlinie zum kutanen Melanom (Stand Januar 2017) empfiehlt für diese Indikation Cobimetinib nicht, sondern bevorzugt die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib (SIGN, 2017).

Einen NICE-Bewertung (Stand Oktober 2016) stuft die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib wegen der im Vergleich zur erhöhten Überlebenszeit von 4,9 Monaten sehr hohen Kosten als nicht kosteneffizient ein (NICE, 2016a). Der NICE-Behandlungspfad für das maligne Melanom stellt als Behandlungsoptionen stattdessen die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib bzw. die Monotherapie mit Dabrafenib oder Vemurafenib dar (NICE, 2016b).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bei der frühen Nutzenbewertung wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Monotherapie mit Vemurafenib festgelegt.

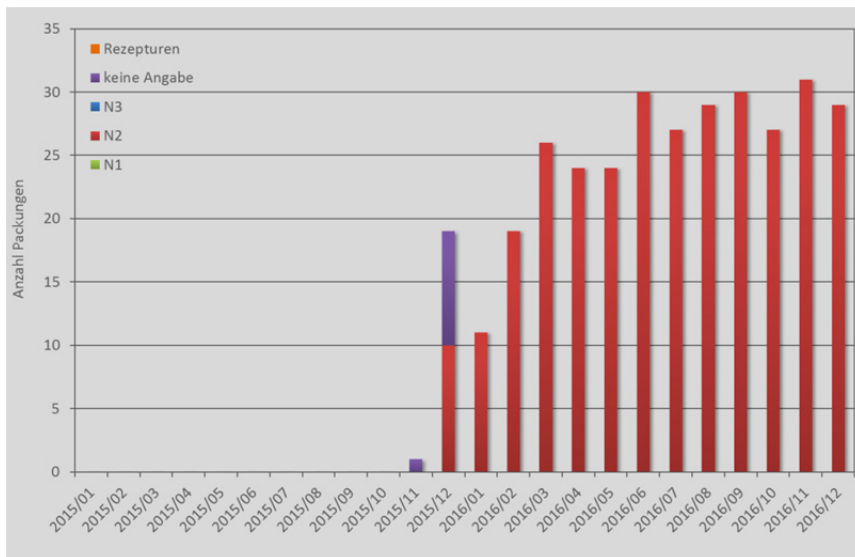
Das IQWiG kam in der ersten Fassung seines Gutachtens zum Urteil, dass für die Kombinationstherapie von Cobimetinib und Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vorliegt. Begründet wurde das Urteil damit, dass die Kombinationstherapie einerseits im Hinblick auf Gesamtüberleben sowie Neubildungen und einige Nebenwirkungen einen höheren Nutzen als die Monotherapie aufweist, andererseits bei einigen anderen, teilweise schweren Nebenwirkungen einen höheren Schaden. Durch die beträchtlichen negativen Effekte wurde das Ausmaß des Zusatznutzens herabgestuft. Da nur eine einzige Studie vorlag, die die Anforderungen für die Ableitung eines Belegs nicht erfüllte, konnten maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (IQWiG, 2016a).

Während des Verfahrens legte der pU weitere Daten zu zusätzlichen positiven Effekten vor, auf deren Basis das IQWiG sein Urteil in „**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**“ veränderte (IQWiG, 2016b). Diesem Urteil schloss sich der G-BA im Juni 2016 an (G-BA, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

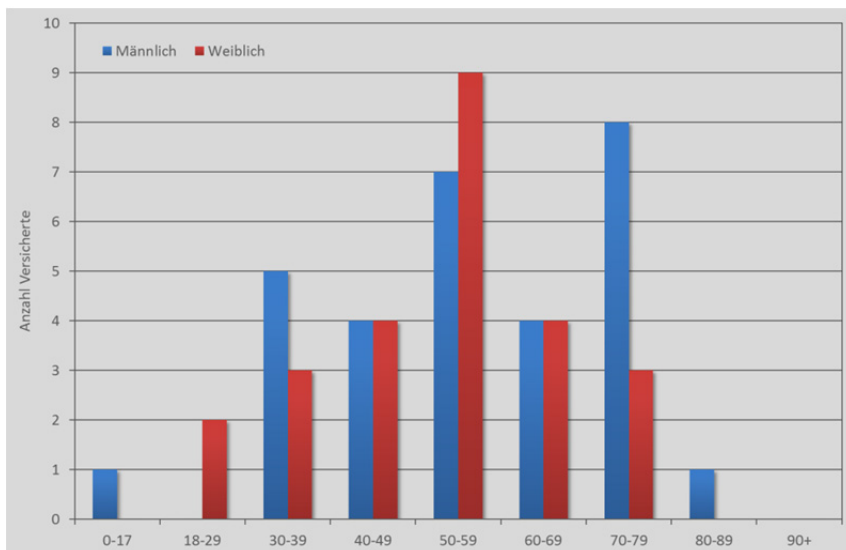
In dem betrachteten Zeitraum nach der Marktzulassung nahm die Verordnung der N2-Packungen bis September Juni stetig zu und pendelte sich anschließend zwischen 25 und 30 Packungen ein. Im November 2016 erreichten die Verordnungen mit 31 Packungen das Maximum.

Abbildung 4.17: Anzahl verordneter Packungen Cobimetinib je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Insgesamt bekamen in dem Untersuchungszeitraum mehr Männer als Frauen Cobimetinib verordnet. Die Mehrzahl der Männer gehörten der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre an, gefolgt von der Altersgruppen 50- bis 59- und 30- bis 39-Jähriger. Die meisten Frauen, die Cobimetinib verordnet bekamen, waren zwischen 50 und 59 Jahre alt.

Abbildung 4.18: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Cobimetinib nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B et al. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 17(9): 1248-1260.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Cotellic. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/003960/human_med_001925.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 11.05.2018.

Fachinformation Cotellic® (2018). Fachinformation Cotellic®. Stand der Information: März 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020869>, letzter Zugriff: 24.09.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cobimetinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/>, letzter Zugriff: 11.05.2018.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016a). [A16-20] Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A15-52. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-20-cobimetinib-addendum-zum-auftrag-a15-52.7383.html>, letzter Zugriff: 11.05.2018.

- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016b). [A15-52] Cobimetinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2015/a15-52-cobimetinib-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.7152.html>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. (2014). Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. New England Journal of Medicine. 371(20): 1867–1876.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2014). S3-Leitlinie Hautkrebs-Prävention. Stand April 2014. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2016). S3-Leitlinie Melanom. Stand Juli 2016. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- Prescrire Int. (2016). Cobimetinib (Cotellic[®]) and metastatic melanoma. Prescrire Int. 25(293).
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe: Cobimetinib|Cotellic[®]|86|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61621>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- RKI – Robert Koch Institut (2017). Krebs in Deutschland - Krebs in Deutschland für 2013/2014. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- Roche (2017). Rote-Hand-Brief zu Cotellic[®] (Cobimetinib): Risiko von Blutungen und Rhabdomyolyse. April 2017. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2017/20170421.pdf>, letzter Zugriff: 11.05.2018.
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017). SIGN Guideline 146: Cutaneous Melanoma. <http://www.sign.ac.uk/sign-146-melanoma.html>, letzter Zugriff: 11.05.2018.

4.8 Dasabuvir

Handelsname: Exviera®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	AbbVie Ltd.
ATC-Code: J05AX16	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,5 g 

Bewertung

Dasabuvir (Exviera®) ist neben Sofosbuvir ein weiterer Hemmstoff der nicht-nukleos(t)idischen HCV-Polymerase. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B (Fricke et al., 2016). Diese Enzymhemmung durch Dasabuvir behindert einen essentiellen Schritt im Replikationszyklus der Hepatitis-C-Viren (HCV) (CHMP, 2014). Dasabuvir darf nur in Kombination mit einer Fixkombination, bestehend aus den direkt antiviral hemmenden Omnitaspvir, Paritaprevir und dem Wirkverstärker Ritonavir, eingesetzt werden. Derart kombiniert ist das Mittel – gegebenenfalls noch zusammen mit Ribavirin bei Patienten mit Genotyp 1a – zur Erst- und Re-Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 zugelassen. Dasabuvir wird zweimal täglich – morgens und abends – verabreicht. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt wird verbessert, wenn Dasabuvir und seine Kombipartner zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die antivirale Wirksamkeit von Dasabuvir in Kombination mit anderen antiviral wirkenden Substanzen wurde in – teilweise offen oder mit historischen Kontrollen durchgeführten – klinischen Studien belegt. Für die zugelassene Indikation wird in unabhängigen Medien als derzeitige Standardtherapie Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir angegeben. Auch in der frühen Nutzenbewertung wird mittlerweile die Interferon-freie Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir bei chronischer Hepatitis C Genotyp 1 als zVT akzeptiert. Gegenüber dieser Kombinationsbehandlung fehlen aber für Dasabuvir und Viekirax® direkte Vergleichsuntersuchungen. Die einzige bislang vorliegende *head-to-head* Studie prüft die Kombination aus Dasabuvir und Viekirax® gegen ein Interferon-basiertes Tripelregime (MALACHITE I/II, Dore et al., 2016). Es wurden therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 behandelt. Das Dasabuvir-Regime wurde über einen Zeitraum von zwölf Wochen verabreicht, die Interferon-basierte Vergleichsbehandlung mit Telaprevir, Peginterferon plus Ribavirin über zwölf Wochen, mit einer anschließenden (in Abhängigkeit von Vortherapie und Virus-Subtyp) zwölf bis 36 Wochen andauernden Nachbehandlung, bestehend aus Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1a lag das dauerhafte virologische Ansprechen (*Sustained Virological Response*, SVR) unter der direkt-antiviralen Behandlung bei 97 % vs. 82 % unter Standardtherapie.

Bei therapie-naiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1b lagen die Raten bei 99 % vs. 78 %. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, lag die SVR-Rate unter der Dasabuvir-Kombination bei 99 % vs. 66 % unter der Interferon-basierter Behandlung. Neben der Überlegenheit im Hinblick auf das virologische Ansprechen konnte auch eine bessere Verträglichkeit des Dasabuvir-Regimes beobachtet werden: Es gab eine deutlich niedrigere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen (0 bis 1 % vs. 8 bis 11 %) sowie eine geringere Rate an Blutarmut (0 bis 4 % vs. 34 bis 47 %). Der G-BA bestätigt die Ergebnisse der klinischen Studien und sieht einen **Zusatznutzen** bei therapie-naiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose. Auch bei Patienten mit HIV-Koinfektionen wird aufgrund der besseren Verträglichkeit eines Interferon-freien Regimes ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** konstatiert (G-BA, 2015b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erstes Sofosbuvir-freies Therapieregime gegen HCV Genotyp 1; kann bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden	 Zusatznutzen gegenüber zVT bei HCV GT1. Unklare relative Wirksamkeit gegenüber Sofosbuvir/Ledipasvir	 in Deutschland nach der Marktrücknahme im September 2017 nicht mehr verfügbar

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 Therapie

Dasabuvir wird hauptsächlich über die Fäzes eliminiert. In pharmakokinetischen Studien finden sich lediglich 2 % der Wirkstoffmenge im Urin wieder. Daher werden Dasabuvir-basierte Therapieregime vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen (Kohli et al., 2016). Dasabuvir wird über Cytochrom P450 Isoenzyme metabolisiert und es inhibiert zudem Effluxproteine wie P-Glykoprotein. Auch seine Kombinationspartner können Auswirkungen auf das CYP-450-Enzymsystem haben, sodass zusammen mit zusätzlichen, wegen anderer Erkrankungen einzunehmenden Arzneimitteln, zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten sind. Aufgrund seiner unklaren Verträglichkeit bei Leberfunktionsstörungen soll Dasabuvir in Kombination mit Viekirax® nicht mehr bei Patienten mit moderaten Leberfunktionsstörungen eingesetzt werden. Bei Personen mit schweren Leberfunktionsstörungen ist das Mittel kontraindiziert (G-BA 2016, Fachinformation Exviera®, 2016). Das Nebenwirkungsprofil von Dasabuvir ist aufgrund offener durchgeführter klinischer Studien und fehlender direkter Vergleichsstudien insgesamt nicht ausreichend sicher zu beschreiben. Als häufig auftretende Nebenwirkungen werden Übelkeit, Schlaflosigkeit und Erschöpfung angegeben. Das Mittel ist seit September 2017 nicht mehr auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Ehemaliges Mittel der Reserve	Interferon-freies Therapieregime, kurze Therapiedauer mit Ansprechraten >95%	Nothing new	Schrittinnovation

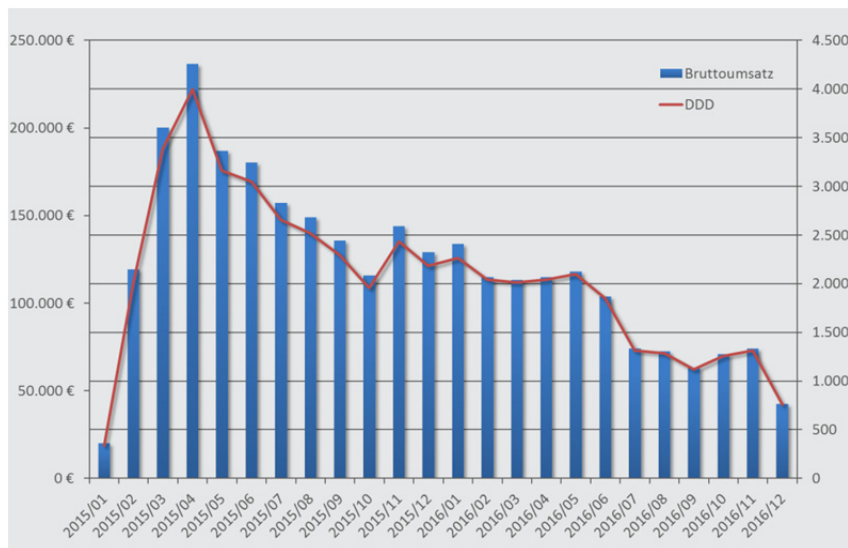
Kosten

Keine aktuelle Kostenberechnung möglich, da Marktrücknahme.

Versorgungsanalysen

Nach anfänglich deutlichen Verordnungsanstiegen mit einem Spitzenwert von 4.000 Tagesdosen (DDD) im April 2015 gehen die verordneten Tagesdosen von Dasabuvir bereits nach dem ersten Quartal nach seiner Ausbietung kontinuierlich zurück. Bereits Ende 2016 liegen diese nur noch bei etwa 750 DDD pro Monat. Knapp ein Jahr später wird das Mittel aus dem Handel genommen.

Abbildung 4.19: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dasabuvir nach Monaten (2014 – 2015)



Wirkstoff und Pharmakologie

Dasabuvir als weiterer Hemmstoff der nicht-nukleos(t)idischen HCV-Polymerase überzeugte in der klinischen Entwicklung mit seiner beachtlichen Wirksamkeit gegenüber HCV-Genotyp 1 in niedriger Dosierung. Der Wirkstoff zeigte eine 9.000-fache Selektivität für virale im Vergleich zu humanen Polymerasen. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B (Fricke & Schwabe, 2016). Diese Polymerase wird für das Kopieren des HCV-RNA-Genoms benötigt. Die Enzymhemmung behindert somit einen wichtigen Teilschritt im Replikationszyklus der Hepatitis C-Viren (CHMP, 2014).

Dasabuvir wird in der therapeutischen Praxis nur in Kombination mit anderen antiviralen Mitteln im Rahmen Interferon-freier, direkt antiviral wirkender Therapie regime eingesetzt. Als Kombinationspartner werden Ombitasvir und Paritaprevir (zusammen mit dem Wirkverstärker Ritonavir) angeführt. In diesem Therapie regime werden somit drei direkt antiviral wirkende Mittel mit unterschiedlichen Angriffspunkten in der Virusreplikation miteinander kombiniert: Die Hemmung eines HCV-Phosphoproteins durch Ombitasvir, die Hemmung einer spezifischen Protease durch Paritaprevir und schließlich die Hemmung einer spezifischen RNA-abhängigen RNA-Polymerase durch Dasabuvir. Beim Einsatz dieser komplexen Arz-

neimittelkombination zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-C-Infektion ist – da die Wirkstoffe Cytochrom P450-Isoenzyme und Effluxproteine beeinflussen – eine Vielzahl an induzierenden und inhibierenden Interaktionen mit anderen Medikamenten zu bedenken (CHMP, 2014). Allein die Aufzählung der möglichen Wechselwirkungen mit Dasabuvir nehmen in der Fachinformation zwölf von 26 Seiten ein (Fachinformation Exviera®, 2017).

Zulassung und Präparat

Dasabuvir ist in Kombination mit anderen virushemmenden Arzneimitteln zur Erst- und Re-Therapie von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 zugelassen. Die Einzeldosis von 250 mg wird zweimal pro Tag, morgens und abends, zur besseren Resorption zusammen mit einer Mahlzeit verabreicht. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Menschen, Menschen mit Nierenfunktionsstörungen bis hin zur Dialysepflicht und Menschen mit leichten Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich. Dasabuvir darf aber nicht an Kinder und Jugendliche, an Frauen im gebärfähigen Alter ohne Konzeptionsschutz und Stillende verabreicht werden, ebenso nicht an Menschen mit schweren Leberfunktionsstörungen. Darüber hinaus sind zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten: so darf das Mittel nicht gemeinsam mit starken Hemmstoffen von CYP2C8 wie Gemfibrozil oder starken CYP3-A4 Enzyminduktoren wie etwa Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, Efavirenz, Rifampicin und Johanniskraut gegeben werden (CHMP, 2014). Eine vollständige Aufzählung möglicher Interaktionen ist der aktuellen Fachinformation zu entnehmen.

Die Anwendungsdauer variiert je nach Genotyp-Unterfamilie, Vortherapie und Vorhandensein einer Leberzirrhose zwischen acht – für Patienten mit HCV-Genotyp 1b-Infektion ohne Vortherapie und Leberzirrhose – und 24 Wochen – für Patienten mit HCV-Genotyp 1a-Infektion mit Leberzirrhose und zusätzlicher Kombination mit Ribavirin (CHMP, 2014). Vor Behandlungsbeginn vorhandene Resistenzen können in den Bereichen des NS3, des NS5A oder des NS5B Gens bestehen, haben aber nach dem bisherigen Wissen keinen Einfluss auf die Therapieantwort. Daher wird vor Beginn einer Ersttherapie keine Resistenztestung gefordert (DGSV, 2017).

Das Mittel durchlief ein beschleunigtes Verfahren durch die europäische Zulassungsbehörde. Beschleunigte Zulassungsverfahren sollen in erster Linie in den Krankheitsfeldern zum Einsatz kommen, für die bislang keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (Ludwig, 2017). Es ist zu vermuten, dass die Zulassung von auf diesem Weg erteilt wurde, weil die Kombination aus Dasabuvir zusammen mit Viekirax® ein sehr hohes dauerhaftes virales Ansprechen bei chronischen HCV-Infektionen des Genotyps 1b aufweist.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Hepatitis C ist eine weltweit vorkommende virale Infektion, die als akute wie auch als chronische Form in Erscheinung tritt. Verursacht wird die Erkrankung durch das zur Gruppe der RNA-Viren gehörende Hepatitis-C-Virus (HCV), von dem derzeit sieben Genotypen (GT) mit 67 Subtypen bekannt sind. Weltweit ist GT 1 der häufigste Genotyp (46 %), gefolgt von GT 3 (30 %). Die Genotypen 2, 4 und 6 sind verantwortlich für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle. Genotyp 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< 1 %) (RKI, 2017). In den meisten europäischen Ländern ist beim Genotyp 1 der am häufigsten vorkommende Subtyp Genotyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der Genotyp 1a am weitesten verbreitet ist (RKI, 2016).

In Europa leben ca. zwei bis fünf Mio. HCV-positive Menschen. Als Risikogruppen mit besonders hoher Krankheitsprävalenz gelten intravenöse Drogenanwender, Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), Dialysepatienten, Personen, die vor den 1990er Jahren häufig Transfusionen oder vor Ende der 1980er-Jahre Plas-maderivate erhielten (RKI, 2014). In Deutschland liegt die Prävalenz mit 0,3 % im internationalen Vergleich sehr niedrig. Pro Jahr muss aber auch hierzulande mit etwa 4.500 Neuinfektionen gerechnet werden (RKI, 2017).

Die Übertragung geschieht fast ausschließlich über Blut. In 75 % der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt. 25 % der Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis mit unspezifischen Beschwerden und Einschränkungen der Leberfunktion. Fulminante Verläufe sind selten (Thimme et al., 2014). Symptomatisch verlaufende akute Hepatitiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate an Spon-tanheilungen erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 % sind. Zwischen 50 und 85 % aller Akutinfektionen gehen in eine chronische Hepati-tis C über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Innerhalb von 20 bis 30 Jahren kommt es bei 2 bis 35 % der Betroffenen zu einer Leberzirrhose. Bei diesen Patienten können Lebertransplantationen lebensrettend sein. Etwa 2 bis 4 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln pro Jahr ein Leber-zellkarzinom (RKI, 2017).

In zahlreichen Fällen ist der genaue Übertragungsweg nicht feststellbar. Aktuelle Analysen geben an, dass bei den Fällen, denen ein Übertragungsweg hochwahrscheinlich zugeordnet werden konnte, 80 % auf intravenösen Drogenkonsum zurückzuführen sind, 6 % auf MSM, 9 % auf den Erhalt von Blutprodukten, 4 % auf heterosexuellen Kontakt mit HCV-Infizierten, 1 % auf Dialyse und 1 % auf eine perinatale Übertragung (RKI, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zu Dasabuvir findet sich in einer Medlinerecherche eine überschaubare Anzahl von randomisiert kontrollierten Untersuchungen, die bereits nahezu alle in den Zulassungsunterlagen der Europäischen Zulassungsbehörde berücksichtigt wurden (CHMP, 2014). Es handelt sich dabei um Einzelpublikationen aus den Studienkollektiven PEARL (Andreone et al., 2014 an therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 ohne Leberzirrhose mit und ohne Ribavirinzusatz; Ferenci et al., 2014 an therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 ohne Leberzirrhose mit und ohne Ribavirinzusatz), TURQUOISE (Sulkowski et al., 2015 an Patienten mit Hepatitis C Genotyp 1 und HIV-Koinfektion; Poordad et al., 2014 an therapienaiven sowie vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 und kompensierter Leberzirrhose) und SAPPHIRE (Feld et al., 2014 an therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 ohne Leberzirrhose; Zeuzem et al., 2014 an Peginterferon-vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 mit und ohne Ribavirin). In Abhängigkeit von der Therapiedauer und dem Zusatz von Ribavirin lag die Rate einer anhaltenden Virusantwort bei allen Patientenkollektiven über 95 %. Eine Komedikation mit Ribavirin erhöhte nur im Fall von chronischen HCV-Genotyp 1a-Infektionen den Therapieerfolg. Keine der genannten Untersuchungen überprüfte die relative Wirksamkeit des neuen Therapieregimes gegenüber der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung üblichen interferonbasierten Standardtherapie. In den Publikationen wurde eine Überlegenheit der Kombination aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir plus Dasabuvir lediglich im Vergleich zu historischen Kontrollen mit Interferon-basierter Therapie konstatiert.

Eine erst nach der Zulassung öffentlich zugänglich gemachte Studie liefert den bislang einzigen *head-to-head*-Vergleich der Dasabuvir-Kombination mit einem Interferon-basierten Therapieregime bei therapienaiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1 ohne Leberzirrhose (MALACHITE-I/II, Dore et al., 2016). Diese Untersuchung wiederum konnte aber bei der Frühen Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, berücksichtigt werden. Es handelt sich um eine gemeinsame Publikation zweier offen durchgeführter Untersuchungen an 311 therapienaiven sowie 148 therapieerfahrenen Patienten. Die Verumbehandlung wurde über einen Zeitraum von zwölf Wochen durchgeführt. Die Interferon-basierte Vergleichsbehandlung bestand aus einer zwölfwöchigen Gabe von Telaprevir, Peginterferon plus Ribavirin und einer sich anschließenden zwölf- bis 36-wöchigen Nachbehandlung mit Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1a lag das SVR unter der direkt-antiviralen Behandlung bei 97 % versus 82 % unter Standardtherapie. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1b lagen die Raten bei 99 % vs. 78 %. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, lag die SVR-Rate unter der Dasabuvir-Kombination bei 99 %

versus 66 % unter der Interferon-basierten Behandlung. Neben der Überlegenheit im Hinblick auf das virologische Ansprechen konnte in der Untersuchung auch eine bessere Verträglichkeit der Dasabuvir-basierten Behandlung herausgearbeitet werden: es gab eine deutlich niedrigere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen (0 bis 1 % vs. 8 bis 11 %) sowie eine geringere Rate an Blutarmut (0 bis 4 % vs. 34 bis 47 %). Als häufig auftretende Nebenwirkungen des Dasabuvir-Therapieregimes werden darüber hinaus Übelkeit, Schlaflosigkeit und Erschöpfung angegeben. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Dasabuvir in Kombination mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln nicht sonderlich gut beschrieben, da einige der oben beschriebenen Studien offen durchgeführt wurden. Direkte Vergleichsstudien zur breit einsetzbaren Fixkombination, bestehend aus Sofosbuvir und Ledipasvir, fehlen gänzlich.

Dasabuvir wird hauptsächlich über CYP2C8 und zu einem geringeren Umfang auch durch CYP3A4 metabolisiert. Ombitasvir wird über CYP2C8 und Paritaprevir über CYP3A4 sowie CYP3A5 abgebaut. Ritonavir ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Des Weiteren sind fast alle Wirkstoffe Substrate und Inhibitoren von P-Glycoprotein. Dies kann zu einer Vielzahl an Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen. Zahlreiche Analysen der vorliegenden Studiendaten zu dem komplexen Therapieregime aus Dasabuvir und der festgelegten Dreierkombination, bestehend aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sowie eigens dafür initiierte Studien an Risikokollektiven wie HIV-koinfizierten Personen, befassen sich mit den Auswirkungen anderer Arzneimittel, wie beispielsweise Methadon, Buprenorphin oder Protonenpumpenhemmern auf die Blutspiegel bzw. die SVR-Raten der Virostatika, deren Ergebnisse in die umfangreiche Auflistung möglicher Interaktionen in den Fachinformationen geflossen sind (CHMP, 2014; Fachinformation Exviera®, 2017).

Im Januar 2016 wird für die Anwendung Dasabuvir in Kombination mit Viekirax® ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem über das erhöhte Risiko von Leberdekomensation und Leberversagen bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Mittel berichtet wird. Die Betroffenen hatten häufig bereits vorbestehende Anzeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose. Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung sollen aber auf Basis der vorliegenden Erfahrungen die Kombination nicht mehr erhalten. Wenn sich unter der Therapie eine klinisch relevante Verschlechterung der Leberfunktion ergibt, ist die Behandlung abzubrechen (AbbVie Ltd., 2016; G-BA, 2016). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Kombination kontraindiziert.

2016 empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde vor Beginn einer antiviralen Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir,

Ledipasvir, Dasabuvir oder Ombitasvir grundsätzlich ein Screening der zu Behandelnden auf eine Koinfektion mit Hepatitis B. Bei Hepatitis B/Hepatitis C-Koinfektionen hemmen Hepatitis C-Viren die Aktivität und Vermehrung von Hepatitis-B-Viren. Die spezifisch wirkende antivirale Behandlung sorgt für einen raschen Abfall von Hepatitis-C-Viren und kann damit zu einer Reaktivierung von Hepatitis-B-Viren führen (EMA, 2016). Koinfizierte Patienten müssen für die Zeit der Behandlung eng monitoriert werden, gegebenenfalls ist eine zusätzliche antivirale Behandlung der Hepatitis B erforderlich.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten unter Mitarbeit von anderen Fachgesellschaften (DGVS u.a., 2016) empfiehlt für die Ersttherapie bei chronischer Hepatitis C ein Interferon-freies Therapieregime. Da bei Kombinationsbehandlung mit Ribavirin mit mehr Nebenwirkungen und Intoleranzen zu rechnen ist, soll bei gleicher Wirksamkeit stets eine Therapieoption ohne Ribavirin gewählt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Therapieauswahl unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation sowie gegebenenfalls der Komorbiditäten zu erfolgen hat. Soweit in der individuellen Krankheitssituation laut Datenlage eine vergleichbare Wirksamkeit verschiedener Therapieoptionen nachgewiesen oder zu vermuten ist, soll neben der Verträglichkeit auch die Wirtschaftlichkeit bei der Therapieauswahl handlungsweisend sein (DGVS u.a., 2016).

Dasabuvir kann gemeinsam mit der Dreierkombination bestehend aus Paritaprevir, Ombitasvir und Ritonavir zur Erst- und Re-Therapie chronischer Hepatitis-C-Infektionen der Genotypen 1 eingesetzt werden.

Bei HCV-Genotyp 1-Infektionen liegen hochwertige klinische Studien zum SVR vor. Die SVR-Raten liegen je nach Vorgeschichte und in Abhängigkeit von der Komedikation mit Ribavirin zwischen 90 und 100 %. Die Therapiedauer Dasabuvir-basierter Therapieregime ist vergleichsweise kurz: Infektionen mit HCV-Genotyp 1b werden bei therapienaiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit sowie auch ohne Zirrhose in der Regel über die Dauer von zwölf Wochen behandelt (SVR 96 % bis 100 %). Lediglich bei therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose kann die Erstbehandlung über einen Zeitraum von acht Wochen genügen. Liegt eine Infektion mit HCV-Genotyp 1a vor wird eine zwölfwöchige Behandlung in Kombination mit Ribavirin empfohlen, unabhängig vom Therapiestand und dem Leberstatus (SVR 94 % bis 100 %). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 1a-Infektion mit Leberzirrhose und einem negativen Prädiktor (wie beispielsweise AFP (Alpha-Fetoprotein) als Tumormarker für Lebertumoren ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl, Albumin

< 35g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen (SVR 93 % bis 100 %) (DGVS u.a., 2016).

Darüber hinaus wird auf einem niedrigeren Evidenzlevel das Dasabuvir-haltige Therapieregime auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen (Kohli et al., 2016). Als geeignete Patienten werden Personen mit HCV-Genotyp 1-Infektionen und einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min angegeben. In Untersuchungen an Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektionen ohne Zirrhose, die aber zudem an einer terminalen Niereninsuffizienz erkrankt waren und eine Dialyse benötigten, wurde keine erhöhte Rate an substanzbedingten Nebenwirkungen oder sonstigen toxischen Effekte gesehen. Allerdings ist generell beim Einsatz der Viererkombination eine Vielzahl an induzierenden und inhibierenden Interaktionen mit anderen Medikamenten zu bedenken.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die erste Frühe Nutzenbewertung von Dasabuvir erfolgte durch das IQWiG im April 2015. Als zVT war zu diesem Zeitpunkt beispielsweise bei therapienaiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a oder 1b die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) über 24 bis 48 Wochen vorgesehen. Die Kombination von Dasabuvir zusammen mit Viekirax® soll dagegen lediglich über zwölf Wochen angewendet werden. Aufgrund mangelnder Daten konnte für zahlreiche Patientensubgruppen keine Abschätzung eines Zusatznutzens vorgenommen werden. Lediglich für folgende Patientengruppen konnten Vor- bzw. Nachteile gegenüber der zVT festgestellt werden (IQWiG, 2015a): Therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 1a und 1b ohne Leberzirrhose, sowie therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp 1a ohne Leberzirrhose. Die Dasabuvir-basierte Therapie führte nach zwölf Behandlungswochen bei mehr Patienten zu einer Virusfreiheit als die Behandlung mit der Standardtherapie. Ob das auch bedeutet, dass weniger Menschen an einem Leberkrebs erkranken ist dagegen offen. Es gab auch einen Hinweis, dass sich durch diese Art der Behandlung bei den therapienaiven Patienten die körperliche und psychische Lebensqualität verbessert oder zumindest erhalten bleibt. Bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1b-Erkrankungen gibt es zudem Hinweise auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und es traten weniger schwere Nebenwirkungen auf. Unter dem Dasabuvir-Therapieregime bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1a brachen weniger die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Für die genannten Patientengruppen konstatiert das IQWiG einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, der allerdings nicht quantifizierbar ist. Wenige Monate später wurde durch das IQWiG ein Addendum veröffentlicht, in welchem ein adjustierter indirekter Vergleich zu therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1b ohne

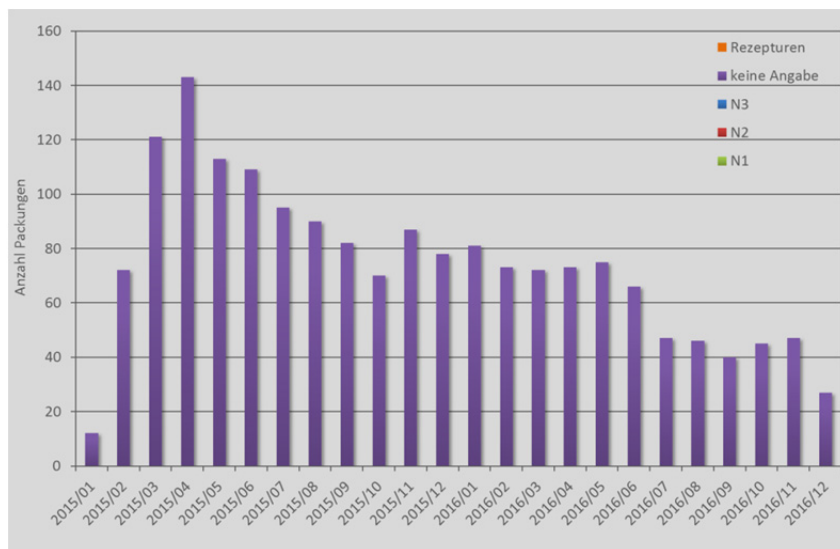
Zirrhose zu Änderungen der ursprünglichen Dossierbewertung führte: Auch für diese Patientenuntergruppe finden sich nach Vorlage neuer Datenanalysen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in Bezug auf die Rate an Virusfreiheit, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Auch hier ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar. (IQWiG, 2015b)

Der G-BA sah nach Diskussion der vorhandenen Studiendaten sowie auf Basis indirekter Vergleiche für Dasabuvir folgende Vorteile (G-BA, 2015a): Für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1a (Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin) und 1b (Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) ergibt sich gegenüber der Interferonhaltigen zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1a (Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin) und 1b (Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) ergibt sich gegenüber der Interferonhaltigen zVT ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für therapie-naive wie auch für therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose Genotyp 1a oder 1b (Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir plus Ribavirin) lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das gilt auch für Patienten mit einer HIV-Koinfektion. Nach Ansicht des G-BA liegt im Fall der chronischen Infektionen mit Hepatitis-C-Viren eine besonders gelagerte Fallkonstellation vor, die es erlaubt, Bewertungsentscheidungen auch auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (G-BA, 2015b). An dieser Stelle weist der Ausschuss vor allem auf das beträchtliche Nebenwirkungsprofil der Interferon-basierten Standardtherapien hin. Zum Zeitpunkt der Frühen Nutzenbewertung von Dasabuvir lagen aber bereits Ergebnisse zu (positiven) Bewertungen anderer Interferon-freier Therapieregime vor (Sofosbuvir + Ledipasvir). Diese konnten schon zum damaligen Zeitpunkt als neue Standardtherapeutika gelten. Wie Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir, Paritaprevir, und Ritonavir (gegebenenfalls mit Ribavirin) bei Patienten mit HCV-Infektionen des Genotyps 1 im Vergleich zu dieser Behandlung zu sehen ist, blieb aufgrund fehlender Studien aber unklar.

Weitere Versorgungsanalysen

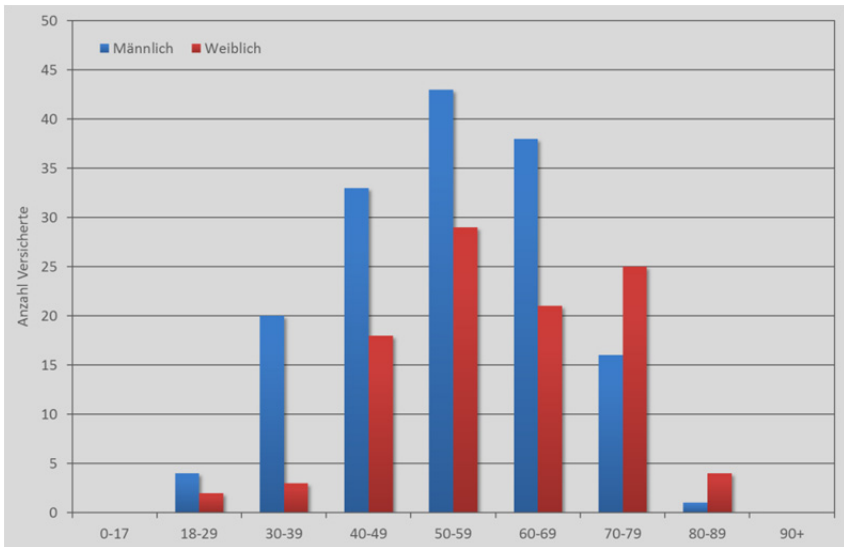
Von Dasabuvir wurde nur eine Packungsgröße mit 56 Filmtabletten ausgeboten. Bei zweimal täglicher Anwendung einer Filmtablette war damit die Versorgungsmenge für vier Wochen gewährleistet. Die in den ersten vier Monaten der Marktzugehörigkeit deutlich ansteigenden Verordnungsmengen gingen bis Ende 2016 auf ein Siebtel des Verordnungspicks in 2015 zurück. *Exviera*® wurde im September 2017 aus dem Handel genommen.

Abbildung 4.20: Anzahl verordneter Packungen von Dasabuvir je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Dasabuvir wurde im Jahr 2016 an ca. 250 Patienten zu Lasten der Techniker Krankenkasse verordnet. Das Mittel wurde häufiger an Männer als an Frauen verabreicht – ausgenommen in den hohen Altersklassen ab 70 Jahren. In beiden Gruppen lag die höchste Verordnungsmenge im Alter zwischen 50 und 59 Jahren.

Abbildung 4.21: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Dasabuvir nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AbbVie Ltd. (2016). Rote-Hand-Brief: Viekirax® (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir) mit oder ohne Exviera® (Dasabuvir) wird nicht zur Behandlung von Patienten mit Child-Pugh-Grad B empfohlen und ist bei Patienten mit Child-Pugh-Grad C kontraindiziert. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160104.pdf>, letzter Zugriff: 25.05.2018.

AMB - Der Arzneimittelbrief (2014). Hepatitis C: Behandlung von erfolglos vorthapierten sowie unbehandelten Patienten mit ABT-450/r- und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin. Der Arzneimittelbrief. 48(53a).

Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV (2014). ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology. 147(2): 359–365.e1.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Dasabuvir, a.H. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Dasabuvir&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 25.05.2018.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). CHMP Assessment report Exviera. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003837/WC500182235.pdf, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand der Information: Dezember 2016. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y et al. (2016). Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *Journal of Hepatology*. 64(1): 19-28.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002669.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- Fachinformation Exviera® (2017). Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2017.
- Feld JJ, Kowdley KV., Coakley E et al. (2014). Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 370(17): 1594–1603.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. (2014). ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*. 370(21): 1983–1992.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dasabuvir. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159>, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Tragende Gründe: Wirkstoff: Dasabuvir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Abschnitts qualitätsgesicherte Anwendung im Beschluss Dasabuvir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3827/2016-06-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_D-152_Aenderung_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.11.2017.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015a). [A15-21] Dasabuvir / Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-21-dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-addendum-zu-den-auftragen-a15-03-und-a15-04.6755.html>, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015b). [A15-03] Dasabuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-03-dasabuvir-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6600.html>, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- Kohli A, Alshati A, Georgie F et al. (2016). Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 9(6): 887-897.
- Ludwig WD (2016). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer: 29-47.

- Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. (2014). ABT-450/r—Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *NEJM*. 370(21): 1973-1982.
- Prescrire Int. (2016). Only assessed as part of a difficult-to-manage combination in hepatitis C. *Prescrire Int*. 25(171): 117-120.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Dasabuvir | Exviera® | 83 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56897>, letzter Zugriff: 25.05.2018.
- RKI – Robert Koch Institut (2014). Hepatitis C. RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: April 2014. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 23.01.2018
- RKI – Robert Koch Institut (2016). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2015. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Stand der Information: Juli 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- RKI – Robert Koch-Institut (2017). Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. (2015). Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1. *JAMA*. 313(12): 1223.
- Thimme R, Heim M, Baumert T et al. (2014). Hepatitis B und C: von der molekularen Virologie zu neuen Perspektiven in der Therapie. *DMW*. 139(15): 778–782.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. (2014). Retreatment of HCV with ABT-450/r—Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *NEJM*. 370(17): 1604–1614.

4.9 Dulaglutid

Handelsname: Trulicity®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Diabetes mellitus Typ 2	Lilly Deutschland GmbH
ATC-Code: A10BJ05	
Darreichungsform: Injektionslösung	Markteinführung: Februar 2015
in einem Fertigpen	DDD: 0,16 mg ▼

Bewertung

Dulaglutid (Trulicity®) ist der nunmehr fünfte, in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführte Vertreter der Glucagon-like-Peptide-1(GLP1)-Rezeptoragonisten. GLP1-Rezeptoragonisten ahmen die Wirkung des physiologischen GLP1 nach und werden auch als Inkretin-Analoga bezeichnet. Das Mittel besitzt eine europäische Zulassung. Es kann als alleiniges Antidiabetikum zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten eine Anwendung von Metformin nicht zulassen und eine Diät oder mehr Bewegung den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken können. Aber auch in Kombination mit anderen Antidiabetika – einschließlich Insulin – kann Dulaglutid zum Einsatz kommen, wenn mit diesen Mitteln, einer Ernährungsumstellung sowie einer Bewegungstherapie allein eine Blutzuckereinstellung nicht gelingt. Das Mittel wird subkutan am Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht (CHMP, 2014; Fachinformation Trulicity®, 2017). Aufgrund seiner langen Wirkdauer genügt eine einmal wöchentliche Applikation. Das Wirkprofil der GLP1-Rezeptoragonisten umfasst verschiedene Komponenten: So verstärkt Dulaglutid bei erhöhtem Blutzuckerspiegel die Insulinsekretion, es hemmt die Glukagonfreisetzung wie auch die Glukosefreisetzung aus den Leberzellen und verlangsamt die Magenentleerung (Tran et al., 2017). Dadurch führt es rascher zu einem Sättigungsgefühl, außerdem wird ein appetitdämpfender Effekt beschrieben (CHMP, 2014; Fachinformation Trulicity®, 2017). Neben ihren Auswirkungen auf den Blutzuckerhaushalt können Inkretin-Analoga das Körpergewicht um einige Kilogramm senken. Außerdem sinkt auch der Blutdruck leicht.

Untersuchungen, die zeigen, dass das Mittel Diabetes-Spätfolgen reduziert, fehlen. Zahlreiche der bisher vorliegenden Studien sind placebokontrolliert und befassen sich mit dem kombinierten Einsatz von Dulaglutid mit anderen Antidiabetika. Direkte Vergleichsstudien legen eine bessere HbA1c-Senkung im Vergleich zu Metformin bzw. Sitagliptin (AWARD-3, Umpierrez et al., 2014; AWARD-5, Nauck et al., 2014), sowie eine mit Liraglutid vergleichbare HbA1c-Senkung nahe (AWARD-6, Dungan et al., 2014). Die wenigen *head-to-head*-Vergleiche liefern allenfalls für kleine Patientengruppen einen Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante

Endpunkte. Dies gilt etwa für die Gruppe von Personen mit Typ-2-Diabetes, die statt mit einem Basalinsulin plus einem kurzwirkenden Insulin mit Dulaglutid und einem kurzwirkenden Insulin jeweils mit oder ohne Metformin behandelt werden sollen (AWARD-4 Blonde et al., 2015). Bei diesem Vergleich weisen die Studiendaten darauf hin, dass unter Dulaglutid zusammen mit einem kurzwirkenden Insulin ($\pm$ Metformin) schwere Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Insulin-basierten Behandlung seltener auftreten. Auch Hypoglykämien traten gering seltener auf (3 % vs. 5,1 %). Daraus leitet der G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der Standardtherapie (langwirkendes Insulin plus kurzwirkendes Insulin $\pm$ Metformin) ab (G-BA, 2015). Für alle anderen zugelassenen Indikationsgebiete – sei es für seinen monotherapeutischen Einsatz, wie auch für weitere Zweier- oder Dreierkombination mit Dulaglutid – fehlen aussagekräftige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weiteres Inkretin-Analogon mit langer Wirkdauer	allenfalls geringer Zusatznutzen bei kombiniertem Einsatz mit kurzwirkendem Insulin $\pm$ Metformin	höhere Kosten als zVT akzeptabel

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

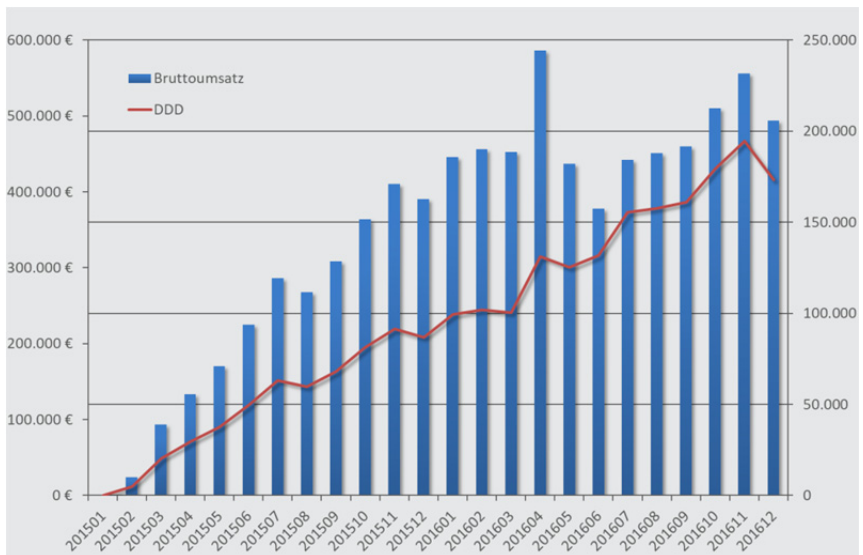
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 0,75 mg	52	1.414,40 €
zVT			
Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	14,72 – 134,10 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	33,07 – 99,22 €
			1.352,14 – 1.418,29 €
zVT			
Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	47,49 – 233,32 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	14,72 – 88,33 €
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	21,90 – 134,10 €
			1.333,79 – 1.453,16 €
zVT			
Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	47,79 – 233,32 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Glibenclamid	tgl. 1,75 – 10,5 mg	365	14,72 – 88,33 €
oder Glimepirid	tgl. 1 – 6 mg	365	21,90 – 134,10 €
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	33,07 – 99,22 €
			1.366,86 – 1.552,38 €
zVT			
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	449,14 – 931,36 €
oder konventionelle Insulintherapie	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	416,07 – 832,14 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Dulaglutid	1x wöch. 1,5 mg	52	1.319,07 €
+ Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	416,07 – 832,14 €
oder Humaninsulin (Bolus)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	416,07 – 832,14 €
+/- Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	33,07 – 99,22 €
			1.735,14 – 2.250,43 €
zVT			
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	449,14 – 931,36 €
Konventionelle Insulintherapie	1 – 2x tgl. 100 I.E./ml	365	416,07 – 832,14 €
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Humaninsulin (Bolus)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Metformin	tgl. 1 – 3 g	365	365,93 – 1.097,80 €
Humaninsulin (NPH)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	
+ Humaninsulin (Bolus)	tgl. 0,5 – 1 I.E. je kg KG	365	332,86 – 998,57 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018.

Versorgungsanalysen

Dulaglutid wurde im Februar 2015 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Die verordneten Tagestherapiedosen (DDD) steigen seither moderat mit einem Höhepunkt von knapp unter 200.000 DDD im November 2016. Trotz ansteigender Verordnungen bleiben die Umsätze von Dulaglutid nach der frühen Nutzenbewertung im Jahresschnitt bei etwa 450.000 € vergleichsweise stabil. Es gibt eine deutliche Abweichung im April 2016, bei der die Umsätze einmalig auf knapp 600.000 € ansteigen und danach – im Gegensatz zu den weiter ansteigenden DDD – deutlich abfallen. Dies ist ein Hinweis auf eine Preisänderung des Produktes, die möglicherweise mit der Veröffentlichung der LEADER-Studie (Marso et al., 2016a) in Zusammenhang steht, nach der sich mit dem Inkretinanalogen Liraglutid bei Patienten mit Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie dadurch verursachte Todesfälle verhindern lassen.

Abbildung 4.22: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Dulaglutid nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Dulaglutid ist ein Vertreter der Glucagon-like-Peptid-1(GLP1)-Rezeptoragonisten, die wie die körpereigenen Liganden (Inkretine) am GLP-1-Rezeptor binden und deshalb auch als Inkretin-Analoga bezeichnet werden. Der Wirkstoff besitzt aufgrund seiner strukturellen Besonderheiten eine lange Wirksamkeit: Er besteht aus 2 identischen, über Disulfidbrücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP1-Analagon-Sequenz aufweist, die wiederum an eine modifizierte Variante des humanen Immunglobulins G4 (IgG4) gebunden ist. Dulaglutid wird damit nicht wie das humane Glucagon-like-Peptid durch die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) abgebaut. Zudem wird Dulaglutid aufgrund seiner Molekülgröße nur langsam aus dem subkutanen Depot resorbiert und ebenso verlangsamt renal ausgeschieden. Seine Halbwertszeit liegt bei 4,7 Tagen, was eine einmal wöchentliche subkutane Injektion möglich macht (CHMP, 2014).

Zum Zeitpunkt seiner Zulassung waren aus derselben Wirkstoffgruppe in Deutschland bereits das kurzwirkende Exenatid, für das mittlerweile aber auch Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung zur Verfügung stehen, das ebenfalls kurzwirkende Liraglutid sowie das langwirkende Albiglutid im Handel verfügbar. Ebenfalls zuvor eingeführt worden war Lixisenatid, das aber mittlerweile wegen des negativen Votums des G-BA zum Zusatznutzen in Deutschland nicht mehr vertrieben wird. Alle genannten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe stehen nur in parenteral verfügbaren Zubereitungsformen zur Verfügung und werden subkutan appliziert. Lediglich Semaglutid, das bereits durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA eine Zulassung erhalten hat, kann als GLP1-Rezeptoragonist auch oral eingesetzt werden. Das Mittel ist derzeit aber in Deutschland noch nicht verfügbar (Novo Nordisk, 2017). In der zentralen Studie zum Nutzenbeleg von Semaglutid wurde das Mittel allerdings nicht eingenommen, sondern einmal wöchentlich subkutan appliziert (SUSTAIN-6, Marso et al., 2016b).

Dulaglutid senkt auf verschiedenen Wegen den Blutzucker: Es erhöht – wie humanes GLP1 – bei erhöhter Glucose-Konzentration intrazellulär in den Betazellen des Pankreas die Konzentration von zyklischem AMP (c-AMP), was zu einer verbesserten Insulinsekretion führt. Darüber hinaus unterdrückt Dulaglutid die Glukagonsekretion, die bekanntermaßen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verringerten Glukosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung, was einerseits zu einer Verminderung des Appetits führt, andererseits aber auch für unerwünschte Magen-Darm-Beschwerden verantwortlich sein kann. Schließlich werden appetitdämpfende Wirkungen beschrieben. Alle genannten Wirkkomponenten führen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer verbesserten

glykämischen Kontrolle mittels anhaltender Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen Blutzuckerkonzentrationen (CHMP, 2014; Lilly Deutschland, 2017).

Zulassung und Präparat

Dulaglutid besitzt eine europäische Zulassung und wurde Anfang 2015 in den deutschen Arzneimittelmarkt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingeführt. Aufgrund des vergleichsweise neuartigen Wirkprinzips und einer unklaren Langzeitverträglichkeit unterliegt Dulaglutid noch einer besonderen behördlichen Kontrolle.

Das Mittel ist als blutzuckersenkende Monotherapie zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes zugelassen, wenn bei Patienten die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht möglich ist und durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Der GLP1-Rezeptoragonist kann darüber hinaus in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter auch Insulin) eingesetzt werden, wenn durch diese Antidiabetika als einzige Medikamentierung in Zusammenhang mit einer Diät und Bewegungstherapie keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (CHMP, 2014).

Dulaglutid steht in zwei verschiedenen Dosierungen zur Verfügung. Die empfohlene Wochendosis für die alleinige Anwendung liegt bei 0,75 mg. Wird das Mittel zusammen mit anderen Antidiabetika eingesetzt, wird eine Wochendosis von 1,5 mg verabreicht. Wenn Dulaglutid zusammen mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen angewendet wird, kann aufgrund eines erhöhten Hypoglykämierisikos eine Dosisanpassung dieser beiden Antidiabetika erforderlich sein. Dulaglutid wird einmal wöchentlich subkutan am Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm appliziert. Wird der wöchentliche Injektionstermin vergessen, kann dieser nachgeholt werden. Allerdings sollte mindestens ein Abstand von 3 Tagen zur nächsten Injektion eingehalten werden. Ist dies nicht möglich, wird die versäumte Injektion ausgelassen und die nächste Injektion zum vorgesehenen Termin vorgenommen. Wegen unzureichender Erfahrungen soll Dulaglutid nicht oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden: Diabetiker über 75 Jahre, Diabetiker mit schweren Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen oder Herzinsuffizienz, Diabetiker mit vorbestehenden schweren Magen-Darm-Erkrankungen, Schwangere, Stillende. Auch für Kinder unter 18 Jahren fehlen Daten aus der kontrollierten klinischen Forschung (CHMP, 2014).

Informationen zum Indikationsgebiet

Von den Patienten mit Diabetes leiden in Deutschland etwa 5 bis 10 % an Typ-1-Diabetes. Etwas mehr als 90 % haben Typ-2-Diabetes. Daneben gibt es noch einige seltene Diabetesformen, die zahlenmäßig nicht ins Gewicht fallen, bei der Differentialdiagnostik aber berücksichtigt werden müssen.

Bezüglich der Prävalenz von Typ-2-Diabetes in Deutschland gibt es keine eindeutigen Aussagen (Hauner, 2013). Verschiedene Institutionen und Forschungsunternehmen kommen aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien und Erfassungsmethoden zu abweichenden Zahlen. Eine repräsentative Studie aus dem Jahr 2012 ergibt nach Befragung von 8.000 Teilnehmern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren, dass bei 7,2 % ein Arzt einen Diabetes mellitus diagnostiziert hatte bzw. diese Personen in den letzten sieben Tagen Antidiabetika eingenommen hatten. Vergleicht man diese Angaben mit den Ergebnissen des Bundesgesundheitssurveys aus dem Jahr 1998 ergibt sich für den Zeitraum zwischen 1998 und 2012 eine signifikante absolute Steigerung der Prävalenz um zwei Prozentpunkte (Kurth, 2012; Jacobs et al., 2017). Lediglich ein Drittel lässt sich durch die steigende Alterung der Gesellschaft erklären (Hauner, 2013). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit dem Alter zu: Im Lebensalter zwischen 40 und 59 Jahren liegt die Prävalenz zwischen 4 und 10 %, bei den Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28 % (Hauner, 2013). Neben den durch Diagnosen verifizierten Typ-2-Diabetes-Erkrankungen muss in Deutschland verschiedenen Untersuchungen zufolge zusätzlich noch von einer Dunkelziffer von 1 bis 2 % nicht-diagnostizierter Patientenfälle ausgegangen werden (Hauner, 2013; Jacobs et al., 2017; RKI, 2017).

Die Neuerkrankungsrate bei 55- bis 74-jährigen Männern liegt bei ca. 2 % pro Jahr, bei gleichaltrigen Frauen liegt dieser Wert etwas über 1 %. Dies entspricht in etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Hauner, 2013; Rathmann et al., 2009). In diesem Zusammenhang sollte aber darauf hingewiesen werden, dass eine Diabetes-Diagnose in Deutschland anhand des HbA_{1c} – Wertes gestellt werden kann. Hierbei gilt es zu beachten, dass die Genauigkeit einer HbA_{1c}-Messung trotz erfolgter Standardisierung methodenabhängig deutlich variieren kann. Zudem ist ein diabetesunabhängiger Anstieg des HbA_{1c} mit dem Alter, der absolut 0,4 bis 0,7 % betragen kann, bekannt. Beides schränkt die alleinige Verwendung des HbA_{1c} zur Diabetesdiagnose insbesondere in dem Bereich unter 7 % ein (Roth et al., 2016; Nauck et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Wirkstoffgruppe der GLP1-Rezeptoragonisten wurde 2007 mit der Einführung von Exenatid erstmals bekannt. Das 2014 europaweit zugelassene Dulaglutid ist ein weiterer Vertreter dieser Wirkstoffgruppe. Es wird wie Exenatid subkutan verabreicht, besitzt aber im Gegensatz zu diesem eine lang Wirkdauer, was in der praktischen Anwendung von Vorteil sein könnte. Bislang fehlen für Dulaglutid aber confirmatorische Studien, die relevante Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte, Lebensqualität und Sterblichkeit beschreiben. Aus diesem Grund gilt das Mittel – wie auch alle anderen Vertreter aus dieser Wirkstoffgruppe – nicht als Mittel der Wahl in der Monotherapie. Vielmehr wird ihr angemessener Platz in der Therapie in der Kombinationsbehandlung von Patienten mit Diabetes gesehen, die auf eine Monotherapie mit Metformin oder einem anderen Antidiabetikum allein nicht ausreichend ansprechen. Für diesen Fall liegen zwei randomisierte Studien zu Dulaglutid mit längerer Laufzeit vor, die auch in die frühe Nutzenbewertung einfließen: Eine dieser klinischen Studien stellt eine randomisiert-kontrollierte *head-to-head*-Studie gegen Sitagliptin an Patienten mit unzureichender Therapieantwort auf Metformin dar (AWARD-5, Nauck et al., 2014). Der primäre Studienendpunkt war die Senkung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen. Die blutzuckersenkende Wirkung des GLP1-Rezeptoragonisten war nach einem Jahr gegenüber Sitagliptin signifikant überlegen (Dulaglutid 1,5 mg: $-1,10 \pm 0,06 \%$ (dies entspricht $-12,0 \pm 0,7$ mmol/mol), Dulaglutid 0,75 mg: $-0,87 \pm 0,06 \%$ (dies entspricht $9,5 \pm 0,7$ mmol/mol), im Vergleich zu Sitagliptin $-0,39 \pm 0,06 \%$ (dies entspricht $4,3 \pm 0,7$ mmol/mol). Außerdem wurde eine deutlichere Gewichtsreduktion als einer der sekundären Endpunkte unter Dulaglutid beobachtet. Sie lag unter Dulaglutid 1,5 mg pro Woche bei knapp drei Kilogramm, unter Dulaglutid 0,75 mg pro Woche bei 2,6 kg im Vergleich zu 1,5 kg unter Sitagliptin. Aussagen zur Wirksamkeit des monotherapeutischen Einsatzes von Dulaglutid auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Typ-2-Diabetes lassen sich aus dieser Studie nicht ableiten. Ein direkter Vergleich für die antidiabetische Erstbehandlung mit Dulaglutid gegenüber Metformin als Standardmedikation fehlt.

Eine zweite *head-to-head*-Studie überprüfte die kombinierte Anwendung von Dulaglutid mit dem kurzwirkenden Insulin lispro mit und ohne Metformin im Vergleich zur kombinierten Anwendung des Basalinsulins Insulin glargin zusammen mit Insulin lispro mit und ohne Metformin (AWARD-4, Blonde et al., 2015). Primärer Endpunkt dieser Studie war die Absenkung des HbA1c-Wertes nach 26 Behandlungswochen. Gegenüber der Insulinbehandlung sollte eine Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden. Am Studienende zeigte sich in der Verumgruppe eine geringfügige Überlegenheit von Dulaglutid in beiden Dosierungen im Vergleich zum langwirkenden Analoginsulin, allerdings war dieser Unterschied von unzureichender klinischer Relevanz. Schwere Nebenwirkungen treten in der 1,5 mg-Dulaglutid-Gruppe

etwas seltener auf (9 % vs. 18 %), auch Hypoglykämien kamen seltener als unter dem langwirkenden Insulin glargin vor (3 % vs. 5,1 %). Trotz der vergleichsweise langen Studiendauer war es nicht das Ziel dieser Untersuchung, eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte oder eine Erhöhung der Lebenserwartung durch die therapeutische Intervention nachzuweisen. Vielmehr sollte mit dem Studienansatz die allgemeine Therapiesicherheit eines neuen Behandlungsansatzes – die kombinierte Anwendung von Dulaglutid mit kurzwirkendem Insulin – gegenüber einer intensivierten Insulinbehandlung mit kurz und langwirkenden Insulinen bei Personen mit Typ-2-Diabetes überprüft werden. Diese Art von Studienfragen wird in der Literatur mittlerweile auch kritisch betrachtet (Cheng et al., 2017). Bei intensivierter Insulinbehandlung lassen sich in Deutschland zudem die meisten schweren Unterzuckerungen feststellen (Müller et al., 2017).

Eine metaanalytische Betrachtung verfügbarer randomisierter Studien unter Verwendung von Dulaglutid als Monotherapie oder in Kombination mit anderen anti-diabetisch wirkenden Mitteln als *Add-on*-Therapie bestätigen in weiten Teilen diese Ergebnisse (Zhang et al., 2016). Die Untersuchung kann zwölf Studien an insgesamt etwa 7.450 Patienten auswerten. In direkten Vergleichsstudien wurde Dulaglutid gegen Metformin, Sitagliptin, Exenatid und Liraglutid untersucht. In allen Fällen war eine HbA1c-Senkung der primäre (Surrogat-)Endpunkt. Bei den *Add-on*-Studien wurden Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone oder Insulin lispro als Basistherapien genutzt. Bis auf den gemeinsamen Einsatz mit einem kurzwirkenden Insulin wurden in keiner der Studien patientenrelevante Endpunkte als primäres Studienziel untersucht.

Da Dulaglutid seine blutzuckersenkende Wirkung am GLP1-Rezeptor erst bei hyperglykämischer Stoffwechsellage entfaltet, ist das Hypoglykämierisiko wie bei allen anderen Vertretern der GLP1-Rezeptoragonisten vergleichsweise gering ausgeprägt. Das Mittel gilt allgemein als gut verträglich. Sein Nebenwirkungsspektrum umfasst vor allem Reaktionen an der Injektionsstelle sowie vermehrt auftretende gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall, häufig zusammen mit Erbrechen und Verstopfung. Mit GLP1-Rezeptoragonisten wird in der Literatur aber auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Das gilt auch für Dulaglutid. Aktuelle Metaanalysen der Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien mit den Vertretern dieser Wirkstoffgruppe lassen allerdings kein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitiden oder für Pankreaskarzinome durch die Behandlung erkennen. Sie geben aber Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen (Monami et al., 2017). Die Europäische Zulassungsbehörde weist darauf hin, dass – obwohl klinische Daten nicht auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von GLP1-Rezeptoragonisten und der Entwicklung einer akuten Bauchspeicheldrüsener-

zündung oder eines Pankreaskarzinoms hinweisen– eine abschließende Bewertung hierzu noch nicht möglich ist. Dafür liegen bislang noch zu wenige Studien mit ausreichender Beobachtungszeit und Fallzahl vor (CHMP, 2014). Die Eliminationshalbwertszeit des langwirkenden Dulaglutid liegt bei fünf Tagen und kann bei Menschen mit Nierenfunktionsstörungen noch verlängert sein. Dies kann nachteilig sein für das Management von unerwünschten Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen (Prescrire Int., 2016). Demgegenüber weist Dulaglutid aufgrund seines chemischen Aufbaus eine vergleichsweise geringe Immunogenität auf. Das GLP1-Analogon ist zu 90 % homolog zum nativen menschlichen GLP1 und besitzt Aminosäuresubstituenten, die einen Abbau durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 verhindern sowie die Immunogenität des Moleküls herabsetzen (CHMP; 2014).

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) wurde unter Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften und mit Berücksichtigung der Methoden der evidenzbasierten Medizin erarbeitet (NVL Diabetes, 2013). Beteiligt waren unter anderem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (NVL Diabetes, 2013). Auf Grundlage der vorhandenen Evidenz wird Metformin von allen Beteiligten als Mittel der ersten Wahl bei der antidiabetischen Therapie bewertet, wenn Diät und Bewegung keine ausreichenden blutzuckersenkenden Effekte zeigen. Bei den Sulfonylharnstoffen wird insbesondere für Glibenclamid und Gliclazid eine Risikominderung für mikrovaskuläre Ereignisse als nachgewiesen angesehen. Bei den oralen Antidiabetika werden Sulfonylharnstoffe aufgrund der vorhandenen Nutzenbelege als Mittel der zweiten Wahl empfohlen, wenn Metformin nicht gegeben werden kann. Bzgl. einer Kombinationstherapie oraler Antidiabetika liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine begründete Empfehlung mit einer Präferenz für eine bestimmte Wirkstoffkombination geben zu können. Dementsprechend weit gehen die Meinungen der Fachgesellschaften auseinander, wenn die Behandlung mit einem Antidiabetikum allein den Blutzucker nicht ausreichend senken kann. Für diesen Fall nennen AkdÄ und DEGAM drei mögliche Therapieoptionen für eine Kombinationsbehandlung, ohne selbst eine eindeutige Präferenz zu äußern: Metformin in Kombination mit Insulin, Metformin in Kombination mit Glibenclamid oder Metformin in Kombination mit einem Dipeptidyl-Peptidase (DPP)-Inhibitor. Sollte eine Zweifachkombination noch immer keine ausreichende Blutzuckersenkung erbringen, soll auf eine alleinige Insulinbehandlung umgestellt werden. Demgegenüber bevorzugen die Diabetes-Fachgesellschaften nach erfolgloser Monotherapie eine individuelle Entscheidung für die Behandlung mit einer Zweierkombination oraler Antidiabetika. Maßgebend für die Auswahl sollen Patientenpräferenz und Thera-

pieziele sein. Prinzipiell können hier nach Ansicht der Diabetes-Fachgesellschaften alle vorhandenen Wirkstoffgruppen kombiniert zum Einsatz kommen, wobei ein kombinierter Einsatz von Metformin mit Sulfonylharnstoffen eher negativ bewertet wird. Die Vertreter der Diabetes-Fachgesellschaften weisen darauf hin, dass es für diese Kombination Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gibt. Wenn auch eine Zweierkombination keinen ausreichenden Therapieeffekt zeigte, empfehlen sie entweder eine orale Dreifachkombination als Therapieversuch oder die Umstellung auf eine alleinige Insulinbehandlung.

Die noch bis zum Herbst 2018 gültige NVL beschreibt die GLP1-Rezeptoragonisten als Wirkstoffe, für die Wirksamkeitsbelege in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wie die Verhinderung diabetesbedingten Komplikationen, Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod fehlen. Die Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden aber von den Diabetes-Fachgesellschaften als Kombinationspartner von vorzugsweise Metformin für Diabetiker mit erheblichen Gewichtsproblemen, Neigung zu Hypoglykämien und Komorbiditäten wie etwa kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben. Die Senkung des HbA1c-Wertes ist für alle Verbindungen dieser Klasse in klinischen Studien belegt. Gleichzeitig lässt sich in den Studien eine Gewichtsabnahme von im Schnitt zwei bis drei Kilogramm erkennen.

Bis Ende 2017 konnten aber bereits verschiedene Studien zu den Auswirkungen von GLP1-Rezeptoragonisten auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität abgeschlossen werden. Die Studienergebnisse divergieren. So konnte das zusätzlich subkutan verabreichte Liraglutid im Vergleich zu Placebo bei einem bestimmten diabetischen Hochrisikokollektiv unter der üblichen antidiabetischen Behandlung kardiovaskuläre Endpunkte positiv beeinflussen (LEADER, Marso et al., 2016a). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren liegt die absolute Risikoreduktion für den zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt bei 1,9 %. Schwere Hypoglykämien wurden in der Verumgruppe seltener beobachtet als in der Kontrollgruppe (2,4 % vs. 3,3 %). Ebenso senkte das oral anwendbare Semaglutid den primären Kompositendpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt nach zwei Beobachtungsjahren, um 2,3 % absolut. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den Teilendpunkten allein für den nicht-tödlichen Schlaganfall (SUSTAIN-6, Marso et al., 2016b). In Studien an Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung wie dem Koronarsyndrom, die vor allem zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit der GLP1-Rezeptoragonisten durchgeführt wurden, kann demgegenüber weder verzögert freigesetztes Exenatid noch Lixisenatid im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Ereignisrate beitragen (ELIXA, Pfeffer et al., 2017; EXSCEL, Holman et al., 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA legte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Dulaglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Monotherapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht eingesetzt werden kann, ein Medikament aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) fest. Für den kombinierten Einsatz von Dulaglutid mit anderen blutzuckersenkenden Mitteln gilt die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapeutika. Eine Dreifachkombination von Dulaglutid mit zwei oralen Antidiabetika sowie Kombinationen von Dulaglutid mit Insulin (mit oder ohne ein weiteres orales Antidiabetikum) sollte gegen Metformin und Humaninsulin getestet werden. Für die frühe Nutzenbewertung wurden durch den pharmazeutischen Hersteller lediglich Daten für die Vergleiche Dulaglutid plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin sowie für Dulaglutid plus Insulin vs. Metformin plus Insulin zur Verfügung gestellt.

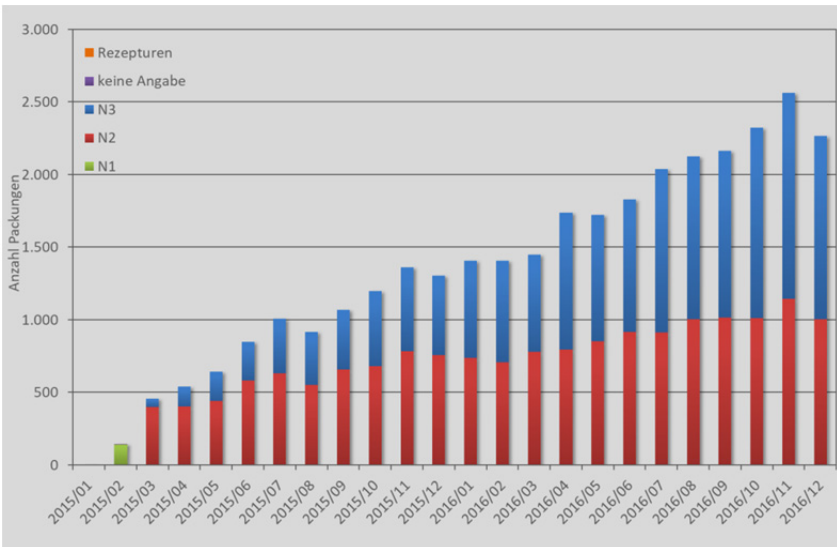
Für den kombinierten Einsatz von Dulaglutid mit Metformin handelte es sich aber nur um diverse indirekte Vergleiche, die aus methodischen Gründen vom G-BA nicht als hinreichende Wirksamkeitsbelege anerkannt wurden. Als Begründung wurden Unvollständigkeit relevanter Datensätze und mangelnde Vergleichbarkeit zwischen den Patientenkollektiven in den Einzelstudien angegeben. Der Zusatznutzen für den kombinierten Einsatz von Dulaglutid plus Metformin ist somit gegenüber der zVT nicht nachgewiesen (G-BA, 2015).

Beim kombinierten Einsatz von Dulaglutid zusammen mit einem Insulin handelt es sich um die Datenanalyse der direkt vergleichenden AWARD-4-Studie (AWARD-4, Blonde et al., 2015). Während für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität gegenüber der vorgeschlagenen zVT kein Zusatznutzen gefunden werden konnte, ergibt sich bei Abwägung der gefundenen Vor- und Nachteile insgesamt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur Kombinationstherapie von Insulin glargin mit Insulin lispro. Für den kombinierten Einsatz von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirkenden Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wird damit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Metformin und Humaninsulin konstatiert (G-BA, 2015).

Weitere Versorgungsanalysen

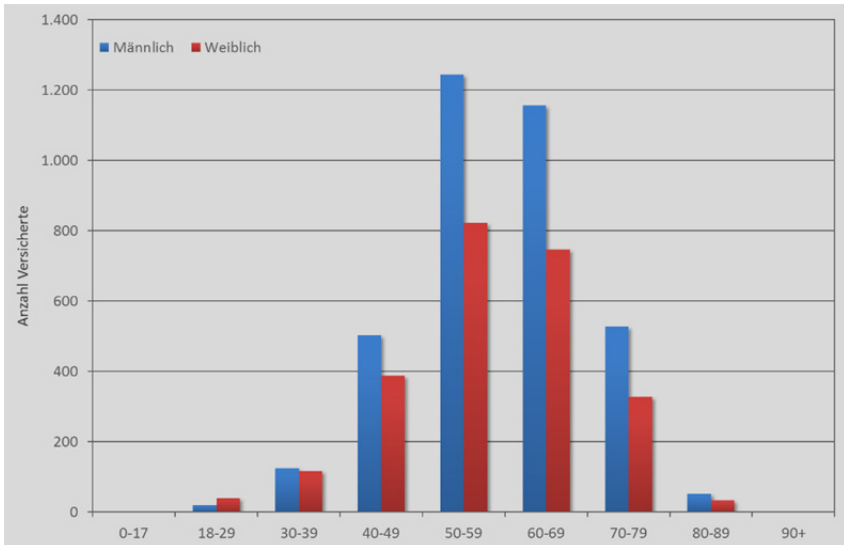
Seit der Zulassung im Februar 2015 finden sich relevante Verordnungen von Dulaglutid mit monatlich leicht ansteigenden Verordnungszahlen. Ende des Jahres 2016 werden pro Monat über 2.000 Packungen mit dem langwirkenden GLP1-Rezeptoragonisten verordnet mit einem Hoch von über 2.500 verordneten Packungen im November 2016. Als Packungsgrößen werden N2 (vier Spritzen mit je 0,75 mg oder 1,5 mg Dulaglutid) und N3 (zwölf Spritzen mit 1,5 mg Dulaglutid) in etwa gleich häufig veranlasst. Insgesamt bedeutet dies aber, dass die für die Kombinationstherapie empfohlene Dosierung häufiger zum Einsatz kommt.

Abbildung 4.23: Anzahl verordneter Packungen von Dulaglutid je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



2016 wurden ca. 6.000 Patientinnen und Patienten zu Lasten der Techniker Krankenkasse mit Dulaglutid behandelt. Männern wurde das Mittel um etwa 50 % häufiger verordnet als Frauen. Bei beiden Geschlechtern liegt der Verordnungsgipfel im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Ein Drittel der Anwender stammt aus dieser Altersgruppe.

Abbildung 4.24: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Dulaglutid nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Dulaglutid. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Dulaglutid&ord=uaw>, letzter Zugriff 06.12.2017.

Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, Milicevic Z (2015). Once-weekly dulaglutide vs. bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. 385 (9982): 2057-2066.

Cheng JWM, Badreldin HA, Patel DK, Bhatt SH (2017). Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. Curr Med Res Opin 33 (6): 985-992.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Assessment report Trulicity International non-proprietary name: dulaglutid Procedure No. EMEA/H/C/002825/0000. - 25 September 2014. EMA/CHMP/524604/2014. Verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf, letzter Zugriff 13.01.2018.

- Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W et al. (2014). Once-weekly dulaglutide vs. once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 384 (9951): 1349-1357.
- Fachinformation Trulicity® (2017). Fachinformation Trulicity®, Stand der Information: Juni 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 10.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/157/#tab/beschluesse>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe: Wirkstoff: Dulaglutid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Hauner H (2013). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: *Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2013*. Von der Deutschen Diabetes Hilfe. Verfügbar unter: http://fodial.de/files/03_diabetesepidemie_hauner.pdf, letzter Zugriff 18.01.2017.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, EXSCEL Study Group (2017). Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377 (13): 1228-1239.
- Jacobs E, Tamayo T, Rathmann W (2017). Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016 – eine Bestandsaufnahme*. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (Hrsg.). 2017. Verfügbar unter <http://www.diabetesde.org>, letzter Zugriff: 18.01.2018.
- Kurth BM (2012). Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 980–999.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators et al. (2016a). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 28 (375): 311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T, SUSTAIN-6 Investigators (2016b). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375 (19): 1834-1844.
- Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E (2017). Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 19 (9): 1233-1241.
- Müller N, Lehmann T, Gerste B, Adler JB, Kloos C, Hartmann M, Kramer G, Kuniss N, Müller UA (2017). Increase in the incidence of severe hypoglycaemia in people with Type 2 diabetes in spite of new drugs: analysis based on health insurance data from Germany. *Diabet Med* 34 (9): 1212-1218.
- Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z (2014). Efficacy and safety of dulaglutide vs. sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 37(8): 2149-2158.
- Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, Freckmann G, Heinemann L (2017): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *DDG Praxisempfehlung. Diabetologie* 12 (Suppl 2): S94–S100
- Novo Nordisk (2017). Press Release: Novo Nordisk Receives FDA Approval of OZEMPIC® (semaglutide) Injection for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes. December 2017. Verfügbar unter: <http://press.novonordisk-us.com/2017-12-5->

[Novo-Nordisk-Receives-FDA-Approval-of-OZEMPIC-R-semaglutide-Injection-For-the-Treatment-of-Adults-with-Type-2-Diabetes](#), letzter Zugriff: 18.01.2018

NVL - Nationale VersorgungsLeitlinie (2013). Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung. 1. Auflage Version 4 August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Gültigkeit 2018. AWMF – RegisterNr.: nvl-001g. Verfügbar unter www.awmf.org, letzter Zugriff: 18.01.2018.

Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, ELIXA Investigators (2015). Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 373 (23): 2247-2257.

Prescrire International (2016). Dulaglutide weekly in type 2 diabetes. Cardiovascular reactions should be better documented. *Prescrire International* 25 (175): 236-237.

PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Neue Arzneistoffe. Dulaglutid|Trulicity® |12|2015 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56823>, letzter Zugriff: 06.12.2017.

Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C (2009). Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors. KORA S4/F4 Cohort study, *Diab Med* 26: 1212–1219.

RKI – Robert Koch-Institut (2018). Themenschwerpunkt Diabetes mellitus. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_no_de.html, letzter Zugriff 14.06.2018.

Roth J, Müller N, Lehmann T, Heinemann L, Wolf G, Müller UA (2016): HbA1c and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 124(10): 637-642

Tran KL, Park YI, Pandya S, Mulyil NJ, Jensen BD, Huynh K et al. (2017). Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits* 10 (4): 178-188.

Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtnr V (2014). Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy vs. metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 37 (8): 2168-2176.

Zhang L, Zhang M, Zhang Y, Tong N (2016). Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 6: 18904.

4.10 Edoxaban

Handelsname: Lixiana®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Schlaganfallprophylaxe, Behandlung und Prophylaxe von VTE	Daichii Sankyo
ATC-Code: B01AF03	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 60 mg  

Bewertung

Edoxaban wurde im Juni 2015 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen und kam in Deutschland im August 2015 auf den Markt. Der Wirkstoff ist der dritte zugelassene orale Antagonist von Faktor Xa und gehört damit zu den direkten oralen Antikoagulantien (DOAK). Er greift in die Gerinnungskaskade ein, verlängert die Gerinnungszeit und senkt das Risiko für eine Thrombusbildung (Fachinformation Lixiana®, 2017).

Die Zulassung erstreckt sich auf zwei Anwendungsgebiete: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ist der Wirkstoff bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen, die zusätzlich einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen. Zusätzlich besteht eine Zulassung für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie für die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Das Arzneimittel ist in Form von Filmtabletten in den Wirkstärken 15 mg, 30 mg und 60 mg auf dem Markt. Die empfohlene Dosis liegt in beiden Indikationen bei einmal täglich 60 mg, in bestimmten Situationen ist eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich notwendig. Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ist eine langfristige Therapie vorgesehen. Die Therapiedauer zur Behandlung bzw. Prophylaxe von TVT und LE sollte individuell an die Situation des Patienten angepasst werden. Die Patienten können das Arzneimittel unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.

Für Edoxaban steht Schulungsmaterial für Ärzte zur Verfügung: Eine Broschüre mit Hinweisen zur Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Blutungen. Für Patienten gibt es einen Therapiepass (Fachinformation Lixiana®, 2017).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien.

In die dreiarmlige verblindete Studie EngageAF-TIMI48 wurden 21.105 erwachsene Teilnehmer mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten zwölf Monate und einem

mittleren bis hohen Schlaganfall-Risiko eingeschlossen. Die Teilnehmer erhielten täglich entweder 30 mg Edoxaban, 60 mg Edoxaban (ggf. dosisadaptiert) oder Warfarin (individuelle Dosierung für INR zwischen 2,0 und 3,0). Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus Schlaganfall (hämorrhagisch, ischämisch oder unbekannter Ursache) oder systemischem embolischem Ereignis und wird für eine mediane Behandlungsdauer von 2,5 Jahren berichtet. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt.

Während der Behandlung erlitten 1,61 % der Patienten mit Edoxaban 30 mg und 1,18 % mit Edoxaban 60 mg pro Jahr ein Ereignis des primären Endpunkts, mit Warfarin waren es 1,50 % (modifizierte *Intention-To-Treat* (ITT)-Auswertung). In der 30 mg-Gruppe nahm die Rate der ischämischen Schlaganfälle und systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin zu, weshalb für diese Dosierung keine Zulassung erteilt wurde (EMA, 2015; Giugliano et al., 2013).

In der Zulassungsstudie fanden sich Hinweise darauf, dass bei besserer INR-Einstellung unter Warfarin Edoxaban keinen Vorteil bietet. Ebenso scheint auch bei guter Nierenfunktion die Wirksamkeit abzunehmen (EMA, 2015). In den USA ist Edoxaban deshalb bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 95 ml/min nicht zugelassen (FDA, 2015).

In die zweiarmlige verblindete Hokusai-VTE-Studie wurden 8.292 Patienten im mittleren Alter von 56 Jahren mit akuter venöser Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder beides) eingeschlossen, die initial über mindestens fünf Tage mit Heparin behandelt worden waren. Bei rund 18 % der Teilnehmer lag ein Rezidiv vor.

Die Patienten erhielten entweder 60 mg Edoxaban täglich (ggf. dosisadaptiert) oder Warfarin (individuelle Dosierung für INR zwischen 2,0 und 3,0). Die Therapie-dauer wurde jeweils individuell festgelegt und lag zwischen drei und zwölf Monaten. Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von zwölf Monaten. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt.

Mit Warfarin trat der primäre Endpunkt bei 3,5 % der Patienten auf, mit Edoxaban bei 3,2 % (modifizierte ITT-Analyse). Dabei war Edoxaban Warfarin nicht-unterlegen (EMA, 2015; Hokusai-VTE Investigators et al., 2013).

Die Bewertung der Sicherheit beruhte zum Zeitpunkt der Zulassung im Wesentlichen auf den Daten der beiden Zulassungsstudien. Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen gehörten Blutungen (schwerwiegende und klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Ereignisse), die mit Edoxaban in beiden

Studien seltener auftraten als mit Warfarin. Am häufigsten waren dabei Blutungen aus der Haut und dem Weichgewebe, Nasenblutungen und Vaginalblutungen. Seltener als unter Warfarin traten intrakranielle Blutungen auf, häufiger Schleimhautblutungen und Anämien sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Ausschlag, Juckreiz und anomale Ergebnisse in Leberfunktionstests. Im Jahr 2017 wurde die Fachinformation um Angaben zu Nebenwirkungen ergänzt, aufgenommen wurden Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Schwindel (EMA, 2015; Fachinformation Lixiana®, 2017).

Die frühe Nutzenbewertung wurde getrennt für die beiden zugelassenen Indikationen vorgenommen. In beiden Indikationen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten herangezogen.

Für die Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ bescheinigte der G-BA Edoxaban mit Beschluss im Januar 2016 einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Als tragende Gründe werden angeführt, dass die nachgewiesene absolute Risikoreduktion im Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung“ nicht als relevant oder bedeutsam eingeschätzt wurde, so dass ein beträchtlicher Zusatznutzen nicht zuerkannt werden konnte. Damit wich der G-BA vom IQWiG-Gutachten ab, das einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt hatte (IQWiG, 2015; G-BA, 2016).

Für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien“ kam der G-BA in Übereinstimmung mit dem Gutachten des IQWiG zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Edoxaban ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Begründet wurde diese Einschätzung damit, dass anhand der Auswertungen des pU keine Aussagen zu den beiden definierten Fragestellungen (Behandlung bzw. Langzeitprophylaxe) möglich waren und dass sich selbst bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Hokusai-VTE-Studie nur geringfügige Effektstärken für die Reduktion größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen zeigten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
  	  	  
dritter oraler Faktor-Xa-Antagonist	Schlaganfallprophylaxe: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	höhere Kosten als zVT akzeptabel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Umstrittenes Therapieprinzip	Weiterer direkter Faktor Xa-Antagonist	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

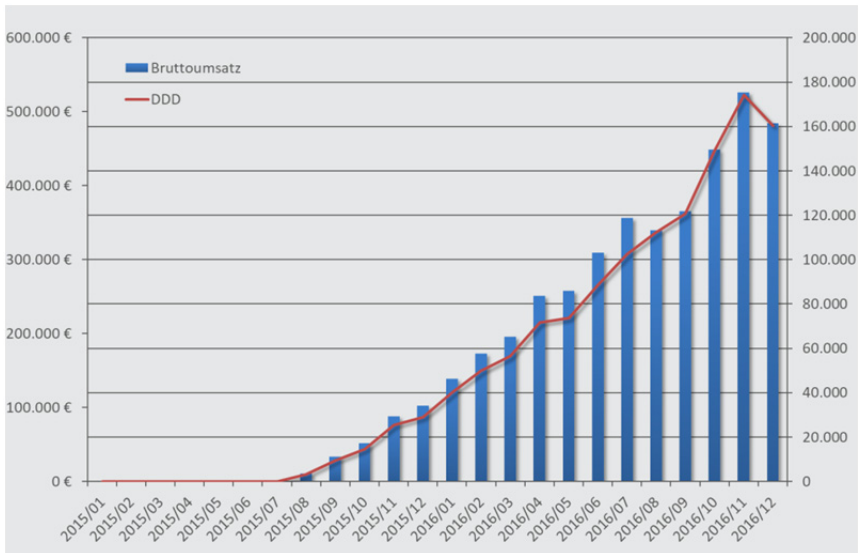
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Edoxaban	1x tgl. 60 mg	365	931,53 €
zVT			
Warfarin	1x tgl. 2,5 – 10 mg	365	41,79 – 167,17 €
Phenprocoumon	1x tgl. 0,75 – 4,5 mg	365	16,08 – 96,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit Markteinführung im August 2015 steigt die Anzahl der verordneten Tagesdosen und parallel der Bruttoumsätze im Wesentlichen stetig an. Die höchsten Werte werden im November 2016 mit einem Bruttoumsatz von knapp 526.000 € und etwa 174.000 DDD erreicht.

Abbildung 4.25: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Edoxaban nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Edoxaban ist der dritte zugelassene orale Antagonist von Faktor Xa und gehört damit zu den direkten oralen Antikoagulantien (DOAK). Im Blutgerinnungssystem inhibiert der Wirkstoff hoch selektiv und reversibel den freien Blutgerinnungsfaktor in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Außerdem hemmt Edoxaban auch die Prothrombinase-Aktivität. Dadurch wird die Bildung von Thrombin verringert, die Gerinnungszeit verlängert sich und das Risiko für eine Thrombusbildung sinkt (Fachinformation Lixiana®, 2017).

Zulassung und Präparat

Edoxaban wurde im Juni 2015 zentral durch die Europäische Kommission zugelassen und kam in Deutschland im August 2015 auf den Markt. Die Zulassung erstreckt sich auf zwei Anwendungsgebiete:

Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ist der Wirkstoff bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen, die zusätzlich einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen. Dazu gehören etwa Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese oder ein Alter von mindestens 75 Jahren. Zusätz-

lich besteht eine Zulassung für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie für die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. In Schwangerschaft und Stillzeit ist Edoxaban nicht untersucht, die Fachinformation weist die Anwendung als kontraindiziert aus. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Edoxaban möglichst vermeiden.

Das Arzneimittel ist in Form von Filmtabletten in den Wirkstärken 15 mg, 30 mg und 60 mg auf dem Markt. Die empfohlene Dosis liegt in beiden Indikationen bei einmal täglich 60 mg. Eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich ist angezeigt bei mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (entsprechend einer Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 50 ml/min), einem Körpergewicht von maximal 60 kg und/oder bei gleichzeitiger Einnahme eines P-Glykoprotein-Inhibitors. Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ist eine langfristige Therapie vorgesehen. Die Therapiedauer zur Behandlung bzw. Prophylaxe von TVT und LE sollte individuell an die Situation des Patienten angepasst werden. Die Patienten können das Arzneimittel zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon einnehmen.

Der pU wurde bei Zulassung beauftragt, Schulungsmaterial zu erstellen. Für Ärzte steht eine Broschüre zur Verfügung mit Hinweisen zur Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Blutungen. Patienten, die mit Edoxaban behandelt werden, sollten einen Therapiepass erhalten. Er enthält Empfehlungen für die behandelnden Ärzte sowie Hinweise für den Patienten zu Anzeichen von Blutungen.

Als neuer Wirkstoff unterliegt Edoxaban zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (Fachinformation Lixiana, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Vorhofflimmern gilt als die häufigste anhaltende Form von Herzrhythmusstörungen. In Deutschland sollen etwa 1 bis 2 % der Bevölkerung betroffen sein. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter und liegt bei 80-Jährigen zwischen 5 und 15 %. Zu den typischen Symptomen zählen Erschöpfung, Kurzatmigkeit und Palpitationen. Vorhofflimmern kann besonders in der persistierenden oder permanenten Form allerdings auch verschiedene Komplikationen wie Herzinsuffizienz nach sich ziehen oder sogar zu plötzlichen Todesfällen führen. Durch die Veränderungen

im Blutfluss können sich im Atrium Blutgerinnsel bilden, die in den arteriellen Körperkreislauf und auch in die Blutgefäße gespült werden können, die das Gehirn versorgen. Vorhofflimmern erhöht so das Risiko für einen Schlaganfall und andere systemische Embolien um den Faktor 4 bis 5. Ebenso ist die Erkrankung mit einer 1,5-2fach erhöhten Sterblichkeit verbunden. Zur Senkung des Schlaganfallrisikos kommen orale Antikoagulantien zum Einsatz (AkdÄ, 2016; Kirchhof, 2017; Kirchhof et al., 2016).

Zu den wichtigsten venösen Thromboembolien (VTE) gehört die tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose. Sie entsteht, wenn sich in den Leit- und/oder Muskelvenen ein Blutgerinnsel bildet, das fortschreiten kann. Typische Symptome sind Schwellung und Rötung, die mit Schmerzen verbunden sein können. In der Folge kann beispielsweise eine chronische venöse Insuffizienz auftreten. Als gefährlichste Komplikation gilt die Lungenembolie, bei der der Thrombus die Lungenarterien ganz oder teilweise verlegt. In der Folge steigt der Druck im Lungenkreislauf an, was bis hin zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann, ebenso sinkt die Sauerstoffversorgung. Zu den klassischen Symptomen zählen Luftnot und Schmerzen beim Atmen. Unbehandelt ist die Letalität bei einer Lungenembolie hoch. VTE stehen nach Herzinfarkt und Schlaganfall an dritter Stelle der Todesursachen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine VTE ist in der Regel multifaktoriell bedingt. Risikofaktoren werden oft in expositionelle und dispositionelle Faktoren eingeteilt, die auch miteinander interagieren können. Zu den wichtigsten expositionellen Risikofaktoren zählen operative Eingriffe und krankheitsbedingte Immobilität, bei den dispositionellen Risikofaktoren stehen vor allem vorhergehende VTE, thrombophile Hämostasedefekte und maligne Erkrankungen im Vordergrund. Auch Übergewicht, höheres Lebensalter oder Schwangerschaft lassen das Risiko ansteigen.

In Deutschland liegt die Inzidenz einer VTE im Durchschnitt bei etwa 90 bis 130 pro 100.000 Einwohner. Besonders hoch ist das Risiko bei Krankenhauspatienten. Antikoagulantien werden für die Therapie und die Prophylaxe (wiederkehrender) VTE eingesetzt (AWMF, 2015; DGA, 2015; EMA, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien.

In die dreiarmlige verblindete Studie EngageAF-TIMI48 wurden 21105 erwachsene Teilnehmer mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten zwölf Monate und einem mittleren bis hohen Schlaganfall-Risiko (CHADS₂-Score von mindestens 2) aufge-

nommen. Im Median lag der CHADS2-Score bei 3 Punkten. In beiden Gruppen hatten rund 60 % der Teilnehmer zuvor einen Vitamin-K-Antagonisten erhalten. Der europäische Beurteilungsbericht weist auf die relativ weit gefassten Ausschlusskriterien hin, die beispielsweise Patienten mit mechanischen Herzklappen umfasste.

Die Teilnehmer erhielten täglich entweder 30 mg Edoxaban, 60 mg Edoxaban oder Warfarin. In der 60 mg-Gruppe wurde die Dosis unter definierten Umständen halbiert (z.B. reduzierte Nierenfunktion, geringes Körpergewicht, bestimmte Begleitmedikation). Bei Warfarin wurde die Dosis jeweils so angepasst, dass die INR zwischen 2,0 und 3,0 lag.

Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus Schlaganfall (hämorrhagisch, ischämisch oder unbekannter Ursache) oder systemischem embolischem Ereignis. Zu den sekundären Endpunkten gehörte u.a. die Gesamtmortalität.

Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, die Studiendauer war ereignisgetrieben. Der primäre Endpunkt wird für eine mediane Behandlungsdauer von 2,5 Jahren berichtet, die mediane Beobachtungszeit lag bei 2,8 Jahren.

Während der Behandlung erlitten 1,61 % der Patienten mit Edoxaban 30 mg und 1,18 % mit Edoxaban 60 mg pro Jahr ein Ereignis des primären Endpunkts, mit Warfarin waren es 1,50 % (modifizierte *Intention-To-Treat*-Auswertung). Edoxaban war in dieser Auswertung in beiden Dosierungen Warfarin nicht-unterlegen. Eine nachgeordnete Testung konnte bezogen auf die gesamte Studiendauer jedoch keine Überlegenheit feststellen. In der 30 mg-Gruppe nahm die Rate der ischämischen Schlaganfälle und systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin zu, weshalb für diese Dosierung keine Zulassung erteilt wurde. Die Gesamtmortalität sank nur mit der 30 mg-Dosierung statistisch signifikant gegenüber Warfarin, nicht aber mit der höheren Dosierung (EMA, 2015; Giugliano et al., 2013).

In der Zulassungsstudie fanden sich Hinweise darauf, dass bei besserer INR-Einstellung unter Warfarin Edoxaban keinen Vorteil bietet. Ebenso scheint auch bei guter Nierenfunktion die Wirksamkeit abzunehmen (EMA, 2015). In den USA ist Edoxaban deshalb bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 95 ml/min nicht zugelassen (FDA, 2015).

In die zweiarmlige verblindete Hokusai-VTE-Studie wurden 8.292 Patienten im mittleren Alter von 56 Jahren mit akuter venöser Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder beides) eingeschlossen, die initial über mindestens fünf Tage mit Heparin behandelt worden waren. Bei rund 18 % der Teilnehmer lag ein Rezidiv vor.

Die Patienten erhielten entweder Edoxaban 60 mg täglich oder Warfarin. In der 60 mg-Gruppe wurde die Dosis unter definierten Umständen halbiert (z.B. reduzierte Nierenfunktion, geringes Körpergewicht, bestimmte Begleitmedikation). Bei Warfarin wurde die Dosis jeweils so angepasst, dass die INR zwischen 2,0 und 3,0 lag. Die Therapiedauer wurde jeweils individuell festgelegt und lag zwischen drei und zwölf Monaten.

Der primäre Endpunkt war ein Komposit aus symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von zwölf Monaten. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt.

Mit Warfarin trat der primäre Endpunkt bei 3,5 % der Patienten mit Warfarin auf, mit Edoxaban bei 3,2 % (modifizierte ITT-Analyse). Dabei war Edoxaban Warfarin nicht-unterlegen, Überlegenheit konnte jedoch nicht gezeigt werden (EMA, 2015; Hokusai-VTE Investigators et al., 2013).

Die Bewertung der Sicherheit beruhte zum Zeitpunkt der Zulassung im Wesentlichen auf den Daten der beiden Zulassungsstudien. Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelereignisse gehörten Blutungen (schwerwiegende und klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Ereignisse), die mit Edoxaban in beiden Studien seltener auftraten als mit Warfarin (11 % pro Jahr vs. 13 % pro Jahr bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und 8,5 % vs. 10,3 % bei Patienten mit venöser Thromboembolie). Am häufigsten waren dabei Blutungen aus der Haut und dem Weichgewebe, Nasenblutungen und Vaginalblutungen. Seltener als unter Warfarin traten intrakranielle Blutungen auf, häufiger Schleimhautblutungen und Anämien sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Weitere häufige Nebenwirkungen waren Ausschlag, Juckreiz und anomale Ergebnisse in Leberfunktionstests. 2017 wurde die Fachinformation um Angaben zu Nebenwirkungen ergänzt, aufgenommen wurden Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Schwindel (EMA, 2015; Fachinformation Lixiana®, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Nach den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern gibt es für Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon gut zu behandeln sind, keinen Vorteil der DOAK, zu denen Edoxaban gehört. Wegen des geringeren Erfahrungsumfangs und der höheren Kosten sollten sie nur bei Patienten zum Einsatz kommen, für die Vitamin-K-Antagonisten keine Therapieoption darstellen: bei spezifischen Kontraindikationen, einem erhöhten Risiko für Interaktionen mit Vitamin-K-Antagonisten, stark schwankenden Werten des INR (*International Nor-*

malized Ratio), oder wenn eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist (AkdÄ, 2016).

Die europäische Leitlinie zum Vorhofflimmern sieht im Hinblick auf die Prophylaxe von Schlaganfällen alle oralen Antikoagulantien als wirksam an. Bei Patienten ohne Kontraindikationen wird primär der Einsatz von DOAK (Dabigatran als direkter Thrombinhemmer oder einer der Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban) empfohlen (Kirchhof et al., 2016).

Die britische NICE-Guideline empfiehlt Edoxaban als eine von mehreren Optionen (Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulantien) zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (NICE, 2015a).

Die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von venösen Thromboembolien empfiehlt nach einer Initialtherapie mit Heparin für mindestens fünf Tage eine Erhaltungstherapie mit einem oralen Antikoagulans. Dafür werden Vitamin-K-Antagonisten und DOAK, darunter Edoxaban, als Therapieoptionen genannt (DGA, 2015).

Die deutsche S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien empfiehlt eine medikamentöse Prophylaxe für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Als Therapieoptionen werden Heparine, Fondaparinux, Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien aufgeführt. Edoxaban wird nicht explizit erwähnt, da der Arzneistoff zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht auf dem Markt war (AWMF, 2015).

Die britische NICE-Guideline empfiehlt Edoxaban als eine von mehreren Optionen zur Therapie und Prävention rezidivierender venöser Thromboembolien (NICE, 2015b).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung wurde getrennt für die beiden zugelassenen Indikationen vorgenommen. In beiden Indikationen wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten herangezogen.

Für die Indikation „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ bescheinigt das Gutachten des IQWiG Edoxaban einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (IQWiG, 2015). Diese Einstufung beruht auf der Einschätzung, dass es für Edoxaban einen Hinweis auf einen geringeren Schaden für

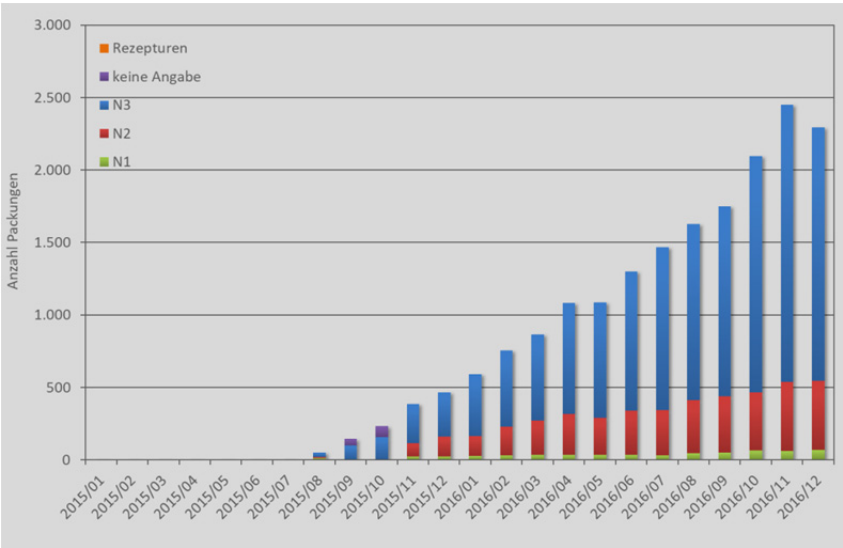
den Endpunkt größere Blutung sowie für die Subgruppe Frauen auch für die Endpunkte klinisch relevante nicht größere Blutung und Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gibt. Der G-BA bescheinigte Edoxaban mit Beschluss im Januar 2016 jedoch nur einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Die Abweichung gegenüber dem IQWiG-Gutachten wird vor allem damit begründet, dass die in der Gesamtstudie erhobenen Effekte eine starke Abhängigkeit von der Güte der INR-Kontrolle während der Warfarin-Behandlung gezeigt haben und es damit fraglich ist, wie gut die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht im Hinblick auf die Sicherheitsendpunkte wurde für den Zusatznutzen nicht berücksichtigt, da nach Ansicht des G-BA dessen Bedeutung unklar ist und sich nicht in weiteren Endpunktkategorien widerspiegelt. Die nachgewiesene absolute Risikoreduktion im Endpunkt „Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung“ wurde nicht als relevant oder bedeutsam eingeschätzt, so dass ein beträchtlicher Zusatznutzen nicht zuerkannt werden konnte (G-BA, 2016).

Für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien“ kam das Gutachten des IQWiG zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Edoxaban ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist. Begründet wurde diese Einschätzung damit, dass der pU keine Auswertungen vorgelegt hatte, die Aussagen zu den beiden definierten Fragestellungen „Behandlung von venösen Thromboembolien nach Abschluss der Initialbehandlung und Rezidivprophylaxe“ mit einer Behandlungsdauer von drei bis sechs Monaten bzw. „Langzeitprophylaxe von rezidivierenden venösen Thromboembolien“ mit einer Behandlungsdauer länger als drei bis sechs Monate“ erlaubten. Hinzu kommt, dass sich selbst bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Hokusai-VTE-Studie nur geringfügige Effektstärken für die Reduktion größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen zeigten (IQWiG, 2015). Der G-BA schloss sich diesem Urteil im Januar 2016 an (G-BA, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

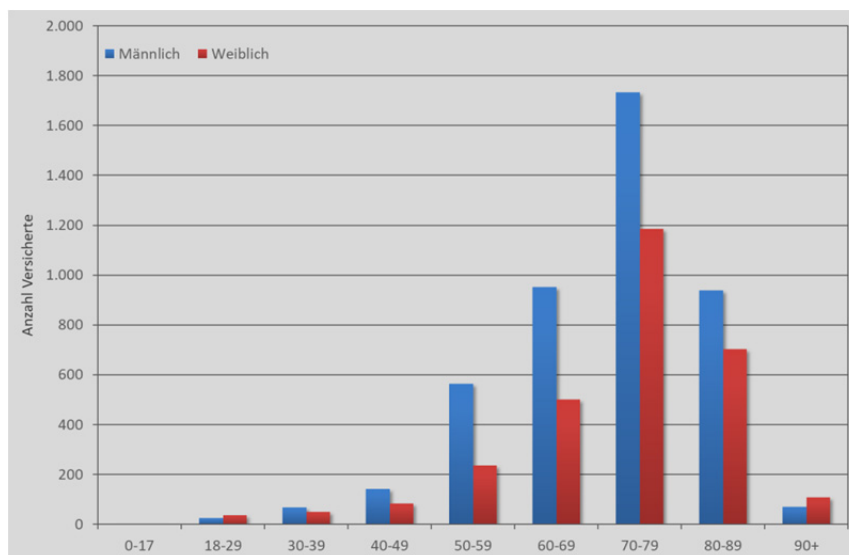
Im betrachteten Zeitraum nimmt die Anzahl der verordneten Packungen kontinuierlich zu. Schon bald nach der Markteinführung im August 2015 dominieren die N3-Packungen. Das deutet darauf hin, dass der größte Teil der Patienten indikationsgemäß Edoxaban für einen Zeitraum von mehreren Monaten oder sogar als Dauertherapie erhält.

Abbildung 4.26: Verordnete Packungen Edoxaban je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Verordnungen von Edoxaban sind in allen betrachteten Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern vertreten. Die höchsten Verordnungszahlen finden sich in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren, dabei erhalten Männer deutlich häufiger als Frauen Edoxaban. Diese Geschlechterverteilung spiegelt sich in nahezu allen Altersgruppen wider. Ausnahmen bilden lediglich die Altersgruppen unter 30 sowie ab 90 Jahren.

Abbildung 4.27: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Edoxaban nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2016). Leitfaden Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (2. Auflage). <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/OAKVHF/index.html>, letzter Zugriff: 17.05.2018.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2014). Edoxaban - noch ein neues orales Antikoagulans. <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2014&S=12>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2015). Bewertung Edoxaban. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Edoxaban&ord=uaw>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

AWMF – Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2015). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>, letzter Zugriff: 17.05.2018.

- DGA – Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (2015). S2k-Leitlinie Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Lixiana®, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WCOb01ac058001d124, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Fachinformation Lixiana® (2017). Fachinformation Lixiana®, Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Drugs@FDA: Savaysa. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206316>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Edoxaban. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/180/>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators et al. (2013). Edoxaban vs. Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 369(22): 2093-2104.
- Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H et al. (2013). Edoxaban vs. Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 369(15): 1406-1415.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-29] Edoxaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2015/a15-29-edoxaban-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-dossierbewertung.6904.html>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Kirchhof P (2017). The future of atrial fibrillation management: integrated care and stratified therapy. The Lancet. 390(10105): 1873–1887.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 18(11): 1609–1678.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2015). Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355/resources/edoxaban-for-preventing-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-nonvalvular-atrial-fibrillation-82602669987781>, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2015). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta354/resources/edoxaban-for-treating-and-for-preventing-deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism-82602668308165>, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- Prescrire Int. (2017). Edoxaban: A third factor Xa inhibitor anticoagulant, no proven advantages. Prescrire Int 26: 13-14.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Pharmazeutische Zeitung online - Arzneistoffe: Edoxaban | Lixiana® | 20 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59314>, letzter Zugriff: 14.06.2018.

4.11 Eliglustat

Handelsname: Cerdelga®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Morbus Gaucher Typ 1	Genzyme
ATC-Code: A16AX10	Markteinführung: April 2015
Darreichungsform: Hartkapseln	DDD: 0,168 g 

Bewertung

Eliglustat ist der zweite zugelassene spezifische Hemmstoff des Enzyms Glucocerebrosid-Synthase und verringert die Konzentration von Glucosylceramid, das bei Patienten mit Morbus Gaucher aufgrund eines Enzymmangels unzureichend abgebaut wird. Der Wirkstoff wurde im Januar 2015 von der EC zentral als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Das Anwendungsgebiet umfasst die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*, PM), intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*, IM) oder schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*, EM) sind. Entsprechend ist vor Beginn der Therapie eine CYP2D6-Genotypisierung notwendig (Fachinformation Cerdelga®, 2017).

Eliglustat wird in Form einer Hartkapsel unzerkaut und unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen. Die Dosierung hängt vom Metabolisierungsstatus ab und liegt bei zweimal täglich 84 mg für IM und EM beziehungsweise bei einmal täglich 84 mg für PM. Um Wechselwirkungen zu vermeiden, sollten die Patienten auf den Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft verzichten (Fachinformation Cerdelga®, 2017). Für Eliglustat steht Schulungsmaterial zur Verfügung, das einen Leitfaden für Ärzte sowie einen Therapiepass für Patienten umfasst (EMA, 2015).

Die Zulassung von Eliglustat beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen randomisierten Phase-III-Studien, in die Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 eingeschlossen wurden. In beiden Studien waren Patienten mit partiell oder vollständig entfernter Milz ausgeschlossen (EMA, 2015).

Die ENGAGE-Studie verglich bei 40 zuvor unbehandelten Patienten die Behandlung mit Eliglustat mit Placebo. Die Dosierung von Eliglustat lag zu Beginn der Behandlung bei 50 mg einmal täglich, wurde dann auf 50 mg zweimal täglich gesteigert und konnte im weiteren Verlauf der Studie in Abhängigkeit von den Plasmaspiegeln des Wirkstoffs auf bis zu 100 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei den Patienten mit Eliglustat-Therapie nahm das Milzvolumen nach neun Monaten im Vergleich zum Ausgangswert im Mittel um 28 % ab, unter Placebo-Behandlung

nahm es durchschnittlich um 2 % zu. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (Mistry et al., 2015).

Die ENCORE-Studie verglich bei 160 Patienten mit vorhergehender Enzyersatztherapie Eliglustat mit einer Imiglucerase alfa-Behandlung. Nach einem Jahr waren 85 % der Patienten mit Eliglustat-Therapie und 94 % der Patienten mit Imiglucerase-Behandlung klinisch stabil, beurteilt anhand von hämatologischen Parametern und Organvolumina von Milz und Leber (Cox et al., 2015). Eine Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat konnte jedoch nicht zweifelsfrei belegt werden (EMA, 2015).

In beiden Studien wurden auch Daten zur Lebensqualität erhoben. Allerdings konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Therapie mit Eliglustat und der jeweiligen Kontrolle festgestellt werden (Cox et al., 2015; Mistry et al., 2015).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Sicherheitsdaten für knapp 400 Patienten mit einem Erfahrungsumfang von insgesamt 535 Patientenjahren vor. Im Mittel hatten die Patienten Eliglustat über eine Dauer von 1,4 Jahren erhalten, die längste Behandlungsdauer lag bei 6,5 Jahren. In den Zulassungsstudien trat als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis bei rund 6 % der Patienten Sodbrennen auf, das häufigste schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignis war Ohnmacht, unter der 0,8 % der Behandelten litten.

Weil Erfahrungen bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen fehlen, sollte Eliglustat bei ihnen nicht angewendet werden. Eliglustat ist ein Substrat von CYP2D6, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp). Die gleichzeitige Gabe mit Inhibitoren oder Induktoren dieser Isoenzyme kann die Plasmakonzentration von Eliglustat unvorhersehbar beeinflussen und somit Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie beeinträchtigen.

Wegen der relativ geringen Erfahrungen mit Eliglustat wurde der pU beauftragt, ein Register für die behandelten Patienten einzurichten (EMA, 2015).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat für die Bewertung die ENCORE-Studie zugrunde gelegt, da die ENGAGE-Studie durch die Placebo-Kontrolle nicht der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Allerdings konnte in der Studie die Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase alfa nicht zweifelsfrei gezeigt werden. Eine weitere Limitierung ist das offene Studiendesign. Aus diesen Gründen hat der G-BA den **Zusatznutzen** als **nicht quantifizierbar** eingestuft (G-BA, 2015).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 zweite oral verfügbare substrathemmende Therapie mit breiterer Indikation als Miglustat	 Zusatznutzen nicht quantifizierbar	 keine Kostenbewertung, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Eliglustat	1 – 2x tgl. 84 mg	365	165.576,23 – 331.152,47 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Eliglustat ist ein spezifischer Hemmstoff des Enzyms Glucocerebrosid-Synthase, das an der körpereigenen Produktion von Glucosylceramid beteiligt ist. Bei Patienten mit Morbus Gaucher ist die Aktivität des Enzyms Glucosylceramidase unzureichend, das Glucosylceramid abbaut, so dass die Substanz im Organismus akkumuliert. Eliglustat verringert die Konzentrationen von Glucosylceramid und soll so die klinischen Manifestationen der Erkrankung abmildern (Fachinformation Cerdelga®, 2017).

Zulassung und Präparat

Eliglustat ist zugelassen für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6)

langsame Metabolisierer (*Poor Metabolisers*, PMs), intermediäre Metabolisierer (*Intermediate Metabolisers*, IMs) oder schnelle Metabolisierer (*Extensive Metabolisers*, EMs) sind. Bei Patienten, die ultraschnelle Metabolisierer im Hinblick auf CYP2D6 sind oder bei denen der Metabolisierungsstatus unklar ist, sollte Eliglustat nicht eingesetzt werden. Entsprechend ist vor Beginn der Therapie eine CYP2D6-Genotypisierung notwendig.

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. Für die Anwendung bei Schwangeren ist die Anwendung unzureichend untersucht. Ebenso fehlen Informationen, ob Eliglustat in die Muttermilch übergeht.

Im Fertigarzneimittel liegt Eliglustat in Form von Eliglustattartrat vor. Im Plasma bildet sich daraus rasch die freie Base Eliglustat, die den aktiven Wirkstoff darstellt. Die Wirkstärke einer Kapsel liegt bei 84 mg Eliglustat (entspricht 100 mg Eliglustattartrat). Die Dosierung hängt vom Metabolisierungsstatus ab und liegt bei zweimal täglich 84 mg für IM und EM beziehungsweise bei einmal täglich 84 mg für PM. Die Kapseln werden unzerkaut im Ganzen, unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen. Um Wechselwirkungen zu vermeiden, sollten die Patienten auf den Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft verzichten (Fachinformation Cerdelga®, 2017).

Eliglustat wurde im Januar 2015 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Eliglustat zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Der pU erhielt die Auflage, Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Dazu gehört ein Leitfaden für Ärzte sowie ein Therapiepass für Patienten (EMA, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Morbus Gaucher gehört zu den genetisch bedingten lysosomalen Speicherkrankheiten und wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei Patienten mit Morbus Gaucher ist die Aktivität des lysosomalen Enzyms Glucosylceramidase (Synonyme: Beta-Glucocerebrosidase, Saure Beta-Glucosidase) stark herabgesetzt. In der Folge reichert sich Glucosylceramid (Synonym: Glucocerebrosid) in Makrophagen an, die meist in die Leber, die Milz und das Knochenmarks, aber auch in andere Organe einwandern. Auf dieser Basis können sehr unterschiedliche Krankheitsbilder resultieren.

Unterschieden werden drei Phänotypen: Zu etwa 90 bis 95 % tritt der Typ 1, die chronische nicht-neurologische Form, auf. Die betroffenen Patienten leiden in der

Regel unter einer Vergrößerung von Milz und Leber, Knochensymptomen mit Schmerzen, Knocheninfarkten oder Osteonekrosen sowie Zytopenien, die mit Müdigkeit (bei Anämie) sowie häufigen Blutergüssen und Blutungsneigung (bei Thrombozytopenie) einhergehen. Das Krankheitsbild ist jedoch äußerst variabel. Im Median wird die Diagnose im Alter zwischen 10 und 20 Jahren gestellt. Die Erkrankung kann die Lebensqualität einschränken, ist jedoch selten lebensbedrohlich. Als Therapieoptionen steht ein Ersatz des fehlenden Enzyms über eine Infusion der rekombinanten Wirkstoffen Velaglucerase alfa oder Imiglucerase alfa zur Verfügung beziehungsweise eine substrathemmende orale Therapie mit den Wirkstoffen Eliglustat oder Miglustat.

Morbus Gaucher Typ 2 (akute neurologische Form) und Typ 3 (subakute neurologische Form) sind deutlich seltener. Typ 2 äußert sich in der Regel bereits im ersten Lebensjahr mit Fehlfunktionen des Hirnstamms sowie Organvergrößerungen und schreitet rasch voran. In der Regel sind lediglich supportive Therapien möglich. Die meisten Patienten sterben vor dem dritten Lebensjahr. Bei Typ 3 treten die Symptome in der Kindheit oder Adoleszenz in Form einer fortschreitenden Enzephalopathie auf. Hier ist eine Behandlung mit einer Enzyzersatztherapie möglich, die die Lebenserwartung bis ins frühe Erwachsenenalter verlängert.

In der Gesamtbevölkerung leidet etwa einer von 100.000 Menschen an Morbus Gaucher, bei den Neugeborenen ist es etwa einer von 60.000 (EMA, 2015; Stirnemann et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Eliglustat beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen randomisierten Phase-III-Studien, in die Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 eingeschlossen wurden. In beiden Studien waren Patienten mit partiell oder vollständig entfernter Milz ausgeschlossen (EMA, 2015).

Die verblindete ENGAGE-Studie umfasste 40 zuvor unbehandelte Patienten mit einem mittleren Alter von 32 Jahren und verglich die Behandlung mit Eliglustat mit Placebo. Die Dosierung von Eliglustat lag zu Beginn der Behandlung bei 50 mg einmal täglich, wurde dann auf 50 mg zweimal täglich gesteigert und konnte im weiteren Verlauf der Studie in Abhängigkeit von den Plasmaspiegeln des Wirkstoffs auf bis zu 100 mg zweimal täglich erhöht werden. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Milzvolumens nach neun Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Bei den Patienten mit Eliglustat-Therapie nahm das Milzvolumen im Mittel um 28 % ab, unter Placebo-Behandlung nahm es durchschnittlich um 2 % zu. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant (Mistry et al., 2015).

Die offene ENCORE-Studie schloss 160 Patienten mit einem mittleren Alter von rund 38 Jahren ein, die zuvor mindestens drei Jahre lang eine Enzyersatztherapie mit Imiglucerase alfa oder Velaglucerase alfa erhalten hatten, und verglich Eliglustat mit einer Imiglucerase alfa-Behandlung. Primärer Endpunkt nach einem Jahr war die Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat im Hinblick auf ein stabiles Krankheitsbild, gemessen anhand von hämatologischen Parametern und Organvolumina von Milz und Leber. Der primäre Endpunkt wurde von verblindeten Gutachtern beurteilt. 85 % der Patienten mit Eliglustat-Therapie und 94 % der Patienten mit Imiglucerase-Behandlung blieben nach diesen Kriterien klinisch stabil (Cox et al., 2015).

Ursprünglich hatte der pU eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 25 % gewählt, die nach Beratung mit der Zulassungsbehörde jedoch auf 20 % verringert wurde. Der europäische Beurteilungsbericht kritisiert außerdem die gewählte statistische Methode für die Berechnung der Konfidenzintervalle. Valide Alternativen für die statistische Methode lieferten allerdings keine zweifelsfreien Belege für die Nicht-Unterlegenheit. Insgesamt fällt die Nutzen-Risiken-Bilanz für Eliglustat jedoch positiv aus, so dass der Wirkstoff für stabile Patienten als Alternative zu Imiglucerase alfa in Betracht gezogen werden kann. Bei unzureichender Wirksamkeit von Eliglustat sollte der behandelnde Arzt jedoch einen Behandlungswechsel auf eine Enzyersatztherapie in Erwägung ziehen (EMA, 2015).

In beiden Studien wurden auch Daten zur Lebensqualität erhoben, allerdings konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen der Therapie mit Eliglustat und der jeweiligen Kontrolle festgestellt werden (Cox et al., 2015; Mistry et al., 2015). Nach der Zulassung wurden weitere Daten aus den Verlängerungsstudien veröffentlicht. In der offenen Verlängerungsphase der ENGAGE-Studie erhielten alle Patienten Eliglustat in der ursprünglichen Dosierung. Von den 39 Patienten, die die Verlängerungsphase begannen, nahmen am Ende noch 38 an der Studie teil. Bei Patienten, die von Anfang an Eliglustat erhalten hatten, nahm nach insgesamt 18 Monaten das Milzvolumen um 45 % gegenüber dem Ausgangswert ab. Patienten, die ursprünglich Placebo und anschließend neun Monate lang Eliglustat einnahmen, konnten gegenüber dem Ausgangswert eine Verkleinerung des Milzvolumens um durchschnittlich 31 % erreichen (Mistry et al., 2017).

In der offenen Verlängerungsphase der ENCORE-Studie bekamen alle Patienten die Möglichkeit, auf Eliglustat zu wechseln. Die Therapiedauer insgesamt lag zwischen 2 und 4,5 Jahren. Zwei Jahre nach Beginn der ursprünglichen Studie nahmen noch 139 Patienten teil, nach drei Jahren waren es 115 und nach vier Jahren 46. Der Anteil der Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf änderte sich nicht wesentlich und lag zu den angegebenen Zeitpunkten bei 85 %, 84 % beziehungsweise 91 % (Cox et al., 2017).

Eine Studie zum Vergleich von Dosierungsintervallen konnte keinen Nachweis für die Nicht-Unterlegenheit der einmal täglichen gegenüber der zweimal täglichen Dosierung erbringen. Patienten mit zweimal täglicher Gabe von Eliglustat hatten einen höheren klinischen Nutzen als auch eine bessere Verträglichkeit (Charrow et al., 2018).

Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Sicherheitsdaten für knapp 400 Patienten mit einem Erfahrungsumfang von insgesamt 535 Patientenjahren vor. Im Mittel hatten die Patienten Eliglustat über eine Dauer von 1,4 Jahren erhalten, die längste Behandlungsdauer lag bei 6,5 Jahren.

In den Zulassungsstudien trat als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis bei rund 6 % der Patienten Sodbrennen auf, das häufigste schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelereignis war Ohnmacht, unter der 0,8 % der Behandelten litten.

Weil Erfahrungen bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen fehlen, sollte Eliglustat bei ihnen nicht angewendet werden. Eliglustat ist ein Substrat von CYP2D6, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp). Die gleichzeitige Gabe mit Inhibitoren oder Induktoren dieser Isoenzyme kann die Plasmakonzentration von Eliglustat unvorhersehbar beeinflussen und somit Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie beeinträchtigen.

Wegen der relativ geringen Erfahrungen mit Eliglustat wurde der pU beauftragt, ein Register für die behandelten Patienten einzurichten (EMA, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Morbus Gaucher wird in Deutschland lediglich in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zu Leukodystrophien und hereditären Leukencephalopathien im Erwachsenenalter von 2016 erwähnt. Im Fokus dieser Leitlinie stehen jedoch Verlaufsformen mit Beteiligung des ZNS, die in der Regel nicht bei einem Typ-1-Morbus Gaucher auftreten. Als Behandlungsoption wird lediglich die Enzyersatztherapie genannt (DGN, 2016).

Die französische Leitlinie für Morbus Gaucher weist darauf hin, dass nicht alle Patienten mit Morbus Gaucher behandlungspflichtig sind. Als Erstlinientherapie für Typ 1, wenn der behandelnde Arzt eine spezifische Therapie für notwendig erachtet, nennt die Leitlinie die Enzyersatztherapie mit Imiglucerase alfa oder Velaglucerase alfa. Für Eliglustat werden mehrere Indikationen genannt. Dazu gehören zuvor unbehandelte Patienten, die nicht mit einer Enzyersatztherapie behandelt werden können. Ist eine Enzyersatztherapie möglich, stellt Eliglustat eine Behandlungsalternative dar, allerdings sollte beachtet werden, dass bestimm-

te Patientengruppe (nach einer Milzentfernung oder mit akuten Knochenkomplikationen) nicht in die Zulassungsstudien eingeschlossen waren. Bei zuvor behandelten Patienten ist eine Umstellung von der intravenösen Enzyersatztherapie auf die orale Therapie mit Eliglustat möglich, wenn es die Lebensqualität des Patienten verbessert. Bei schlechter Symptomkontrolle sollte die Enzyersatztherapie jedoch beibehalten werden, da eine bessere Wirksamkeit von Eliglustat nicht belegt ist. Bei Patienten, die bisher mit Miglustat behandelt wurden, kann ein Wechsel auf Eliglustat erwogen werden, da Miglustat nur als Mittel der zweiten Wahl angesehen wird und nur für Patienten mit leichten bis mittlerem Krankheitsbild in Betracht gezogen werden sollte, wenn eine Enzyersatztherapie nicht möglich ist (HAS, 2015).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat für die Bewertung die ENCORE-Studie zugrunde gelegt, da die ENGAGE-Studie durch die Placebo-Kontrolle nicht der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Eine lang anhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens, verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome, und eine Verbesserung der Lebensqualität wurden als patientenrelevant angesehen, besonders da eine vergrößerte Milz im Anwendungsgebiet mit dem Risiko einer Splenektomie und einer Milzruptur verbunden ist. Allerdings konnte in der Studie die Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat gegenüber Imiglucerase alfa nicht zweifelsfrei gezeigt werden. Eine weitere Limitierung ist das offene Studiendesign. Aus diesen Gründen hat der G-BA den **Zusatznutzen** als **nicht quantifizierbar** eingestuft (G-BA, 2015).

Eine NICE-Bewertung sieht einen Stellenwert für Eliglustat innerhalb der zugelassenen Indikation, da die orale Verfügbarkeit der Therapie die Lebensqualität verbessern könnte und gegenüber der Enzyersatztherapie wegen der mit dem pU vereinbarten Preissenkung mit geringeren Kosten verbunden ist. Gleichzeitig wird aber auch darauf hingewiesen, dass es bisher unsicher ist, ob Eliglustat langfristig die gleichen Behandlungsergebnisse erzielen kann wie eine Enzyersatztherapie. Außerdem ist es aufgrund fehlender Daten fraglich, ob bei bisher nicht vorbehandelten Patienten Eliglustat den gleichen Nutzen hat wie die Enzyersatztherapie (NICE, 2017). Die Bewertung des kanadischen CADTH entspricht im Wesentlichen der des NICE (CADTH, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

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

Quellen

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2016). CASTH Common Drug Review: Eliglustat. <https://www.cadth.ca/eliglustat>, letzter Zugriff: 13.06.2018.
- Charrow J, Fraga C, Gu X et al. (2018). Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 123(3): 347–356.
- Cox TM, Drelichman G, Cravo R et al. (2015). Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher’s disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 385(9985): 2355–2362.
- Cox TM, Drelichman G, Cravo R et al. (2017). Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood*. 129(17): 2375–2383.
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016). S1-Leitlinie Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-118.html>, letzter Zugriff: 13.06.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Cerdelga. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 01.02.2018.
- Fachinformation Cerdelga® (2017). Fachinformation Cerdelga®. Stand der Information: September 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR__Product_Information/human/003724/WC500182387.pdf, letzter Zugriff: 01.02.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49–134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eliglustat. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/166/>, letzter Zugriff: 01.02.2018.
- HAS – Haute Autorité de Santé (2015). Protocole National de Diagnostic et de Soins: Maladie de Gaucher. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2580600/fr/maladie-de-gaucher, letzter Zugriff: 13.06.2018.
- Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H et al. (2015). Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1. *JAMA*. 313(7): 695.
- Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H et al. (2017). Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *American Journal of Hematology*. 92(11): 1170–1176.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017). Highly specialised technologies guidance: Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst5/resources/eliglustat-for-treating-type-1-gaucher-disease-pdf-1394902566853>, letzter Zugriff: 13.06.2018.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Eliglustat|Cerdelga®|40|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=57863>, letzter Zugriff: 01.02.2018.

Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F et al. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. International Journal of Molecular Sciences 2017, Vol. 18, Page 441. 18(2): 441.

4.12 Evolocumab

Handelsname: Repatha®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fettstoffwechselstörungen	Amgen
ATC-Code: C10AX13	Markteinführung: September 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 10 mg ▼

Bewertung

Evolocumab steht seit September 2015 zur Verfügung und war zum Zeitpunkt der Zulassung der erste zugelassene PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*)-Inhibitor. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen das Enzym PCSK9, das an LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen bindet und den intrazellulären Abbau der Rezeptoren erhöht. Wird das Enzym gehemmt, steigt die Anzahl der Rezeptoren, wodurch mehr LDL-Cholesterol gebunden werden kann. In der Folge sinken die Blutspiegel von LDL-Cholesterol.

Die EC hat den Wirkstoff für zwei Indikationen zugelassen: bei primärer Hypercholesterinämie/gemischter Dyslipidämie sowie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (EMA, 2015).

Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie wird Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie verordnet. Der Wirkstoff kann gemeinsam mit einem Statin mit oder ohne einen anderen Lipidsenker eingesetzt werden, wenn Patienten mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-Cholesterol-Ziele nicht erreichen. In Monotherapie kann die Indikation für Evolocumab gestellt werden, wenn Patienten Statine nicht vertragen oder Kontraindikationen bestehen. Dann ist auch eine Kombination mit anderen Lipidsenkern (Fibraten, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmern) möglich.

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann Evolocumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zum Einsatz kommen. Bei Kindern unter zwölf Jahren gibt es für diese Indikation derzeit keine Daten.

Evolocumab liegt als Injektionslösung in einem Fertigpen beziehungsweise in Form einer Patrone vor und wird subkutan injiziert. Der Inhalt der Patrone wird mithilfe eines automatischen Minidosierers verabreicht. Bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen wird Evolocumab in einer Dosierung von 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich verabreicht. Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die empfohlene Dosierung

zu Beginn der Behandlung für Erwachsene und Jugendliche bei 420 mg einmal monatlich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Diese Dosierung können Apherese-Patienten auch gleich zu Therapiebeginn verwenden (Fachinformation Repatha®, 2017).

Evolocumab wurde für die Indikation „primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie“ auf der Basis von neun Hauptstudien mit etwa 7.400 erwachsenen Patienten zugelassen (EMA, 2015). Darin waren auch Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen. In diesen Studien wurde der Wirkstoff teils mit Placebo, teils mit Ezetimib oder „*standard of care*“ verglichen. In der Regel erhielten die Patienten eine Hintergrundtherapie mit verschiedenen Lipidsenkern (meist ein Statin mit oder ohne Ezetimib), eine Studie untersuchte Evolocumab als Monotherapie (Koren et al., 2014). In einer Studie waren Patienten eingeschlossen, die keine Statine vertrugen (Stroes et al., 2014). In den meisten Studien wurde die Senkung des LDL-Cholesterols prozentual zum Ausgangswert nach zwölf Wochen betrachtet, in einer Untersuchung wurden die Patienten 52 Wochen beobachtet (Blom et al., 2014). Mit Evolocumab sanken die LDL-Cholesterol-Spiegel um 60 bis 70 % stärker gegenüber Placebo und um etwa 40 % im Vergleich zur Kombination mit Ezetimib (EMA, 2015).

Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in zwei Hauptstudien (TAUSSIG, TESLA) mit Evolocumab behandelt (Stein et al., 2013; ClinicalTrials.gov, 2017b). Für die Zulassung wurden die Daten von 155 Patienten herangezogen, darunter 14 Kinder über zwölf Jahre. Allerdings war nur eine der Studien (TESLA) randomisiert und verglich Evolocumab mit Placebo, zusätzlich zu einer stabilen lipidsenkenden Therapie. Nach zwölf Wochen Behandlung sank bei den Teilnehmern das LDL-Cholesterol im Vergleich zum Ausgangswert mit Evolocumab um 15 bis 32 % stärker als unter Placebo (EMA, 2015).

Nach der Zulassung wurde die randomisierte kontrollierte Endpunktstudie FOURIER veröffentlicht (Sabatine et al., 2017a). Eingeschlossen waren mehr als 27.000 Patienten mit manifester atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung und einem LDL-Cholesterol-Spiegel von mindestens 70 mg/dl unter Statintherapie. Sie erhielten entweder Evolocumab (140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal im Monat) oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen. Rund 5 % der Teilnehmer in jeder Gruppe nahmen auch Ezetimib ein. Die primäre Zielgröße der Studien war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 2,2 Jahren. In der Evolocumab-Gruppe gab es bei 9,8 % der Patienten ein solches Ereignis, in der Placebo-Gruppe bei 11,3 %. Die *Number Needed to*

Treat um ein Ereignis zu verhindern, lag bei 67. Allerdings ließ sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit kein Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo nachweisen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben.

In den USA hat Evolocumab im Januar 2017 eine Indikationserweiterung erhalten. Danach ist das Mittel auch „zur Senkung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall und koronarer Revaskularisierung bei Erwachsenen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung“ zugelassen (FDA, 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Entzündungen von Nase und Rachen, Infektionen der oberen Atemwege, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Grippe und Übelkeit auf. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Erfahrungen für rund 6.000 Patienten mit insgesamt rund 5.200 Patientenjahren Exposition gegenüber Evolocumab vor. Der größte Teil davon entfällt allerdings auf Patienten mit heterozygot familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie beziehungsweise gemischter Dyslipidämie. In den Zulassungsstudien fanden sich keine Hinweise auf neutralisierende Antikörper oder ein erhöhtes Risiko für Muskel- oder Leberschädigungen (EMA, 2015). Im Rahmen der FOURIER-Studie wurden die Daten zusätzlich im Hinblick auf mögliche neurokognitive Störungen (EBBINGHAUS) (Giugliano et al., 2017) und ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Störungen des Glucosestoffwechsels (Sabatine et al., 2017b) ausgewertet. Die Analysen zeigten aber keine Auffälligkeiten.

Bei der Interpretation dieser Daten aus der FOURIER-Studie ist zu berücksichtigen, dass sie nur über einen Zeitraum von Median 2,2 Jahren erhoben wurden und deshalb keine Rückschlüsse auf den längerfristigen Nutzen beziehungsweise die längerfristige Sicherheit von Evolocumab zulassen.

Der G-BA hat die frühe Nutzenbewertung für Evolocumab für die beiden Indikationsgruppen getrennt und in mehreren Subgruppen durchgeführt, stellte allerdings jeweils **keinen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2016a). Das IQWiG hatte zuvor in seinem Gutachten konstatiert, dass der pU für die Fragestellungen jeweils keine oder keine relevanten Daten zur Verfügung gestellt hatte (IQWiG, 2015). Der G-BA hat 2016 einen weitgehenden Verordnungsausschluss für Evolocumab mit wenigen Ausnahmen festgelegt (G-BA, 2016b, weitere Informationen in der Langfassung). Mitte März 2018 wurde eine erneute Nutzenbewertung von Evolocumab begonnen. Die Beschlussfassung ist für Anfang September 2018 vorgesehen.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
  	  	  
erster PCSK9-Inhibitor: Neues Wirkprinzip bei unzureichender LDL- Senkung durch andere Medikamente, auch bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	kein Zusatznutzen festgestellt	wesentlich teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A/C	Umstrittenes Therapieprinzip	Den Preis nicht wert	Nothing new	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Jahrestherapiekosten	
zu bewertendes Arzneimittel			
a) Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie			
a1) Patienten, für die Statine infrage kommen			
Evolocumab	140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg alle 4 Wochen	12 – 26	8.534,11 – 8.678,40 €
+ Statin (Simvastatin)		365	51,10 – 103,04 € 8.585,21 – 8.781,44 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 103,04 €
+ andere Lipidsenker (Colestyramin bzw. Coleselam ± Ezetimib)			181,73 – 3.217,36 € 8.766,94 – 11.998,80 €
zVT			
Statin (Simvastatin)	1x tgl. 40 – 80 mg	365	
+ andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	51,10 – 3.320,40 €
zu bewertendes Arzneimittel			
a2) Patienten, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder Statin-Intoleranz nicht infrage kommen			
Evolocumab Monotherapie	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
+ andere Lipidsenker (s.o.)			181,73 – 3.217,36 € 8.715,84 – 11.895,76 €
zVT			
Andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) Monotherapie		365	124,83 – 2.914,26 €

zu bewertendes Arzneimittel

a3) Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Evolocumab Monotherapie	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.534,11 – 8.678,40 €
± Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	103,04 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
+ LDL-Apherese	alle 1 – 2 Wochen	26 – 52	23.003,50 – 67.276,56 €
			31.537,61 – 79.275,36 €

zVT

LDL-Apherese	s.o.	s.o.	
± Statin	s.o.	s.o.	
und/oder andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	23.003,50 – 70.596,96 €

zu bewertendes Arzneimittel

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

b1) Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Evolocumab	420 mg	12 – 26	8.678,40 – 18.803,20 €
	alle 2 bzw. 4 Wochen		
+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 146,00 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
			8.729,50 – 22.166,56 €

zVT

+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	
+ andere Lipidsenker in maximal tolerierter Therapie	s.o.	s.o.	51,10 – 3.363,36 €

b2) Patienten, bei denen medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten haben bzw. b3) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

zu bewertendes Arzneimittel

Evolocumab	s.o.	s.o.	8.678,40 – 18.803,20 €
+ Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 146,00 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
			8.729,50 – 22.166,56 €
Evolocumab	s.o.	s.o.	8.678,40 – 18.803,20 €
± Statin (Simvastatin)	s.o.	s.o.	51,10 – 146,00 €
± andere Lipidsenker (s.o.)	s.o.	s.o.	181,73 – 3.217,36 €
+ LDL-Apherese	s.o.	s.o.	23.003,50 – 67.276,56 €
			31.681,90 – 89.443,12 €

zVT

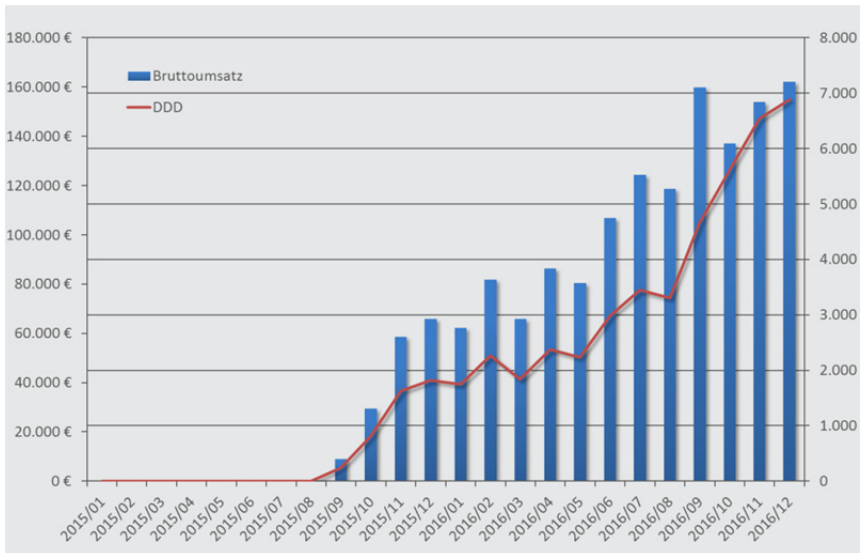
LDL-Apherese	s.o.	s.o.	
± Statin	s.o.	s.o.	
und/oder andere Lipidsenker	s.o.	s.o.	23.003,50 – 70.596,96 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.05.2018

Versorgungsanalysen

Der Bruttoumsatz und die DDD entwickelten sich im betrachteten Zeitraum überwiegend parallel und erreichten den Höchststand im Dezember 2016. Der G-BA-Beschluss mit weitgehenden Verordnungseinschränkungen für Evolocumab, der im Juni 2016 verabschiedet wurde und im August 2016 in Kraft getreten ist, zeichnet sich in den Verordnungsdaten nicht ab. Der Anstieg Ende 2016 hängt möglicherweise auch mit einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie im November 2016 zusammen, mit der die Verordnungsbefugnis auf pädiatrische Fachärzte mit bestimmten Schwerpunkten ausgeweitet wurde.

Abbildung 4.28: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Evolocumab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Evolocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Der Wirkstoff richtet sich gegen das Enzym PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*). Im Fettstoffwechsel bindet PCSK9 an *Low-Density-Lipoprotein* (LDL)-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen und erhöht den intrazellulären Abbau der Rezeptoren. Wird das Enzym gehemmt, nimmt die Anzahl der Rezeptoren zu. Dadurch sinken die Blutspiegel von LDL-Cholesterol (Fachinformation Repatha®, 2017).

Zulassung und Präparat

Evolocumab ist für zwei Indikationen zugelassen: bei primärer Hypercholesterinämie/gemischter Dyslipidämie sowie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie ist Evolocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie zugelassen. Der Antikörper kann gemeinsam mit einem Statin mit oder ohne einen anderen Lipidsenker eingesetzt werden, wenn Patienten mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-Cholesterol-Ziele nicht erreichen. In

Monotherapie kann die Indikation für Evolocumab gestellt werden, wenn Patienten Statine nicht vertragen oder Kontraindikationen bestehen. Dann ist ebenfalls die Kombination mit anderen Lipidsenkern möglich.

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann Evolocumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien zum Einsatz kommen. Bei Kindern unter zwölf Jahren liegen in dieser Indikation derzeit keine Daten vor. Bisher gibt es keine oder nur geringe Erfahrung mit der Anwendung von Evolocumab bei Schwangeren. Ebenso ist es nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht. Als neuer Wirkstoff unterliegt Evolocumab zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet.

Evolocumab liegt als Injektionslösung in einer Dosierung von 140 mg in Form eines Fertigpens beziehungsweise in einer Dosierung von 420 mg in Form einer Patrone vor. Die Anwendung der Patrone erfolgt mithilfe eines automatischen Minidosierers.

Bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei Erwachsenen wird Evolocumab in einer Dosierung von 140 mg alle zwei Wochen oder von 420 mg einmal monatlich verabreicht. Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung für Erwachsene und Jugendliche bei 420 mg einmal monatlich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen gesteigert werden. Diese Dosierung können Apherese-Patienten auch gleich zu Therapiebeginn verwenden.

Evolocumab wird subkutan in den Oberschenkel, Oberarm oder Bauch injiziert. Nach ausreichender Schulung kann der Patient die Injektion auch selbst vornehmen. Dabei sollte er die Einstichstelle bei jeder Injektion wechseln. Jeder Fertigpen ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Wie bei allen Injektionsarzneimitteln sollte der Patient nicht in erkrankte oder verletzte Hautstellen injizieren.

Das Fertigarzneimittel muss im Kühlschrank bei 2 bis 8°C gelagert werden. Es darf allerdings nicht einfrieren. Vor der Anwendung sollte der Patient darauf achten, dass die Injektionslösung Raumtemperatur angenommen hat. Außerhalb des Kühlschranks ist Evolocumab über einen Zeitraum von höchstens 30 Tagen stabil. Die Lagerung empfiehlt sich im Umkarton, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen (Fachinformation Repatha®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den bedeutsamsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind häufig multifaktoriell bedingt. Neben Lebensstilfaktoren spielen auch polygene Veränderungen eine Rolle (Catapano et al., 2016). Die Familiäre Hypercholesterinämie ist eine monogene Störung, die in heterozygoter oder homozygoter Form auftreten kann. Die Prävalenz für die heterozygote Form liegt bei etwa 1:250, für die homozygote Form bei 1:160.000 bis 300.000 (Cuchel et al., 2014).

Die Indikationsstellung für die präventive Therapie erfolgt leitliniengemäß nach Abschätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos. Nach der aktuellen europäischen Leitlinie wird das Risiko für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, chronischer Niereninsuffizienz oder sehr hohen Niveaus von Risikofaktoren (etwa Blutdruck, LDL-Cholesterol) als hoch beziehungsweise sehr hoch eingeschätzt. Bei allen anderen Patienten erfolgt die Risikoeinstufung mithilfe eines Bewertungssystems, in das die verschiedenen Risikofaktoren eingehen und das das 10-Jahres-Risiko für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis abschätzt (Catapano et al., 2016).

Bei familiärer Hypercholesterinämie kommen Medikamente in der Regel erst bei Kindern ab acht Jahren zum Einsatz, wenn Veränderungen des Lebensstils und der Ernährung keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterols bewirken bzw. bestimmte Risikofaktoren (etwa chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus) vorliegen. In der Regel werden Statine und/oder Ezetimib eingesetzt. Bei extrem erhöhten LDL-Cholesterol-Werten wird eine regelmäßige LDL-Apherese empfohlen (Cuchel et al., 2014; DGKJ, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung reichte der pU für die Indikation „primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie“ neun Hauptstudien mit etwa 7.400 erwachsenen Patienten ein, darunter acht randomisierte kontrollierte Studien. Darin waren auch Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen. Zwei der Studien waren zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen (ClinicalTrials.gov, 2017c ; ClinicalTrials.gov, 2017b). Fünf der Studien (MENDEL-2, OSLER-2, LAPLACE-2, RUTHERFORD-2, GAUSS-2) untersuchten beide Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen beziehungsweise 420 mg einmal im Monat (Koren et al., 2014; ClinicalTrials.gov, 2017c; Raal et al., 2015b; Robinson et al., 2014; Stroes et al., 2014). In jeweils einer Studie, die die Anwendung zu Hause testeten (THOMAS-1, THOMAS-2), kam nur jeweils eine der Dosierungen zum Einsatz (Dent

et al., 2016). Eine Studie, in der die Patienten unter schwerer familiär bedingter Hypercholesterinämie (heterozygot oder homozygot) litten (TAUSSIG), verglich als Dosierungen 420 mg einmal pro Monat und 420 mg alle zwei Wochen (ClinicalTrials.gov, 2017b). In acht der Studien erhielten die Patienten eine Hintergrundtherapie mit verschiedenen Lipidsenkern (meist ein Statin mit oder ohne Ezetimib), eine Studie (MENDEL-2) untersuchte Evolocumab als Monotherapie (Koren et al., 2014). In einer Studie (GAUSS-2) waren Patienten eingeschlossen, die keine Statine vertrugen (Stroes et al., 2014). Patienten in den Kontrollgruppen erhielten in drei Studien (LAPLACE-2, GAUSS-2, MENDEL-2) Ezetimib (Koren et al., 2014; Robinson et al., 2014; Stroes et al., 2014), in zwei Studien (RUTHERFORD-2, DESCARTES) Placebo (Blom et al., 2014; Raal et al., 2015a), in einer Studie *standard of care* (ClinicalTrials.gov, 2017c).

In den meisten Studien lag die Studiendauer bei zwölf Wochen, in einer Studie (THOMAS-1) betrug sie acht Wochen (Dent et al., 2016), in einer weiteren (DESCARTES) 52 Wochen (Blom et al., 2014). Die noch laufenden Studien sollen bis zu zwei (ClinicalTrials.gov, 2017c) beziehungsweise fünf Jahre (ClinicalTrials.gov, 2017b.) andauern. Alle Studien untersuchten als primären Endpunkt die Senkung des LDL-Cholesterols prozentual zum Ausgangswert. Mit Evolocumab sanken die LDL-Spiegel um 60 bis 70 % mehr als bei Placebo und um etwa 40 % mehr als mit Ezetimib (EMA, 2015).

Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in zwei Hauptstudien (TAUSSIG, TESLA) mit Evolocumab behandelt (Raal et al., 2015a; Stein et al., 2013; ClinicalTrials.gov, 2017c). Für die Zulassung wurden die Daten von 155 Patienten herangezogen, darunter 14 Kinder über zwölf Jahren. Eine der Studien war nicht randomisiert und verglich zwei Dosierungen von Evolocumab (TAUSSIG), in der zweiten Studie (TESLA) erfolgte in der zweiten Studienphase eine Randomisierung der 49 Teilnehmer auf Evolocumab 420 mg einmal monatlich oder ein entsprechendes Placebo. Eine zusätzliche stabile lipidsenkende Therapie war erlaubt, allerdings keine Lipid-Apherese. Nach zwölf Wochen Behandlung sank bei den Teilnehmern das LDL-Cholesterol im Vergleich zum Ausgangswert mit Evolocumab um 15 bis 32 % mehr als mit Placebo (EMA, 2015).

Nach der Zulassung wurde die randomisierte kontrollierte Endpunktstudie FOURIER veröffentlicht (Sabatine et al. 2017a). Eingeschlossen waren mehr als 27.000 Patienten mit manifester atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung und einem LDL-Cholesterol-Spiegel von mindestens 70 mg/dl unter Statintherapie. Sie erhielten entweder Evolocumab (140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal im Monat) oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen. Rund 5 % der Teilnehmer in jeder Gruppe nahmen auch Ezetimib ein. Die

primäre Zielgröße der Studien war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 2,2 Jahren. In der Evolocumab-Gruppe gab es bei 9,8 % der Patienten ein solches Ereignis, in der Placebo-Gruppe bei 11,3 %. Die *number needed to treat*, um ein Ereignis zu verhindern, lag bei 67. Allerdings ließ sich im Hinblick auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit kein Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo nachweisen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben.

In den USA hat Evolocumab im Januar 2017 eine Indikationserweiterung erhalten. Danach ist das Mittel auch zur Senkung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall und koronarer Revaskularisierung bei Erwachsenen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung zugelassen (FDA, 2017).

Nach der Zulassung wurde eine kleine Studie mit Apherese-Patienten abgeschlossen, deren Ergebnisse bisher allerdings lediglich in einem Studienregister veröffentlicht sind. 39 erwachsene Apherese-pflichtige Patienten mit stabiler maximaler lipidsenkender Therapie wurden randomisiert einem der beiden Studienarme zugeteilt: Die erste Gruppe unterzog sich im üblichen Zeitabstand einer Apherese, die zweite Gruppe erhielt alle zwei Wochen 140 mg Evolocumab. In beiden Gruppen wurde die Apherese-Behandlung unterbrochen, solange die LDL-Cholesterolspiegel unter 100 mg/dl lagen. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten ohne Apherese-Behandlung in den Wochen 5 (bei wöchentlicher Apherese) oder Woche 6 (bei zweiwöchentlicher Apherese). In der Apherese-Gruppe wurde der primäre Endpunkt von 10 % der Teilnehmer erreicht, in der Evolocumab-Gruppe von 84,2 %. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Studie sind wegen der geringen Teilnehmerzahl und der kurzen Behandlungsdauer allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie waren in dieser Studie ausgeschlossen (ClinicalTrials.gov, 2017a).

Derzeit laufen noch weitere klinische Studien mit Evolocumab, unter anderem eine Untersuchung, in die pädiatrische Patienten zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen sind.

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Entzündungen von Nase und Rachen, Infektionen der oberen Atemwege, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Grippe und Übelkeit vor. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Erfahrungen für rund 6.000 Patienten mit insgesamt rund 5.200 Patien-

tenjährigen Exposition gegenüber Evolocumab vor. Der größte Teil davon entfällt allerdings auf Patienten mit heterozygot familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie beziehungsweise gemischter Dyslipidämie. 81 Studienteilnehmer mit homozygoter Hypercholesterinämie erhielten bis zum Zeitpunkt der Zulassung über mindestens drei Monate Evolocumab, 56 Teilnehmer über mindestens sechs Monate. Bindende Antikörper wurden in den Zulassungsstudien bei 0,1 % der Patienten festgestellt, in keinem Fall ließen sich neutralisierende Antikörper nachweisen. In den Zulassungsstudien gab es kein eindeutiges Signal, dass Evolocumab das Risiko für Muskel- oder Leberschädigungen erhöht (EMA, 2015).

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat den pU beauftragt, nach der Zulassung weitere langfristige randomisierte kontrollierte Studien zum Sicherheitsprofil durchzuführen. Die Untersuchung zu möglichen neurokognitiven Störwirkungen (EBBINGHAUS) wurde mit einem Teil der Patienten der FOURIER-Studie durchgeführt, die zu Beginn oder bis zu zwölf Wochen nach Start der Therapie keine Diagnose von Demenz, leichter kognitiver Störung oder anderen relevanten psychischen oder neurologischen Erkrankungen aufwiesen. Bei den rund 2.000 Patienten wurden die kognitiven Fähigkeiten mithilfe einer speziellen Testbatterie (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, CANTAB) über im Mittel 19 Monate getestet. Angelegt war die Studie auf Nicht-Unterlegenheit. Tatsächlich fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede bei den Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich von Evolocumab und Placebo (Giugliano et al., 2017).

In einer separaten prä-spezifizierten Auswertung der FOURIER-Studie fanden sich keine Unterschiede im Hinblick auf HbA_{1c} und Nüchternblutglucose zwischen der Evolocumab- und der Placebo-Gruppe. Bei Patienten, die zu Beginn der Studie keine Diabetes-Diagnose hatten, erhöhte Evolocumab das Risiko für eine Neuerkrankung nicht. Eine *post-hoc*-Analyse wertete zusätzlich die Daten für Patienten mit Prädiabetes aus, fand allerdings in dieser Patientengruppe ebenfalls keinen Unterschied zwischen Evolocumab und Placebo (Sabatine et al., 2017b).

Bei der Interpretation dieser Daten aus der FOURIER-Studie ist zu berücksichtigen, dass sie nur über einen Zeitraum von median 2,2 Jahren erhoben wurden und deshalb keine Rückschlüsse auf die längerfristige Sicherheit von Evolocumab zulassen.

Leitlinienempfehlungen

In der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie zur koronaren Herzkrankheit ist Evolocumab bisher nicht erwähnt. Allerdings wird das Kapitel zur medikamentösen Therapie gerade überarbeitet (NVL, 2016). Ebenso findet der Wirkstoff keine Er-

wählung in der deutschen Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit familiärer Hypercholesterinämie (DGKJ, 2015).

Die europäische Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien sieht einen Stellenwert für PCSK9-Inhibitoren bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko oder Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (eingeschränkt auch bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie), die trotz einer maximal verträglichen Erst- oder Zweitlinien-Therapie zur Lipidsenkung oder Lipidapherese andauernd hohe LDL-Cholesterol-Spiegel aufweisen oder keine Statine (Catapano et al., 2016).

Ein aktuelles Konsensus-Papier der *European Society of Cardiology* und der *European Artherosclerosis Society* empfiehlt PCSK9-Inhibitoren für Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und stark erhöhten LDL-Cholesterol-Spiegeln trotz maximaler verträglicher lipidsenkender Therapie mit Statin, ggf. auch mit Ezetimib, oder wenn mindestens drei verschiedene Statine nicht vertragen wurden, besonders wenn ein stark erhöhtes Risiko vorliegt. Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ohne klinisch manifeste Erkrankung können die PCSK9-Inhibitoren zum Einsatz kommen, wenn die Patienten trotz maximaler verträglicher Therapie mit Statin und Ezetimib keine ausreichende Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels erreichen. Allerdings sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung die Adhärenz des Patienten im Hinblick auf die bisherigen Lipidsenker überprüfen. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, unabhängig von einer Apherese-Behandlung, wird Evolocumab als zusätzliche therapeutische Option betrachtet. Allerdings sollte dazu eine Restaktivität des LDL-Cholesterol-Rezeptors von mindestens 2 % vorhanden sein (Landmesser et al., 2017).

Die Leitlinie der *American Association of Clinical Endocrinologists* zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen empfiehlt PCSK9-Inhibitoren in Kombination mit Statinen bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Bei Patienten mit klinischer kardiovaskulärer Erkrankung sollten die PCSK9-Inhibitoren nur eingesetzt werden, wenn die Patienten mit maximaler noch verträglicher Statintherapie die LDL-Cholesterol-Ziele nicht erreichen. Als Monotherapie empfiehlt die Leitlinie die PCSK9-Inhibitoren nur bei Patienten, die Statine nicht vertragen (Jellinger et al., 2017).

Ein Expertenkonsensus des *American College of Cardiology* empfiehlt die Gabe von Ezetimib oder einem PCSK9-Inhibitor zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statindosis bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Komorbiditäten und einem LDL-Cholesterols-Spiegel zwischen 70 und 189 mg/dl. Ein PCSK9-Inhibitor sollte nach dieser Empfehlung vor allem dann zum Einsatz kommen,

wenn eine LDL-Cholesterol-Senkung von mehr als 25 % angestrebt wird. Explizit weisen die Experten darauf hin, dass der behandelnde Arzt dabei auch Nutzen, Risiken, Kosten und die Anforderungen an die Anwendung mit dem Patienten gemeinsam besprechen sollte (Lloyd-Jones et al., 2017).

Die britische NICE-*Guideline* empfiehlt Evolocumab bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und hohem oder sehr hohem Risiko, wenn trotz maximaler, verträglicher, lipidsenkender Therapie die LDL-Cholesterol-Zielwerte (4,0 mmol/l beziehungsweise 3,5 mmol/l) nicht erreicht werden. Liegt eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie vor, liegen die entsprechenden Zielwerte unter den gleichen Voraussetzungen ohne manifeste Erkrankung bei 5,0 mmol/l, mit manifester Erkrankung bei 3,5 mmol/l (NICE, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA hat die frühe Nutzenbewertung für Evolocumab für die beiden Indikationsgruppen getrennt durchgeführt.

Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie wurden für drei Subgruppen verschiedene zVT festgelegt: Bei Patienten, für die Statine eine Behandlungsoption darstellen, war das die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Bei Patienten, bei denen eine Statintherapie wegen Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, wurden als zVT andere Lipidsenker (außer Statinen) als Monotherapie betrachtet. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, verglich der G-BA Evolocumab mit der LDL-Apherese, bei Bedarf mit begleitender medikamentöser Therapie. Allerdings ließ sich für alle Subgruppen **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT feststellen (G-BA, 2016b). In seinem Gutachten konstatierte das IQWiG, dass der pU für die beiden ersten Subgruppen keine relevanten, für die dritte Subgruppe überhaupt keine Daten vorgelegt hatte (IQWiG, 2015).

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie betrachtete der G-BA zwei Subgruppen und stellte den Nutzen von Evolocumab jeweils separat der jeweiligen zVT gegenüber. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, gilt die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zVT. Die LDL-Apherese, gegebenenfalls auch mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie, wird für diejenigen Patienten als zVT herangezogen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Hier wurden die Fälle unterschieden, ob Evolocumab zusätzlich zu oder an-

statt einer Lipid-Apherese eingesetzt wird. Für beide Subgruppen legte der pU keine oder keine relevanten Daten vor (IQWiG, 2015). Der G-BA konnte deshalb auch in dieser Indikation **keinen Zusatznutzen** feststellen (G-BA, 2016b).

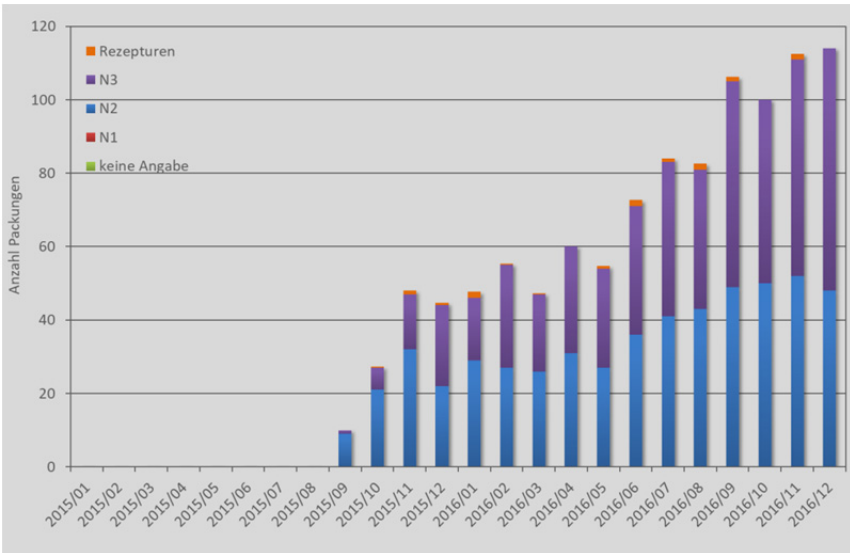
Der G-BA hat 2016 die Verordnungsfähigkeit von Evolocumab für die Behandlung der Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie ausgeschlossen, da andere Lipidsenker ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger sind. Eine Ausnahme bildet die Behandlung zweier Patientengruppen: Evolocumab kann verordnet werden bei Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, wenn medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind. Ebenso ist die Verordnung möglich bei Patienten mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapie-refraktären Verläufen, wenn die Behandlungsziele trotz zwölfmonatiger maximaler Therapie mit Diät und Lipidsenkern nicht erreicht wurden und die Indikation für eine LDL-Apherese besteht. Die Patienten müssen außerdem unter einer gesicherten vaskulären Erkrankung mit weiteren Risikofaktoren leiden beziehungsweise bei Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie muss das Gesamtrisiko entsprechend hoch sein. Die Einleitung und Überwachung der Therapie ist an bestimmte Facharztgruppen gebunden. Dazu gehören Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie sowie an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte (G-BA, 2016a).

Mitte März 2018 wurde eine erneute Nutzenbewertung von Evolocumab begonnen. Die Beschlussfassung ist für Anfang September 2018 vorgesehen.

Weitere Versorgungsanalysen

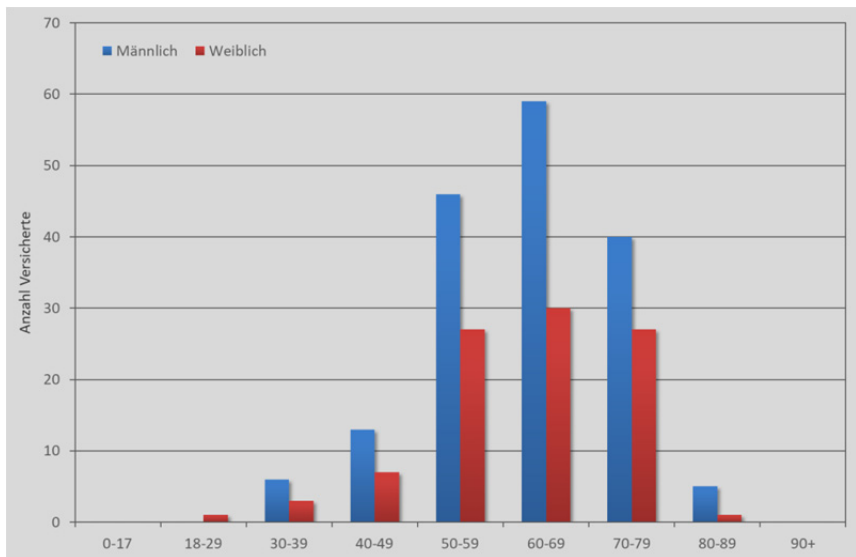
Die Anzahl der verordneten Packungen ist im betrachteten Zeitraum seit der Markteinführung im September 2015 nahezu kontinuierlich angestiegen und erreichte im Dezember 2016 den höchsten Stand mit etwas mehr als 100 Stück. Ein leichter Rückgang im Mai 2016 wird in den folgenden Monaten rasch kompensiert. Bis etwa September 2016 werden häufiger N2- als N3-Packungen verordnet, erst danach ändert sich das Verhältnis.

Abbildung 4.29: Verordnete Packungen Evolocumab je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Die meisten Versicherten, die mit Evolocumab behandelt werden, sind im Alter zwischen 50 und 79 Jahren. Der geringere Anteil von jüngeren und älteren Versicherten spiegelt das geringere Erkrankungsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in jüngeren Jahren beziehungsweise den geringeren Nutzen von präventiven Maßnahmen bei niedriger Lebenserwartung im fortgeschrittenen Alter wider. Im Wesentlichen erhalten in jeder Altersgruppe mehr Männer als Frauen Evolocumab. Dieses Geschlechterverhältnis findet sich auch in der Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Abbildung 4.30: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Evolocumab nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neue Cholesterinsenker: Evolocumab und Alirocumab. Arzneimittelbrief. 49: 74
<https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?j=2015&S=74>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2017). PCSK9-Hemmer Evolocumab: Effekte geringer als erwartet – hohe Kosten. Arzneimittelbrief. 51: 33.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Evolocumab.

Blom DJ, Hala T, Bolognese M, DESCARTES Investigators et al. (2014). A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. New England Journal of Medicine. 370(19): 1809-1819.

- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 37(39): 2999–3058.
- ClinicalTrials.gov (2015a). Study to Assess In-home Use of Evolocumab (AMG 145) Using a Prefilled Syringe or a Prefilled Autoinjector/Pen. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01849497>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2015b). Study to Assess in Home Use of Evolocumab (AMG 145) Administration Using Either an Automated Mini-doser or a Prefilled Autoinjector/Pen. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01879319>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- ClinicalTrial.gov (2017a). Evolocumab Compared to LDL-C Apheresis in Patients Receiving LDL-C Apheresis Prior to Study Enrollment - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02585895>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2017b). Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624142>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2017c). Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial-2 (OSLER-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854918>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. (2014). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 35(32): 2146–2157.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M et al. (2017). Familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews Disease Primers. 3: 17093
- Dent R, Joshi R, Stephen Djedjos C et al. (2016). Evolocumab lowers LDL-C safely and effectively when self-administered in the at-home setting. SpringerPlus. 5(1): 300.
- DGKI – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2015). Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik und Therapie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-068.html>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report: Repatha. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Fachinformation Repatha® (2017). Fachinformation Repatha®. Stand der Information: Februar 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2017). Repatha - Supplement Approval. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/U, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Evolocumab. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2600/2016-06-02_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Evolocumab. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/189/>, letzter Zugriff: 22.01.2018.

- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, EBBINGHAUS Investigators et al. (2017). Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *New England Journal of Medicine*. 377(7): 633-643.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-38] Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-arzneimittelbewertung/a15-38-evolocumab-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.6942.html>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Special Advisor Michael Davidson FH et al. (2017). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE 2 CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Writing Committee. *ENDOCRINE PRACTICE* Journal of Diabetes Director Utah Foundation for Biomedical Research Endocr Pract. 2323(6)
- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, MENDEL-2 Investigators et al. (2014). Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 63(23): 2531-2540.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. (2017). 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. (2017). 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 70(14): 1785–1822.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2016). Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia | Guidance and guidelines |. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- NVL – Nationale Versorgungsleitlinie (2016). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-004.html>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- Prescrire Int (2016). Evolocumab: A “mab” for hypercholesterolaemia: no evidence of benefits. *Prescrire Int*. 25: 201.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Evolocumab | Repatha® | 58 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59933>, letzter Zugriff: 21.12.2017.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, TESLA Investigators et al (2015a). Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 385(9965): 341–350.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, RUTHERFORD-2 Investigators et al. (2015b). PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 385(9965): 331–340.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, LAPLACE-2 Investigators et al. (2014). Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 311(18): 1870–82.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, FOURIER Steering Committee and Investigators et al. (2017a). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 376(18): 1713-1722.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. (2017b). Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 5(12): 941-950.

- Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM et al. (2013). Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 128(19): 2113-2120.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, GAUSS-2 Investigators et al. (2014). Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 63(23): 2541-2548.
- Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM et al. (2013). Effect of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 Monoclonal Antibody, AMG 145, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 128(19): 2113–2120.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, GAUSS-2 Investigators et al. (2014). Anti-PCSK9 Antibody Effectively Lowers Cholesterol in Patients With Statin Intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 63(23): 2541–2548.

4.13 Idebenon

Handelsname: Raxone®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Santhera Pharmaceuticals
ATC-Code: S01XA43	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,9 g O, E, ▼

Bewertung

Das kurzkettige Benzochinon Idebenon ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden Coenzyms Q10 (Ubichinon) mit einer höheren Hydrophilie und Membranpermeabilität, welches unter anderem an der mitochondrialen Elektronentransportkette wirkt. Das Antioxidans kann vermutlich Elektronen direkt auf den mitochondrialen Atmungsketten-Komplex III übertragen, wobei der bei Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie defekte Komplex I umgangen und eine Gewinnung von zellulärer Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) wieder möglich wird (EMA, 2015). Dadurch können lebensfähige, aber inaktive retinale Ganglienzellen reaktiviert und die Sehkraft der Betroffenen verbessert werden. Der Erfolg der Therapie hängt dabei wesentlich davon ab, wie viel Zeit seit Einsetzen der Symptome verstrichen ist und wie viele der retinalen Ganglienzellen bereits betroffen sind. Dieser Parameter lässt sich über die Messung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) quantifizieren (Bartsch & Müller-York, 2016).

Idebenon wurde am 8. September 2015 von der EC für die Behandlung von Sehstörungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) zugelassen und kam am 1. Oktober 2015 auf den deutschen Markt (Lauer-Fischer, 2018). Da es nur wenige Patienten mit LHON gibt, wurde der Wirkstoff 2007 als *Orphan*-Arzneimittel ausgewiesen. Weil es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Idebenon zu erlangen, wurde Raxone® unter außergewöhnlichen Umständen (*exceptional circumstances*) und mit der Auflage zugelassen, dass der pU weitere umfassende klinische Daten vorlegt und in einem Register alle mit Idebenon behandelten LHON-Patienten dokumentiert und auswertet (EMA, 2015).

Die empfohlene Dosis beträgt dreimal täglich zwei Filmtabletten à 150 mg, die mit Nahrung einzunehmen sind, da das die Bioverfügbarkeit von Idebenon um etwa das Fünf- bis Siebenfache erhöht (Fachinformation Raxone®, 2016).

Nachdem die FDA Idebenon im April 2015 den *Fast-Track*-Status für die Indikation Duchennesche Muskeldystrophie (DMD) zuerkannt hatte, reichte der pU im Juni 2016 einen entsprechenden Antrag auf Zulassungserweiterung bei der EMA ein, der jedoch im September 2017 vom CHMP negativ beurteilt wurde (Apotheke adhoc, 2017). Auch nach erfolgtem Einspruch durch den pU hält die EMA im Januar 2018 an ihrem Negativbescheid fest, da sie die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit als nicht ausreichend erachtet (EMA, 2018). Der pU besitzt für Idebenon in der Indikation DMD in Europa einen Patentschutz bis zum Jahr 2026 (AMB, 2015).

Zulassungsrelevant für die Indikation LHON war die pU-gesponserte, an drei Zentren in Deutschland, England und Kanada durchgeführte, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie RHODOS mit 85 LHON-Patienten (Klopstock et al., 2011). Die Teilnehmer im Alter zwischen 14 und 66 Jahren mit einer beliebigen der drei primären mitochondrialen DNA-Mutationen litten zu Beginn der Untersuchung seit maximal fünf Jahren an Symptomen der Erkrankung. Sie erhielten über sechs Monate dreimal täglich zusammen mit den Mahlzeiten entweder 300 mg Idebenon (n = 55) oder Placebo (n = 30). Der primäre Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe“ (*Visual Acuity*, VA) war definiert als das Ergebnis des Auges mit der deutlichsten Verbesserung der Sehschärfe vom Studienbeginn bis zu Woche 24, wobei die Messung anhand standardisierter Buchstabentafeln (ETDRS-Tafeln) erfolgte und entsprechend in logMAR-Werten ausgedrückt wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die „Veränderung der besten Sehschärfe“, definiert als die Sehschärfe des besten Auges zu Woche 24 im Vergleich zur Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn, und die „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“, definiert als die Veränderung desjenigen Auges, welches zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 24. Bei der Datenanalyse zum Studienende, die wegen Ausschluss von drei Patienten aufgrund fehlerhafter Messwerte auf einer Population von 82 Patienten beruht, wurde hinsichtlich dieser drei Sehschärfenendpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt. Bei allen sekundären Endpunkten sowie bei Subgruppen- und Responderanalysen zeigten sich allerdings – zum Teil auch statistisch signifikante – Vorteile von Idebenon. Art, Schweregrad und Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) (vor allem Diarrhö, Nasopharyngitis, Husten, Rückenschmerzen) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine anschließende Langzeit-Follow-up-Studie des pU (RHODOS-OFU) mit Auswertung von 58 Patienten (39 aus der früheren Idebenon- und 19 aus der Placebogruppe), die 30 Monate nach Beendigung der RHODOS-Studie einmalig einer Kontrolluntersuchung unterzogen wurden, weist darauf hin, dass die bei der sechsmonatigen Behandlungsdauer erreichte Besserung längerfristig erhalten bleibt (Klopstock et al., 2013).

Eine retrospektive Studie, in der 103 Patienten mit LHON und Therapiebeginn innerhalb von einem Jahr nach Einsetzen des Visusverlustes im zweiten Auge, die entweder 270 bis 675 mg täglich Idebenon (n = 44) oder keine Therapie (n = 59) erhielten, ausgewertet wurden, zeigt in einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren eine höhere Erholungsrate bei den mit Idebenon behandelten Patienten (Carelli et al., 2011).

Die Zulassungserweiterung für die Indikation DMD stützt sich auf Daten der multi-zentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie DELOS (Buyse et al., 2015). 64 Patienten mit DMD im Alter zwischen zehn und 18 Jahren ohne Glukokortikoid-Begleittherapie, die auch innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn kein Kortison eingenommen hatten, erhielten über 52 Wochen entweder Idebenon 3 x 300 mg täglich oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung des expiratorischen Peakflows (Peak Expiratory Flow, PEF), sekundäre Endpunkte waren weitere Lungenfunktionswerte sowie klinische Parameter, z.B. Atemwegsinfektionen. Die Studie erreichte den primären Endpunkt und zeigte, dass Idebenon den Verlust der Atmungsfunktion verzögern und das Auftreten bronchopulmonaler Komplikationen verringern kann.

Derzeit führt der pU in der Indikation DMD die Phase-III-Studie SIDEROS durch (Santhera, 2018).

Der G-BA bewertete bei Idebenon als *Orphan*-Arzneimittel lediglich das Ausmaß des **Zusatznutzens** auf der Grundlage der Zulassungsstudie RHODOS und stufte es als **nicht quantifizierbar** ein. Die Studie belegt keinen Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung oder Verzögerung des Sehschärfeverlusts bei LHON, zudem weist sie methodische Mängel bei der *Intention-To-Treat* (ITT)-Analyse, vor allem wegen eines fragwürdigen Ausschlusses von drei Patienten aus der ITT-Population, und bei der Auswahl nicht validierter Responsekriterien mit fraglicher klinischer Relevanz auf (G-BA, 2016). Angesichts ihres kurzen Verlaufszeitraums erlaubt die Studie keine Schlussfolgerungen über die Sicherheit und Wirksamkeit einer kontinuierlichen Behandlung mit Idebenon über sechs Monate hinaus. Der G-BA befristete seinen Beschluss im Zusammenhang mit der EMA-Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ auf zwei Jahre, um die vom pU nachzureichenden klinischen Daten in eine erneute Bewertung des Zusatznutzens miteinbeziehen zu können. Im Januar 2018 wurde diese Frist bis zum 1. September 2020 verlängert, da der pU aufgrund verzögerter Teilnahmerekrutierung in die von der EMA beauftragten Studien noch keine finalen Auswertungen vorlegen konnte und außerdem Daten aus einer geplanten Studie zur Langzeitwirksamkeit in Aussicht stellte (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster Wirkstoff zur Behandlung der LHON	 keine ausreichenden Belege für die Wirksamkeit bei der Behandlung des Sehschärfenverlustes	 kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel und keine zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Idebenon	3x tgl. 300 mg	365	55.279,74 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 19.04.2018

Idebenon ist bereits seit 1992 im europäischen Ausland und den USA bzw. über den Internetversand verschreibungsfrei als Nahrungsergänzungsmittel in Pulver- oder Kapselform zu einem Bruchteil der Kosten von Raxone® (Jahrestherapiekosten 55.279,74 €) erhältlich (Schrage, 2016). Auch an LHON oder DMD Erkrankte versorgen sich seit langem z.B. aus Fitnessstudios mit dieser Substanz.

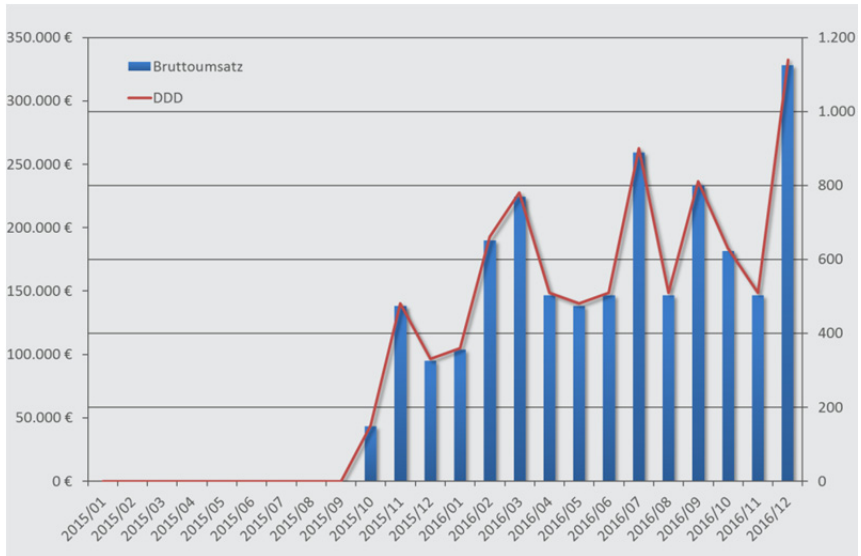
Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung im Oktober 2015 wurden im Januar 2016 die ersten Packungen Raxone® für Versicherte der TK verordnet. Ab Februar 2016 waren es pro Monat mindestens 16 Packungen bzw. 480 DDDs und durchschnittlich etwa 22 Packungen bzw. 660 DDDs mit einem Maximum von 38 Packungen bzw. 1.140 DDDs im letzten Monat des Betrachtungszeitraumes. Der monatliche Bruttoumsatz lag entsprechend ab Februar 2016 bei durchschnittlich 190.000 € mit einem Maximum von 330.000 € im Dezember 2016.

Zum 15.01.2017 wurde der Apothekenverkaufspreis von 180 Tbl. Raxone® von bis dato 8.637 € nahezu halbiert auf 4.544 € (Lauer-Fischer, 2018). Aber auch dieser gesenkte Preis erscheint noch immer extrem hoch und nicht nachvollziehbar, da

der als *Orphan*-Arzneimittel eingestufte Wirkstoff seit etwa 25 Jahren vielfach günstiger als Nahrungsergänzungsmittel verkauft wird.

Abbildung 4.31: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Idebenon nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Das kurzkettige Benzochinon Idebenon ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden Coenzyms Q10 (Ubichinon) mit einer höheren Hydrophilie und Membranpermeabilität, welches unter anderem an der mitochondrialen Elektronentransportkette wirkt. Das Antioxidans kann vermutlich Elektronen direkt auf den mitochondrialen Atmungsketten-Komplex III übertragen, wobei der bei Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie defekte Komplex I umgangen und eine Gewinnung von zellulärer Energie in Form von ATP wieder möglich wird (EMA, 2015). Dadurch können lebensfähige, aber inaktive retinale Ganglienzellen reaktiviert und die Sehkraft der Betroffenen verbessert werden. Der Erfolg der Therapie hängt dabei wesentlich davon ab, wie viel Zeit seit Einsetzen der Symptome verstrichen ist und wie viele der retinalen Ganglienzellen bereits betroffen sind. Dieser Parameter lässt sich über die Messung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) quantifizieren (Bartsch & Müller-York, 2016).

Zulassung und Präparat

Idebenon wurde am 8. September 2015 von der EMA zugelassen für die Behandlung von Sechstörungen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) und kam am 1. Oktober 2015 auf den deutschen Markt (Lauer-Fischer, 2018). Da es nur wenige Patienten mit LHON gibt, wurde der Wirkstoff 2007 als *Orphan*-Arzneimittel ausgewiesen. Weil es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Idebenon zu erlangen, wurde Raxone® unter außergewöhnlichen Umständen (*exceptional circumstances*) und mit der Auflage zugelassen, dass der pU weitere umfassende klinische Daten vorlegt und in einem Register alle mit Idebenon behandelten LHON-Patienten dokumentiert und auswertet (EMA, 2015).

Die empfohlene Dosis beträgt dreimal täglich zwei Filmtabletten à 150 mg, die mit Nahrung einzunehmen sind, da das die Bioverfügbarkeit von Idebenon um etwa das Fünf- bis Siebenfache erhöht (Fachinformation Raxone®, 2016).

Nachdem die FDA Idebenon im April 2015 den *Fast-Track*-Status für die Indikation Duchennesche Muskeldystrophie (DMD) zuerkannt hat, reichte der pU im Juni 2016 einen entsprechenden Antrag auf Zulassungserweiterung bei der EMA ein, der jedoch im September 2017 vom CHMP negativ beurteilt wurde (APOTHEKE ADHOC, 2017). Auch nach erfolgtem Einspruch durch den pU hält die EMA im Januar 2018 an ihrem Negativbescheid fest, da sie die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit als nicht ausreichend erachtet (EMA, 2018). Der pU besitzt für Idebenon in der Indikation DMD in Europa einen Patentschutz bis zum Jahr 2026 (AMB, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON), erstmals 1871 von dem Göttinger Ophthalmologen Theodor Leber an 15 Patienten aus vier Familien beschrieben, ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung des Sehnervs, die durch einen fortschreitenden Sehverlust schon in jungen Jahren gekennzeichnet ist (Meyerson et al., 2015). Sie zählt zu den mitochondrialen Erkrankungen, die nahezu ausschließlich mütterlich weitervererbt werden und bei denen Mutationen der zirkulären mitochondrialen DNA-Störungen im Bereich mitochondrial lokalisierter Stoffwechselwege, vor allem in den Enzymkomplexen I bis V der Atmungskette, verursachen (AWMF, 2012). Über 90 % aller LHON-Erkrankungen sind auf drei Punktmutationen in Strukturgenen, die für Proteine im Komplex I der Atmungskette kodieren, zurückzuführen. Infolge der Defekte im Komplex I werden anstelle des Energielieferanten ATP vermehrt freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies

gebildet, die neurotoxisch wirken können. Die nur teilweise myelinisierten retinalen Ganglienzellen mit ihrem hohen Energiebedarf reagieren offenbar besonders empfindlich auf diese Unterbrechung der ATP-Zufuhr und die gleichzeitige Konfrontation mit freien Radikalen und gehen daran zugrunde. Die charakteristische Symptomatik bei der LHON besteht aus einer schmerzlosen, meist akut einsetzenden und vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld betreffenden Visusminderung. Oft tritt bereits in der Frühphase auch eine Farbsinnstörung vor allem im Rot-Grün-Bereich auf. Die Augen sind entweder gleichzeitig betroffen oder das zweite Auge erkrankt Wochen bis Monate nach dem ersten. In der Mehrzahl der Fälle resultiert eine permanente und progrediente Einschränkung des Gesichtsfeldes, die zum dauerhaften Verlust des Sehvermögens führt, so dass die Betroffenen rechtlich als blind gelten. Höchst selten kommt es aber zu einer vollständigen Erblindung, ebenso können im weiteren Krankheitsverlauf auch wieder spontane partielle Besserungen des Sehvermögens auftreten. Eine Minderheit erleidet Verläufe mit weiteren neurologischen Symptomen wie Haltungstremor, Ataxie, Dystonie und peripherer Neuropathie. Die Manifestation der Erkrankung liegt typischerweise im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt, Männer sind vier- bis fünfmal häufiger betroffen als Frauen. Starkes Rauchen konnte als Manifestationsfaktor identifiziert werden, weitere Umwelteinflüsse und genetische oder epigenetische sowie hormonelle Faktoren werden vermutet. Nach Schätzungen liegt die Prävalenz weltweit bei 4,3 pro 100.000 Einwohner (Orphanet, 2011).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zulassungsrelevant für die Indikation LHON war die pU-gesponserte, an drei Zentren in Deutschland, England und Kanada durchgeführte, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie RHODOS mit 85 LHON-Patienten (Klopstock et al., 2011). Die Teilnehmer im Alter zwischen 14 und 66 Jahren mit einer beliebigen der drei primären mitochondrialen DNA-Mutationen litten zu Beginn der Untersuchung seit maximal fünf Jahren an Symptomen der Erkrankung. Sie erhielten über sechs Monate dreimal täglich zusammen mit den Mahlzeiten entweder 300 mg Idebenon ($n = 55$) oder Placebo ($n = 30$). Der primäre Endpunkt „beste Verbesserung der Sehschärfe“ (*Visual Acuity*, VA) war definiert als das Ergebnis des Auges mit der deutlichsten Verbesserung der Sehschärfe vom Studienbeginn bis zu Woche 24, wobei die Messung anhand standardisierter Buchstabentafeln (ETDRS-Tafeln) erfolgte und entsprechend in logMAR-Werten ausgedrückt wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die „Veränderung der besten Sehschärfe“, definiert als die Sehschärfe des besten Auges zu Woche 24 im Vergleich zur Sehschärfe des besten Auges zu Studienbeginn, und die „Veränderung der Sehschärfe des besten Auges“, definiert als die Veränderung desjenigen Auges, welches zu Studienbeginn die beste Sehschärfe aufwies, gemessen in Woche 24.

Bei der Datenanalyse zum Studienende, die wegen Ausschluss von drei Patienten aufgrund fehlerhafter Messwerte auf einer Population von 82 Patienten beruht, wurde hinsichtlich dieser drei Sehschärfenendpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt. Bei allen sekundären Endpunkten sowie bei Subgruppen- und Responderanalysen zeigten sich allerdings - zum Teil auch statistisch signifikante - Vorteile von Idebenon. Art, Schweregrad und Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) (vor allem Diarrhoe, Nasopharyngitis, Husten, Rückenschmerzen) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine anschließende Langzeit-Follow-up-Studie des pU (RHODOS-OFU) mit Auswertung von 58 Patienten (39 aus der früheren Idebenon- und 19 aus der Placebogruppe), die 30 Monate nach Beendigung der RHODOS-Studie einmalig einer Kontrolluntersuchung unterzogen wurden, weist darauf hin, dass die bei der sechsmonatigen Behandlungsdauer erreichte Besserung längerfristig erhalten bleibt (Klopstock et al., 2013).

Eine retrospektive Studie, in der 103 Patienten mit LHON und Therapiebeginn innerhalb von einem Jahr nach Einsetzen des Visusverlustes im zweiten Auge, die entweder 270 bis 675 mg täglich Idebenon (n = 44) oder keine Therapie (n = 59) erhielten, ausgewertet wurden, zeigt in einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren eine höhere Erholungsrate bei den mit Idebenon behandelten Patienten (Carelli et al., 2011).

Die Zulassungserweiterung für die Indikation DMD stützt sich auf Daten der multi-zentrischen, doppelblinden, 1:1 randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie DELOS (Buyse et al., 2015). 64 Patienten mit DMD im Alter zwischen zehn und 18 Jahren ohne Glukokortikoid-Begleittherapie, die auch innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn kein Kortison eingenommen hatten, erhielten über 52 Wochen entweder Idebenon 3 x 300 mg täglich oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung des expiratorischen Peakflows (Peak Expiratory Flow, PEF), sekundäre Endpunkte waren weitere Lungenfunktionswerte sowie klinische Parameter, z. B. Atemwegsinfektionen. Die Studie erreichte den primären Endpunkt und zeigte, dass Idebenon den Verlust der Atmungsfunktion verzögern und das Auftreten bronchopulmonaler Komplikationen verringern kann.

Derzeit führt der pU in der Indikation DMD die Phase-III-Studie SIDEROS durch (Santhera, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Die grundsätzliche Therapie der LHON beinhaltet unterstützende Maßnahmen wie die Bereitstellung von Sehhilfen, eine Rehabilitation für Sehbehinderte oder ein Coaching der Patienten, um Risikofaktoren wie Rauchen, exzessiven Alkoholkon-

sum und gegebenenfalls mitochondrientoxische Medikamente (z.B. Barbiturate, bestimmte Antibiotika wie Tetracykline und Linezolid, antiretrovirale Wirkstoffe, Valproat, Metformin) zu identifizieren und zu minimieren (Meyerson et al., 2015). Für die Zufuhr sogenannter mitochondrialer Cocktails als Nahrungsergänzung mit Vitaminen (B1, B2, B3, B12, C, E, K, Folsäure) und anderen Substanzen wie Alpha-Liponsäure, Kreatin, L-Carnitin, L-Arginin, Cystein, Succinat und Dichloroacetat gibt es keine Nutzenbelege (Peragallo et al., 2015). Während die orale Therapie mit dem lipophilen Ubiquinon-Analogon Coenzym Q10 mit dem Ziel, den dysfunktionalen Komplex I der Atmungskette zu umgehen, ebenfalls keinen nachweisbaren Erfolg zeigt, scheint das weniger hydrophobe Idebenon aufgrund seiner vorteilhaften Pharmakokinetik hierzu besser geeignet. In der sich in Überarbeitung befindlichen AWMF-S1-Leitlinie „Mitochondriale Erkrankungen“ von September 2012 findet Idebenon als spezielle therapeutische Maßnahme mit positivem Einfluss auf die Erkrankung LHON Erwähnung (AWMF, 2012). Andere therapeutische Ansätze wie die pharmakologische Aktivierung der Mitochondrienbiosynthese (z.B. mit Fibraten, Rosiglitazon, Metformin), Gentherapie oder Stammzelltherapie werden bislang nur im Tiermodell bzw. in In-vitro-Zellstudien erforscht.

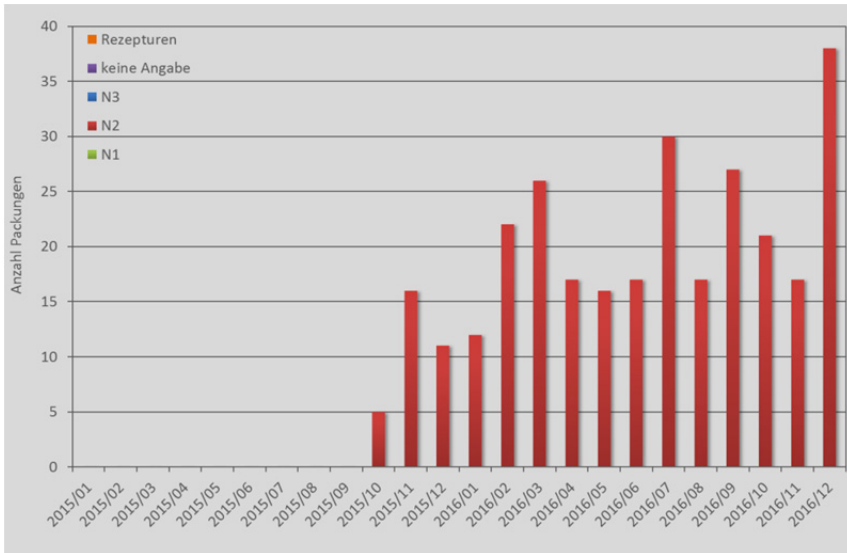
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Da der medizinische Zusatznutzen von Idebenon als *Orphan*-Arzneimittel durch die Zulassung als belegt gilt, bewertete der G-BA lediglich das Ausmaß des **Zusatznutzens** auf der Grundlage der Zulassungsstudie RHODOS und stufte es als **nicht quantifizierbar** ein. Die Studie belegt keinen Vorteil von Idebenon gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung oder Verzögerung des Sehschärfeverlusts bei LHON, zudem weist sie methodische Mängel bei der ITT-Analyse, vor allem wegen eines fragwürdigen Ausschlusses von drei Patienten aus der ITT-Population, und bei der Auswahl nicht validierter Responsekriterien mit fraglicher klinischer Relevanz auf (G-BA, 2016). Angesichts ihres kurzen Verlaufszeitraums erlaubt die Studie keine Schlussfolgerungen über die Sicherheit und Wirksamkeit einer kontinuierlichen Behandlung mit Idebenon über sechs Monate hinaus. Der G-BA befristete seinen Beschluss im Zusammenhang mit der EMA-Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ auf zwei Jahre, um die vom pU nachzureichenden klinischen Daten in eine erneute sicherere Bewertung des Zusatznutzens miteinbeziehen zu können. Im Januar 2018 wurde diese Frist bis zum 1. September 2020 verlängert, da der pU aufgrund verzögerter Teilnahmerekrutierung in die von der EMA beauftragten Studien noch keine finalen Auswertungen vorlegen konnte und außerdem Daten aus einer geplanten Studie zur Langzeitwirksamkeit in Aussicht stellte (G-BA, 2018).

Weitere Versorgungsanalysen

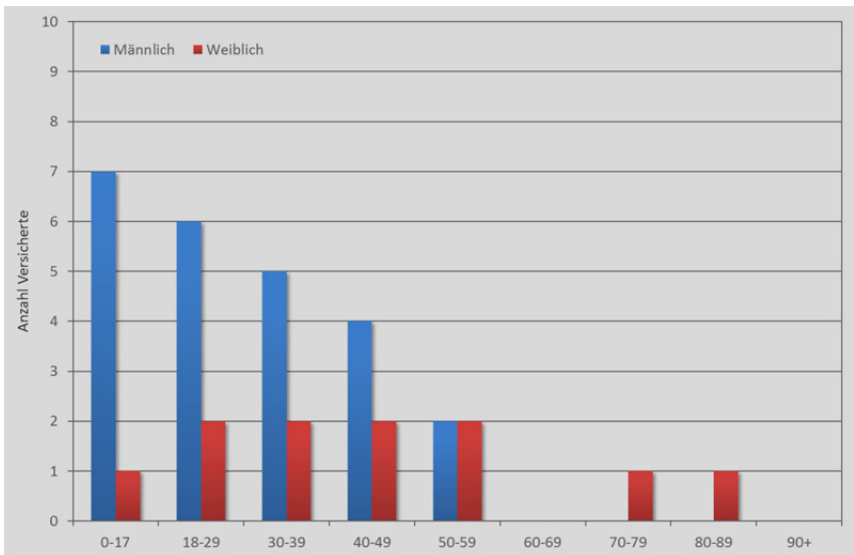
Unmittelbar nach Markteinführung wurden bereits im Oktober 2015 die ersten Packungen Raxone® 150 mg à 180 Tabletten, die eine einmonatige dosisgerechte Behandlung erlauben, für Versicherte der TK verordnet. Ab Februar 2016 waren es pro Monat mindestens 16 Packungen und durchschnittlich etwa 22 Packungen mit einem Maximum von 38 Packungen im letzten Monat des Betrachtungszeitraumes.

Abbildung 4.32: Anzahl verordneter Packungen Idebenon je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Im Jahr 2016 wurde Idebenon insgesamt 35 Versicherten der TK verordnet. Wenn man von den beiden weiblichen Versicherten höheren Lebensalters absieht, entsprechen die Verordnungen für überwiegend männliche Jugendliche und jüngere Erwachsene dem Indikationsgebiet.

Abbildung 4.33: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Idebenon nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Idebenon bei Muskeldystrophie Duchenne. Der Arzneimittelbrief. 49(77).

Apotheke adhoc (2017). EMA brems Raxone aus. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/ema-bremst-raxone-aus-santhera-indikationserweiterung-duchenne-muskeldystrophie/>, letzter Zugriff: 16.05.2018.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen (2012). Leitlinien-Detailansicht. Mitochondriale Erkrankungen. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-049.html>, letzter Zugriff: 16.05.2018.

Bartsch V, Müller-York A (2016). Idebenon – die erste zugelassene und effektive Behandlungsmöglichkeit der Leberschen Hereditären Optikus-Neuropathie (LHON). Journal of Medical Drug Reviews. (6): 35-49.

Buyse GM, Voit T, Schara U et al. (2015). Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 385(9979): 1748-1757.

- Carelli V, La Morgia C, Valentino ML et al. (2011). Idebenone Treatment In Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Brain. 134(9): e188-e188.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Find medicine - Raxone. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human_med_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018). Refusal of a change to the marketing authorisation for Raxone (idebenone). https://www.ema.europa.eu/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-raxone-idebenone_en.pdf, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Fachinformation Raxone® (2016). Fachinformation Raxone® 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2016. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020829>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Idebenon – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3193/>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idebenon. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/192/>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K et al. (2011). A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 134(9): 2677-2686.
- Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P et al. (2013). Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 136(2): e230-e230.
- Lauer-Fischer (2018). WebApo. Idebenon. Raxone®.
- Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C (2015). Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.). 9: 1165–1176.
- Orphanet (2011). Zusammenfassung hereditäre Leber-Optikusneuropathie. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=167, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Peragallo JH, Newman NJ (2015). Is there treatment for Leber hereditary optic neuropathy? Current Opinion in Ophthalmology. (6): 450–457.
- Prescrire Int. (2017). Idebenone (Raxone®) and Leber hereditary optic neuropathy. Prescrire Int. 26(179): 41.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe: Idebenon|Raxone®|67|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60602>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Santhera Pharmaceuticals Holding Ltd (2018). Santhera erhält nach Einspruch negativen CHMP-Entscheid für die Zulassung von Raxone® bei Duchenne-Muskeldystrophie. <https://globenewswire.com/news-release/2018/01/26/1312856/0/de/Santhera-erhaelt-nach-Einspruch-negativen-CHMP-Entscheid-fuer-die-Zulassung-von-Raxone-bei-Duchenne-Muskeldystrophie.html>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Schrage N (2016). Arzneimittelpreise: Mit welchem Recht? Dtsch Arztebl. 113(7): A-290.

4.14 Isavuconazol

Handelsname: Cresemba®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Invasive Aspergillose und Mukormykose	Basilea Pharmaceutica
ATC-Code: J02AC05	Markteinführung: November 2015
Darreichungsform:	
Hartkapseln/Infusionslösung	DDD: 0,2 g O, ▼

Bewertung

Isavuconazol (Handelsname Cresemba®) ist ein Triazol-Antimykotikum, das in die Synthese von Ergosterol eingreift und so die Struktur und Funktion der Zellwände von Pilzen beeinträchtigt (Fachinformation Cresemba® Hartkapseln, 2017; Fachinformation Cresemba® Infusion, 2017). Isavuconazol wurde im Oktober 2015 von der Europäischen Kommission als *Orphan*-Arzneimittel in zwei Indikationen zugelassen: für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie mit Mukormykose, wenn eine Therapie mit Amphotericin B nicht angemessen ist (EMA, 2015).

Der Wirkstoff steht in zwei Darreichungsformen zur Verfügung: als Hartkapseln für die perorale Gabe sowie als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Letzteres muss vor der Anwendung rekonstituiert und mit Injektionslösung verdünnt werden. Die Aufsättigungsdosis zu Beginn der Therapie beträgt bei beiden Darreichungsformen 200 mg alle acht Stunden, die Erhaltungsdosis liegt bei 200 mg einmal täglich. Ein Wechsel der Darreichungsformen ist möglich (Fachinformation Cresemba® Hartkapseln, 2017; Fachinformation Cresemba® Infusion, 2017).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen Studien, die Nutzen und Risiken von Isavuconazol in den beiden Indikationen untersuchten.

Die SECURE-Studie ist eine randomisierte doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie, die 527 erwachsene Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose einschloss und die Wirksamkeit von Isavuconazol mit der von Voriconazol vergleicht. Bei etwa zwei Drittel der Patienten lag eine Neutropenie vor. Im primären Endpunkt, der Gesamtsterblichkeit bis Tag 42, wurde die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol nachgewiesen. Auf Anforderung der EMA wurde zusätzlich das Gesamtansprechen auf die Behandlung am Studienende (Tag 84) als kombinierter Endpunkt aus klinischem, mykologischem und radiologischem Ansprechen für die Analyse der Wirksamkeit herangezogen. Die Bewertung erfolgte jeweils durch verblindete Experten. Die Analyse wurde dabei auf die ins-

gesamt 272 Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose beschränkt. Ein Erfolg der Behandlung war bei 35 % der Patienten mit Isavuconazol-Behandlung und bei 36 % mit Voriconazol-Behandlung zu verzeichnen (EMA, 2015; Maertens et al., 2016).

Die offene, einarmige VITAL-Studie schloss insgesamt 146 erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose und eingeschränkter Nierenfunktion oder mit seltenen invasiven Pilzkrankungen ein. 37 Patienten litten unter einer Mukormykose und wurden mit Isavuconazol behandelt, davon 21 Patienten als Ersttherapie. Primärer Endpunkt war das Gesamtansprechen an Tag 42, den vollständig kein Teilnehmer, teilweise vier Teilnehmer erreichten. Am Ende der Therapie, im Median nach 84 Tagen, war bei rund 31 % der Teilnehmer vollständiges oder teilweises Ansprechen zu verzeichnen. Nach 42 Tagen waren 38 % der Teilnehmer verstorben, nach 84 Tagen 43 % (Marty et al., 2016).

Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Untersuchung durch die kleine Fallzahl und das unkontrollierte Studiendesign. Der pU führte zum Vergleich die Ergebnisse von externen Kontrollen an, die mit Amphotericin B behandelt wurden. Sowohl die Mortalitätsraten als auch das Gesamtansprechen lagen danach mit Isavuconazol in der gleichen Größenordnung wie mit Amphotericin B. Im Laufe des Bewertungsprozesses änderte der pU die ursprünglich angestrebte breitere Indikation auf „Patienten mit Mukormykose, die unzureichend auf Amphotericin B ansprechen“ (EMA, 2015).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der beiden Studien erhoben.

Häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse in den Zulassungsstudien waren Veränderungen der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Atembeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall, Reaktionen an der Infusionsstelle, Kopfschmerzen, niedrige Kaliumspiegel im Blut und Hautausschlag. Im direkten Vergleich mit Voriconazol schien die Behandlung mit Isavuconazol in der SECURE-Studie zu weniger Nebenwirkungen zu führen, allerdings sind die Ergebnisse wegen der begrenzten Datengrundlage mit Vorsicht zu interpretieren (EMA, 2015).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan*-Arzneimittel) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Isavuconazol getrennt für die beiden Indikationen invasive Aspergillose und Mukormykose. In beiden Fällen wurde der Zusatznutzen jedoch als nicht quantifizierbar eingestuft. In der Indikation invasive Aspergillose ist lediglich Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol im Hinblick auf

die Wirksamkeit belegt, und es lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten keine sichere Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil treffen. Für die Indikation Mukormykose liegen insgesamt nur Daten für sehr wenige Patienten aus einer Studie mit hohem Verzerrungspotential vor, so dass auch hier keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere Therapieoption in beiden Indikationen	Zusatznutzen nicht quantifizierbar	keine Kostenbewertung da <i>Orphan</i>-Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

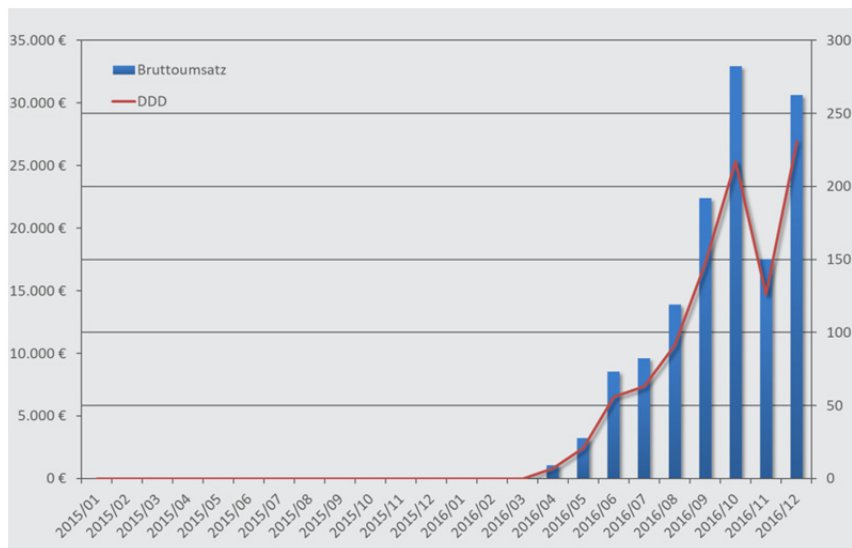
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel Isavuconazol	Tag 1 und 2: 3x tgl. 200 mg Ab Tag 3: 1x tgl. 200 mg	365	48.378,66 €*

* Berechnung anhand DDD 200mg für 365 Tage
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Im Betrachtungszeitraum wurde Isavuconazol nach Markteinführung im November 2015 erst ab April 2016 an TK-Versicherte verordnet. Dabei stieg das Verordnungsvolumen sowie der Bruttoumsatz bis September 2016 kontinuierlich an und sinkt im November 2016, um anschließend im Dezember 2016 wieder auf einen ähnlichen Wert anzusteigen. Der Bruttoumsatz erreicht im September 2016 das Maximum von etwa 33.000 €. Im Dezember 2016 erzielt das Verordnungsvolumen das Maximum mit mehr als 230 DDD.

Abbildung 4.34: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Isavuconazol nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Isavuconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. In den Fertigarzneimitteln liegt es als Isavuconazonium-Sulfat vor, woraus sich nach der Applikation über Hydrolyse durch Plasmaesterasen der aktive Wirkstoff bildet.

Isavuconazol wirkt fungizid, in dem es in die Synthese von Ergosterol eingreift, einen wesentlichen Bestandteil der Zellwand von Pilzen. Konkret hemmt der Wirkstoff das Enzym Lanosterol-14-alpha-Demethylase, das an der Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol beteiligt ist. Dadurch steht weniger Ergosterol zur Verfügung, so dass die Struktur und die Funktion der Zellwand beeinträchtigt werden (Fachinformation Cresemba® Hartkapseln, 2017; Fachinformation Cresemba® Infusion, 2017).

Zulassung und Präparat

Isavuconazol ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose sowie mit Mukormykose, wenn eine Therapie mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen bisher keine Daten vor. Gleiches gilt auch für die Therapie in der Schwangerschaft.

Isavuconazol und seine Metabolite gehen nach den Daten aus Tierversuchen in die Muttermilch über.

Der Wirkstoff steht sowohl in Form von Kapseln als auch als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die Kapseln enthalten jeweils 100 mg Wirkstoff. Eine Durchstechflasche enthält Pulver für die Herstellung eines Konzentrats zur Infusion, das durch Zugabe von 5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wird. Die Applikation erfolgt mit mindestens 250 ml Injektionslösung (Natriumchlorid 0,9 % oder Dextrose 5 %). Dadurch werden insgesamt 200 mg Isavuconazol infundiert. Die fertige Infusionslösung ist sechs Stunden bei Raumtemperatur haltbar. Alternativ sollte die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt und spätestens 24 Stunden nach Rekonstitution verabreicht werden. Da Isavuconazol eine hohe orale Bioverfügbarkeit besitzt, ist je nach klinischen Erfordernissen eine Umstellung von peroraler auf intravenöse Gabe oder umgekehrt möglich.

In den ersten 48 Stunden der Behandlung wird mit allen Darreichungsformen eine Aufsättigungsdosis von 200 mg Isavuconazol alle acht Stunden empfohlen. Die Erhaltungsdosis beträgt 200 mg einmal täglich, beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. Die Therapiedauer bestimmt sich nach dem klinischen Ansprechen. Bei einer Behandlung über mehr als sechs Monate ist eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken notwendig (Fachinformation Cresemba Hartkapseln, 2017; Fachinformation Cresemba Infusion, 2017).

Isavuconazol wurde von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Isavuconazol zusätzlicher Überwachung (EMA, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die invasive Aspergillose und die Mukormykose sind seltene, gefährliche und oft lebensbedrohliche Pilzkrankungen, die vor allem bei immunsupprimierten Patienten auftreten. Besonders gefährdet sind Patienten mit andauernder Neutropenie nach einer Chemotherapie, nach einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation, mit fortgeschrittener HIV-Infektion, unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva nach einer Organtransplantation oder während einer hochdosierten Therapie mit Glucocorticoiden (EMA, 2015).

Der häufigste Erreger einer Aspergillose sind *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus niger*. Die Pilzsporen gelangen über die Atemwege in den Körper und können dort – abhängig vom Immunstatus des Patienten – zu verschiedenen Krankheitsbildern führen. Dazu gehören die allergische bronchopulmonale Aspergillose, die nicht-invasive Besiedlung von vorbestehenden Höhlen und Kavernen (Aspergillom) so-

wie begrenzt invasive subakute oder chronische Erkrankungen (chronisch-nekrotisierende Lungen-Aspergillose). Der gefährlichste Verlauf ist die invasive Aspergillose: Die Pilzinfektion, die primär in der Lunge oder den Nasennebenhöhlen besteht, kann nicht nur lokale Organschäden verursachen, sondern sich über die Blutbahn möglicherweise auch auf andere Organe ausbreiten (disseminierte Formen). Die Letalität liegt bei etwa 30 bis 40 % der antifungal behandelten Patienten und bei etwa 95 % der unbehandelten Patienten (EMA, 2015).

Eine Mukormykose (Synonym: Zygomykose) wird durch verschiedene Pilze in der Ordnung der Mucorales hervorgerufen. Am häufigsten sind Vertreter der Spezies *Rhizopus* beteiligt. Hauptsächlich erfolgt die Infektion über eine Inhalation der Akrosporen, allerdings sind auch andere Übertragungswege bekannt. Besonders gefährdet sind Tumorkranken mit Neutropenie, die Antibiotika erhalten, sowie immunsupprimierte Patienten, solche mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen und opportunistischen Viruserkrankungen oder mit Graft-versus-Host-Reaktion. Auch Patienten mit unkontrolliertem Diabetes, besonders bei Ketoazidose, sind infektionsgefährdet. Am häufigsten manifestiert sich die Mukormykose als Infektion der Nasennebenhöhlen, die sich auf das Gehirn ausweiten kann. Daneben kann die Pilzinfektion auch die Lunge, die Haut oder den Magen-Darm-Trakt betreffen und zum Untergang von Gewebe führen (EMA, 2015).

Die Erkrankung ist oft schwierig zu diagnostizieren und breitet sich in der Regel rasch aus. Selbst mit antifungal Therapie liegt die Letalität zwischen 40 und 70 % (Binder, Maurer, & Lass-Flörl, 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen Studien, die Nutzen und Risiken von Isavuconazol in den beiden Indikationen untersuchten.

Die SECURE-Studie war auf Nicht-Unterlegenheit angelegt. 527 erwachsene Patienten mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Aspergillose wurden randomisiert einer von beiden Behandlungsgruppen zugeteilt (stratifiziert nach geografischer Region, Status im Hinblick auf allogene Stammzelltransplantation und maligne Erkrankung): Die erste Gruppe erhielt an den ersten beiden Behandlungstagen als Initialdosis alle acht Stunden 200 mg Isavuconazol intravenös, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 200 mg pro Tag intravenös oder peroral. Die Patienten in der zweiten Gruppe erhielten Voriconazol mit einer Initialdosis am ersten Behandlungstag von 6 mg/kg Körpergewicht alle zwölf Stunden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 4 mg/kg Körpergewicht intravenös oder 200 mg peroral alle zwölf Stunden. Die Behandlung wurde insgesamt über maximal 84 Tage durchgeführt. Als primärer Endpunkt war die Sterblichkeit bis Tag 42 in der *inten-*

tion-to-treat-Population vorgesehen. In der *per-protocol*-Analyse, die bei Nicht-Unterlegenheitsstudien in der Regel die konservativere Auswertemethode darstellt, verstarben 15 % der Patienten in der Isavuconazol-Gruppe und 20 % in der Voriconazol-Gruppe. Der Effektschätzer für den Unterschied zwischen den Therapien (adjustiert für die vorab definierten Strata) lag bei -2,6 % (95 % KI -10,3 bis 5,1). In der *intention-to-treat*-Analyse, die die 516 Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, betrug die Mortalität in der Isavuconazol-Gruppe 19 % und in der Voriconazol-Gruppe 20 %. Daraus errechnet sich ein adjustierter Effektschätzer für den Unterschied zwischen den Therapien von 1,0 % (95 % KI -7,8 bis 5,7). Da sich in beiden Fällen das obere Ende des Konfidenzintervalls unterhalb der präspezifizierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 10 % befindet, wurde damit im Hinblick auf die Wirksamkeit die Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol nachgewiesen (Maertens et al., 2016).

Der europäische Beurteilungsbericht bemängelt, dass der Endpunkt Gesamtmortalität bei Teilnehmern mit invasiven Pilzkrankungen problematisch ist, da die Patienten auch unabhängig von der Pilzinfektion schwer krank sind und sich so die durch die Infektion bedingten Todesfälle nur schlecht verifizieren lassen. Deshalb wurde zusätzlich als wichtigster sekundärer Endpunkt das Gesamtansprechen auf die Behandlung am Studienende (Tag 84) als kombinierter Endpunkt aus klinischem, mykologischem und radiologischem Ansprechen für die Analyse der Wirksamkeit herangezogen. Die Bewertung erfolgte jeweils durch verblindete Experten. Die Analyse wurde dabei auf die insgesamt 272 Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose beschränkt. Ein Erfolg der Behandlung war bei 35 % der Patienten mit Isavuconazol-Behandlung und bei 36 % mit Voriconazol-Behandlung zu verzeichnen (EMA, 2015).

Die offene, einarmige VITAL-Studie schloss insgesamt 146 erwachsene Patienten mit invasiver Aspergillose und eingeschränkter Nierenfunktion oder mit seltenen invasiven Pilzkrankungen ein. 37 Patienten litten unter einer Mukormykose und wurden mit Isavuconazol behandelt, davon 21 Patienten als Ersttherapie. Die Teilnehmer erhielten Isavuconazol entweder intravenös oder peroral an den ersten beiden Tagen in einer Dosierung von 200 mg alle acht Stunden, danach einmal täglich 200 mg. Primärer Endpunkt war das Gesamtansprechen an Tag 42, den vollständig kein Teilnehmer, teilweise vier Teilnehmer erreichten. Am Ende der Therapie, im Median nach 84 Tagen, war bei rund 31 % der Teilnehmer vollständiges oder teilweises Ansprechen zu verzeichnen. Nach 42 Tagen waren 38 % der Teilnehmer verstorben, nach 84 Tagen 43 % (Marty et al., 2016).

Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Untersuchung durch die kleine Fallzahl und das unkontrollierte Studiendesign. Der pU führte zum Vergleich die Ergebnisse von externen Kontrollen an, die mit Amphotericin B behandelt wurden. Sowohl die Mortalitätsraten als auch das Gesamtansprechen lagen danach mit Isavuconazol in der gleichen Größenordnung wie mit Amphotericin B. Im Laufe des Bewertungsprozesses änderte der pU die ursprünglich angestrebte breitere Indikation auf „Patienten mit Mukormykose, die unzureichend auf Amphotericin B ansprechen“ (EMA, 2015).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der beiden Studien erhoben.

Häufige unerwünschte Arzneimittelereignisse in den Zulassungsstudien waren Veränderungen der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Atembeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall, Reaktionen an der Infusionsstelle, Kopfschmerzen, niedrige Kaliumspiegel im Blut und Hautausschlag. Im direkten Vergleich mit Voriconazol schien die Behandlung mit Isavuconazol in der SECURE-Studie zu weniger Nebenwirkungen zu führen, allerdings sind die Ergebnisse wegen der begrenzten Datengrundlage mit Vorsicht zu interpretieren (EMA, 2015).

Leitlinienempfehlungen

In der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zur Behandlung invasiver Pilzkrankungen bei Krebspatienten von 2014 wird für die Behandlung der invasiven Aspergillose als Erstlinientherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad Voriconazol empfohlen, für die Behandlung der Mukormykose liposomales Amphotericin B. Isavuconazol findet noch keine Erwähnung (Mousset et al., 2014).

Die US-amerikanische Leitlinie der *Infectious Diseases Society of America* zur Behandlung der Aspergillose von 2016 nennt ebenfalls Voriconazol als primäre Therapie, Isavuconazol lediglich als Alternative (Patterson et al., 2016).

Die gemeinsame Leitlinie der *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* und der *European Confederation of Medical Mycology* zur Behandlung der Mukormykose von 2013 empfiehlt als Erstlinientherapie liposomales Amphotericin B. Isavuconazol wird noch nicht erwähnt (Cornely et al., 2014). In der Neuauflage der europäischen Leitlinie zur Behandlung der Aspergillose (Ullmann et al., 2018) wird Isavuconazol als Erstlinientherapie in der Behandlung der invasiven pulmonalen Aspergillose als gleichwertig zu Voriconazol empfohlen.

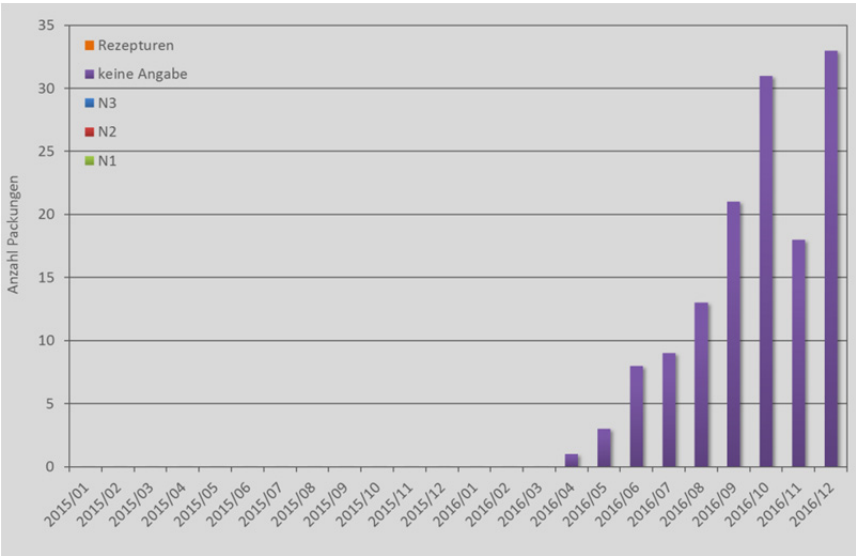
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan-Arzneimittel*) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA bewertete den Zusatznutzen von Isavuconazol getrennt für die beiden Indikationen invasive Aspergillose und Mukormykose. In beiden Fällen wurde der **Zusatznutzen** jedoch als **nicht quantifizierbar** eingestuft. In der Indikation invasive Aspergillose ist lediglich Nicht-Unterlegenheit von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol im Hinblick auf die Wirksamkeit belegt und es lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten keine sichere Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil treffen. Für die Indikation Mukormykose liegen insgesamt nur Daten für sehr wenige Patienten aus einer Studie mit hohem Verzerrungspotential vor, so dass auch hier keine valide Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist (G-BA, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

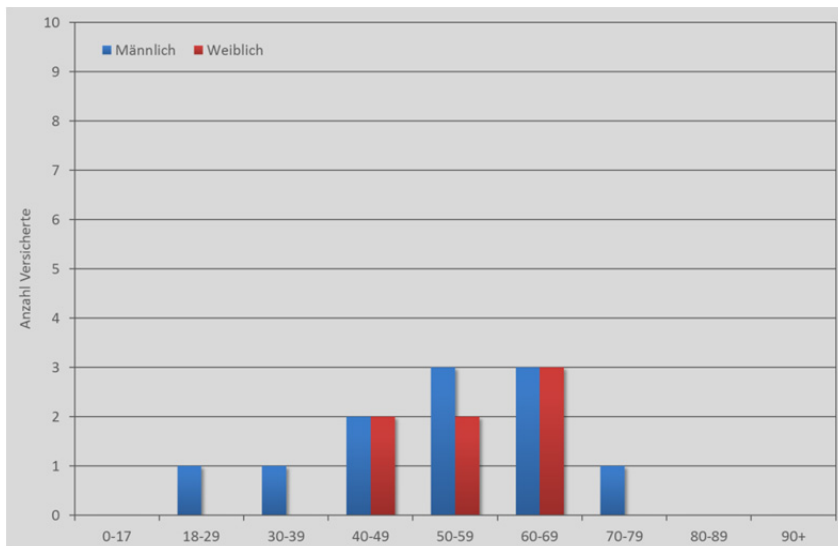
Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 18 TK-Versicherte mit dem Wirkstoff behandelt. Die Gabe erfolgt in Form einer Infusionslösung. Die Verordnungen steigen bis Dezember 2016 auf 33 Durchstechfalschen an. Im November 2016 sinkt die Verordnung kurzfristig auf 18 Durchstechflaschen ab.

Abbildung 4.35: Anzahl verordneter Packungen Isavuconazol je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Die Daten der TK zeigen, dass Isavuconazol mehr männlichen als weiblichen TK-Versicherten verschrieben wurde. Dabei sind die Männer im Alter zwischen 18 und 79. Frauen bekamen erst ab 40 Jahren Isavuconazol verschrieben.

Abbildung 4.36: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Isavuconazol nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C (2014). Mucormycosis--from the pathogens to the disease. Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 20 Suppl 6: 60–6.

Cornely OA, Arian-Akdagli S, Dannaoui E, European Confederation of Medical Mycology et al. (2014). ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 20 Suppl 3: 5–26.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Cresemba. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002734/human_med_001907.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 26.01.2018.

Fachinformation Cresemba® Hartkapseln (2017). Fachinformation Cresemba® 100 mg Hartkapseln. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.

Fachinformation Cresemba® Infusion (2017). Fachinformation Cresemba® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.

- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/200/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). [G15-12] Isavuconazol - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g15-12-isavuconazol-bewertung-gemass-35a-abs-1-satz-10-sgb-v-7134.html>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Maertens JA, Raad II, Marr KA et al. (2016). Isavuconazole vs. voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. The Lancet. 387(10020): 760-769.
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators et al. (2016). Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. The Lancet Infectious Diseases. 16(7): 828-837.
- Mousset S, Buchheidt D, Heinz W et al. (2014). Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Annals of Hematology. 93(1): 13–32.
- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 63(4): e1–e60.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung (2016). Neue Arzneistoffe: Isavuconazol|Cresemba® |21|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61089>, letzter Zugriff: 29.04.2016.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S et al. (2018). Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 24 Suppl 1: e1–e38.

4.15 Ivermectin

Handelsname: Soolantra®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Rosazea	Galderma Laboratorium GmbH
ATC-Code: D11AX22	Markteinführung: Juni 2015
Darreichungsform: Creme	DDD: 10 mg für 1%ige Zubereitung

Bewertung

Ivermectin (Soolantra® 10 mg/g Creme) ist zur äußerlichen Behandlung entzündlicher Läsionen der papulopustulösen Rosazea zugelassen und kann bei Erwachsenen eingesetzt werden. Auf die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte verzichtet werden, da der Wirkstoff im Tierversuch teratogene Eigenschaften aufzeigte (Fachinformation Soolantra®, 2017).

Ivermectin ist ein Vertreter der Avermectine, die bereits seit vielen Jahren in der Tiermedizin zur Behandlung von Wurm- und Ektoparasitenerkrankungen eingesetzt werden. Ivermectin ist der einzige Wirkstoff im Innovationsreport 2018, der nicht als Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung mit einem auf dem Kopf stehenden schwarzen Dreieck durch die EU gekennzeichnet wurde.

Sein Wirkmechanismus bei moderater bis schwerer Rosazea ist noch nicht geklärt. Allerdings geht man davon aus, dass neben antientzündlichen Wirkeffekten auch seine antiparasitären Eigenschaften – und damit die Eradikation von Demodex-Milben in den Haarfollikeln – für die Besserung des Hautbildes von Rosazea-Patienten verantwortlich sind.

Bei der Rosazea werden drei Krankheitsstadien unterschieden. Für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Formen stehen in erster Linie topische Zubereitungen mit Brimonidin sowie Azelainsäure oder Metronidazol zur Verfügung. Erst bei schwerer Krankheitsausprägung, bei der eine Behandlung mit äußerlich anzuwendenden Mitteln nicht ausreicht, um die Hauterscheinungen zu bessern, kommen orale Mittel in Frage. Hier steht derzeit der Einsatz von Tetrazyklinen im Vordergrund.

In klinischen Studien erwies sich Ivermectin bei der mittelschweren bis schweren papulopustulösen Rosazea nach zwölf Behandlungswochen gegenüber einer Behandlung mit einem Scheinmedikament als wirksam (Stein et al., 2014). Im direkten allerdings nur einfach-verblindeten Vergleich nehmen die entzündlichen Hautläsionen unter Ivermectin nach 16 Behandlungswochen etwas deutlicher ab als unter Metronidazol-Creme (83 % vs. 74 %) (ATTRACT, Taieb et al., 2015). Nach den Ergebnissen einer Extensionsstudie treten 36 Wochen nach Abschluss der Behand-

lung erste Rosazea-Hauterscheinungen in der Ivermectingruppe im Median einen Monat später auf als in der Gruppe, die mit Metronidazol behandelt wurde (Taieb et al., 2016b). Die beiden Topika zeigten eine ähnliche Verträglichkeit. Eine Post-hoc-Analyse gibt zudem Hinweise darauf, dass sich bei Patienten mit schwerer Krankheitsausprägung aufgrund der Ivermectin-Behandlung auch die Lebensqualität verbessern kann (Schaller et al., 2016). Da *head-to-head*-Studien nur in begrenztem Umfang zur Verfügung stehen, war eine verlässliche Einschätzung der Wirksamkeit von Ivermectin gegenüber anderen topischen Standardtherapeutika auch durch den G-BA nicht möglich, der **Zusatznutzen ist nicht belegt** (G-BA, 2016). Indirekte Vergleiche deuten zwar auf mögliche Vorteile von Ivermectin gegenüber Metro-nidazol und auch Azelainsäure hin (van Zuuren et al., 2015; Siddiqui et al., 2016), insgesamt wird Ivermectin gegenüber den Standardtherapeutika aber noch kein sicherer Vorteil attestiert.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
weitere topische Therapieoption	wegen fehlender Unterlagen seitens des Herstellers konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden	Jahrestherapiekosten sind zu zVT Metronidazol annähernd gleich

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

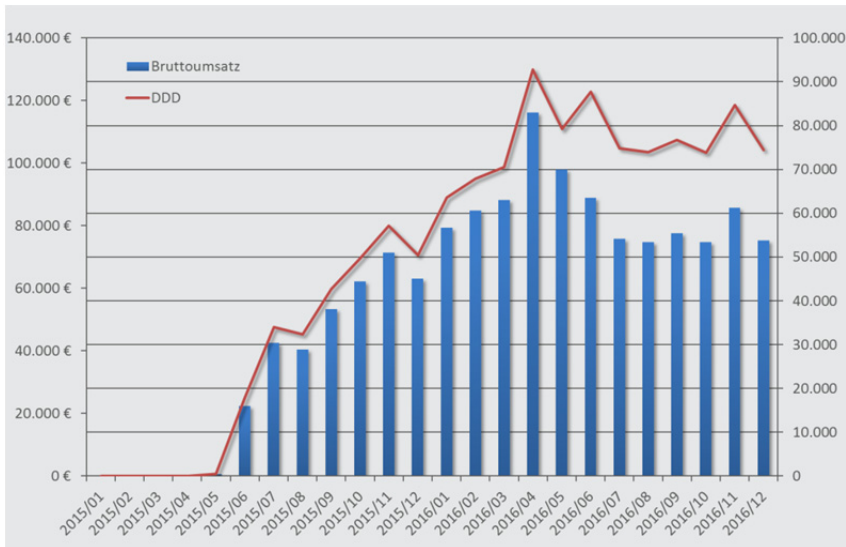
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ivermectin (topisch)	1x tgl. 0,5 – 1 g	90 – 240	60,74 – 242,96 €
zVT			
Metronidazol (topisch)	2x tgl.	28 – 240	39,02 – 236,00 €
Azelainsäure (topisch)	2x tgl.	60 – 365	51,92 – 207,68 €
Doxzyzyklin (oral)	1x tgl. 40 mg	42 – 224	50,99 – 203,96 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach der Ausbietung von Soolantra® im Juni 2015 steigt die verordnete Menge an Tagesdosen über einen Zeitraum von einem Dreivierteljahr kontinuierlich an. Nach einem kurzzeitigen Verordnungsgipfel mit über 90.000 DDD in einem einzelnen Monat scheint sich die monatliche Verordnungsmenge nun auf einem etwas niedrigeren Niveau (ca. 80.000 DDD) einzupendeln. Die Umsatzentwicklung verlief parallel mit einem monatlichen Spitzenwert von 116.089 € Anfang 2016 und einem mittleren Monatsumsatz von 77.313 € in der zweiten Jahreshälfte.

Abbildung 4.37: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ivermectin nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ivermectin zählt zu den antiparasitären Mitteln und kommt sowohl topisch als auch oral zur Anwendung. Der Wirkstoff ist ein makrozyklisches Lakton und wird der Klasse der Avermectine zugerechnet. Avermectine besitzen außerdem aber auch antientzündliche Wirkungen, indem sie die Produktion entzündungsfördernder Zytokine im Gewebe hemmen. So werden inflammatorische Zytokine down- und antiinflammatorische Zytokine upreguliert. Dies führt im Ergebnis zu einer Verminderung der Phagozytose und Chemotaxis von Neutrophilen. Die antientzündlichen Eigenschaften von topisch verwendetem Ivermectin konnten auch in entsprechenden Tiermodellen bestätigt werden. Seine Parasiten abtötenden Eigenschaften entfaltet Ivermectin über eine relativ selektive und hochaffine Bindung an Glutamat-aktivierte Chloridkanäle, die sich in den Nerven und Muskelzellen wirbelloser Tiere befinden. Der Wirkmechanismus von Ivermectin bei der Rosazea-Behandlung ist Herstellerangaben zufolge im Detail noch nicht geklärt. Seine Wirkeffekte bei dieser Hauterkrankung könnten aber sowohl mit seinen antientzündlichen Wirkeigenschaften als auch mit der Abtötung von Haarbalgmilben erklärt werden. Denn beim derzeitigen Wissensstand geht man davon aus, dass Haarbalgmilben mit den entzündlichen Hautveränderungen der Rosazea in Zusammenhang stehen (Galderma, 2017).

Zulassung und Präparat

Ivermectin (Soolantra 10 mg/g Creme®) ist zur Behandlung entzündlicher Läsionen der papulopustulösen Rosazea zugelassen.

Das Mittel wird in Form einer hydrophilen Creme zum Auftragen auf die Haut angeboten und kann bei Erwachsenen mit einer Behandlungsdauer von bis zu vier Monaten zum Einsatz kommen (Galderma, 2017). Wenn sich nach einem Behandlungszeitraum von drei Monaten keine Verbesserung des Hautbildes einstellt, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Abgesehen von Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff bestehen keine Kontraindikationen. Allerdings wurde das Mittel nicht bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen untersucht. Da das Mittel im Tierversuch teratogene Effekte zeigte, wird es nicht für die Anwendung bei Schwangeren empfohlen (Galderma, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Rosazea ist eine Hauterkrankung, die sich vor allem im Gesicht manifestiert. Sie ist gekennzeichnet durch entzündliche Läsionen und einen chronisch-schubförmigen Verlauf. Es werden je nach Hautzustand drei Stadien voneinander abgegrenzt: Im

frühen Stadium I (*Rosacea erythematoso-teleangiectatica*) brennt die Haut und sticht. Vor allem an Stirn, Nase, dem Kinn und den Wangen wird die Haut rot und fleckig, einzelne Adern weiten sich, die Haut wirkt trocken und kann an einzelnen Stellen aufquellen. Im späteren Verlauf kann sich die Krankheit auch auf Hals, Brust, Rücken und Kopfhaut ausbreiten. Das Stadium II (*Rosacea papulopustulosa*) ist durch entzündete Papeln und Pusteln gekennzeichnet. In diesem Stadium ähnelt das Erkrankungsbild einer Akne, allerdings fehlen die typischen Mitesser (Komedone). Im Stadium III (glandulär-hyperplastische Rosazea) verdickt sich das Bindegewebe knollenartig, bei Männern geschieht dies häufig im Bereich der Nase (Rhinophym). Solche knollenartigen Verdickungen können sich auch an Kinn und Kiefer sowie an Stirn, Ohr und Augenlid ausbilden. Die Augen können sich trocken anfühlen, brennen und tränen; auch Lidrand und Bindehaut können sich entzünden. Eine Rosazea-Erkrankung kann sich aber – ohne typische Hautveränderungen – auch isoliert am Auge manifestieren. Bei etwa 20 % der Patienten tritt sie über Jahre nur am Auge und ohne Hautbeteiligung auf und wird entsprechend häufig übersehen. Die Augenerscheinungen beginnen mit einer Lidrandentzündung. Daraus entwickelt sich ein trockenes Auge zusammen mit Sehstörungen wie Verschwommensehen und erhöhte Lichtempfindlichkeit, Teleangiektasien, Hagel bzw. Gerstenkorn. Die Rosacea fulminans stellt die schwerste Erscheinungsform der Erkrankung dar und tritt fast ausschließlich bei jungen Frauen auf. Sie ist gekennzeichnet durch Seborrhoe, zahlreiche und große, teilweise fluktuierende Knoten und Pusteln und eine starke seelische Beeinträchtigung. Eine Beteiligung von Bakterien konnte bislang nicht gefunden werden (DDG, 2008).

Zur Prävalenz der Erkrankung finden sich stark abweichende Untersuchungsergebnisse. Die Angaben schwanken zwischen 2 % und mehr als 20 % und sind abhängig von der Alters- und Geschlechterstruktur des Untersuchungskollektivs. Bei 80 % der Betroffenen erfolgte die Diagnose einer Rosazea nach dem 30. Lebensjahr. Bei den Frauen liegt der Erkrankungsgipfel zwischen 61 und 65 Jahren, bei Männern zwischen 76 und 80 Jahren. Hellhäutige Menschen sind in der Regel häufiger betroffen, aber auch dunkelhäutige Personen können von einer Rosazea betroffen sein (DDG, 2008).

Die Ursachen der Rosazea sind noch nicht hinreichend geklärt. Man geht von einem multifaktoriell bedingten Krankheitsgeschehen aus, an dem zum einen genetische Komponenten, äußere Stressoren wie Sonnenlichtbestrahlung, Änderungen im vaskulären sowie lymphatischen System sowie eine Belastung der Haut mit Mikroorganismen beteiligt sind (DDG, 2008).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Mit Ivermectin wurde 2015 eine weitere Therapieoption zur topischen Behandlung einer entzündlichen Rosazea in den Markt eingeführt. Nach einer aktuellen Medlinerecherche ist nach der Zulassung lediglich eine randomisierte, placebokontrollierte Einzelstudie zur kombinierten Anwendung von Ivermectin mit Brimonidin erschienen (Gold et al., 2017). Die restlichen Publikationen waren Post-hoc-Analysen der Zulassungsstudien (Taieb et al., 2016a; Schaller et al., 2016), eine Extensionsstudie (Taieb et al., 2016b) sowie eine Netzwerk-Metaanalyse, die die Evidenz von Ivermectin bei der Behandlung der Rosazea überwiegend anhand indirekter Vergleiche beschreibt (Siddiqui et al., 2016).

Danach verbessert Ivermectin den Hautzustand einer papulopustulösen Rosazea statistisch signifikant stärker als eine Scheinbehandlung (Stein et al., 2014). Diese Einschätzung wird von den behandelnden Ärzten wie auch den betroffenen Patienten gleichermaßen vertreten. Die Erfolgsraten lagen in zwei ähnlich aufgebauten placebokontrollierten Studien nach 12 Behandlungswochen unter Ivermectin bei 38 bis 40 % im Vergleich zu 12 bis 19 % unter Scheinmedikament. Im direkten – allerdings einfach verblindeten – Vergleich mit topischem Metronidazol scheint Ivermectin das Beschwerdebild bei moderater bis schwerer Rosazea etwas günstiger zu beeinflussen als jenes (ATTRACT-Studie, Taieb et al., 2015). So nehmen entzündliche Läsionen der Haut geringfügig stärker unter Ivermectin ab (83 % vs. 74 %). Und auch in der 36-wöchigen-Extensionsstudie ist die Zeit bis zum Wiederaufflammen der Hauterscheinungen unter Ivermectin signifikant länger als unter Metronidazol (115 Tage versus 85 Tage, Taieb et al., 2016b). Auch die Relapserate lag zu diesem Zeitpunkt nach Ivermectinbehandlung geringfügig niedriger (63 % vs. 68 %). Dies scheint nach einer Post-hoc-Subgruppenauswertung bei Patienten mit schweren Hauterscheinungen auch die Lebensqualität positiv zu beeinflussen (Schaller et al., 2016). Insgesamt wird aber der einmal täglichen Anwendung von Ivermectin keine bessere Nutzen-Schaden-Bilanz attestiert als dem bisherigen Standardtherapeutikum Metronidazol (Prescrire Int., 2017).

Leitlinienempfehlungen

Die Gültigkeit der deutschen S1-Leitlinie zur Behandlung der Rosazea läuft Ende Februar 2018 aus (DGG, 2008). Die Aktualisierung läuft derzeit. Im Folgenden werden die Erkenntnisse valider systematischer Reviews (van Zurren et al., 2015) zusammen mit den Ergebnissen von wirkstoffbezogenen Einzelstudien wiedergegeben.

Sind individuelle Faktoren auszumachen, die eine Verschlimmerung des Hautbildes verursachen, sind diese bereits zu Beginn einer therapeutischen Intervention mög-

lichst abzustellen. So sollten Hautpflegemittel eingesetzt werden, die wenig fett-haltig sind und möglichst kein Menthol, Kampfer oder Adstringentien enthalten. Die Reinigung der Haut sollte seifenfrei erfolgen, auf einen ausreichenden Schutz vor UV-A- und UV-B-Licht ist zu achten. Alles was Flush provoziert, sollte gemieden werden: Scharfe Speisen, heiße Getränke, Alkohol, extreme Temperaturschwankungen, Sonnenlicht.

Bei den leichteren Krankheitsstadien der Rosazea genügt in der Regel eine Lokaltherapie mit Cremes oder Gelen. Als Inhaltsstoffe der in Frage kommenden Topika standen bislang Metronidazol, Azelainsäure oder Brimonidin zur Verfügung. Das gefäßverengende Brimonidin verbessert eine persistierende Gesichtsröte (Fowler et al., 2013). Als Nebenwirkungen imponieren Flush, Hautbrennen und Kontakt-dermatitis. Auch sind schwere aber vorübergehende Rebound-Erytheme nach topischer Anwendung von Brimonidin beschrieben (Routt et al., 2014). Die Häufigkeit derartiger paradoxer Hautreaktionen ist nicht sicher bekannt, sie wird aber derzeit auf 20 % der Anwender geschätzt (Docherty et al., 2016). Metronidazol besitzt antiparasitäre wie auch antientzündliche Eigenschaften und wird bei papulopustulöser Rosazea empfohlen (van Zuuren et al., 2015). Unerwünschte Wirkungen sind Hautreizungen und Parästhesien. Azelainsäure wirkt antientzündlich und hat antioxidative Eigenschaften. Auch dieser Wirkstoff kann bei der papulopustulösen Rosazea eingesetzt werden – er verbessert Hautzustand und Erythem. Bis dies sichtbar wird, vergehen in der Regel einige Wochen. Typische Nebenwirkungen sind Hautbrennen, -jucken und -stechen.

Wenn die Erkrankung bereits weiter fortgeschritten ist, äußerliche Mittel das Hautbild nicht ausreichend bessern, oder wenn neben der Haut auch die Augen betroffen sind, kommen zusätzlich zur Lokaltherapie innerlich anzuwendende Antibiotika zum Einsatz. Hierfür wurden bisher Doxzyklin oder Minozyklin aus der Gruppe der Tetracycline in ihrer üblichen Dosierung eingesetzt. Da bei der Rosazea bislang keine definitive Beteiligung von Mikroben an der Krankheitsentstehung belegt ist, werden die Tetracycline nicht wegen ihrer antibakteriellen Eigenschaften sondern in erster Linie wegen ihrer antientzündlichen Wirkeffekte eingesetzt. Die Beleglage für dieses Vorgehen ist verbesserungsbedürftig. Bei der innerlichen Anwendung von Minozyklin ist zudem zu beachten, dass es schlechter vertragen wird als Doxzyklin (Prescrire International, 2017; van Zuuren, 2017; Maier, 2018).

Von Doxzyklin steht mittlerweile eine Zubereitungsform in niedriger Dosierung (Oraycea®) zur Verfügung. Für dieses Mittel liegen Studien vor, in denen gezeigt werden konnte, dass das Antibiotikum in Niedrigdosis den Hautzustand im Vergleich zu Placebo verbessern kann (Del Rosso et al., 2007). Wenn das Mittel zusammen mit topischem Metronidazol eingesetzt wird, ist eine deutlichere Haut-

besserung zu erreichen als unter alleiniger topischer Anwendung (Sanchez et al., 2005). Möglicherweise ist das Nebenwirkungsprofil von Doxzyklin in niedriger Dosis günstiger einzuschätzen als bei der Hochdosis-Antibiose (van Zurren et al. 2015). Wie sich ein breiter Einsatz der Niedrig-Dosis-Variante auf die Resistenzentwicklung gegen Doxzyklin auswirkt, ist mit den bislang vorliegenden Untersuchungsdaten noch nicht ausreichend abschätzbar. Auch die Niedrig-Dosis-Variante sollte erst eingesetzt werden, wenn die Anwendung von äußerlichen Mitteln das Hautbild nicht ausreichend bessert (van Zuuren, 2017, Maier LE, 2018).

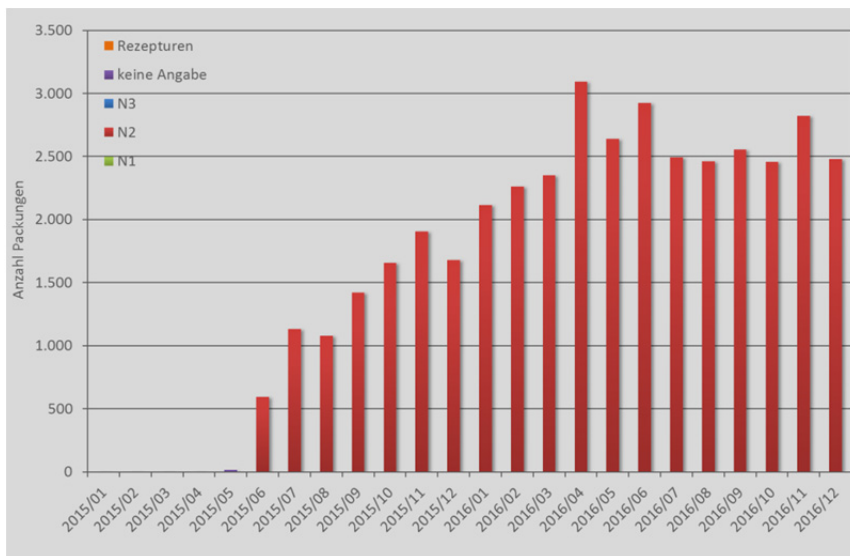
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivermectin wurde am 1. Juni 2015 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt. Entgegen den Festlegungen der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde zu diesem Zeitpunkt vom pharmazeutischen Unternehmer aber kein Dossier zur Begutachtung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (G-BA, 2015). Als solche waren topisches Metronidazol, topische Azelainsäure oder orales Doxzyklin vorgeschlagen. Ohne die gesetzlich geforderten Unterlagen zum therapeutischen Vergleich zwischen Ivermectin und den zweckmäßigen Vergleichstherapeutika kann keine frühe Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt werden. Gemäß den Vorgaben des §35a Absatz 1 Satz 5 des Fünftes Sozialgesetzbuches (SGB V) wurde daher vom G-BA der **Zusatznutzen** von Ivermectin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **nicht belegt** festgelegt. Diese Entscheidung wurde im Dezember 2015 rechtskräftig im Bundesanzeiger veröffentlicht (BMG, 2015).

Weitere Versorgungsanalysen

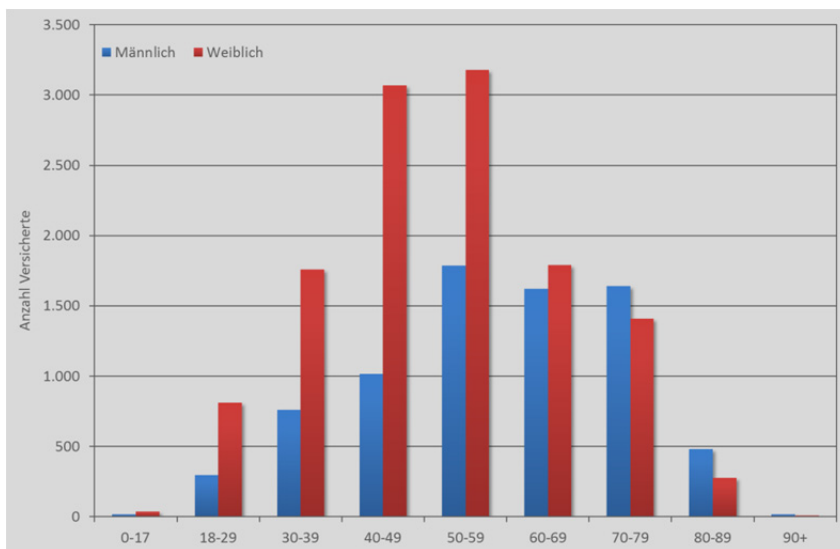
Nach der Ausbietung von Soolantra® im Juni 2015 steigen die Verordnungen über einen Zeitraum von einem Dreivierteljahr kontinuierlich an. Danach erreichen sie ein Plateau mit einer monatlichen Verordnungsmenge von rund 2.500 Packungen.

Abbildung 4.38: Anzahl verordneter Packungen von Ivermectin je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Topisches Ivermectin wird entsprechend der Epidemiologie der Erkrankung Frauen deutlich häufiger verordnet als Männern. Insgesamt wurden rund 20.000 Patienten mit dem Mittel im Jahr 2016 zu Lasten der Techniker Krankenkasse behandelt. 6 von 10 der mit Ivermectin behandelten Menschen waren weiblich. Der Verordnungspipfel liegt bei ihnen in den Altersgruppen zwischen 40 und 60 Jahren.

Abbildung 4.39: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Ivermectin nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Ivermectin. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=ivermectin,extern&ord=uaw>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen (2013). Leitlinie zur Therapie der Rosazea. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/065 Entwicklungsstufe: S1. 2008. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-065.html>, letzter Zugriff: 30.05.2018
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2015). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzb. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1412/2011-11-24_AM-RL-XII_Abschnitt-O_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 30.05.2018
- Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D et al. (2016). Multidisciplinary Consideration of Potential Pathophysiologic Mechanisms of Paradoxical Erythema with Topical Brimonidine Therapy. *Advances in Therapy*. 33(11): 1885–1895

- Fachinformation Soolantra® (2017). Fachinformation Soolantra® 10mg/g Creme. Stand der Information: Januar 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- Fowler J, Jackson M, Moore A et al. (2013). Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of Drugs in Dermatology* : JDD. 12(6): 650–656.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivermectin. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3452/2015-11-27_AM-RL-XII_Ivermectin_2015-06-01-D-170_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.11.2017
- Gold LS, Papp K, Lynde C et al. (2017). Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study. *Journal of Drugs in Dermatology* : JDD. 16(9): 909–916.
- Maier L (2018). Management of rosacea. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-rosacea>, letzter Zugriff: 30.05.2018
- Prescrire Int. (2016). Ivermectin cream and rosacea. Continue to use metronidazole. *Prescrire Int.* 25(173): 175.
- Prescrire Int. (2017). Rosacea. First-choice treatments. *Prescrire Int.* 26(182): 126–127.
- Roult ET, Levitt JO (2014). Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 70(2): e37–e38.
- Schaller M, Dirschka T, Kemény L et al. (2016). Superior Efficacy with Ivermectin 1% Cream Compared to Metronidazole 0.75% Cream Contributes to a Better Quality of Life in Patients with Severe Papulopustular Rosacea: A Subanalysis of the Randomized, Investigator-Blinded ATTRACT Study. *Dermatology and Therapy*. 6(3): 427-36.
- Siddiqui K, Stein Gold L, Gill J (2016). The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: a network meta-analysis. *Springerplus* 5(1): 1151.
- Stein L, Kirck L, Fowler J et al. (2014). Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of Drugs in Dermatology*: JDD. 13(3): 316–23.
- Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Ivermectin Phase III study group et al. (2015). Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *British Journal of Dermatology*. 172(4).
- Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Ivermectin Phase III Study Group et al. (2016). Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 30(5): 829-836.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B et al. (2015). Interventions for rosacea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4): CD003262.
- van Zuuren EJ (2017). Rosacea. *New England Journal of Medicine*. 377(18): 1754–1764.

4.16 Lenvatinib

Handelsname: Lenvima®, Kisplicx®	Pharmazeutischer Unternehmer: Eisai
Indikation: Schilddrüsen-CA	Markteinführung: Juli 2015
Nierenzell-CA	
ATC-Code: L01XE29	DDD: 24 mg DTC; 18 mg RCC
Darreichungsform: Hartkapseln	(O nur für Lenvima®) ▼

Bewertung

Mit Lenvatinib (Lenvima®, Kisplicx®) steht eine weitere Option zur Multikinasase/Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Hemmung zur Verfügung, welche in vitro eine Inhibition der Kinasen VEGFR-1, -2, -3, FGFR-1, -2, -3, -4, PDGFR α , KIT und RET zeigte (CHMP, 2015). Hierdurch lassen sich erwünschte Effekte, wie Hemmung der Angiogenese und somit des Wachstums solider Tumore, als auch die unerwünschten erklären, wie Bluthochdruck oder auch Proteinurie (Fachinformation Kisplicx®, 2017).

Für Lenvatinib wurden von der EC drei Anerkennungen zur Therapie seltener Leiden für die Behandlung des Schilddrüsenkrebses (FTC/PTC) sowie des Leberkrebses (HCC) gewährt (EC, 2018). Seitens der EC erfolgte im Mai 2015 die beschleunigte Zulassung (Benstetter, 2015) als *Orphan*-Arzneimittel in der ersten Indikation zur Behandlung Erwachsener mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (PTC/FTC/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht mehr auf eine Therapie mit radioaktivem Iod¹³¹ (RAI) anspricht (EMA, 2018b). Beachtlich ist hierbei, dass mit Sorafenib (Handelsname: Nexavar®) bereits seit 2014 ein TKI im selben Indikationsgebiet von der EC zugelassen wurde (EMA CHMP, 2014). Eine zweite Zulassung der EC besteht für Lenvatinib als weiteres FAM Kisplicx® in Kombination mit Everolimus (Handelsname: Afinitor®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach Vortherapie mit einem VEGF-Hemmer seit August 2016 (EMA, 2018a). Bereits im Februar 2015 liegt für Lenvatinib eine Zulassung der FDA für DTC im beschleunigten Verfahren sowie im Mai 2016 eine Erweiterung für RCC unter nur einem Handelsnamen vor (FDA, 2015). Simultan wurde die dritte Erweiterung der Indikationen auf die Erstlinientherapie des HCC bei EMA und FDA beantragt (Eisai, 2017), wobei im März 2018 die Zulassung hierfür von der japanischen PMDA erteilt wurde (Harris, 2018).

Bei den als Hartkapseln vorliegenden FAM mit 4 bzw. 10 mg Lenvatinib ist besonders die unterschiedliche Dosierung in den drei Indikationen zu beachten. Bei DTC wurde mit 24 mg einmal täglich eine hohe Dosierung (Fachinformation Lenvima®, 2017) nahe der maximal tolerablen Dosis (MTD) gewählt (G-BA, 2017b). Bei RCC werden 18 mg Lenvatinib in Kombination mit 5 mg Everolimus gegeben (Fachin-

formation Kisplyx®, 2017) und bei der zuletzt in Japan zugelassenen Indikation HCC nunmehr körpertgewichtsadaptiert (≤ 60 kg KG) 8 bzw. 12 mg einmal täglich eingenommen (Kudo et al., 2018). Die Therapie mit Lenvatinib soll jeweils fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen gegeben ist oder bis ein Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen die Anwendung limitiert. Basierend auf präklinischen Daten ist neben einer hohen Bindung an Plasmaproteine (98,62 %) ein Interaktionspotenzial über CYP-3A4 bzw. P-gP denkbar. Eine potenzielle Verlängerung der QT-Zeit sowie eine sichere Methode der Empfängnisverhütung, auch einen Monat über die letzte Einnahme von Lenvatinib hinaus, ist zu beachten (Fachinformation Lenvima®, 2017; Fachinformation Kisplyx®, 2017).

Die erste Zulassung bei DTC basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SELECT (Sponsor: Eisai) (ClinicalTrials.gov, 2011), die an 392 RAI-refraktären DTC-Patienten die Gabe von einmal täglich 24 mg Lenvatinib (Synonym: E7080) vs. Placebo verglich. Aus ethischen Gründen wurde für Patienten mit PD im Placebo-Arm ein Wechsel in eine anschließende, offene Verlängerungsstudie (OOL) ermöglicht (Schlumberger et al., 2015). Zum ersten Datenschnitt wechselten bereits 83 % der Patienten des Placebo-Arms in den OOL und bis Juni 2014, dem seitens der EMA geforderten Zeitpunkt einer *post-hoc*-Analyse, insgesamt 88 % (G-BA, 2015c). Hierdurch gestaltet sich die Interpretation der Studie SELECT komplex. Daten zur Therapiedauer unter Lenvatinib liegen über median 13,8 Monate vs. 3,9 Monaten unter Placebo vor. Mittels Adjustierung durch das RPSFT-Model (RPSFTM) wurde dies zu kompensieren versucht, was prinzipiell geeignet ist, sofern die Grundannahme eines vom Zeitpunkt des Beginns der Behandlung unabhängigen Therapieeffektes zutrifft. Der G-BA bemängelte die Nachweisführung des pU hierzu, da es sich bei DTC um eine onkologische, progrediente Erkrankung handelt (G-BA, 2015c). Auch die FDA geht im *statistic review* auf diesen Sachverhalt ein, indem mittels explorativer Analysen das OS von Patienten mit Einnahme von Lenvatinib ab Randomisierung der zeitlich später beginnenden Therapie im OOL (median 22,0 vs. 18,3 Monate) gegenüber gestellt werden und hierdurch die Validität der Grundannahme des RPSFTM angezweifelt wird (FDA CDER, 2015).

Als primärer Endpunkt der Studie SELECT wurde das PFS mittels Bildgebung nach RECIST oder „Tod jeglicher Ursache“ operationalisiert. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, ORR und pharmakokinetische Daten erhoben (ClinicalTrials.gov, 2011). Erkenntnisse zur Mortalität unter einer Therapie mit Lenvatinib ergeben sich aus dem sekundären Endpunkt OS, wobei nur die mittels RPSFTM adjustierten Werte der *post-hoc*-Analyse (zweiter Datenschnitt) statistisch signifikant ausfallen (HR: 0,53, KI [0,34; 0,82] $p = 0,0051$), ohne RPSFTM-Adjustierung hingegen nicht (HR: 0,80, KI [0,57; 1,12], $p = 0,1993$), (G-BA, 2015a; G-BA, 2015c). Eine Verlängerung des PFS

konnte im Median um 14,7 Monate (HR: 0,21, KI [0,16; 0,28], $p < 0,001$) gezeigt werden, wobei unter Placebo das PFS bei 3,6 [2,2; 3,7] vs. 18,3 [15,1; NE] Monaten unter Lenvatinib lag (Schlumberger et al., 2015). Daten zur HRQoL oder PRO wurden in der Studie SELECT nicht erhoben (ClinicalTrials.gov, 2011). UAE wurden bis zur Besserung oder bis zu 30 Tage nach letzter Visite erfasst. Die sehr unterschiedliche Behandlungsdauer, d.h. im Placebo-Arm median 3,9 vs. 13,8 Monate unter Lenvatinib, wurden mittels TTE-Analyse zu kompensieren versucht. In der *Safety-Population* (alle randomisierten Studienteilnehmern, $n = 392$), zeigte sich basierend auf der *post-hoc*-Analyse in den Sicherheitsendpunkten UAE (HR: 2,63, KI [2,09; 3,32]), UAE mit CTCAE-Grad 3 bzw. 4 (HR: 5,41, KI [3,84; 7,64]), schwerwiegenden UAE sowie UAE, welche zum Therapieabbruch führten, statistisch signifikante Nachteile für Lenvatinib vs. Placebo. Desgleichen trifft auch für die nicht adjustierten absoluten Häufigkeiten der UAE-Endpunkte zu (G-BA, 2015c). Laut EPAR erfuhren 89,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten eine Modifikation der Dosierung aus Sicherheitsgründen, d.h. Reduktion der Einzeldosis oder Unterbrechung der Therapie. Folglich soll der pU weitere Daten zur optimalen Dosierung von Lenvatinib, d.h. ob eine Startdosis von 24, 20 oder 14 mg besser verträglich und äquieffektiv ist, an die EMA übermitteln und hierzu Studie E7080-G000-211 (Sponsor: Eisai) durchführen (CHMP, 2015) welche im Jahr 2020 beendet sein soll (ClinicalTrials.gov, 2018a).

In der Gesamtschau konnte für Lenvatinib eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS um median 14,7 Monate gezeigt werden, jedoch auch ein deutliches Profil unerwünschter Effekte, wobei einer Verlängerung des OS nicht statistisch signifikant gezeigt werden konnte. Daten zur HRQoL oder PROs wurden nicht erhoben. Seitens der Zulassungsbehörden erfolgte im Kontext eines *unmet medical need* die Zulassung zur Zweitlinienbehandlung in einer onkologischen Indikation (CHMP, 2015).

Im ersten Beschluss vom 17.12.2015 zur Anwendung bei DTC stellte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** fest, da für *Orphan*-Arzneimittel ein Zusatznutzen automatisch postuliert wird. Der G-BA konnte anhand der Datenlage, insbesondere des *cross-over*-Designs der Studie, das Ausmaß des Zusatznutzens nicht kategorisieren. Er begründet dies mit der statistisch signifikanten Verlängerung des PFS bei fehlenden Daten zur HRQoL bzw. PROs, Nachteilen der Sicherheitsendpunkte und erst nach RPSFT-Modellierung, bei nicht hinreichend nachgewiesener Grundannahme des Modells, statistisch signifikanter Verlängerung des OS (G-BA, 2015c).

Im zweiten zugelassenen Anwendungsgebiet fortgeschrittenes RCC beruht die Zulassung auf der multizentrischen, offenen, 1:1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten, Phase-Ib/II-Studie E7080-G000-205, Studie 205 (Sponsor: Eisai), welche in Phase-II an 153 Patienten die Monotherapien mit 10 mg Everolimus ($n = 50$) oder

24 mg Lenvatinib (n = 52) vs. der Kombination von 18 mg Lenvatinib plus 5 mg Everolimus (n = 51) bis zum PD oder Auftreten inakzeptabler Toxizität verglichen (Motzer et al., 2015). Obschon es sich nur um eine als *proof-of-concept* geplante Studie handelt (G-BA, 2017b), welche nicht den Kriterien einer klassischen Phase-III-Zulassungsstudie entspricht, wurde aufgrund eines *unmet medical need* an Zweitlinientherapeutika für RCC eine Zulassung seitens der EMA basierend auf Studie 205 ermöglicht (CHMP, 2016). Eingeschlossen werden konnten RCC-Patienten mit histologisch bestätigtem, überwiegend klarzelligem RCC, nach RECIST bestätigtem Progress binnen neun Monaten nach VEGF-Vorthherapie, adäquat kontrolliertem Blutdruck und ECOG-PS 0 oder 1 (Motzer et al., 2015). Ausgeschlossen waren RCC-Patienten mit Metastasen im ZNS, mehr als einer Vorthherapie mit VEGF-Hemmer, Exposition von Lenvatinib bzw. mTOR-Inhibitoren zuvor oder anderen Gewebsneubildungen. Die Stratifizierung erfolgte nach Hb- sowie korrigiertem Ca^{2+} -wert der Patienten (ClinicalTrials.gov, 2010). Das NICE weist hierbei auf den relativ guten ECOG-PS der in Studie 205 eingeschlossenen RCC-Patienten hin und schränkt den Gebrauch von Lenvatinib plus Everolimus im klinischen Alltag auf Patienten mit ECOG-PS 0 bzw. 1 ein. Weiterhin stellt die ERG des NICE die Frage nach Imbalancen im Kontext der Randomisierung, insbesondere einer besseren Prognose der Patienten im Arm der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Everolimus, da längere Therapiedauern mit VEGF-Hemmern sowie vorheriges Gesamt- oder Teilansprechen gegeben waren. Andererseits lag im Kombinations-Arm eine höhere Tumorlast vor, sodass im Ergebnis von einem Bias auszugehen ist und die Ergebnisse der Studie 205 nur vorsichtig interpretiert werden können (NICE, 2018). Zur Studie 205 liegen drei Datenschnitte vor (G-BA, 2017b), ein vordefinierter und zwei *post-hoc*-Analysen auf Initiative der FDA (IQWiG, 2016). Gemäß der Zulassung werden nachfolgend nur die Studienarme der Monotherapie mit Everolimus vs. Kombination von Everolimus plus Lenvatinib berücksichtigt. Unter Kombinationstherapie konnte ein OS von im Median 25,5 vs. 15,4 Monaten unter Everolimus beobachtet werden (HR: 0,59, KI [0,36; 0,97], $p = 0,035$) (G-BA, 2017a). Das PFS lag unter der Kombination im Median bei 12,8 vs. 5,6 Monaten unter Everolimus, d.h. es konnte eine Verlängerung des PFS um 7,2 Monate (HR: 0,45, KI [0,26; 0,79], $p = 0,0029$) gezeigt werden (G-BA, 2017a). Daten zur HRQoL oder PRO wurden in Studie 205 nicht erhoben (Motzer et al., 2015). UAE wurden bis 30 Tage nach Behandlung erfasst und Unterschiede in Behandlungs- und Nachbeobachtungszeiten mittels TTE-Analyse zu kompensieren versucht. Zu beachten ist die geringe Patientenzahl von 50 bzw. 51 je Arm der Studie 205, sodass eine adäquate Darstellung des UAE-Profiles bzw. Abschätzung von UAE nur schwer möglich ist. Bei jedem Patienten trat mehr als eine UAE auf, schwerwiegende UAE (SUE) unter der Kombination bei 58,5 % vs. 42,0 % unter Everolimus, CTCAE Grad ≥ 3 76,5 % vs. 54,0 %, Therapieabbrüche in Folge UAE 25,5 % vs. 12,0 %, spezifische UAE mit CTCAE Grad 3 bzw. 4 Diarrhö 19,6 % vs. 2,0 % sowie

Hypertonie 13,7 % vs. 2,0 %. Einzig für Diarrhö CTCAE-Grad 3 ergab die TTE-Analyse einen statistisch signifikanten Nachteil für die Kombination. Unter Everolimus traten die SUE Anämie, Blutungen bzw. Pneumonitis CTCAE Grad 3 oder 4 häufiger auf (G-BA, 2017b; G-BA, 2017c).

In der Gesamtschau der Studie 205 verlängerte die Kombination von Everolimus plus Lenvatinib statistisch signifikant OS und PFS, jedoch ist hierbei das UAE-Profil der Kombination zu beachten. Offen bleiben Fragen zur HRQoL, PRO und der optimalen Dosierung von Lenvatinib. Aktuell wird in der multizentrischen, offenen, 1:1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie CLEAR (Sponsor: Eisai) die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationen Lenvatinib/Everolimus vs. Lenvatinib/Pembrolizumab oder Sunitinib als Erstlinientherapie an 735 Patienten mit fortgeschrittenem RCC verglichen. Ergebnisse werden für das Jahr 2020 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2016). Die Vorteile der Studie sind 3-armiges Design, Berücksichtigung der Standardtherapie, direkter Vergleich der Nebenwirkungen sind möglich, TKI und Anti-PD1 werden kombiniert und damit ganz unterschiedliche Wirkmechanismen.

Der G-BA stellte im zweiten Beschluss vom 16.03.2017 einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** der Kombination von Lenvatinib/Everolimus gegenüber zVT Everolimus bei fortgeschrittenem RCC fest und befristete diesen Beschluss bis Ende des Jahres 2020, um die Daten der Studie CLEAR berücksichtigen zu können. Er begründet dies mit fehlenden Daten zur HRQoL bzw. PRO, Verzerrungspotenzial der Studie 205, sehr breitem KI des Endpunktes OS [0,36; 0,97] und Unsicherheiten der Übertragbarkeit in den klinischen Versorgungskontext in Deutschland, da keine Daten zu Patienten mit ECOG-PS >1, ZNS-Metastasen, nicht-klarzelligem RCC oder höherem Lebensalter vorliegen (G-BA, 2017c).

Informationen zur bereits in Japan zugelassenen Indikation HCC befinden sich in der Langversion.

Bisher wurden die Gebrauchs- und Fachinformationen von Lenvatinib in den Indikationsgebieten DTC und RCC zweimal um unerwünschte Arzneimittelwirkungen ergänzt bzw. deren Häufigkeit geändert. Zum ersten Mal im September 2016 zu Hämorrhagien bzw. Fistelbildung unter Therapie mit Lenvatinib, hiernach im März 2017 zu Cholecystitis, Pankreatitis und erhöhten Laborwerten (Amylase bzw. Lipase) (EMA, 2016; EMA, 2017).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
   weiterer Multikinase-inhibitor	   RCC: Anhaltspunkt für geringen ZN DTC <i>Orphan</i> -Arzneimittel: ZN nicht quantifizierbar	   RCC: trotz Erstattungsbetrag hochpreisiger als zVT DTC <i>Orphan</i> -Arzneimittel: keine Bewertung

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C*	—	—	Judgement reserved uncertain harm-benefit balance*	Analogpräparat*

* nur Bewertungen für DTC

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lenvatinib RCC	1x tgl. 10 mg 2x tgl. 4 mg	365	54.623,71 €
+ Everolimus	1x tgl. 5 mg	365	40.425,70 € 95.049,41 €
zVT			
Everolimus	1x tgl. 10 mg	365	56.987,21 €
Nivolumab	240 mg alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
Lenvatinib DTC	2x tgl. 10 mg 1x tgl. 4 mg	365	80.831,08 €
keine zVT, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel			

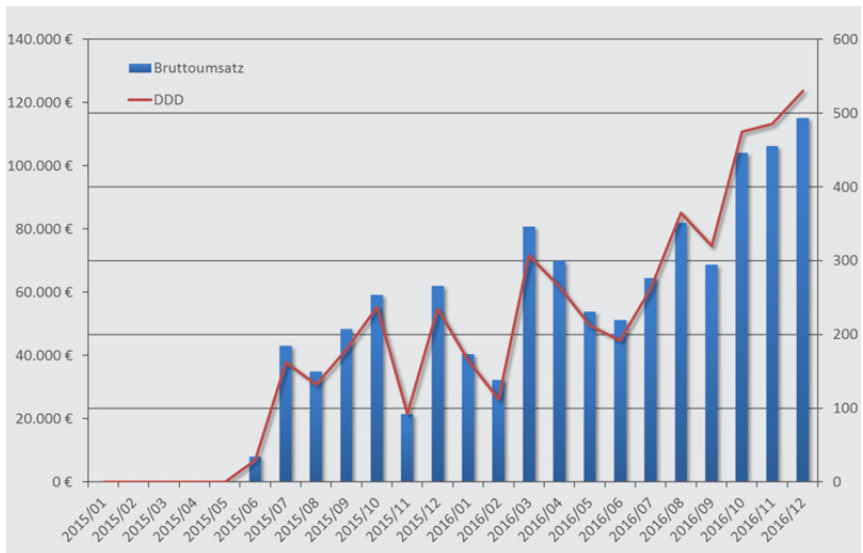
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach Zulassung von Lenvatinib (Lenvima®) seitens der EC im Mai 2015 (EMA, 2018b) lagen bereits im Juni 2015 Abrechnungen über 30 DDD zu 8.078 € brutto noch vor Aufnahme in die Lauer-Taxe zum 01.07.2015 vor (Lauer-Fischer, 2018). Die Reduktion des Apothekenverkaufspreises um 17,75 % gegenüber Markteintrittspreis ab 15.07.2016 fällt auf (Lauer-Fischer, 2018). Weiterhin ist zu beachten, dass ab August 2016 seitens der EC eine weitere Indikation unter zweitem Markennamen Kisplyx® vorliegt (EMA, 2018a), wobei die tägliche Anfangsdosis mit

18 mg niedriger (Fachinformation Kisplyx®, 2017a) als die empfohlenen einmal täglich 24 mg bei DTC liegt (Fachinformation Lenvima®, 2017). Im Dezember 2016 wird das Maximum des Verordnungsvolumens mit 530 DDD bei einem Bruttoumsatz von 115.157 € erreicht. Zu beachten ist der gleiche Preis für 30 Kapseln des Fertigarzneimittels unabhängig von der enthaltenen Wirkstoffmenge, d.h. 30 Kapseln zu 4 oder 10 mg kosten das Gleiche.

Abbildung 4.40: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lenvatinib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Lenvatinib steht ein weiterer Multikinase-Inhibitor, speziell Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, mit antiangiogener Wirkung zur Verfügung. In Modellen konnte eine Hemmung des Tumorwachstums durch Lenvatinib gezeigt werden (Fachinformation Kisplyx®, 2017). Im Einzelnen stellt sich die Kinase-Hemmung *in vitro* anhand des Parameters halbmaximaler inhibitorischer Konzentration, IC_{50} , wie folgt dar (CHMP, 2015):

- VEGFR-1 (FLT1) 4,7 nmol/l
- VEGFR-2 (KDR) 3,0 nmol/l
- VEGFR-3 (FLT4) 2,3 nmol/l

- RET 6,4 nmol/l
- FGFR-1 61 nmol/l
- FGFR-2 27 nmol/l
- FGFR-3 52 nmol/l
- FGFR-4 43 nmol/l
- PDGFR $_{\alpha}$ 29 nmol/l
- *mast/stem cell growth factor receptor (tyrosine kinase) KIT* 85 nmol/l

Aufgrund dieses Wirkmechanismus lassen sich auch die unerwünschten Effekte von Lenvatinib, wie hypertensive Wirkung durch VEGFR-2-Hemmung im Endothel von Blutgefäßen sowie mögliche Proteinurie in Folge Herunterregulation von VEGFR-1 bzw. 2 in Podozyten der Niere, erklären (Fachinformation Kisplyx®, 2017).

Zu beachten ist hierbei jedoch die mit 98,62 % relativ hohe Bindung des Wirkstoffes an Plasmaeiweiße, vorwiegend Serumalbumin aber auch α 1-Glykoprotein und γ -Globulin, sodass lediglich 1,38 % frei verfügbar vorliegen (CHMP, 2015).

Lenvatinib stellt *in-vitro* ein Substrat für P-Glykoprotein sowie BCRP dar, weiterhin erfolgt die Biotransformation *in-vitro* zu über 80 % über Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4, CYP 3A4, sodass in diesem Kontext verstärkt auf Arzneimittelinteraktionen zu achten ist. Obgleich sich in einer *single-dose*-Studie unter einer Einzelgabe von 32 mg keine QT-Zeitverlängerung an gesunden Probanden zeigte, wurde in klinischen Studien (SELECT) bei 2 % der Patienten eine QT-Zeitverlängerung von > 500 ms berichtet. In der Fachinformation des Fertigarzneimittels Kisplyx® werden QT-Zeitverlängerungen als häufige (1 bis 10 %) UAW genannt. Daten zu besonderen Patientengruppen liegen in begrenztem Umfang vor, d.h. an sechs Patienten mit Leberfunktionsstörungen der Klasse *Child-Pugh* A bzw. B sowie sechs Patienten in *Child-Pugh*-Klasse C wurde Lenvatinib systematisch in Form einer Einzelgabe von 10 mg getestet. Weiterhin wurde Lenvatinib an sechs Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz, jedoch nicht terminaler mit einer 24 mg-Einzeldosis geprüft (Fachinformation Kisplyx®, 2017).

Zulassung und Präparat

In der EU liegen bisher zwei Zulassungen seitens der EC für Lenvatinib vor. Bereits zum 26.04.2013 erhielt der pU für Lenvatinib zwei *orphan designations*. Hierbei handelt es sich um die Anerkennungen als *Orphan*-Arzneimittel seitens der EC, welche auf Empfehlung des COMP für die Behandlung des follikulären Schilddrüsenkrebses, *Follicular Thyroid Cancer*, FTC (EU/3/13/1119) sowie des papillären Schilddrüsenkrebses, *Papillary Thyroid Cancer*, PTC (EU/3/13/1121) erteilt wurden (EC, 2018). Zum 19.03.2015 wurde die dritte *orphan designation* für Lenvatinib zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (EU/3/15/1460) gewährt (EC, 2018). Sofern eine Erkrankung weniger als fünf je 10.000 Einwohner der EU betrifft, kann eine solche *orphan designation* beantragt werden. Diese bedingt für den pU weitreichende Vergünstigungen der EMA, wie kostenfreie Beratung und Unterstützung im Rahmen der Zulassung, d.h. Protokollassistenz, aber auch eine Marktexklusivität für zehn Jahre in der EU, sofern eine Kinderzulassung erteilt wird, sogar zwölf Jahre (Dingermann, 2013).

Seit 28.05.2015 ist Lenvatinib (Handelsname: Lenvima®) zur Behandlung erwachsener mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (PTC/FTC/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches nicht mehr auf eine Therapie mit radioaktivem Iod¹³¹ (RAI) anspricht, von der EC zugelassen (EMA, 2018b). Hierbei handelt es sich um eine Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel im beschleunigten Verfahren, *accelerated assessment/fast-track* (Benstetter, 2015).

Über ein Jahr später kam in Form einer weiteren Zulassung für Lenvatinib (zweiter Handelsname: Kispplx®) seitens der EC das Anwendungsgebiet Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma*, RCC) in Kombination mit Everolimus nach zielgerichteter Vortherapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) zum 25.08.2016 hinzu (Fachinformation Kispplx®, 2017).

In Anbetracht der Substanzeigenschaft als Multikinase- bzw. Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor sowie des umfangreichen klinischen Forschungsprogramms, welches insgesamt 72 klinische Studien umfasst, hiervon fünf der Phase-III (ClinicalTrials.gov, 2018b), stellt sich die Frage, ob ggf. ein sogenanntes „*Slicing*“ im Sinne von Windeler vorliegen könnte, indem die erste beantragte Zulassung DTC für Lenvatinib zur Therapie eines seltenen Leidens mit entsprechenden Vergünstigungen erfolgte und es sukzessive zur Erweiterung der Zulassung in *non-orphan* Indikationen, wie RCC, kam (Windeler, 2010).

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA liegt seit 13.02.2015 eine Zulassung im „Priority-Verfahren“ für Lenvatinib bei DTC vor, im Gegensatz zur EU kam

es in den USA unter gleichem Namen des Fertigarzneimittels zur Indikationserweiterung auf RCC im Mai 2016 (FDA, 2015).

Aktuell hat der pU die Zulassung von Lenvatinib zur Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom, *HepatoCellular Carcinoma*, HCC, in Japan erhalten (Harris, 2018) und simultan in Europa sowie den USA beantragt (Eisai, 2017).

Beim Schilddrüsenkarzinom beträgt die empfohlene Tagesdosis 24 mg Lenvatinib, d.h. zwei Hartkapseln zu 10 mg sowie eine zu 4 mg, welche gemäß Dosis-Toxizitätsmanagementplan anzupassen ist, stets zur gleichen Tageszeit. Eine Fortsetzung der Therapie soll bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität bzw. Andauern eines klinischen Nutzens erfolgen. Unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sollten aktiv behandelt werden, um Elektrolytstörungen und nachfolgende Einschränkungen der Nierenfunktion zu vermeiden. Zudem ist bei Patienten in höherem Lebensalter (≥ 75 Jahre), mit Körpergewicht < 60 kg, mit Komorbiditäten (Hypertonie, Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung) bzw. bei Asiaten eine schlechtere Verträglichkeit von Lenvatinib berichtet worden (Fachinformation Kispplx®, 2017).

In Kombination mit täglich 5 mg Everolimus bei fortgeschrittenem RCC werden einmal täglich 18 mg Lenvatinib, d.h. eine Hartkapsel mit 10 und zwei mit 4 mg, gegeben. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist auf die Anwendung einer hochwirksamen Empfängnisverhütung bis einen Monat nach Einnahme von Lenvatinib zu achten (Fachinformation Lenvima®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Schilddrüsenkrebs

Maligne Tumore der Schilddrüse, C-73 nach ICD-10-GM (DIMDI, 2018), stellen mit einer Inzidenz von 14 Fällen je 100.000 Einwohnern bei einem Verhältnis von 2:1 von erkrankten Frauen zu Männern den häufigsten malignen endokrinen Tumor dar. In Folge verbesserter sonographischer Diagnosemöglichkeiten wird eine steigende Inzidenz verzeichnet, besonders für kleine papilläre Karzinome, wobei der Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr liegt. Histologisch werden differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC, 80 bis 90 %), die wiederum in papilläre (PTC, 50 bis 80 %) und follikuläre (FTC, 20 bis 30 %) unterteilt werden, von undifferenziert/anaplastischen Karzinomen (2 bis 5 %) unterschieden, wobei hierbei das medulläre Karzinom (C-Zell-Karzinom, 5 bis 10 %) hervorzuheben ist, sowie andere Karzinome (5 %). Als Risikofaktoren sind eine Strahlenexposition der Schilddrüse sowie eine positive Familienanamnese bekannt (Berger, 2017). Das Robert Koch-Institut prognostiziert für das Jahr 2018 eine Inzidenz von 4.500 Frauen sowie

2.200 Männern mit Neuerkrankungen an Schilddrüsenkrebs, eine Mortalität von 416 Frauen und 300 Männern sowie eine Prävalenz von 37.600 Frauen bzw. 14.100 Männern (RKI, 2017). Die 10-Jahres-Überlebensraten betragen für papilläre Karzinome 93 %, follikuläre 85 %, medulläre 65 %, gering differenzierte Karzinome 15 bis 20 % und liegen bei anaplastischen Karzinomen meist ≤ 12 Monaten (Berger, 2017).

Nierenzellkrebs

Als sonographische Zufallsbefunde werden 60 % der Nierenzellkarzinome, C-64 nach ICD-10-GM (DIMDI, 2018), entdeckt, da keine Frühsymptome auftreten und erst in späteren Stadien Hämaturie, Flankenschmerz, tastbare Tumoren oder Gewichtsverlust auftreten. 10 bis 22 Fälle je 100.000 Einwohner und Jahr werden in Deutschland erfasst, dies entspricht 2 bis 3 % aller malignen Tumore, wobei ein Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr zu verzeichnen ist und ein Verhältnis von 1:1,5 von Frauen zu Männern auffällt. Als Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Adipositas, Nikotinabusus, Hepatitis C Infektion, Nephrolithiasis, Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht über lange Zeit, Analgetikaabusus (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR bzw. Paracetamol) sowie Exposition von Gefahrstoffen wie Asbest, Cadmium, Trichlorethylen oder ionisierender Strahlung. Hereditäre Nierenzellkarzinome, deren Häufigkeit 5 bis 8 % beträgt, gehen auf Zystennieren, tuberöse Sklerose oder auf das von-Hippel-Lindau-Syndrom zurück. Histologisch wird nach Kriterien der WHO differenziert in andere Entitäten, welche selten vorkommen, sowie Adenokarzinome, die 95 % der Nierenzellkarzinome ausmachen und weiter eingeteilt werden in klarzelliges Karzinom (70 bis 75 %), chromophiles (papilläres) (12 %), chromophobes (5 %), Sammelgang- („Duct-Bellini“, 1 %), spindelzelliges (1 %) bzw. nicht klassifizierbares Karzinom (3 bis 5 %) (Wecker & Waller, 2017).

Für das Jahr 2018 prognostiziert das Robert Koch-Institut eine Inzidenz von 5.200 erkrankten Frauen und 9.900 erkrankten Männern in Deutschland, wobei im Jahr 2015 2.106 Frauen sowie 3.306 Männer an Nierenzellkrebs verstarben (RKI, 2017). Im metastasierten Stadium beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate 2 %, die Zehn-Jahres-Überlebensraten klassischer Therapien liegen bei T3b-c 15 %, T3 25 % bzw. T1 oder T2 45 % (Wecker & Waller, 2017)

Evidenz zum Nutzen und Schaden

DTC – Lenvima®

Im Anwendungsgebiet RAI-refraktärer, differenzierter Schilddrüsenkarzinome (DTC), welche PTC, FTC und Hürthle-Zell-Karzinome umfasst, basiert die Zulassung auf der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollier-

ten Phase-III-Studie SELECT (Sponsor: Eisai; NCT 01321554), welche die Gabe von 24 mg Lenvatinib (Synonym: E7080) einmal täglich vs. Placebo an 392 Patienten verglich (Schlumberger et al., 2015).

Eingeschlossen werden konnten DTC-Patienten mit histologisch bestätigtem PTC bzw. FTC und messbarer Erkrankung (RECIST), welche auf die Gabe von RAI nicht mehr ansprachen und binnen der letzten zwölf Monate Krankheitsprogression zeigten, wobei eine Vortherapie mit bis zu einem VEGF- bzw. VEGFR-Inhibitor erlaubt war. Ausgeschlossen waren Patienten mit anaplastischen oder medullären Schilddrüsenkarzinomen, Vortherapie mit zwei oder mehr VEGF/VEGFR-Inhibitoren oder Antitumorthherapie binnen der letzten 21 Tage (ClinicalTrials.gov, 2011).

Nach einem *Screening* erfolgte die 2:1-Randomisierungsphase sowie aus ethischen Gründen die Möglichkeit einer Teilnahme für Patienten des Placebo-Armes an einer anschließenden offenen Verlängerungsstudie mit Lenvatinib, *Optional-Open-Label*, OOL (Schlumberger et al., 2015a). Neben dem geplanten, ersten Datenschnitt, *cut-off*, zum 15.11.2013 folgte zum 15.06.2014 eine *post-hoc*-Analyse, welche von der EMA gefordert wurde (G-BA, 2015c).

Das unter ethischen Aspekten zu befürwortende *cross-over*-Design gestaltet die Auswertung der Studie SELECT komplex, indem bereits zum Zeitpunkt des ersten *cut-off* 83 % der Patienten des Placebo-Armes sowie 88 % zum Zeitpunkt der *post-hoc*-Analyse (zweiter *cut-off*) in den OOL gewechselt hatten, d.h. dass die Behandlungsdauer unter Lenvatinib median 13,8 vs. 3,9 Monate unter Placebo andauerte. Eine Adjustierung mittels so genanntem *Rank Preserving Structural Failure Time Model*, RPSFTM, bemängelte der G-BA, da der Nachweis der Grundannahme des RPSFTM, dass der Therapieeffekt vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Krankheitsverlauf unabhängig sei, nicht vollumfänglich erbracht wurde (G-BA, 2015c).

Als primärer Endpunkt wurde die Tumorprogression nach RECIST, d.h. mittels Bildgebung, oder Tod jeglicher Ursache erhoben, was einer Doppelerfassung von Morbidität sowie Mortalität in Form eines kombinierten Endpunktes entspricht. Als sekundäre Endpunkte wurden OS und ORR sowie weiterhin pharmakokinetische Daten erfasst (ClinicalTrials.gov, 2011).

Daten zur Mortalität, d.h. OS ergeben sich aus dem sekundären Endpunkt. Nur die mittels RPSFTM adjustierten Werte der *post-hoc*-Analyse lieferten statistisch signifikante Ergebnisse, indem ein HR von 0,53 bei einem KI [0,34; 0,82] mit $p = 0,0051$ gezeigt werden konnte. Ohne Adjustierung ergibt sich ein HR: 0,62, KI [0,57; 1,12], $p = 0,1993$. Für den ersten *cut-off*, adjustiert HR: 0,62 KI [0,40; 1,00], $p = 0,0510$ bzw. ohne Adjustierung HR: 0,73, KI [0,50; 1,07], $p = 0,1032$ (G-BA, 2015a; G-BA,

2015c). Der Gutachter der FDA führt im *statistical review* weitere eigene Modellierungen durch, auch in Form exploratorischer Analysen. Hierbei (Tabelle 3.13, Seite 16) zeigt er ein OS für Patienten unter Therapie mit Lenvatinib ab Randomisierung von median 22,0 vs. 18,3 Monaten für Patienten, welche zunächst in den Placebo-Arm randomisiert wurden und hiernach Lenvatinib ab Teilnahme am OOL erhielten, womit er die Eignung der Anwendung des RPSFTM anzweifelte, d.h. dass die Annahme eines gleichen Therapieeffektes unabhängig vom Krankheitsstadium nicht gegeben sei. In der Gesamtschau stellt er klar, dass der Endpunkt OS in der *Intention-To-Treat*, ITT Population nicht statistisch signifikant erreicht wurde, weist aber auf einen für Lenvatinib günstigen, nicht statistisch signifikanten Trend hin (CDER, 2015).

Der primäre Endpunkt PFS liefert Informationen zur Morbidität der Patienten unter Therapie mit Lenvatinib. Statistisch signifikant konnte eine mediane Verlängerung des PFS um 14,7 Monate, d.h. HR: 0,21 bei einem 95 % KI [0,16; 0,28] $p < 0,001$ gezeigt werden. Unter Placebo trat eine Progression bereits im Median nach 3,6 [2,2; 3,7] Monaten bei 113 Patienten auf, dies entspricht 86,3 %, wohingegen unter Lenvatinib diese erst nach median 18,3 Monaten bei 107 Patienten (41,0 %) beobachtet wurde (Schlumberger et al., 2015).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, HRQoL, wurden im Kontext der SELECT-Studie nicht erhoben (ClinicalTrials.gov, 2011).

Unerwünschte Ereignisse, UE, wurden bis zur Besserung oder bis zu 30 Tagen nach letztem Besuch der Patienten erfasst, wobei die unterschiedlichen Behandlungsdauern, Placebo im Median 3,9 vs. 13,8 Monate unter Lenvatinib mittels zeitlich adjustierter *Time-To-Event*-Analysen, TTE, zu kompensieren versucht wurde. In der *Safety-Population*, d.h. bei allen randomisierten Studienteilnehmern ($n = 392$), zeigte sich basierend auf der *post-hoc*-Analyse in den Sicherheitsendpunkten UE (HR: 2,63, KI [2,09; 3,32]), UE mit Grad 3 oder 4 gemäß CTCAE (DKFZ, 2016), CTCAE-Grad 3 bzw. 4 (HR: 5,41, KI [3,84; 7,64]), schwerwiegenden UE sowie UE, welche zum Therapieabbruch führten, statistisch signifikante Nachteile für Lenvatinib vs. Placebo. Dies trifft auch für die nicht adjustierten absoluten Häufigkeiten der UE-Endpunkte zu (G-BA, 2015c).

Laut EPAR erfuhren 89,7 % der mit Lenvatinib behandelten Patienten eine Modifikation der Dosierung aus Sicherheitsgründen, d.h. Reduktion der Einzeldosis oder Unterbrechung der Therapie. Folglich soll der pU weitere Daten zur optimalen Dosierung von Lenvatinib an die EMA übermitteln, d.h. ob eine Startdosis von 24, 20 oder 14 mg besser verträglich und äquieffektiv ist. Hierzu soll der pU die Studie E7080-G000-211 durchführen (Sponsor: Eisai, NCT02702388) (CHMP, 2015, S. 147), welche zum 31.10.2020 beendet sein soll (ClinicalTrials.gov, 2018a).

Im umfangreichen RMP werden als wichtige Risiken unter einer Therapie mit Lenvatinib Bluthochdruck, Proteinurie, eingeschränkte Nierenfunktion, Hypokaliämie, Herzfehler, posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Leberschädigung, hämorrhagische Ereignisse, arteriell-thromboembolische Ereignisse (ATE), QTc-Verlängerung bzw. Hypokalzämie, als wichtige mögliche Risiken weiterhin gastrointestinale Perforation bzw. Fistelbildung, venös-thromboembolische Ereignisse (VTE), negative Auswirkungen auf weibliche und männliche Fruchtbarkeit, Teratogenität und Fetotoxizität, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, Knochen- und Zahnveränderungen in pädiatrischer Population, verzögerte Wundheilung, interstitielle Lungenerkrankung sowie CYP3A4-bedingte Arzneimittelinteraktionen genannt. Als fehlende Informationen werden die Anwendung bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung, bei Patienten mit einem Lebensalter über 75 Jahren, bei Kindern oder anderen als den in klinischen Studien eingeschlossenen Ethnien beschrieben (CHMP, 2015).

In der Gesamtschau konnte für Lenvatinib eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS um im Median 14,7 Monate gezeigt werden, jedoch auch ein deutliches Profil unerwünschter Effekte, wobei einer Verlängerung des OS nicht statistisch signifikant gezeigt werden konnte, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben wurden, sodass seitens der Zulassungsbehörden im Kontext eines sogenannten *unmet medical need* die Zulassung zur Zweitlinienbehandlung in einer onkologischen Indikation erfolgte (CHMP, 2015).

Bisher wurden die Gebrauchs- und Fachinformationen von Lenvima® zweimal um unerwünschte Arzneimittelwirkungen ergänzt bzw. deren Häufigkeit geändert. Zum ersten Mal am 15.09.2016 zu Hämorrhagien bzw. Fistelbildung unter Therapie mit Lenvatinib, hiernach am 23.03.2017 zu Cholecystitis, Pankreatitis, erhöhten Laborwerten Amylase bzw. Lipase (EMA, 2016).

RCC – Kisplyx®

Im zweiten zugelassenen Anwendungsgebiet von Lenvatinib mit in Europa eigenem zweiten Handelsnamen (Kisplyx®), d.h. der Kombinationstherapie mit Everolimus bei fortgeschrittenem RCC nach Progress unter einer VEGF-Inhibition, beruht die Zulassung auf der multizentrischen, offenen, 1:1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-Ib/II-Studie E7080-G000-205, Studie 205 (Sponsor: Eisai, NCT 01136733), welche in Phase II an 153 Patienten die Kombination von 18 mg Lenvatinib und 5 mg Everolimus (n = 51) gegenüber der Monotherapie mit 24 mg Lenvatinib (n = 52) oder 10 mg Everolimus (n = 50) bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität verglich (Motzer et al., 2015).

Ursprünglich wurde die Studie 205 als *proof-of-concept*-Studie geplant, um bei 90 Ereignissen eines PFS ein HR von 0,67 bei 70 % Power und einseitigem Signifikanzlevel von 0,15 zeigen zu können (G-BA, 2017b; NICE, 2018). Dies entspricht nicht der Planung einer Zulassungsstudie der Phase III, aber aufgrund des dringenden Bedarfes nach Behandlungsalternativen sowie dem Anwendungsgebiet, d.h. palliative Zweitlinientherapie in der Onkologie, letztendlich zur Anerkennung seitens der EMA führte (CHMP, 2016).

Eingeschlossen werden konnten Patienten mit histologisch bestätigtem, klarzelligem RCC, radiologisch bestätigtem Progress nach RECIST binnen neun Monaten nach einer VEGF-Vortherapie (Kombinations-/Everolimus-Arm) mit Sunitinib (71 %/56 %), Sorafenib (2 %/4 %), Pazopanib (18 %/26 %), Bevacizumab (0 %/8 %), Axitinib (2 %/0%), AV951/Tivozanib (6 %/4 %) oder andere (1 %/2 %) (Motzer et al., 2015), adäquat kontrolliertem Blutdruck und ECOG-PS 0 oder 1. Ausgeschlossen waren RCC Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem, mehr als einer Vortherapie mit VEGF-Hemmer, vorheriger Exposition von Lenvatinib oder *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR)-Inhibitoren oder anderer Gewebsneubildungen. Eine Stratifizierung erfolgte nach Hämoglobin- (Frauen $\leq$ 11,5 mg/dl bzw. $\geq$ 13 mg/dl bei Männern) sowie korrigiertem Serumkalziumwert der Patienten ($\geq$ 10 mg/dl) (ClinicalTrials.gov, 2010).

Das NICE bemängelt in diesem Kontext, dass die in Studie 205 eingeschlossenen RCC Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand waren und schränkt daher die Anwendung der Kombination mit Everolimus im *britischen* NHS auf Patienten mit ECOG-PS 0 bzw. 1 ein, da für Patienten mit höherem ECOG-PS keine Daten vorliegen. Zudem stellt die Bewertungsgruppe ERG des NICE die Frage nach Imbalancen im Kontext der Randomisierung, indem Patienten im Arm der Kombinationstherapie möglicherweise eine bessere Prognose als in Arm der Everolimus-Monotherapie aufgewiesen haben könnten, da längere Therapiedauer unter VEGF-Inhibitor, vorheriges Gesamt- oder Teilansprechen gegeben war. Andererseits wiesen Patienten im Kombinations-Arm eine höhere Tumorlast auf, sodass im Ergebnis von BIAS auszugehen ist und die Ergebnisse der Studie 205 nur vorsichtig interpretiert werden können (3.10, S. 10-11) (NICE, 2018).

Es liegen drei Datenschnitte der Studie 205 vor (G-BA, 2017b), ein *a priori* definierter, Ereignis bezogener (90 Fälle von PFS) vom 13.06.2014, ein zweiter *post-hoc* vom 10.12.2014 sowie ein dritter *post-hoc* vom 31.07.2015 auf Initiative der FDA (IQWiG, 2016). Da die Zulassung von Lenvatinib bei RCC nur in Kombination mit Everolimus vorliegt, werden nachfolgend nur die Studienarme von Lenvatinib plus Everolimus gegenüber der Monotherapie mit Everolimus berücksichtigt.

Das OS, welches als sekundärer Endpunkt erfasst wurde, dauerte unter der Kombinationstherapie von Lenvatinib plus Everolimus im Median 25,5 Monate, KI [16,4; 32,1], bei 32 Patienten (= 62,7 %) an, unter Everolimus 15,4 Monate, KI [11,8; 20,6], bei 37 Patienten (= 74,0 %), was einer Verlängerung des OS um im Median 10,1 Monate entspricht (HR: 0,59, [0,36; 0,97], $p = 0,035$) basierend auf der *post-hoc*-Analyse des dritten Datenschnittes (G-BA, 2017a).

Als primärer Endpunkt wurde das PFS erfasst, operationalisiert als kombinierter Endpunkt aus radiologischem Progress nach RECIST 1.1 oder Tod jeglicher Ursache (Motzer et al., 2015). Unter der Kombinationstherapie von Lenvatinib plus Everolimus dauerte es im Median 12,8 Monate, KI [7,4; 17,5], bei 24 Patienten (= 47,1 %) gegenüber 5,6 Monaten, KI [3,6; 9,3] bei 29 Patienten (= 58,0%) unter Monotherapie mit Everolimus bis zum Progress, was einer absoluten Verlängerung des PFS um 7,2 Monate entspricht (HR: 0,45, [0,26; 0,79], $p = 0,0029$) (G-BA, 2017a).

Daten zur HRQoL oder Morbidität in Form von Symptomscores wurden nicht erhoben, da es sich bei Studie 205 um eine Phase Ib/ II-Studie handelt (Motzer et al., 2015).

Zur Auswertung der UE bietet sich der dritte Datenschnitt vom 31.07.2015 aufgrund des Datenumfangs an. Eine Erfassung von UE erfolgte bis 30 Tage nach Behandlung, wobei unterschiedliche Behandlungs- und Nachbeobachtungszeiten mittels Analyse der TTE der UE zu kompensieren versucht wurde. Basierend auf der geringen Teilnehmerzahl, d.h. 51 bzw. 50 Patienten je Studienarm, welche weit unterhalb von Phase-III-Studien mit bspw. 200 bis 450 oder mehr Teilnehmern je Studienarm liegen, kann keine adäquate Darstellung des Nebenwirkungsprofils erfolgen, insbesondere kann es zu einer Über- oder Unterschätzung von Effekten kommen. Zudem traten bei 100 % der Patienten in beiden Studienarmen > 1 UE auf. SUE kamen unter der Kombination bei 58,5 % vs. 42,0 % unter Everolimus vor. SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 betrafen unter Kombination 76,5 % vs. 54,0 % unter Everolimus, auch waren Abbrüche der Therapie in Folge von UE unter Kombinationstherapie mit 25,5 % vs. 12,0 % unter Everolimus häufiger. Als spezifische UE mit CTCAE Grad 3 bzw. 4, welche unter Kombinationstherapie häufiger auftreten, sind Diarrhoe (19,6 % vs. 2,0 %) sowie Hypertonie (13,7 % vs. 2,0 %) hervorzuheben. Einzig für Diarrhoe mit CTCAE Grad 3 zeigte sich im Rahmen der TTE-Analyse ein statistisch signifikanter Nachteil. Unter Monotherapie mit Everolimus traten die SUE Anämie, Blutungen bzw. Pneumonitis mit CTCAE Grad 3 oder 4 häufiger im Vergleich zur Kombinationstherapie auf (G-BA, 2017b).

In der Gesamtschau konnte die Kombination von Lenvatinib und Everolimus bei RCC-Patienten statistisch signifikant das Gesamtüberleben verlängern, Daten zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Änderung der Symptome unter der Therapie, liegen jedoch nicht vor. Auch die Frage nach einer optimalen Dosierung ist nicht abschließend geklärt, wobei zu bemerken ist, dass laut mündlicher Anhörungen des G-BA in der Indikation DTC mit 24 mg täglich eine Einstiegsdosis nahe der maximal tolerablen Dosierung gewählt und diese bei RCC auf 18 mg in Kombination mit 5 mg Everolimus reduziert wurde sowie in der aktuell beantragten Indikation Erstlinientherapie des HCC wiederum auf 8 bzw. 12 mg nochmals reduziert wurde (G-BA, 2017b).

Ergebnisse der multizentrischen, unverblindeten, 1:1:1-randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CLEAR (Sponsor: Eisai, NCT 02811861), welche die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationen von Lenvatinib/ Everolimus oder Lenvatinib/ Pembrolizumab gegenüber Sunitinib in Monotherapie als Erstlinientherapie an 735 Patienten mit fortgeschrittenem RCC vergleichen soll, werden für das Jahr 2020 erwartet (ClinicalTrials.gov, 2016).

Die Gebrauchs- und Fachinformationen von Kispplx® wurden analog Lenvima® aufgrund aktueller Daten der Pharmakovigilanz seitens der EMA aktualisiert (EMA, 2017).

Auch die WHO wies im Arzneimittel-*Newsletter* Nr. 1 2016 auf Daten der japanischen Zulassungsbehörde PMDA hin, welche zur Ergänzung von Warnhinweisen betreffs haemorrhagischer Effekte besonders bei blutgefäßinfiltrierenden Tumoren führte (WHO, 2016).

HCC

Aktuell hat der pU die Zulassung von Lenvatinib zur Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in Japan erhalten (Harris, 2018) und simultan in Europa sowie den USA beantragt (Eisai, 2017). Diese basiert auf der multizentrischen, offenen, aktiv-kontrollierten, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie 304 bzw. REFLECT (Sponsor: Eisai, NCT 01761266), welche die Gabe von 8 bzw. 12 mg Lenvatinib (n = 478) körpergewichtsadaptiert (< bzw. ≥ 60 kg KG) gegenüber zweimal täglich 400 mg Sorafenib (n = 476) an 954 Patienten mit HCC verglich (Kudo et al., 2018). Die Einschlusskriterien umfassten 19 Punkte, hierunter befanden sich bestätigtes, unresektables HCC, adäquate Blutgerinnung, Leber-(Child-Pugh A) und Nierenfunktion (Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault > 40 ml je min) sowie ECOG-PS 0 oder 1. Weiterhin wurden 23 Ausschlusskriterien definiert, hierunter 50 %ige Leberläsionen, Tumorinfiltration in Gallengänge oder Portalvene, antineoplastische Vortherapie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (NYHA II oder höher), QT-Zeitverlängerung > 480 ms, Gerinnungsstörungen oder Gebrauch von Antikoagulantien, gastrointestinale Blutungen oder Oesophagusvarizen mit vorherigem

Interventionsbedarf, Metastasen im zentralen Nervensystem, Proteinurie, HIV-positive, Lebertransplantation oder jegliche Alkohol- bzw. Drogenabhängigkeit im letzten Halbjahr (ClinicalTrials.gov, 2013). Als primärer Endpunkt wurde das OS ab Randomisierung operationalisiert als Tod jeglicher Ursache, wobei Patienten unter Lenvatinib im Median 13,6 Monate, 95 % KI [12,1; 14,9] gegenüber 12,3 Monaten unter Sorafenib, KI [10,4; 13,9] überlebten (HR: 0,92, KI [0,79; 1,06]) und den im Studienprotokoll definierten Kriterien für Nichtunterlegenheit KI < 1,08 entspricht. Als sekundäre Endpunkte wurden medianes PFS (Lenvatinib 7,4 vs 3,7 Monate unter Sorafenib; HR: 0,66, KI [0,57; 0,77], $p < 0,00001$), TTP (Lenvatinib 8,9 vs 3,7 Monate Sorafenib; HR: 0,63, KI [0,53; 0,73], $p < 0,00001$), ORR sowie Daten zur HRQoL, operationalisiert mittels Fragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-HCC18 erfasst (EORTC, 2018), wobei sich Vorteile der HRQoL unter Lenvatinib bei Rollenfunktion, Schmerz, Durchfall bzw. Ernährung und Körperwahrnehmung zeigten (Kudo et al., 2018).

In einem Kommentar zur Originalpublikation gehen Reig und Bruix auf die Studie REFLECT ein, wobei zu beachten ist, dass beide finanzielle Zuwendungen des pU Bayer, welcher Sorafenib produziert, erhalten haben. Sie bemängeln den Ausschluss von Patienten mit > 50% Leberbefall oder Tumorinfiltration in Portalvenen bzw. Gallengänge. Weiterhin weisen sie auf unterschiedliche Therapiedauern von Lenvatinib und Sorafenib hin, wobei Sorafenib kürzer als in vorherigen Studien appliziert wurde und bei Lenvatinib die Behandlungsdauer mit im Median 5,7 Monaten kürzer als die Zeit bis zur Progression, *Time To Progression*, TTP, mit median 8,9 Monaten währte. Zudem gehen sie vergleichend auf die UE ein und stellen die Häufigkeiten von Hand-Fuß-Syndrom (52 % unter Sorafenib vs. 27 % unter Lenvatinib), Hautausschlag (16 % vs. 10 % unter Lenvatinib) sowie Bluthochdruck (30 % vs. 42 % unter Lenvatinib) wertend gegenüber. Final kritisieren sie die fehlende Verblindung der Studie, weisen aber deutlich auf die in der ITT-Analyse gezeigte Gleichwertigkeit im Endpunkt OS hin und mahnen fehlende Langzeitdaten zu Lenvatinib an (Reig & Bruix, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Schilddrüsenkrebs

Die Therapie des Schilddrüsenkrebses gestaltet sich multimodal (Berger, 2017). Nach operativer Entfernung von Teilen bzw. der gesamten Schilddrüse erfolgt die Gabe von RAI, welches als β -Strahler im stoffwechselaktiven Gewebe follikulärer bzw. papillärer Karzinome angereichert wird und in Folge einer mittleren Reichweite von < 1 mm das umliegende Gewebe wenig belastet (Dietlein et al., 2015). Bei Tumorprogression stehen weiterhin zytotoxische Chemotherapien, d.h. Epirubicin (Dosierung: 30 mg/m²/Tag einmal wöchentlich) oder Cisplatin (40 mg/m²/

Tag) plus Doxorubicin (50 mg/m²/Tag) alle 22 Tage oder die beiden für differenzierte Schilddrüsentumore (FTC, PTC) zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren Lenvatinib (24 mg täglich) bzw. Sorafenib (zweimal täglich 400 mg), bei medullären Schilddrüsentumoren wiederum Cabozantinib (140 mg täglich) oder Vandetanib (300 mg täglich) zur Verfügung (Berger, 2017).

Eine eigene AWMF-Leitlinie zum RAI-refraktären DTC existiert nicht (AWMF, 2018). Paschke und Kollegen gehen in einer Übersichtsarbeit zur Therapie des DTC neben den wesentlichen Therapieansätzen chirurgische Intervention und RAI auch auf die beiden zugelassenen Alternativen Lenvatinib und Sorafenib bei Therapieversagen unter RAI ein, indem sie die Ergebnisse der pivotalen Studien DECISION und SELECT kritisch reflektieren, insbesondere der fehlende Nachweis des OS sowie ein Mangel an Daten zur HRQoL bei deutlichen UE. Auch auf 20 Todesfälle im Verum-arm der SELECT-Studie gehen sie ein, hiervon sechs aufgrund von Lenvatinib. Sie fordern klar eine strenge Indikationsstellung für die Verordnung der beiden TKI ausschließlich an interdisziplinär spezialisierten Schilddrüsenzentren und definieren hierzu nachfolgende Kriterien:

- „chirurgisch nicht resektable Tumoren
- Patienten mit klinisch relevanter Tumormasse
- eindeutige RAI-Refraktärität
- dokumentierter Progress (ggf. Zuwarten ohne frühzeitige Therapie)
- Aufklärung über potenzielle Nebenwirkungen und den bisher fehlenden signifikanten Überlebensvorteil
- TKI-Gabe nur bei ausgeprägtem Patientenwunsch“ (Paschke et al., 2015, S. 457)

Obgleich Spitzweg im Sonderheft 2016 der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur Feststellung kommt, dass „... die deutlich besseren Daten bzgl. PFS und ORR von Lenvatinib für eine überlegene therapeutische Effektivität “ (S. 28) (im Vergleich zu Sorafenib) sprechen , basierend auf einem Vergleich der DECISION- und SELECT-Studie, weist sie auf die schwierige Vergleichbarkeit der Daten hin, wünscht direkte Vergleichsstudien, detaillierte Analysen langfristiger kumulativer Toxizitäten sowie vergleichende Lebensqualitätsanalysen. Auch auf die fehlende Evidenz für einen frühzeitigen Therapiebeginn mit TKI geht sie im Kontext einer Entscheidungsfindung ein, da RAI-refraktäre DTC-Patienten oft sehr lange stabile Verläufe zeigten. Zudem werde in der Leitlinie der amerikanischen Schilddrüsen-

gesellschaft (*American Thyroidcancer Association, ATA*) 2015, zunächst die Therapie des aktiven Zuwartens, *watch & wait*-Strategie, weitere palliative Therapieoptionen sowie erst hiernach bei deutlichem Tumorprogress bei hoher Tumormasse die Indikation für TKI gesehen (Spitzweg, 2016).

Haugen und Kollegen heben in der ATA 2015 Leitlinie hervor, dass eine RAI-Refraktärität klar erwiesen sein sollte, indem mittels Messung der Iod-Konzentration im Urin eine versehentliche Gabe Iod-haltiger Kontrastmittel oder mangelnde Adhärenz im Rahmen einer Iod-armen Ernährung der Patienten im Vorfeld einer RAI als Fehlerquellen ausgeschlossen sein sollten. In Empfehlung Nr. 96 (A) sprechen sich die Autoren für einen therapeutischen Gebrauch von zugelassenen TKI bei RAI-refraktärem DTC aus (*weak recommendation, moderate-quality evidence*), wobei sie unter (B) zu einer gemeinsamen Entscheidungsfindung unter Nennung von BSC-Raten (*strong recommendation, low-quality evidence*) und ausführlich auf das Nutzen-Risiko-Profil der TKI eingehen, auch auf ein 1,5 bis 2%iges Risiko fataler UAW. Eine Präferenz für bestimmte TKI wird in der ATA 2015 Leitlinie nicht wiedergegeben (Haugen et al., 2016).

Die Leitlinie der britischen Schilddrüsenvereinigung (*British Thyroid Association, BTA*) sieht den Einsatz der TKI Sorafenib und Lenvatinib klar im palliativen *Setting* an spezialisierten Zentren unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung unter Hinweis auf einen bisher fehlenden Nachweis einer Verlängerung des OS sowie keiner Präferenz für einen TKI (Perros et al., 2014).

Historisch bedingt ordnet die ESMO 2012 Leitlinie mangels bis dahin erfolgter Zulassungen den therapeutischen Gebrauch von TKI ausschließlich in klinischen Studien ein (Pacini et al., 2012).

Nierenzellkarzinom RCC

Fast zwei Drittel der Nierenzellkarzinome werden als Zufallsbefunde mittels Ultraschall diagnostiziert, daher weisen rund 30 % der Patienten bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf, wodurch eine Einstufung nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 (AJCC, 2009) in Stadium IV erfolgt (Wecker & Waller, 2017).

Die aktuelle AWMF S3-Leitlinie „Nierenzellkarzinom, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ führt die Kombination von Lenvatinib plus Everolimus unter 7.8 als Option zur Zweitlinienbehandlung nach Versagen eines VEGF-Inhibitors mit EG 0 und LoE 1- neben Everolimus in Monotherapie oder Axitinib (nach VEGF-Hemmer Sunitinib) an. In Tabelle 6 werden Cabozantinib bzw. Nivolumab als Standard gelistet. Unter 7.16 erfolgt der Hinweis zur Kombination zweier zielgerichteter Therapien und innerhalb klinischer Prüfungen außer der Kombination von Lenvatinib plus Everolimus mit EG a und LoE 2+ (AWMF, 2017).

Nach aktueller Onkopedia Leitlinie RCC wird, sofern operabel, eine partielle bzw. radikale Nephrektomie empfohlen. In Tumorstadium IV, d.h. palliativer Situation, unterscheidet die Leitlinie niedriges, intermediäres sowie hohes Risiko. Bei hohem Risiko werden Temozolomid oder Sunitinib empfohlen, ansonsten bei niedrigem oder intermediärem Risiko jeweils in alphabetischer Reihenfolge Bevacizumab plus Interferon- α , Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib. Bei Therapieversagen, d.h. Nicht-Ansprechen, Progress, Rezidiv, Therapie limitierender, unerwünschter Arzneimittelwirkungen, werden als erste Wahl nach absteigendem Evidenzlevel Nivolumab, Cabozantinib oder Lenvatinib in Kombination mit Everolimus genannt, als zweite Wahl in alphabetischer Reihenfolge Axitinib, Everolimus, Pazopanib oder Sorafenib. Bei erneutem Therapieversagen wird eine Wiederholung einer wirksamen Erst- bzw. Zweitlinientherapie oder der Einsatz aller zugelassenen, noch nicht eingesetzten Arzneimittel genannt (Bergmann et al., 2018).

In einem eUpdate der *“Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”* (Escudier et al., 2016), ordnet das Leitlinienkomitee der European Society for Medical Oncology (ESMO) drei neu verfügbare Zweitlinientherapien ein. Nivolumab wird mit einem Evidenzgrad (*Level of Evidence*, LoE) I sowie *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) score 5 bewertet. Sofern im jeweiligen Gesundheitssystem Nivolumab oder Cabozantinib verfügbar sind, werden beide gleichberechtigt empfohlen, wobei Cabozantinib mit ESMO MCBS score 3 bewertet wird. Für die Kombination aus Everolimus und Lenvatinib fordert das ESMO *Guidelines Committee* eine Bestätigung der „ermutigenden positiven Ergebnisse“ der Phase II Studie in einer größeren Phase-III-Studie LoE II sowie ESMO-MCBS score 4. In tabellarischer Übersicht werden die Studienergebnisse von Nivolumab, Cabozantinib sowie der Kombination von Lenvatinib plus Everolimus jeweils gegenüber Komparator Everolimus dargestellt, wobei sich unter Nivolumab ein OS von im Median 19,6 Monate bei absoluter Verlängerung von 5,4 Monaten in Checkmate 025 (Sponsor: Bristol-Myers Squibb, NCT 01668784), unter Cabozantinib medianes OS von 16,5 Monaten bei absoluter Verlängerung von 4,9 Monaten in METEOR (Sponsor: Exelixis, NCT 01865747) sowie unter der Kombination von Everolimus und Lenvatinib ein medianes OS von 15,4 Monaten bei absoluter Verlängerung von 10,1 Monaten in Studie 205 (Sponsor: Eisai, NCT 01136733) zeigte (ESMO Guidelines Committee, 2017).

Das NICE in Großbritannien empfiehlt den therapeutischen Gebrauch der Kombination von Lenvatinib und Everolimus nur bei RCC Patienten mit ECOG-PS 0 bzw. 1 sowie unter der Bedingung eines Preisnachlasses des pU im Kontext eines Patientenzugangsprogramms (NICE, 2018).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Lenvatinib liegen in der EU Zulassungen für zwei Fertigarzneimittel vor, einerseits Lenvima® als *Orphan*-Arzneimittel bei differenziertem, progredientem Schilddrüsenkarzinom, andererseits Kisplyx® zur Anwendung bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Im ersten Beschluss vom 17.12.2015 zur Anwendung bei DTC stellte der G-BA einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (ZN) fest, da für *Orphan*-Arzneimittel ein ZN automatisch postuliert wird. Der G-BA konnte anhand der Datenlage, insbesondere in Folge des *cross-over-Designs* der Studie, das Ausmaß des ZN nicht kategorisieren. Begründet wird der G-BA-Beschluss mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des PFS um im Median 14,7 Monate bei fehlenden Daten zur HRQoL, Nachteilen der Sicherheitsendpunkte und erst nach RPSFT-Modellierung, bei nicht hinreichend nachgewiesener Grundannahme des Modells, statistisch signifikanter Verlängerung des OS (G-BA, 2015c).

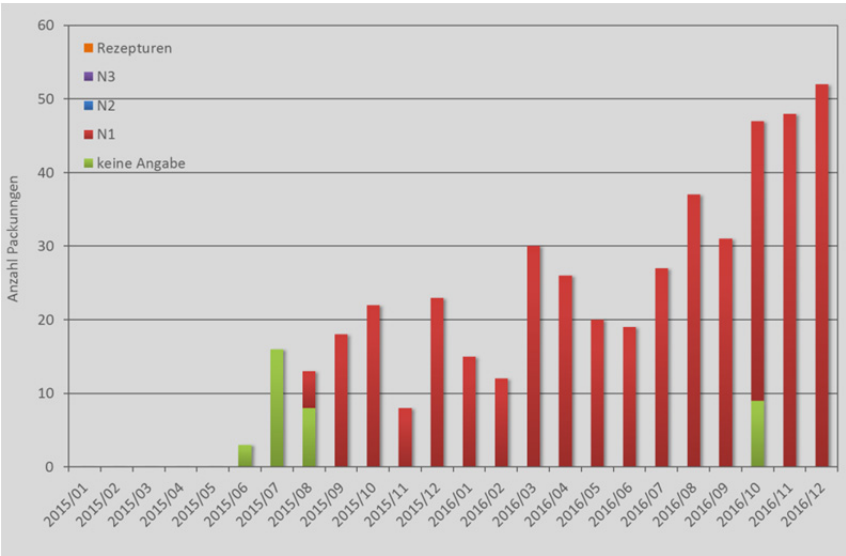
Den zweiten Beschluss vom 16.03.2017 zur Anwendung von Lenvatinib bei RCC befristete der G-BA bis zum 31.12.2020, um die Ergebnisse weiterer Studien, insbesondere der Phase-III-Studie CLEAR (Sponsor: Eisai, NCT 02811861) (ClinicalTrials.gov, 2016) berücksichtigen zu können. Basierend auf Daten der Phase Ib/II-Studie 205 stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber zVT Nivolumab oder Everolimus, welche der pU wählte, fest. Der G-BA begründet dies im Einzelnen mit fehlenden Daten zur HRQoL sowie patientenrelevanten Ergebnissen zur Morbidität, Verzerrungspotenzial in Folge geringer Patientenanzahl (50 bzw. 51) und somit möglicher Unter- oder Überschätzung von UE sowie sehr breitem Konfidenzintervall [0,36; 0,97] und sich hieraus ergebender Unsicherheit der Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag. Weiterhin wird angemerkt, dass nur Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden, d.h. ECOG-PS 0 bzw. 1, Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen waren, nur Daten zu Patienten mit klarzelligem RCC vorliegen sowie Patienten im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland ein höheres Lebensalter aufweisen (G-BA, 2017c).

Weitere Versorgungsanalysen

Analog der Analyse von Ab- und Umsatz zeigt sich der Verlauf der verordneten Packungszahlen in den einzelnen Monaten der Jahre 2015 bzw. 2016. Zu beachten ist hierbei aber, dass je Patient und Anwendungsgebiet mehrere Packungen à 30 Kapseln (N1) in den Wirkstärken 4 und 10 mg verordnet werden müssen, um bei Schilddrüsenkrebs die empfohlene Dosierung von 24 mg (Fachinformation Lenvima®, 2017) bzw. 18 mg täglich bei Nierenzellkarzinom (Fachinformation Kisplyx®,

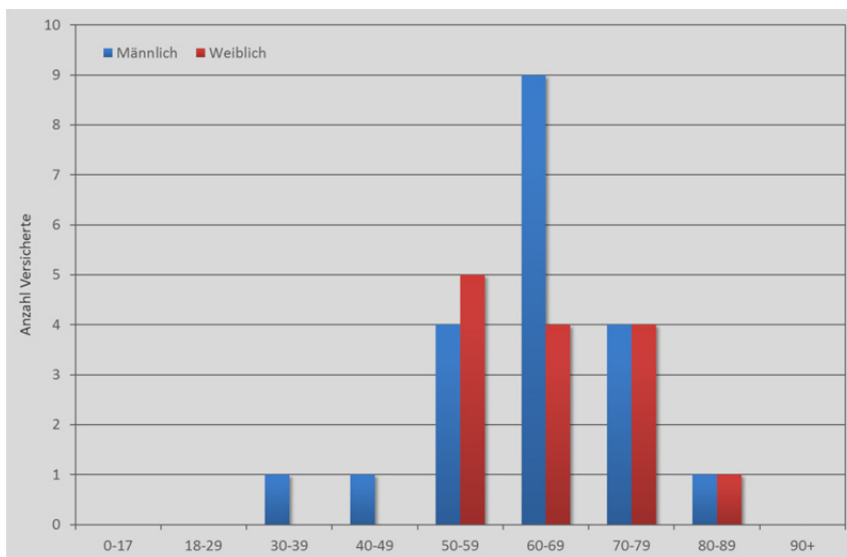
2017) zu gewährleisten. Weiterhin fällt auf, dass bei Marktneueinführung nicht zeitgleich eine Packungsgröße im Datensatz zur Abrechnung vorliegt, da sowohl von Juni bis August 2015 bzw. im Oktober 2016 jeweils Packungen ohne Normgrößenkennzeichnung im Datensatz übermittelt wurden (Lauer-Fischer, 2018).

Abbildung 4.41: Anzahl verordneter Packungen von Lenvatinib je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Insgesamt wurden im Analysezeitraum 34 Patienten mit dem Wirkstoff Lenvatinib behandelt, d.h. ab Juni 2015 mit Fertigarzneimittel Lenvima® bei Schilddrüsenkrebs bzw. ab September 2016 mit Fertigarzneimittel Kispplx® bei Nierenzellkarzinom (Lauer-Fischer, 2018). In der Altersgruppe 30 bis 39 bzw. 40 bis 49 Lebensjahre wurden je ein männlicher Patient, in der Kohorte 80 bis 89 Jahre je eine Frau und ein Mann mit Lenvatinib therapiert. In der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre erhielten je vier Frauen und Männer Lenvatinib, bei 50 bis 59-Jährigen fünf Frauen und vier Männer, wobei in der Kohorte der 60 bis 69-Jährigen ein Maximum von neun Männern gegenüber vier Frauen zu verzeichnen ist.

Abbildung 4.42: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Lenvatinib nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AJCC – American Joint Committee on Cancer (2009). AJCC cancer staging manual. Chicago, New York: Springer.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (2017). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 1.1., AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>, letzter Zugriff: 15.10.2018.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften (2018). AWMF-Leitlinien-Suche. Datenbankabfrage. http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche/ll-ergebnis/liste/ll-seite/10/ll-suchbegriff/schilddr%C3%BCse/ll-erg/10.html?tx_szleitlinien_pi2%5Bstatus%5D=, letzter Zugriff: 24.04.2018.

Benstetter M (2015). Accelerated assessment fast-tracks Lenvima to benefit patients with thyroid cancer. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/03/news_detail_002297.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff: 18.04.2018.

Berger DP (2017). Schilddrüsenkarzinome. In: Berger DP, Mertelsmann R (Hrsg.). Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie. Heidelberg: Hüthig Jehle Rehm: 1072-1079.

Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Casper J, Gauler T, Grünwald V et al. (2018). DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. – onkopedia leitlinien - Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom->

- hypernephrom/@@view/pdf/20180418-072518.pdf?filename=nierenzellkarzinom-hypernephrom.pdf, letzter Zugriff: 04.05.2018.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration (2015). Statistical review Application number: 206947Orig1s000.2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947Orig1s000StatR.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). CHMP extension of indication variation assessment report Nexavar. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000690/WC500180607.pdf, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report - Lenvima - International non-proprietary name: lenvatinib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003727/WC500188676.pdf, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Assessment report - Kispixy - International non-proprietary name: lenvatinib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf, letzter Zugriff: 26.04.2018.
- ClinicalTrials.gov (2010). An open-label, multicenter, Phase 1b/2 Study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136733?term=nct01136733&rank=1>, letzter Zugriff: 27.04.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131 I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) (SELECT). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=lenvatinib&phase=23&rank=2>, letzter Zugriff: 18.04.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013). A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761266?term=lenvatinib&phase=2&rank=3>, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2016). Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab versus Sunitinib alone as treatment of advanced renal cell carcinoma (CLEAR). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811861?term=Lenvatinib&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 04.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018a). A Phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in subjects with iodine-131 refractory differentiated thyroid cancer to evaluate whether an oral starting dose of 18 mg daily will provide comparable efficacy to a 24 mg starting dose, but have a better safety profile. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702388?term=E7080-G000-211&rank=1>, letzter Zugriff: 03.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018b). Datenbankabfrage klinische Studien mit Lenvatinib. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lenvatinib&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=3&Search=Apply, letzter Zugriff: 18.04.2018.
- Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M (2015). DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4). www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-002l_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10.pdf, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2018). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. German Version. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c73-c75.htm>, letzter Zugriff: 23.04.2018.

- Dingermann T (2013). Orphan Drugs – Alles andere als Waisenknaben. Pharmazeutische Zeitung 158(22): 30-37.
- DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf, letzter Zugriff: 13.03.2018.
- EC – European Commission (2018). Pharmaceuticals.Community register – Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical). <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- Eisai (2017). Eisai submits simultaneous applications in the united states and europe for lenvatinib in hepatocellular carcinoma. <https://www.eisai.com/news/news201736.html>, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours. European journal of cancer 45(2): 228-247.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Lenvima: EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003727/WC500214052.pdf, letzter Zugriff: 03.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Kisplyx – Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/004224/WC500222387.pdf, letzter Zugriff: 05.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018a). Lenvatinib – Kisplyx. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004224/human_med_002021.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 18.04.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018b). Lenvatinib – Lenvima. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003727/human_med_001864.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 18.04.2018.
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018). EORTC QLQ-C30. 2018. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, letzter Zugriff: 08.05.2018.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. (2016). Renal cell carcinoma. Annals of oncology 27(suppl 5): v58-v68.
- ESMO – European Society for Medical Oncology – Guidelines Committee (2017). eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma/eUpdate-Renal-Cell-Carcinoma-Treatment-Recommendations>, letzter Zugriff: 04.05.2018.
- Fachinformation Kisplyx® (2017). Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juni 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021265>, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- Fachinformation Lenvima® (2017). Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juni 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020661>, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 2015. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer: 49-134.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Beschluss – Lenvatinib – Lenvima. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Nutzenbewertung Lenvatinib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-885/2015-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lenvatinib.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Tragende Gründe - Lenvatinib - Lenvima. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3495/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/261/#tab/nutzenbewertung>, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss – Lenvatinib – Kisplyx. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Mündliche Anhörung - Lenvatinib - Nierenzellkarzinom. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-261/2017_02_06_Lenvatinib_Wortprotokoll_D-257.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragenden Gründe - Lenvatinib - Kisplyx. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- Harris J (2018). Lenvatinib approved for HCC in Japan. <https://www.onclive.com/web-exclusives/lenvatinib-approved-for-hcc-japan>, letzter Zugriff: 07.05.2018.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26(1): 1-133.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-257.pdf, letzter Zugriff: 13.04.2018.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 391(10126): 1163-1173.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/infosystem140901/>, letzter Zugriff: 03.04.2018.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T et al. (2015). Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncology*. 16(15): 1473-1482.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta498#>, letzter Zugriff: 26.04.2018.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 5(6): 649-655..
- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G (2012). Thyroid cancer. *Annals of oncology* 23 (Suppl 7): vii 110-119.
- Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M et al. (2015). The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Deutsches Ärzteblatt International* 112(26): 452-458.

- Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE et al. (2014). British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 81(Supplement): 1-122.
- Prescrire Int. (2017). Lenvatinib (Lenvima®) in differentiated thyroid cancer uncertain harm-benefit balance. *Prescrire Int* 26(185): 202-203.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe – Lenvatinib. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59163>, letzter Zugriff: 12.04.2018.
- Reig M, Bruix J (2018). Lenvatinib - Can a non-inferiority trial change clinical practice?. *The Lancet* 391(10126):1123-1124.
- RKI – Robert Koch-Institut (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: im Eigenverlag.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. (2015a). Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *NEJM*. 372(7): 621-630.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. (2015b). Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer – to the editor. *NEJM*. 372(19): 1868.
- Spitzweg C (2016). Fortgeschrittenes Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom. *Endokrinologie Informationen. Sonderheft* 2016(1): 26-29.
- Wecker H, Waller CF (2017). Nierenzellkarzinom. In: Berger, DP, Mertelsmann, R (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg: Hüthig Jehle Rehm: 1053–1061.
- WHO – World Health Organization – Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2016). Lenvatinib – Risk of tumor haemorrhage, carotid artery exposure and haemorrhage. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*(1): 9.
- Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010). Zu guter Letzt ist alles selten. *Deutsches Ärzteblatt* 107(42): 2023-2034.

4.17 Lumacaftor/Ivacaftor

Handelsname: Orkambi®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: zystische Fibrose	Vertex Pharmaceuticals Europe
ATC-Code: R07AX30	Markteinführung: Dezember 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 0,8 g Lumacaftor/0,5 g Ivacaftor
	O Verzicht, ▼

Bewertung

Die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde im November 2015 zentral zugelassen und im Dezember 2015 in den deutschen Markt eingeführt. Während des Zulassungsprozesses hatte der pU auf den ursprünglich zuerkannten *orphan*-Status verzichtet. Lumacaftor/Ivacaftor ist zugelassen für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)-Gen sind (eine Zulassungserweiterung erfolgte Anfang 2018 auf Kinder ab sechs Jahren). CFTR ist ein Chloridkanal, dessen Funktionalität und Exprimierung in der Zellmembran durch die genetische Veränderung stark beeinträchtigt ist. Die beiden Arzneistoffe ergänzen sich in ihren Wirkungsmechanismen: Lumacaftor erhöht die Menge an funktionellem CFTR an der Zelloberfläche, während Ivacaftor die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals erhöht. Die Kombination beider Wirkstoffe erhöht den Chloridionentransport und verbessert so die Regulation der Salz- und Wasser-Resorption beziehungsweise -Sekretion, die bei der zystischen Fibrose gestört ist (EMA, 2015; Fachinformation Orkambi®, 2018).

Die Patienten nehmen die Filmtabletten zweimal täglich unzerkaut direkt vor oder direkt nach einer fetthaltigen Mahlzeit ein. Die Gesamttagesdosis beträgt für Patienten zwischen sechs und elf Jahren 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor, für Patienten ab zwölf Jahren 800 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor (Fachinformation Orkambi®, 2018).

Lumacaftor/Ivacaftor war ursprünglich nur für Patienten ab 12 Jahre zugelassen. Die Basis für die Zulassung bildeten zwei pivotale randomisierte kontrollierte Phase-3-Studien, die die Effekte einer 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in zwei Dosierungen (pro Tag 800 oder 600 mg Lumacaftor plus jeweils 500 mg Ivacaftor, verteilt auf zwei Einzeldosen) zusätzlich zur üblichen Basistherapie mit der von Placebo verglichen. Primärer Endpunkt in den Studien mit insgesamt 1108 Teilnehmern war die Verbesserung der Einsekundenkapazität FEV₁, bezogen auf den Wert, der für die jeweiligen Patientencharakteristika als Normalwert gilt. In der ersten Studie nahm die FEV₁ um 2,41 Prozentpunkte gegenüber Placebo zu, in der zweiten Studie um 2,65 Prozentpunkte. Die Größen-

ordnung des statistisch signifikanten Effekts wird im europäischen Beurteilungsbericht als relativ klein, aber dennoch klinisch relevant eingestuft. Die Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen ging in den Studien um 30 bis 39 % im Vergleich zu Placebo zurück, auch reduzierte sich die Anzahl der Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt oder Antibiotika-Behandlung signifikant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem CFQ-R-Fragebogen (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, Respiratory Domain Score*) verbesserte sich in der gepoolten Auswertung beider Studien nur für die höhere Dosierung im Vergleich zum Ausgangswert signifikant, allerdings nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß (EMA, 2015; Wainwright et al., 2015).

Die Zulassungserweiterung Anfang 2018 auf Kinder ab sechs Jahre beruht hauptsächlich auf einer randomisierten kontrollierten Studie mit 106 Teilnehmern zwischen sechs und 11 Jahren, die über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer Dosis von 200 mg/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor zweimal täglich oder Placebo behandelt wurden, zusätzlich zur üblichen Basis-Therapie. Primärer Endpunkt war die Veränderung im *Lung Clearance Index* ($LCI_{2,5}$) als Maß für die Entzündungen im Bereich der kleinen Bronchien angesehen wird. In der Verum-Gruppe ging der $LCI_{2,5}$ im Vergleich zum Ausgangswert um 1,01 zurück, in der Placebo-Gruppe war die Veränderung nicht signifikant. Der europäische Beurteilungsbericht stuft den statistisch signifikanten Unterschied als klein, aber wahrscheinlich klinisch relevant ein. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in dieser Studie ebenfalls mit dem CFQ-R-Fragebogen erfasst, allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (EMA, 2017; Ratjen et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse Kurzatmigkeit, Durchfall und Übelkeit auf (jeweils sehr häufig). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie erhöhte Leberenzymwerte, cholestatische Hepatitis und hepatische Enzephalopathie wurden bei mehr als einem von 200 Teilnehmern beobachtet. Nach der Zulassung wurde die Fachinformation im März 2018 um den Hinweis auf die häufige Nebenwirkung „Erhöhung der Creatin-Kinase im Blut“ ergänzt (Fachinformation Orkambi®, 2018).

Im Juni 2016 hat der G-BA der Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „best supportive care“ bescheinigt. Tragende Gründe waren die deutliche Verringerung der Rate an pulmonalen Exazerbationen und daraus resultierenden Krankenhausaufenthalten, die sich in den Zulassungsstudien gezeigt hatten. Allerdings liegen Daten aus Studien nur über einen Zeitraum von 24 Wo-

chen vor, so dass sich der längerfristige Nutzen bisher nicht abschätzen lässt (G-BA, 2016).

Wegen der Erweiterung der Zulassung auf Patienten ab 6 Jahre wurde am 01.02.2018 ein neues Nutzenbewertungsverfahren für diese Anwendergruppe begonnen. Die Beschlussfassung ist für Anfang August 2018 vorgesehen (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste Behandlungsoption für Patienten mit zystischer Fibrose und homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen	 Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahren; Nutzenbewertung für Patienten ab 6 Jahren steht noch aus	 keine Kostenbewertung da Zulassung als <i>Orphan</i>-Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	—	—	Judgement reserved	Schrittinnovation

Kosten

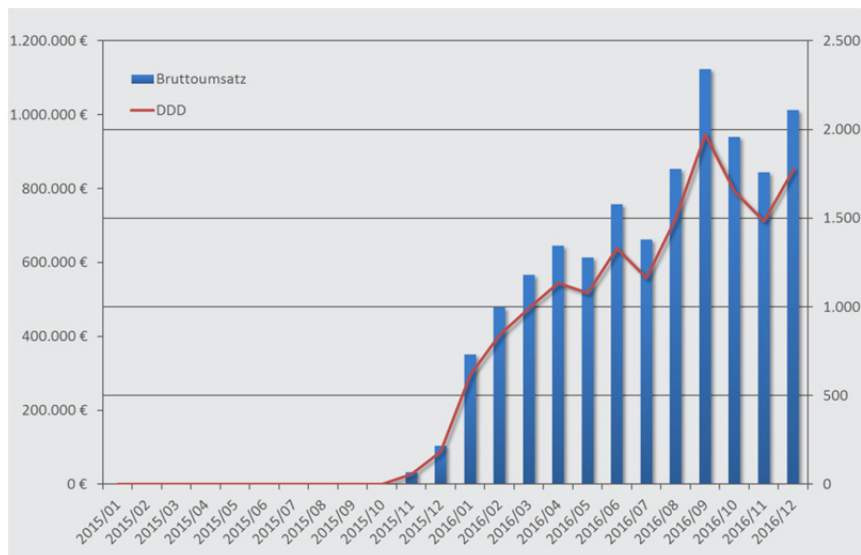
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/Ivacaftor	4x tgl. 200 mg/125 mg	365	169.241,90 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung Ende 2015 steigt die Anzahl der verordneten Tagesdosen an. Der höchste Wert mit 1.974 DDD findet sich im September 2016. Die Bruttoumsätze verändern sich im Wesentlichen parallel. Da die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag erst im Dezember 2016 abgeschlossen wurden, spiegelt sich dieser Umstand im betrachteten Zeitraum noch nicht wider.

Abbildung 4.43: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Lumacaftor/Ivacaftor nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Das CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)-Protein ist ein Chloridkanal, der sich an der Oberfläche von Epithelzellen in mehreren Organen findet. Bei einer zystischen Fibrose mit einer F508del-Mutation entwickelt sich hauptsächlich ein Defekt in der zellulären Verarbeitung und Transportsteuerung. In der Folge verringert sich die CFTR-Menge an der Zelloberfläche, außerdem ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals herabgesetzt.

Lumacaftor und Ivacaftor greifen an verschiedenen Stellen des CFTR-Proteins an. Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der direkt auf F508del-CFTR einwirkt und die Menge an funktionellem CFTR an der Zelloberfläche erhöht. Ivacaftor wird als CFTR-Potentiator bezeichnet, der die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals erhöht. Die Kombination beider Wirkstoffe erhöht den Chloridionentransport und verbessert so die Regulation der Salz- und Wasser-Resorption beziehungsweise -Sekretion, die bei der zystischen Fibrose gestört ist (EMA, 2015; Fachinformation Orkambi®, 2018).

Zulassung und Präparat

Lumacaftor/Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Vor der Behandlung ist deshalb eine Genotypisierung auf beiden Allelen des CFTR-Gens notwendig. Für Kinder unter sechs Jahren sowie für Erwachsene ab 65 Jahren liegen keine Daten vor, für die Anwendung in der Schwangerschaft sind die Erfahrungen sehr begrenzt. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe oder ihre Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die Wirkstoffkombination steht in Form von Filmtabletten in zwei Wirkstärken zur Verfügung: 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor sowie 200 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor. Die Tabletten werden unzerkaut geschluckt und dürfen auch nicht zerbrochen oder aufgelöst werden. Zur Verbesserung der Resorption wird die Einnahme direkt vor oder direkt nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder einem fetthaltigen Imbiss empfohlen. Die empfohlene Dosierung liegt bei Patienten zwischen sechs und elf Jahren bei zwei Tabletten 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor alle 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 400 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor. Patienten ab zwölf Jahren nehmen zweimal täglich zwei Tabletten der höheren Wirkstärke ein, so dass eine Gesamttagesdosis von 800 mg Lumacaftor und 500 mg Ivacaftor resultiert (Fachinformation Orkambi®, 2018).

Der Wirkstoffkombination wurde 2014 der *orphan*-Status zuerkannt und sie erhielt auf dieser Basis im September 2015 ein positives Votum des CHMP. Die zentrale Zulassung wurde im November 2015 erteilt. Während des Zulassungsprozesses hatte der pU auf den *orphan*-Status verzichtet. Lumacaftor/Ivacaftor steht unter zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (EMA, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die zystische Fibrose (*Cystic Fibrosis*, CF, Synonym: Mukoviszidose) ist eine monogene autosomal-rezessiv vererbte seltene Erkrankung, die chronisch-progredient verläuft. In Europa soll es rund 32.000 Betroffene geben. Die Prävalenz liegt in Europa bei etwa 1:4.000, ist in asiatischen und afrikanischen Ländern aber deutlich niedriger.

Die Ursache für die Erkrankung sind Mutationen im Gen, das für das CFTR-Protein codiert. Dabei sind mehr als 1000 Mutationen bekannt, die zum Krankheitsbild der zystischen Fibrose führen. Mit etwa 70 % kommt die F508del-Mutation am häufigsten vor. Das CFTR-Protein ist an der Regulierung des transmembranösen Chloridtransports in Epithelzellen beteiligt. Bei Veränderungen des Proteins verändert

sich die Zusammensetzung von Sekreten: Im Schweiß steigt die Salzkonzentration an, bei Schleimsekreten die Viskosität.

Die Symptome äußern sich in der Regel im frühen Kindesalter, gelegentlich auch schon bei der Geburt. Symptome und Schweregrad können jedoch individuell sehr unterschiedlich sein. Am häufigsten sind Atembeschwerden und häufige Atemwegsinfekte, Pankreasinsuffizienz und jugendlicher Diabetes sowie Verdauungsprobleme wie Fettstühle und/oder Obstipation. Seltener kommt eine Darmobstruktion oder Leberzirrhose vor. Die Erkrankung beeinflusst Mortalität und Morbidität und führt häufig zu einer Wachstumsrestriktion. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 40 Jahren, zu den wichtigsten Todesursachen gehört Lungenversagen (EMA, 2015; Orphanet, 2006).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die ursprüngliche Zulassung für Patienten mit zystischer Fibrose und einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren beruhte auf zwei pivotalen randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien, die die Effekte einer 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor in zwei Dosierungen (täglich 800 oder 600 mg Lumacaftor plus jeweils 500 mg Ivacaftor, verteilt auf zwei Einzeldosen) mit der von Placebo verglichen. Die übliche Hintergrundtherapie der Patienten wurde während der Studie beibehalten, aber nicht standardisiert.

Primärer Endpunkt in den Studien mit insgesamt 1108 Teilnehmern war die Verbesserung der Einsekundenkapazität FEV₁, bezogen auf den Wert, der für die jeweiligen Patientencharakteristika als Normalwert gilt. In der ersten Studie nahm die FEV₁ um 2,41 Prozentpunkte gegenüber Placebo zu, in der zweiten Studie um 2,65 Prozentpunkte. Die Größenordnung des statistisch signifikanten Effekts wird im europäischen Beurteilungsbericht als relativ klein, aber dennoch klinisch relevant eingestuft. Der Anteil der Exazerbationen ging in den Studien um 30 bis 39 % im Vergleich zu Placebo zurück, auch reduzierte sich die Anzahl der Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt oder Antibiotika-Behandlung signifikant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem CFQ-R-Fragebogen (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, Respiratory Domain Score*) erfasst. In der gepoolten Auswertung beider Studien erreichten die Teilnehmer nur mit der höheren Dosierung im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikant bessere Lebensqualität, allerdings nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß (EMA, 2015; Wainwright et al., 2015).

Anfang 2018 wurde die Zulassung auf Kinder ab sechs Jahre erweitert. Die Entscheidung beruht hauptsächlich auf einer randomisierten kontrollierten Studie mit 106 Teilnehmern zwischen sechs und 11 Jahren, die über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer Dosis von 200 mg/250 mg Lumacaftor/Ivacaftor zweimal täglich

oder Placebo behandelt wurden, zusätzlich zur üblichen Hintergrund-Therapie. Primärer Endpunkt war die Veränderung im *Lung Clearance Index* ($LCI_{2,5}$), der als Maß für die Lungenbelüftung angesehen wird. In der Verum-Gruppe ging der $LCI_{2,5}$ im Vergleich zum Ausgangswert um 1,01 zurück, in der Placebo-Gruppe war die Veränderung nicht signifikant. Der europäische Beurteilungsbericht stuft den statistisch signifikanten Unterschied als klein, aber wahrscheinlich klinisch relevant ein (EMA, 2017; Ratjen et al., 2017).

In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) Kurzatmigkeit, Durchfall und Übelkeit auf (jeweils sehr häufig). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie erhöhte Leberenzymwerte, cholestatische Hepatitis und hepatische Enzephalopathie wurden bei mehr als 1 von 200 Teilnehmern beobachtet. Nach der Zulassung wurde die Fachinformation im März 2018 um den Hinweis auf die häufige Nebenwirkung „Erhöhung der Creatin-Kinase im Blut“ ergänzt (Fachinformation Orkambi®, 2018).

Der pU wurde bei der Zulassung beauftragt, eine fünfjährige Studie durchzuführen, um Daten für die Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor zu generieren (EMA, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Derzeit existiert keine deutsche Leitlinie für die Behandlung der zystischen Fibrose, in der der Einsatz von Lumacaftor/Ivacaftor diskutiert wird.

Die aktuelle Fassung der europäischen Leitlinie für die Diagnose und Behandlung der zystischen Fibrose erwähnt Lumacaftor/Ivacaftor als Behandlungsoption (Castellani et al., 2018).

Die britische NICE-Leitlinie zu Diagnose und Behandlung der zystischen Fibrose empfiehlt den Einsatz von Lumacaftor/Ivacaftor wegen eines ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht (NICE, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Im Juni 2016 hat der G-BA der Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Best Supportive Care“ bescheinigt. Tragende Gründe waren die Halbierung der Rate an pulmonalen Exazerbationen und daraus resultierenden Krankenhausaufenthalten, die sich in den Zulassungsstudien gezeigt hatten, sowie die Verbesserung der Einsekundenkapazität in klinisch relevantem Ausmaß. Aller-

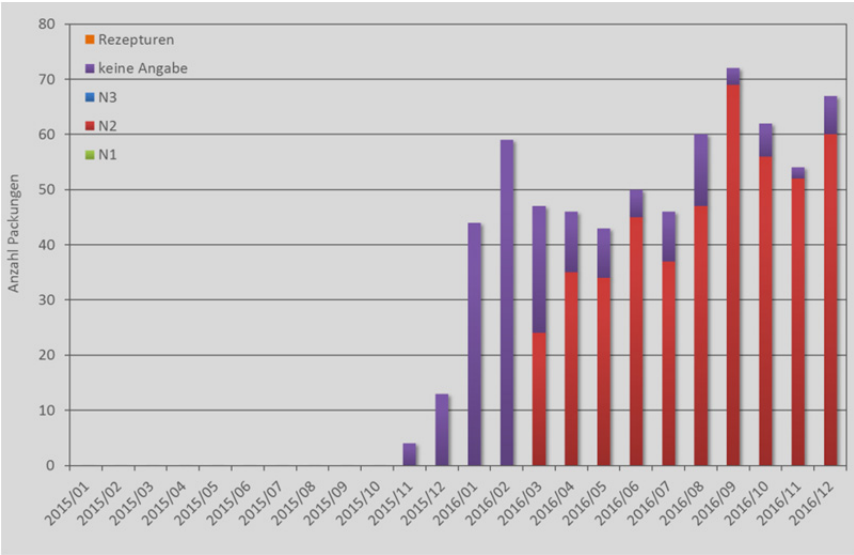
dings liegen Daten aus Studien nur über einen Zeitraum von 24 Wochen vor, so dass sich der längerfristige Nutzen bisher nicht abschätzen lässt (G-BA, 2016).

Wegen der Erweiterung der Zulassung auf Patienten ab sechs Jahre wurde am 01.02.2018 ein neues Nutzenbewertungsverfahren für diese Anwendergruppe begonnen. Die Beschlussfassung wurde im August 2018 vorgenommen (G-BA, 2018).

Weitere Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung Ende 2015 nimmt die Anzahl der verordneten Packungen zu. Die größte Anzahl findet sich mit etwas über 70 Verordnungen im September 2016. Soweit Daten vorliegen, werden ausschließlich N2-Packungen verordnet.

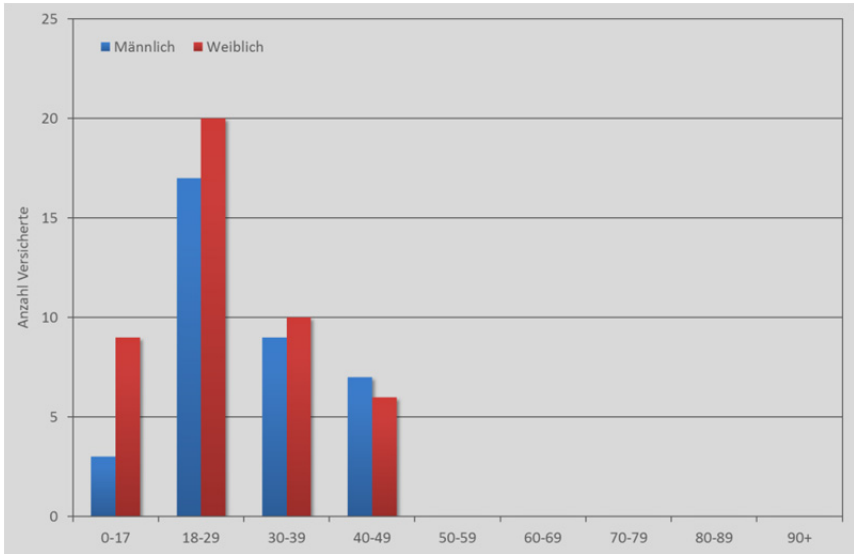
Abbildung 4.44: Anzahl verordneter Packungen Lumacaftor/Ivacaftor je Monat nach Packungsgröße (2015-2016)



Im betrachteten Zeitraum haben insgesamt nur etwa 80 Patienten mindestens eine Verordnung von Lumacaftor/Ivacaftor erhalten. Darin spiegelt sich die Seltenheit der Erkrankung wider. Vertreten sind lediglich die Altersgruppen bis 49 Jahre, was mit der verringerten Lebenserwartung von Patienten mit zystischer Fibrose zusammenhängt. Die Altersgruppe der 18 bis 29-Jährigen wird relativ

häufig mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeichnet sich kein eindeutiges Muster ab.

Abbildung 4.45: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Lumacaftor/Ivacaftor nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis. 17(2): 153–178.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Orkambi. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.

EMA – European Medicines Agency (2017). European Public Assessment Report Orkambi - Variation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003954/WC500241753.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Fachinformation Orkambi® (2018). Fachinformation Orkambi®. Stand der Information: März 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer: 49-134.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/207/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren). <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/344/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017). Cystic fibrosis: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Orphanet (2006). Zystische Fibrose. [http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mukoviszidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Zystische-Fibrose&title=Zystische-Fibrose&search=Disease_Search](http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=49&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mukoviszidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Zystische-Fibrose&title=Zystische-Fibrose&search=Disease_Search), letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Prescrire Int. (2017). Ivacaftor and lumacaftor (Orkambi) and cystic fibrosis. Prescrire Int. 26: 287-289.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Lumacaftor|Orkambi®|28|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=61622>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al. (2017). Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. 5(7): 557–567.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, TRANSPORT Study Group et al. (2015). Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. NEJM 373(3): 220-231.

4.18 Naloxegol

Handelsname: Moventig®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Opioid-induzierte Obstipation	Kyowa Kirin Limited
ATC-Code: A06AH03	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Filtablette	DDD: 25 mg ▼

Bewertung

Naloxegol ist ein peripherer μ -Opioidrezeptor-Antagonist. Der Wirkstoff stellt chemisch ein pegyliertes Derivat von Naloxon dar, einem weiteren Vertreter aus derselben Wirkstoffgruppe. Die Hirngängigkeit von Naloxegol ist aufgrund der strukturellen Veränderung und der damit einhergehenden verringerten passiven Permeabilität im Vergleich zu Naloxon geringer. Zudem stellt das pegylierte Naloxegol ein Substrat des P-Glycoprotein-Transporters dar und wird durch diesen über die Blut-Hirn-Schranke wieder aktiv aus dem Zentralnervensystem (ZNS) transportiert.

Das peripher wirkende Naloxegol bindet spezifisch an μ -Opioidrezeptoren enterischer Nervenzellen. Die Aktivierung der Rezeptoren durch opioide Schmerzmittel bewirkt eine Hemmung des peristaltischen Reflexes. Aufgrund der verlängerten Darmpassage und der damit einhergehenden vermehrten Wasserresorption aus dem Speisebrei dickt der Stuhl zunehmend ein. Darüber hinaus sinkt durch die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren die Sekretionsleistung der Verdauungsorgane, was die intraluminale Flüssigkeitsmenge zudem reduziert und weiter zu einer Verhärtung des Stuhles beiträgt (Andresen und Wedel, 2016). Die peripher wirkenden μ -Opioidrezeptor-Antagonisten setzen durch die spezifische Blockade der enterischen μ -Opioidrezeptoren an der Ursache einer Opioid-bedingten Obstipation an.

Die Opioid-induzierte Obstipation (OIC) gilt als eine schwerwiegende und die Lebensqualität des Betroffenen stark einschränkende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung einer schmerzstillenden Behandlung mit Opioiden. Diese kommt bei vielen, aber nicht bei allen Patienten unter Opioidanwendung vor. In der Literatur finden sich Prävalenz-Angaben zwischen 60 und 90 % (Portenoy et al., 2017).

Naloxegol (Moventig®) ist zur Behandlung einer OIC gleich welcher Ursache bei erwachsenen Patienten mit unzureichender Therapieantwort auf mindestens ein Laxans zugelassen. Damit sind Patienten gemeint, die mindestens zwei Wochen andauernder, mittelschwerer Opioid-induzierter Verstopfung leiden und auf eine viertägige Behandlung mit einem geeigneten Laxans (wie z.B. Macrogol) nicht angesprochen haben.

Der Wirkstoff wird oral in der Regel mit einer Tagesdosis von 25 mg einmal täglich verabreicht. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beträgt die Regeldosis 12,5 mg Naloxegol. Mit Beginn einer Naloxegol-Behandlung sollen sämtliche zuvor veranlasste Laxantiengaben eingestellt werden. Da Nahrungsmittel die Resorption von Naloxegol beeinträchtigen, sollte das Mittel 30 Minuten vor einer Mahlzeit bzw. mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (CHMP, 2014; Fachinformation Moventig®, 2016). Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie beispielsweise Clarithromycin, Itraconazol oder Telithromycin und Proteaseinhibitoren wie Saquinavir sowie Grapefruitsaft in großen Mengen sind zu beachten. Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Darmverschluss dürfen nicht mit Naloxegol behandelt werden. Wegen unzureichender Erfahrungen sollte die Anwendung auch bei Schwangeren und Stillenden möglichst unterbleiben.

Bislang liegen mehrere randomisierte Studien zu Naloxegol an obstipierten Patienten mit nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzerkrankungen vor, die ganz überwiegend gegen eine Scheinmedikation getestet wurden. In diesen Studien steigerte Naloxegol die Rate an erfolgreichen Stuhlentleerungen. Bei laxantienrefraktären Patienten, bei denen Naloxegol laut Zulassung eingesetzt werden kann, liegt die *Number needed to treat* (NNT) zwischen sechs und sieben (Chey et al., 2014). Lediglich in einer Studie wird als Komparator die vom Arzt gewählte Abführtherapie als *Standard-Care* mitgeführt (Webster et al., 2014). Diese – zudem noch offen durchgeführte – Studie untersuchte die klinische Fragestellung der vergleichenden Verträglichkeit, nicht die des möglichen therapeutischen Zusatznutzens. In der 52-wöchigen randomisierten Multizenterstudie führte Naloxegol in einer Tagesdosis von 25 mg etwas häufiger zu arzneimittelbedingten Nebenwirkungen (82 % vs. 72 % unter *Standard-Care*). Insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger auf als unter dem üblichen Vorgehen. Die Abbruchrate wegen arzneimittelbedingter Unverträglichkeiten betrug in der Verumgruppe 10 % (Webster et al., 2014). Insgesamt scheint unklar, ob der vergleichsweise geringe Effekt von Naloxegol auf die OIC seine Verträglichkeitsnachteile und sein Interaktionspotential aufwiegt. Neben dem oral verfügbaren Naloxegol wird als Monotherapeutikum in Deutschland lediglich Methylnaltrexon (Relistor®) als Alternative zur Behandlung einer therapierefraktären Opioid-induzierten Obstipation angeboten. Bei der Behandlung eines Patientenkollektivs mit überwiegend tumorbedingtem chronischem Schmerz liegt die NNT für eine erfolgreiche Darmentleerung innerhalb von vier Stunden unter Methylnaltrexon im Vergleich zu Placebo zwischen zwei und drei (EMA, 2008). Methylnaltrexon muss allerdings subkutan verabreicht werden. Bislang fehlen aber direkte Vergleichsstudien von Methylnaltrexon gegen andere hierzulande zugelassene Vertreter der Opioidantagonisten wie Naloxegol an einem der Zulassung entsprechenden Studienkollektiv.

Valide Vergleichsaussagen zum Nutzen der vorhandenen Therapieoptionen sind auf dieser Grundlage nicht möglich. Ärztliche Therapieempfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung einer Opioid-bedingten Verstopfung sehen die bisherigen Standardlaxantien wie Macrogol oder Bisacodyl als Mittel der Wahl. Als Mittel der zweiten Wahl werden Lactulose oder Anthrachinone genannt. Wenn Patienten auf eines der genannten Mittel nicht oder nicht ausreichend ansprechen, soll ein Wechsel der Wirkstoffklasse versucht werden. Die peripher wirkenden Opioidrezeptor-Antagonisten können zum Einsatz kommen, wenn nicht medikamentöse Maßnahmen und Standardlaxantien die Beschwerden nicht ausreichend lindern können (DGGS, 2014; Portenoy et al., 2017).

Für Naloxegol, ein pegyliertes Derivat des bereits seit langem eingeführten Naloxons, fehlt eine frühe Nutzenbewertung durch den G-BA (Fricke et al., 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer  μ -Opioidrezeptor-  Antagonist	 geringere Hirngängigkeit  als Naloxon, deutliches  Interaktionspotential beachten, Anwendung bei  sonst nicht ausreichend  wirksamen Maßnahmen  denkbar	 günstiger als übliche  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 et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	Nothing new	Analogpräparat

Kosten

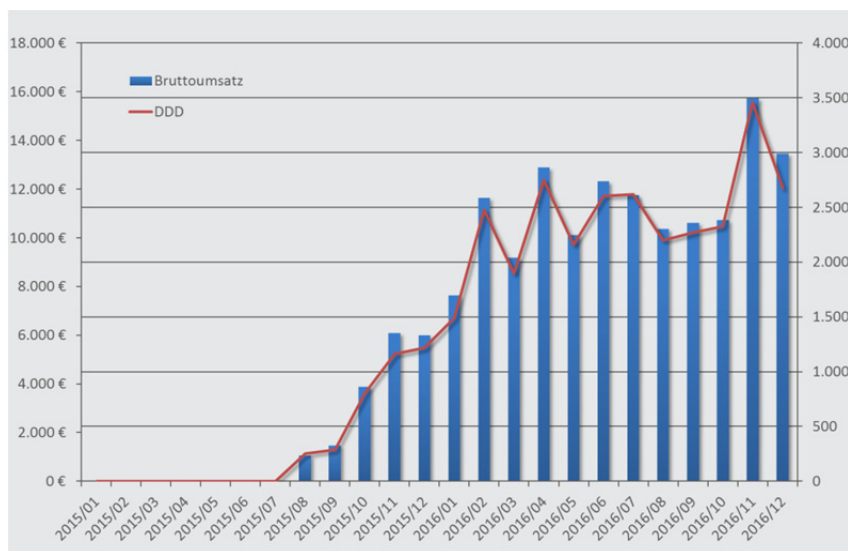
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Naloxegol	1x tgl. 25 mg	365	1.516,66 €
Vergleichstherapie*			
Methylnaltrexoniumbromid	LONTS: 4 – 7x wöch. 12 mg Palliativ: 1x 12 mg alle 2 Tage	208 – 365 183	9.530,56 – 16.724,30 € 8.385,06 €

* Üblicherweise verordnete Therapie in dieser Indikation, Dosierung lt. Beipackzettel für Patienten mit 70 kg Körpergewicht. Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Für den neu zugelassenen μ -Opioidrezeptor-Antagonist Naloxegol werden in den ersten sieben Monaten nach Marktzugang kontinuierlich mehr Tagesdosen veranlasst. Damit steigen auch die Verordnungskosten nahezu parallel. Nach dieser Zeit scheinen die Verordnungszahlen eine Plateauphase bei etwa 11.000 € Bruttoumsatz sowie einem Verordnungsvolumen von ca. 2.300 DDD erreicht zu haben. Im November 2016 erreicht das Verordnungsvolumen mit 3.500 DDD und der Bruttoumsatz mit 16.000 € sein Maximum.

Abbildung 4.46: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Naloxegol nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Naloxegol (Moventig®) zählt neben Methylnaltrexon (Relistor®) und Naloxon (als Fixkombination in Naloxon®) zu den peripheren μ -Opioidrezeptor-Antagonisten. Der Wirkstoff stellt chemisch ein pegyliertes Derivat von Naloxon dar. Durch diese strukturelle Veränderung und der damit einhergehenden verringerten passiven Permeabilität von Naloxegol ist dessen Hirngängigkeit im Vergleich zu Naloxon geringer. Zudem wird das pegylierte Naloxegol nach dem Überwinden der Blut-Hirn-Schranke im Gegensatz zu Naloxon über den P-Glycoprotein-Transporter der Blut-Hirn-Schranke wieder aktiv aus dem ZNS transportiert. Bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke, etwa bei malignen Erkrankungen im ZNS oder bei fortgeschrit-

tener Alzheimer-Demenz, kann die Permeation von Naloxegol in das ZNS aber höher liegen (Andresen und Wedel, 2016).

Das peripher wirkende Naloxegol bindet spezifisch an die in enterischen Nervenzellen lokalisierten μ -Opioidrezeptoren. Die wesentlichen Darmfunktionen wie der Transport des Speisebreis vom Magen in Richtung After, die Sekretion von Verdauungssäften, die Resorption von Nahrungsbestandteilen und die Durchblutung des Verdauungsorgans werden weitgehend unabhängig vom Zentralnervensystem durch das enterische Nervensystem gesteuert.

Die propulsiven motorischen Darmbewegungen – ein Wechselspiel aus zeitlich und räumlich koordinierter Kontraktion und Relaxation bestimmter Darmabschnitte – ist durch das Zusammenwirken afferenter und efferenter Neuronen geregelt. Das enterische Nervensystem wird durch verschiedene Neurotransmittersysteme beeinflusst, unter anderem auch durch μ -Opioidrezeptoren. Diese Opioidrezeptoren werden vor allem auf enterischen Nervenzellen exprimiert, die maßgeblich an der Steuerung der Darmwandbewegungen und der Drüsentätigkeit im Gastrointestinaltrakt beteiligt sind. Damit kann die Verabreichung von Opioiden – neben der gewünschten zentralnervösen schmerzstillenden Wirkung – sowohl die gastrointestinale Motilität als auch die Sekretion von Verdauungssäften beeinflussen. Eine Opioidbindung an periphere μ -Opioidrezeptoren bewirkt eine Hemmung des peristaltischen Reflexes und eine Verlängerung der Darmpassage. Aufgrund der damit einhergehenden vermehrten Wasserresorption aus dem Speisebrei in den Organismus dickt der Stuhl zunehmend ein. Darüber hinaus sinkt durch die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren die Sekretionsleistung der Verdauungsorgane, was die intraluminale Flüssigkeitsmenge reduziert und weiter zu einer Verhärtung des Stuhles beiträgt (Fachinformation Moventig®, 2016; Andresen und Wedel, 2016).

Peripher wirkende μ -Opioidrezeptor-Antagonisten wie Naloxegol setzen mit der Blockade enterischer Opioidrezeptoren direkt an der Ursache einer Opioidbedingten Obstipation an.

Zulassung und Präparat

Naloxegol (Moventig®) besitzt eine europäische Zulassung zur Behandlung einer OIC bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben. Diese Zulassung umfasst Patienten mit Malignom-bedingten Schmerzzuständen wie auch Patienten mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen. Im Gegensatz dazu wurde der Wirkstoff in den Vereinigten Staaten – wie es auch der Datenlage entspricht – lediglich zur Behandlung Opioid-bedingter Konstipation bei Patienten mit nicht krebsbedingten Schmerzleiden zugelassen. Das nicht-ausreichende Ansprechen auf Laxantien ist nach den mit Naloxegol

durchgeführten Studien laut Herstellerangaben wie folgt zu definieren: Die Patienten müssen mindestens über zwei Wochen an andauernden, mittelschweren Beschwerden einer OIC leiden, die auch auf eine mindestens vier Tage andauernde Behandlung mit mindestens einem geeigneten Laxans (wie z.B. Macrogol) nicht angesprochen haben (CHMP, 2014).

Der Wirkstoff wird oral mit einer Tagesdosis von 25 mg einmal täglich verabreicht. Mit Beginn einer Naloxegol-Behandlung sollen sämtliche zuvor induzierte Laxantien abgesetzt werden. Da Nahrungsmittel die Resorption von Naloxegol beeinträchtigen, sollte das Mittel 30 Minuten vor einer Mahlzeit bzw. mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (CHMP, 2014; Fachinformation Moventig®, 2016).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis bei 12,5 mg liegen. Bei guter Verträglichkeit kann im späteren Verlauf eine Dosiserhöhung auf 25 mg vorgenommen werden. Die niedrigere Anfangsdosis gilt auch für Patienten, die neben Naloxegol noch moderate CYP3A4-Inhibitoren wie Diltiazem oder Verapamil einnehmen müssen. Bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren einnehmen müssen, ist auf die Anwendung von Naloxegol zu verzichten. Hierzu zählen Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol oder Telithromycin, sowie Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Indinavir und Saquinavir. Auch wenn Grapefruits oder Grapefruitsaft in großen Mengen konsumiert werden, darf Naloxegol nicht angewendet werden. Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Darmverschluss dürfen wegen der Gefahr einer Darmperforation nicht mit Naloxegol behandelt werden. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten das Mittel wegen unzureichenden Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht einnehmen (CHMP, 2014; Fachinformation Moventig®, 2016). Dies gilt auch für Schwangere und Stillende (Prescrire International, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Opioide werden in der therapeutischen Praxis zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzzustände bei Patienten mit Krebserkrankungen oder schweren chronischen Erkrankungen, die mit anderweitig nicht ausreichend zu behandelnden Schmerzen einhergehen, breit eingesetzt. Abgesehen von den gewünschten analgetischen Wirkungen werden auch unerwünschte Nebenwirkungen durch die Opioidaufnahme vermittelt. Neben dem Missbrauchspotential und der Gefahr der Entwicklung einer Abhängigkeit gilt die Obstipation als eine schwerwiegende und die Lebensqualität des Betroffenen stark einschränkende unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung einer Schmerzbehandlung mit Opioiden. Diese kommt bei vielen, aber nicht bei allen Patienten vor. In der Literatur finden sich Prävalenz-Angaben zwischen 60 und 90 % (Portenoy et al., 2017). Von einer Opioid-induzierten Obsti-

pation spricht man, wenn bei Initiierung oder Änderung einer Behandlung mit Opiaten oder Opioiden mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: Während einer Woche kommt es zu weniger als drei spontanen Darmentleerungen, bei mindestens einem Viertel der Defäkationen findet sich eine harte Stuhlkonsistenz, starkes Pressen bzw. manuelle Unterstützung ist bei mindestens einem Viertel der Defäkationen erforderlich, bei mindestens einem Viertel der Defäkationen bleibt das Gefühl der anorektalen Obstruktion bzw. einer inkompletten Entleerung (Portenoy, et al. 2017).

Ziel einer prophylaktischen Maßnahme ist es, während der Opioidbehandlung eine regelmäßige Stuhlentleerung zu gewährleisten. Eine therapeutische Intervention im Falle einer bereits bestehenden Opioid-bedingten Obstipation soll regelmäßigen Stuhlgang nach 1 bis 3 Tagen ermöglichen. Ob eine prophylaktische Behandlung erforderlich ist, ist abhängig vom Defäkationsmuster des Schmerzpatienten und seiner Neigung zu einer Verstopfung. Welche Mittel – auch im Fall einer bereits vorliegenden Opioid-bedingten Obstipation – zum Einsatz kommen, ist wiederum abhängig von der Verträglichkeit der jeweiligen Therapieoption und mit den Präferenzen des Patienten abzugleichen (DGSS, 2014; AMB, 2009).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Bis Anfang 2018 wurden laut einer Medline-Recherche mehrere randomisierte kontrollierte Studien zu Naloxegol durchgeführt und publiziert, die sich mit seinem Einsatz zur Beschwerdeverbesserung bei obstipierten und mit Opioiden behandelten Patienten mit nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzerkrankungen befassen (Lawson et al., 2016; Chey et al., 2014; Webster et al., 2014; Webster et al., 2013). Studien, in denen Naloxegol bei Patienten mit Tumorerkrankungen und Opioid-bedingter Obstipation eingesetzt wird, werden nicht gefunden. Derartige Studien fehlen auch in den Zulassungsunterlagen der Europäischen Zulassungsbehörde (CHMP, 2014). In den bislang vorliegenden klinischen Studien wird Naloxegol ganz überwiegend gegenüber Scheinmedikament hinsichtlich seiner Auswirkungen auf die Frequenz spontaner Darmentleerungen untersucht. Dabei ist häufig ungeklärt, wie gut die Studienteilnehmer bereits mit Standardlaxantien vortheraapiert waren – nur in einem Fall wird eine der Zulassung entsprechende Patientengruppe als Subgruppe analysiert (Chey et al., 2014). Grundsätzlich steigert das Mittel in einer Dosierung ab 12,5 mg pro Tag im Vergleich zur Placebobehandlung die Rate an Stuhlentleerungen. Bei laxantienrefraktären Patienten, bei denen Naloxegol laut Zulassung einzusetzen ist, liegt die NNT zwischen 6 und 7 (Chey et al., 2014). Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt wird neben Naloxegol als Monotherapie lediglich Methylnaltrexon (Relistor®) zur Behandlung einer therapierefraktären Opioid-induzierten Obstipation angeboten. Bei der Behandlung eines Patientenkollektivs mit überwiegend tumorbedingtem chronischem Schmerz liegt die NNT für

eine erfolgreiche Darmentleerung innerhalb von vier Stunden unter Methylnaltrexon im Vergleich zu Placebo zwischen zwei und drei (EMA, 2008). Methylnaltrexon muss – im Gegensatz zum oral verfügbaren Naloxegol – allerdings subkutan verabreicht werden. Da aber direkte Vergleichsstudien von Naloxegol und Methylnaltrexon in einem definierten klinischen Setting fehlen, ist einer verlässliche Aussage zum relativen Nutzen der beiden Mittel derzeit nicht möglich. Lediglich in einer der Studien wird als Komparator für Naloxegol die vom Arzt gewählte Abführtherapie als *Standard-Care* mitgeführt (Webster et al., 2014). Allerdings werden in dieser unverblindeten Studie lediglich Verträglichkeitsfragen vergleichend untersucht: In der 52-wöchigen randomisierten Multizenterstudie führte Naloxegol in einer Tagesdosis von 25 mg etwas häufiger zu arzneimittelbedingten Nebenwirkungen (82 % vs. 72 % unter *Standard-Care*). Insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen (17,8 % vs. 3,3 %), Durchfall (12,9 % vs. 5,9 %), Übelkeit (9,4 % vs. 4,1 %) sowie Blähungen (6,9 % vs. 1,1 %) traten unter Naloxegol häufiger auf als unter dem üblichen Vorgehen. Von 534 beendeten 25 Patienten die Behandlung mit Naloxegol wegen Durchfall, Übelkeit oder Bauchschmerzen vorzeitig. Insgesamt lag die Abbruchrate in der Verumgruppe aufgrund von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen immerhin bei 10 % (Webster et al., 2014). Eine im Hinblick auf kardiale Auswirkungen von Naloxegol durchgeführte Untersuchung findet keinen Einfluss des Opioidantagonisten in einer Dosierung von 25 mg bzw. 150 mg auf die QT-Zeit (Gottfriddson et al., 2013). Eine nachträgliche Auswertung der Studiendaten aus den Phase-III-Zulassungsstudien überprüft die Auswirkungen von Naloxegol auf die analgetische Wirkung der opioiden Beimedikation und findet keinen statistisch signifikanten Effekt des Opioidantagonisten auf die Schmerzscores bzw. die Opioiddosis bei gemeinsamer Verabreichung (Webster et al., 2017). Direkte Vergleichsstudien gegen andere Standardlaxantien oder gegen andere hierzulande zugelassene Vertreter der Opioidantagonisten wie Methylnaltrexon oder auch Naloxon (in retardierter Fixkombination mit einem Opioid im Handel) fehlen. Somit steht ein Beleg für einen therapeutischen Vorteil von Naloxegol gegenüber anderen Opiatantagonisten wie auch gegenüber den bisher üblichen, erprobten und kostengünstigeren Standardlaxantien aus (Andresen und Wedel, 2016).

Leitlinienempfehlungen

Eine Leitlinie explizit zur Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation steht derzeit hierzulande nicht zur Verfügung. An deren Stelle werden ergänzend zur bundesdeutschen Leitlinie für eine Opioid-Schmerzbehandlung bei nicht-tumorbedingtem Schmerzen (LONTs) neben nicht-pharmakologischen auch mögliche pharmakologische Handlungsanweisungen bei Opioid-bedingter Obstipations-symptomatik gegeben. Es wird darauf hingewiesen, dass bereits vorbeugend diä-

tetische Maßnahmen wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sowie eine ausreichende Menge an Ballaststoffen in der täglichen Nahrung beachtet werden sollten (DGSS, 2014). Darüber hinaus sind gleichzeitig eingenommene Medikamente zu beachten und gegebenenfalls auszutauschen, wenn aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der Beimedikation die Gefahr einer Verstopfung zusätzlich zu den Schmerzmitteln noch weiter erhöht wird. Hierzu zählen alle arzneilichen Wirkstoffe mit anticholinergen Restwirkungen wie etwa trizyklische Antidepressiva (Portenoy et al., 2017). Andere prädisponierende Faktoren für eine Opioid-induzierte Obstipation, die bei den Überlegungen für geeignete vorbeugende Maßnahmen beachtet werden müssen, sind hohes Alter, Immobilität, Hyperkalzämie, intraabdominelle obstruktive Erkrankungen, enterische Neuropathien bzw. Myopathien (Portenoy et al., 2017). Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Verstopfung können Laxantien bereits vorbeugend zum Einsatz kommen (Portenoy, et al. 2017). Ähnliche Empfehlungen werden auch in der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität zur Behandlung einer chronischen Obstipation gegeben (Andresen et al., 2013). Wenn es unter der Opioidbehandlung trotz Beachtung der genannten nicht-medikamentösen Maßnahmen zu obstipativen Beschwerden kommt, ist der Gebrauch von Laxantien indiziert. Als Standardlaxantien werden die antiresorptiv und sekretorisch wirkenden Laxantien Natriumpicosulfat und Bisacodyl sowie das osmotisch wirkende Macrogol genannt. Zur akuten Auslösung des Defäkationsreflexes können glycerolhaltige Zäpfchen eingesetzt werden. Als Mittel der zweiten Wahl werden Lactulose oder Antrachinone beschrieben. Wenn Patienten auf eines der genannten Mittel nicht oder nicht ausreichend ansprechen, soll ein Wechsel der Wirkstoffklasse vorgenommen werden. Die peripher wirkenden Opioidrezeptor-Antagonisten können zum Einsatz kommen, wenn die empfohlenen nicht medikamentösen Maßnahmen und auch Standardlaxantien die Beschwerden nicht ausreichend lindern können (Andresen et al., 2013; DGGS, 2014; Portenoy et al., 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

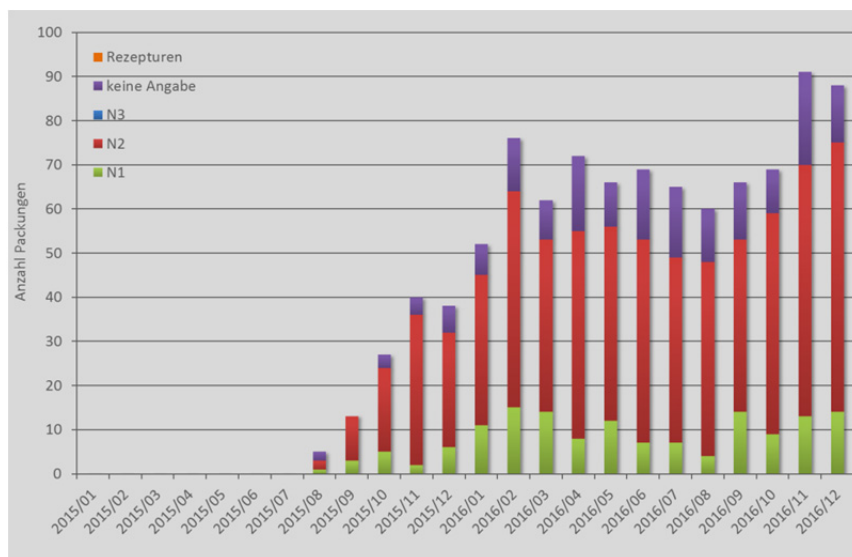
Für Naloxegol – als pegyliertes Derivat eines seit langem eingeführten Wirkstoffes Naloxon – liegt keine frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vor (Fricke und Schwabe, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

Nach Einführung von Naloxegol im August 2015 in den bundesdeutschen Arzneimittelmarkt steigt die Anzahl der verordneten Packungen über sechs Monate kontinuierlich an und verbleibt dann im Folgejahr mit etwa 70 verordneten Pa-

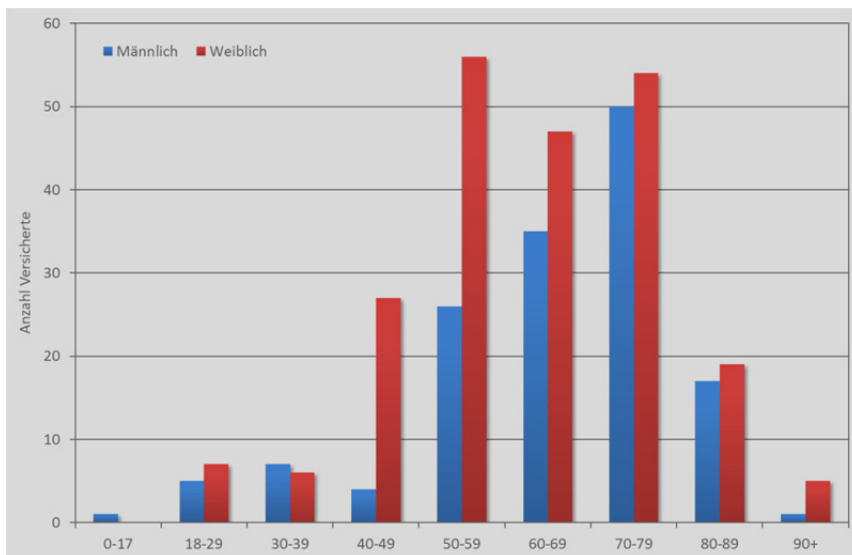
ckungen pro Monat vergleichsweise stabil. Die mittlere Packungsgröße bestimmt dabei etwa zwei Drittel des monatlichen Verordnungsaufkommens. Im November 2016 steigt Anzahl mit 90 verordneten Packungen verhältnismäßig stark an und bleibt im Dezember 2016 auf einem ähnlichen Niveau.

Abbildung 4.47: Anzahl verordneter Packungen von Naloxegol je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Im Jahr 2016 werden etwa 370 Patienten zu Lasten der Techniker Krankenkasse mit Naloxegol behandelt, wobei Frauen – insbesondere im Lebensalter zwischen 40 und 70 Jahren – den Opioidantagonisten häufiger erhalten als Männer. Bei ihnen liegt der Verordnungsgipfel in der Altersgruppe zwischen 50 bis 59 Jahren deutlich vor dem Verordnungsgipfel bei den Männern. Sie erhalten Naloxegol mit einem Alter zwischen 70 und 79 Jahren am häufigsten. Ob für dieses deutlich geschlechtsspezifische Verschreibungsmuster von Naloxegol eine häufigere Verordnung von Opioiden an Frauen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren verantwortlich ist, ein geringeres Ansprechen auf Standardlaxantien aufgrund von Fehlgebrauch in der Anamnese oder ein geschlechtsspezifisch erhöhtes Risiko für eine Opioid-induzierte Obstipation, ist unklar.

Abbildung 4.48: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Naloxegol nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2009). Opioid-Antagonisten zur Therapie der Opioid-induzierten Obstipation? AMB 43, 65.

Andresen V, Enck P, Frieling J, Herold A, Ilgenstein P, Jesse N et al. (2013). S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registriernummer: 021/019; Z. Gastroenterol 51: 651–672.

Andresen V, Wedel T (2016). Opioidinduzierte Obstipation. Arzneiverordnung in der Praxis 43: 21-29.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Naloxegol. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Naloxegol&ord=uaw>, letzter Zugriff 06.12.2017.

Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J (2014). Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med 370(25): 2387-2396.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). CHMP Assessment report Moventig International non-proprietary name: naloxegol. Procedure No. EMEA/H/C/002810/0000. EMA/CHMP/738815/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002810/WC500179077.pdf, letzter Zugriff: 12.01.2018.

- DGSS – Deutsche Schmerzgesellschaft (2014). LONTS-Praxiswerkzeug: Therapie der opioidinduzierten Obstipation. <https://www.dgss.org/versorgung/leitlinien-zur-schmerzbehandlung/von-der-deutschen-schmerzgesellschaft-ev-initiierte-leitlinien/lonsts/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2008). Assessment report for Relistor. International Nonproprietary Name: Methylnaltrexone bromide. Procedure No. EMEA/H/C/870. EMEA/CHMP/10906/2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000870/WC500189427.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2018.
- Fachinformation Moventig® (2016). Fachinformation Moventig® 12,5 mg /25 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2016. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- Gottfridsson C, Carlsson G, Lappalainen J, Sostek M (2013). Evaluation of the effect of Naloxegol on cardiac repolarization: a randomized, placebo- and positive-controlled crossover thorough QT/QTc study in healthy volunteers. Clin Ther 35(12):1876-1883.
- Lawson R, King F, Marsh K, Altincatal A, Cimen A (2016). Impact of Treatment with Naloxegol for Opioid-Induced Constipation on Patients' Health State Utility. Adv Ther 33(8): 1331-1346.
- Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E (2017). Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-side-effects-in-patients-receiving-opioids-for-chronic-pain>, letzter Zugriff: 01.04.2018.
- Prescrire Int. (2016). Naloxegol and opioid-induced constipation. Its abdominal adverse effects are probably as troublesome as constipation. Prescrire Int. 26 (186) : 229-231.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Pharmazeutische Zeitung Online. Naloxegol. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59315>, letzter Zugriff: 06.12.2017.
- Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, Lappalainen J, Sostek M (2013). A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. Pain 154(9): 1542-1550.
- Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M (2014). Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. Aliment Pharmacol Ther 40(7): 771-779.
- Webster L, Diva U, Tummala R, Sostek M (2018). Treatment with Naloxegol Versus Placebo: Pain Assessment in Patients with Noncancer Pain and Opioid-Induced Constipation. Pain Practice. 18(4): 505–514.

4.19 Netupitant/Palonosetron

Handelsname: Akynzeo®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	RIEMSER Pharma
ATC-Code: A04AA55	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 1 Standarddosis ▼

Bewertung

Akynzeo® enthält den bereits seit 2005 unter dem Handelsnamen Aloxi® in Deutschland zugelassenen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Palonosetron und den neuen Wirkstoff Netupitant in fixer oraler Kombination (Lauer-Fischer, 2018). Netupitant ist wie Aprepitant (als Monopräparat Emend® seit 2003 im Handel) ein selektiver Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptor-Antagonist. Durch Blockade der im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten NK-1-Rezeptoren wird deren Aktivierung durch Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, blockiert und die damit im Zusammenhang stehende Auslösung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumorthherapie verhindert. Palonosetron unterscheidet sich von den anderen bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen angewendeten 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron, Granisetron und Tropisetron durch eine höhere Rezeptorbindungsaktivität und wesentlich längere terminale Halbwertszeit, so dass seine einmalige Gabe Übelkeit und Erbrechen über einen Zeitraum von fünf Tagen zu verhindern vermag (Fachinformation Aloxi®, 2015).

Akynzeo® ist bei Erwachsenen zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie und bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zugelassen (Fachinformation Akynzeo®, 2018). Eine Kapsel zu 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron ist etwa eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, in der Regel zusammen mit oralem Dexamethason, einzunehmen.

Da Netupitant, wie Aprepitant, maßgeblich durch CYP3A4-vermittelte hepatische Metabolisierung eliminiert wird und in der Dosierung von 300 mg sowohl ein Substrat als auch ein moderater Inhibitor von CYP3A4 ist, können klinisch relevante Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren auftreten. Weil sich bei gleichzeitiger Gabe von Netupitant und Dexamethason die Blutspiegelkonzentration von Dexamethason signifikant erhöht, ist die im antiemetischen Regime empfohlene orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo® um etwa 50 % zu reduzieren. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die

20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben (EMA, 2017).

Die Zulassung beruht auf zwei multizentrischen pU-gesponserten Studien. In einer doppelblinden, randomisierten Phase-II-Dosisfindungsstudie an 694 Chemotherapie-naiven Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie wurde in fünf Armen Netupitant 100 mg, 200 mg und 300 mg jeweils in Kombination mit 0,5 mg Palonosetron oral angewendet und verglichen mit der oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg allein sowie mit der Standardtherapie, bestehend aus Aprepitant und intravenösem Ondansetron (Hesketh et al., 2014). Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich Dexamethason an Tag 1 bis 4. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte bei 135 Patienten, die Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg erhielten, im Vergleich zu 136 Patienten, die nur Palonosetron 0,5 mg einnahmen. Beim primären Endpunkt des kompletten Ansprechens (CR, *Complete Response*) erwies sich die Kombination Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg plus Dexamethason als signifikant wirksamer als Palonosetron 0,5 mg allein plus Dexamethason (CR 89,6 % vs. 76,5 %) und vergleichbar wirksam im Hinblick auf den Observationsarm mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason (CR 89,6 % vs. 86,6 %). In der doppelblinden, 1:1-randomisierten Phase-III-Studie NETU-08-18 an 1.450 Patienten (97,5 % davon Patientinnen mit Mammakarzinom), bei denen zur Behandlung eines soliden Tumors der erste Zyklus einer Anthrazyklin- und Cyclophosphamidhaltigen Chemotherapie vorgesehen war, wurde die orale Einmalgabe von Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg plus Dexamethason verglichen mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg allein plus Dexamethason (Aapro et al., 2014). Diese Studie diente dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei mäßig emetogener Chemotherapie, da zum Zeitpunkt des Studiendesigns die Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Kombination noch als moderat emetogen eingestuft war. Primärer Endpunkt war das CR in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie, die 76,9 % im experimentellen Arm und 69,5 % im Kontrollarm betrug. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) waren Kopfschmerzen (3,3 % im Verum-Arm, 3,0 % im Kontrollarm) und Obstipation (in beiden Armen 2,1 %).

In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden, 3:1-randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (NETU-10-29, Sponsor: Riemser Pharma) wurden 412 erwachsene, Chemotherapie-naive Patienten, die eine moderat emetogene (76 %) oder eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (24 %) erhielten, entweder mit einer einmaligen Dosis von Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg oder mit Aprepitant über drei Tage plus Palonosetron 0,5 mg behandelt, in beiden Gruppen wurde Dexamethason über vier Tage gegeben (Gralla et al., 2014). Primärer Endpunkt war hier die Sicherheit, das CR gehörte zu den sekundären Endpunkten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht unter-

sucht. Beim CR zeigte sich im ersten Chemotherapiezyklus ein Unterschied zugunsten der Fixkombination Netupitant/Palonosetron gegenüber Aprepitant plus Palonosetron (80,6 % vs. 75,7 % in der Gesamtphase, 83,2 % vs. 77,7 % in der verzögerten Phase). Hinsichtlich Häufigkeit und Art der UAE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, lediglich für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich ein Vorteil von Netupitant/Palonosetron.

Ein erster direkter Vergleich zweier Regime aus NK1-Rezeptor-Antagonist, 5-HT3-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten Phase III-Studie in Asien durchgeführt (Zhang et al., 2017). Insgesamt 828 chemotherapienaive Patienten mit hochemetogener Cisplatin-basierter Chemotherapie erhielten entweder Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg einmalig oral oder Aprepitant 125 mg/80 mg/80 mg oral über drei Tage in Kombination mit Granisetron 3 mg i.v. an Tag 1, jeweils mit oralem Dexamethason an Tag 1 bis 4. Weder hinsichtlich des primären Endpunktes CR (komplettes Ansprechen in der Gesamtphase über 120 Stunden) noch bezüglich Häufigkeit, Art und Schwere der UAE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Der G-BA bewertet den **Zusatznutzen** der Fixkombination Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen sowohl für Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten, als auch für Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, als **nicht belegt** (G-BA, 2016). Die Studie NETU-08-18 wird als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie angesehen, da die Patientenpopulation mit der gemäß aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuften Anthrazyklin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie nicht dem Anwendungsgebiet entspricht und die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie angemessene antiemetische Dreifachkombination erhielten. Für die Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron bei hoch emetogener Chemotherapie zieht der G-BA die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie aus der Studie NETU-10-29 heran, die 74 Patienten im Interventionsarm und 26 Patienten im Vergleichsarm umfasst. Weil der pU zwar für den kombinierten Endpunkt CR Auswertungen über die gesamte Studiendauer liefert, für den Endpunkt Erbrechen aber nur Auswertungen für den ersten Chemotherapiezyklus, sieht der G-BA die patientenrelevante Frage einer bestehenbleibenden antiemetischen Wirksamkeit über mehrere Chemotherapiezyklen als nicht beantwortet an. Da außerdem Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität fehlen, wird der **Zusatznutzen** von Netupitant/Palonosetron bei hoch emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aprepitant/Palonosetron als **nicht belegt** beurteilt.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 fixe Kombination eines weiteren NK-1-Rezeptor-Antagonisten mit bereits bekanntem 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten  	 unzureichende Daten für Überlegenheit gegenüber zVT, Fixkombination und Einmalgabe können Compliance-Vorteil haben  	 seit Preissenkung im November 2016 günstiger als freie Kombinationen aus NK-1-Rezeptor-Antagonist und 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonist  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Chemotherapiezyklus	Kosten je Chemotherapiezyklus
zu bewertendes Arzneimittel			
Netupitant/Palonosetron	Tag 1: 1x 300 mg/ 0,5 mg	4	88,67 €
+ Dexamethason	1x 12 mg		
Dexamethason	Tag 2 – 4: 1x 8 mg		5,54 € 94,21 €
zVT			
a)	Tag 1:	4	
Aprepitant	1x 125 mg		91,24 €
+ Ondansetron	1-3x 8 mg i.v.		8,90 – 26,70 €
+ Dexamethason	1x 12 mg		
	Tag 2 und 3:		
Aprepitant	1x 80 mg		
+ Dexamethason	1x 8 mg		
Dexamethason	Tag 4: 1x 8 mg		5,54 € 105,68 – 123,48 €
b)	Tag 1:	4	
Aprepitant	1x 125 mg		91,24 €
+ Granisetron	1x 1 mg i.v. oder 1x 2 mg p.o.		11,68 – 12,58 €
+ Dexamethason	1x 12 mg		
	Tag 2 und 3:		
Aprepitant	1x 80 mg		
+ Dexamethason	1x 8 mg		

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Chemotherapiezyklus	Kosten je Chemotherapiezyklus
Dexamethason	Tag 4: 1x 8 mg		5,54 €
c)		4	108,46 – 109,36 €
Aprepitant	Tag 1: 1x 125 mg		91,24 €
+ Palonosetron	1x 250 µg i.v.		68,89 €
+ Dexamethason	1x 12 mg		
	Tag 2 und 3:		
Aprepitant	1x 80 mg		
+ Dexamethason	1x 8 mg		
	Tag 4:		
Dexamethason	1x 8 mg		5,54 €
			165,67 €

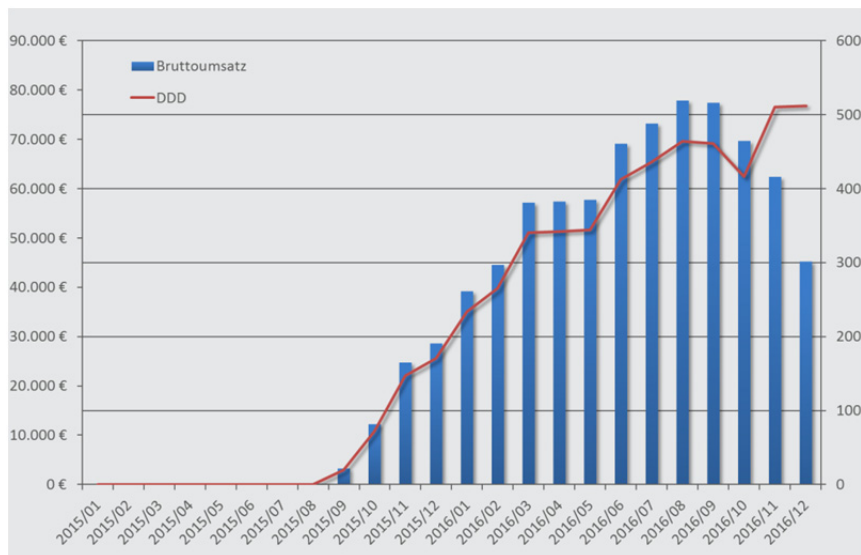
Die Kosten wurden nur für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie“ verglichen, da die Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten im Anwendungsgebiet „mäßig emetogene Chemotherapie“ keinen Therapiestandard darstellt.

Kosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach Markteinführung am 15.08.2015 stiegen die Verordnungszahlen der Fixkombination Akynzeo® nahezu linear an und erreichten am Ende des Betrachtungszeitraumes etwa 500 Einzeldosen pro Monat. Das im August 2016 erreichte Umsatzmaximum von ca. 77.000 € sank durch eine eklatante Preissenkung im November 2016 um nahezu 50 % trotz weiter zunehmender Verordnung auf 45.000 € ab.

Abbildung 4.49: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Netupitant/Palonosetron nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Akynzeo® enthält den bereits seit 2005 unter dem Handelsnamen Aloxi® in Deutschland zugelassenen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Palonosetron und den neuen Wirkstoff Netupitant in fixer oraler Kombination (Lauer-Fischer, 2018). Netupitant ist wie Aprepitant (als Monopräparat Emend® seit 2003 im Handel) ein selektiver Neurokinin-1 (NK-1)-Rezeptor-Antagonist. Durch Blockade der im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreiteten NK-1-Rezeptoren wird deren Aktivierung durch Substanz P, einem Peptid aus der Gruppe der Neurokinine, blockiert und die damit im Zusammenhang stehende Auslösung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach medikamentöser Tumorthherapie verhindert. Palonosetron unterscheidet sich von den anderen bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen angewendeten 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron, Granisetron und Tropisetron durch eine höhere Rezeptorbindungsaktivität und wesentlich längere terminale Halbwertszeit, so dass seine einmalige Gabe Übelkeit und Erbrechen über einen Zeitraum von fünf Tagen zu verhindern vermag (Fachinformation Aloxi®, 2015).

Zulassung und Präparat

Akynzeo® ist bei Erwachsenen zur Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie und bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis zugelassen (Fachinformation Akynzeo®, 2018). Eine Kapsel zu 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron ist etwa eine Stunde vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus, in der Regel zusammen mit oralem Dexamethason, einzunehmen.

Da Netupitant, wie Aprepitant, maßgeblich durch CYP3A4-vermittelte hepatische Metabolisierung eliminiert wird und in der Dosierung von 300 mg sowohl ein Substrat als auch ein moderater Inhibitor von CYP3A4 ist, können klinisch relevante Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren auftreten. Weil sich bei gleichzeitiger Gabe von Netupitant und Dexamethason die Blutspiegelkonzentration von Dexamethason signifikant erhöht, ist die im antiemetischen Regime empfohlene orale Dexamethason-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Akynzeo® um etwa 50 % zu reduzieren. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die 20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben (EMA, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Der zusammenhängende Symptomkomplex Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen (ANE-Syndrom: Anorexia, Nausea und Emesis) ist eine häufige unerwünschte Begleiterscheinung einer Zytostatikatherapie, die nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen, sondern auch die Fortführung der adäquaten Chemotherapie gefährden kann. Je nach dem Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man das akute ANE-Syndrom, das innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie einsetzt, und die verzögerte Symptomatik, die später als 24 Stunden anfängt und bis zu fünf Tage dauert. Eine dritte Form ist das antizipatorische ANE-Syndrom als Folge einer klassischen Konditionierung durch vorangegangene ANE-Symptomatik während früherer Chemotherapien und/oder ausgelöst durch externe Faktoren wie Gerüche oder visuelle Eindrücke und psychische Faktoren wie Angst und Anspannung. Erbrechen ist ein komplexer physiologischer Vorgang. Der „*Central Pattern Generator*“ in der Medulla oblongata, früher Brechzentrum genannt, der den motorischen Reflex des Erbrechens initiiert und koordiniert, erhält seine Impulse von vestibulären Kernen, aus viszeralen und kortikalen Afferenzen sowie über die benachbarte Chemorezeptorenttriggerzone in der Area postrema, eine nicht durch die Blut-Hirn-Schranke abgeschirmte Region am kaudalen Ende des vierten Ventrikels. Chemotherapie-induziertes Erbrechen (CINV, *Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*) wird unter maßgeblicher Beteiligung der Neurotransmitter Serotonin, Substanz P und Dopamin sowohl über peri-

phere als auch zentralnervöse Signalwege ausgelöst. Über Schädigung der enterochromaffinen Zellen in der Darmwand setzen Zytostatika Serotonin frei, das über Bindung an lokale 5-HT₃-Rezeptoren vagale Afferenzen zur Medulla oblongata stimuliert und vor allem das akute Erbrechen auslöst. Daneben kann auch eine direkte Wirkung der Chemotherapeutika auf zentrale 5-HT₃-Rezeptoren in der Chemorezeptoren-Triggerzone Erbrechen bewirken. Das verzögerte Erbrechen wird in erster Linie mit der zentralen Freisetzung von Substanz P und dessen Bindung an NK-1-Rezeptoren im Gehirn in Zusammenhang gebracht (Navari & Aapro, 2016). Einige Zytostatika, z.B. Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, können sowohl akutes als auch verzögertes Erbrechen hervorrufen.

Ob und in welchem Ausmaß eine Chemotherapie als Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen auslöst, hängt in erster Linie vom emetogenen Potential und der Dosis der angewendeten Zytostatika ab. Aber auch patientenindividuelle Faktoren, vor allem schlechte Erfahrungen während früherer Chemotherapien sowie in schwächerem Maße Alter < 35 Jahre, weibliches Geschlecht, Reisekrankheit oder Schwangerschaftserbrechen in der Anamnese, niedriger Alkoholkonsum, ängstliche Primärpersönlichkeit, erhöhen das Risiko für das Auftreten des ANE-Syndroms. Mit der Einführung immer effektiverer Antiemetika, insbesondere der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in den frühen 1990er Jahren, und der Etablierung der Prophylaxe in nationalen und multinationalen antiemetischen Leitlinien ab 1997 gelang es, die Häufigkeit von Erbrechen während der Chemotherapie von über 80 % auf 20 bis 30 % abzusenken (AWMF, 2016). Die Inzidenz von Übelkeit ist mit 40 bis 50 % ungleich höher, ihre Behandlung bleibt eine Herausforderung.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung beruht auf zwei multizentrischen pU-gesponserten Studien. In einer doppelblinden, randomisierten Phase-II-Dosisfindungsstudie an 694 Chemotherapie-naiven Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie wurde in fünf Armen Netupitant 100 mg, 200 mg und 300 mg, jeweils in Kombination mit 0,5 mg Palonosetron oral angewendet, verglichen mit der oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg allein sowie mit der Standardtherapie, bestehend aus Aprepitant und intravenösem Ondansetron über drei Tage (Hesketh et al., 2014). Alle Teilnehmer erhielten zusätzlich Dexamethason an Tag 1 bis 4. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte bei 135 Patienten, die Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg erhielten, im Vergleich zu 136 Patienten, die nur Palonosetron 0,5 mg einnahmen. Primärer Endpunkt war das komplette Ansprechen (CR, *Complete Response*), definiert als keine Emesis-Episoden innerhalb von 120 Stunden nach Beginn der stark emetogenen Chemotherapie. Die Kombination Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg plus Dexamethason erwies sich als signifikant wirksamer als die Gabe von Palonosetron 0,5 mg allein plus Dexamethason (CR 89,6 % vs. 76,5 %) und vergleichbar

wirksam im Hinblick auf den Observationsarm mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason (CR 89,6 % vs. 86,6 %). In der doppelblinden, 1:1 randomisierten Phase-III-Studie NETU-08-18 an 1.450 Patienten (97,5 % davon Patientinnen mit Mammakarzinom), bei denen zur Behandlung eines soliden Tumors der erste Zyklus einer Anthrazyklin- und Cyclophosphamidhaltigen Chemotherapie vorgesehen war, wurde die orale Einmalgabe von Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg plus Dexamethason verglichen mit einer oralen Einmalgabe von Palonosetron 0,5 mg allein plus Dexamethason (Aapro et al., 2014). Diese Studie diente dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit bei mäßig emetogener Chemotherapie, da zum Zeitpunkt des Studiendesigns die Anthrazyklin-Cyclophosphamid-Kombination noch als moderat emetogen eingestuft war. Primärer Endpunkt war das CR, definiert als vollständiges Vermeiden von Erbrechen und keine Notwendigkeit einer *Rescue*-Therapie, in der verzögerten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Die CR in der verzögerten Phase an den Tagen 2 bis 5 betrug 76,9 % im experimentellen Arm und 69,5 % im Kontrollarm, die CR in der Gesamtphase an den Tagen 1 bis 5 betrug 74,3 % vs. 66,6 %. Die häufigsten UE waren Kopfschmerzen (3,3 % im Verum-Arm, 3,0 % im Kontrollarm) und Obstipation (in beiden Armen 2,1 %).

In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden, 3:1 randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (NETU-10-29, pU-gesponsert) wurden 412 erwachsene, Chemotherapie-naive Patienten, die eine moderat emetogene (76 %) oder eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis (24 %) erhielten, entweder mit einer einmaligen Dosis von Netupitant 300 mg/Palonosetron 0,5 mg oder mit Aprepitant über drei Tage plus Palonosetron 0,5 mg behandelt, in beiden Gruppen wurde Dexamethason über vier Tage gegeben (Gralla et al., 2014). Die Patienten konnten die Studienmedikation über mehrere Chemotherapiezyklen hinweg erhalten. Primärer Endpunkt war hier die Sicherheit, das CR gehörte zu den sekundären Endpunkten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht untersucht. Beim CR zeigte sich im ersten Chemotherapiezyklus ein Unterschied zugunsten der Fixkombination Netupitant/Palonosetron gegenüber Aprepitant plus Palonosetron (80,6 % vs. 75,7 % in der Gesamtphase, 83,2 % vs. 77,7 % in der verzögerten Phase). Hinsichtlich Häufigkeit und Art der UAE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, lediglich für den Endpunkt Diarrhoe zeigte sich ein Vorteil von Netupitant/Palonosetron.

Ein erster direkter Vergleich zweier Regime aus NK1-Rezeptor-Antagonist, 5-HT3-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason wurde in einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1 randomisierten Phase III-Studie in Asien durchgeführt (Zhang et al., 2017). Insgesamt 828 Chemotherapie-naive Patienten mit hochemetogener Cisplatin-basierter Chemotherapie erhielten entweder Netupitant 300 mg/Palonosetron

0,5 mg einmalig oral oder Aprepitant 125 mg/80 mg/80 mg oral über drei Tage in Kombination mit Granisetron 3 mg i.v. an Tag 1, jeweils mit oralem Dexamethason an Tag 1 bis 4. Primärer Endpunkt war das CR (definiert als kein Erbrechen, keine Rescue-Medikation) in der Gesamtpphase über 120 Stunden. Weder hinsichtlich des primären Endpunktes CR noch bezüglich Häufigkeit, Art und Schwere der UAE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Leitlinienempfehlungen

Grundsätzlich ist die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen weitaus effektiver als die Therapie bereits auftretenden Erbrechens und darum Standard. Eine möglichst gut wirksame Antiemese vom ersten Tag des ersten Chemotherapiezyklus an ist zudem wichtig, um ein antizipatorisches Erbrechen bei Folgetherapien zu vermeiden. Vor jedem neuen Therapiezyklus muss die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden. Für Patienten ohne Schluckbeschwerden und ohne Beeinträchtigung der gastrointestinalen Resorption ist die orale der intravenösen Therapie gleichwertig. Innerhalb der Substanzklassen der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und der NK-1-Rezeptor-Antagonisten werden die zugelassenen Arzneimittel als gleichwertig angesehen, bei den Kortikosteroiden wird bevorzugt Dexamethason empfohlen, da es in den meisten Studienprotokollen eingesetzt wurde. Die Erstlinienprophylaxe richtet sich nach dem emetogenen Potential der antineoplastischen Substanzen, die je nach ihrem Emesisrisiko ohne antiemetische Prophylaxe in vier Risikoklassen von hoch (> 90 %, z.B. Cisplatin) über moderat (> 30 – 90 %, z.B. Carboplatin, Anthrazykline) und gering (10 bis 30 %) nach minimal (< 10 %) kategorisiert werden. In den üblicherweise durchgeführten Kombinationschemotherapien ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential maßgebend für die Festlegung der Emesisprophylaxe. Bei der Kombination zweier Substanzen aus der gleichen Risikoklasse wird das Emesisrisiko nicht potenziert. Eine Ausnahme bildet hier die Anthrazyklin/Cyclophosphamid-basierte Chemotherapie beim Mammakarzinom, die mittlerweile in allen internationalen Leitlinien als hoch emetogen klassifiziert ist, obwohl Anthrazykline und Cyclophosphamid in der Dosierung < 1500 mg/m² jeweils als moderat emetogen eingestuft sind (Navari & Aapro, 2016). Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem hohen Emesisrisiko > 90 % wird für die Prävention des akuten Erbrechens eine Prophylaxe mit der Dreifachkombination aus 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist, NK-1-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason empfohlen (AWMF, 2017). Die aktualisierten ASCO-Leitlinien empfehlen zusätzlich die Gabe von Olanzapin über vier Tage. Für die Prophylaxe des verzögerten Erbrechens wird an den Tagen 2 und 3 (Onkopedia, 2017) bzw. 2 bis 4 (AWMF, MASCC/ESMO) Dexamethason gegeben. War an Tag 1 der NK-1-Rezeptor-

Antagonist Aprepitant mit 125 mg Bestandteil der Primärprophylaxe, ist dieser für zwei weitere Tage mit 80 mg täglich zu applizieren. Die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/Palonosetron erfolgt nur an Tag 1 der medikamentösen Tumorthherapie. Bei einer Chemotherapie mit einem moderaten Emesisrisiko > 30 - 90 % soll an Tag 1 eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason erfolgen, bei enthaltenen Zytostatika mit emetogenem Potential in der verzögerten Phase (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oxaliplatin) soll Dexamethason auch an Tag 2 und 3 gegeben werden. Enthält die moderat emetogene Chemotherapie Carboplatin, empfehlen die MASCC/ESMO-Leitlinien die zusätzliche Gabe eines NK-1-Rezeptor-Antagonisten (MASCC/ESMO, 2016). Für gering emetogene medikamentöse Tumorthapien gibt es eine Kann-Empfehlung für eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason, einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten oder Metoclopramid als Monotherapie. In der minimal emetogenen Risikoklasse soll keine antiemetische Primärprophylaxe erfolgen. Kommt es trotz optimaler antiemetischer Prophylaxe unter oder nach medikamentöser Tumorthherapie zu Erbrechen, sollte keine Dosiserhöhung der 5-HT₃- und der NK-1-Rezeptorantagonisten über die empfohlene Tagesdosis hinaus und auch keine zusätzliche Gabe eines Antiemetikums der bereits angewendeten Substanzklassen erfolgen. Als Rescue-Medikation kommen die Neuroleptika Olanzapin, Haloperidol und Levomepromazin, die Dopamin-Rezeptor-Antagonisten Metoclopramid und Alizaprid, die Benzodiazepine Lorazepam und Alprazolam sowie das H₁-Antihistaminikum Dimenhydrinat in Frage.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

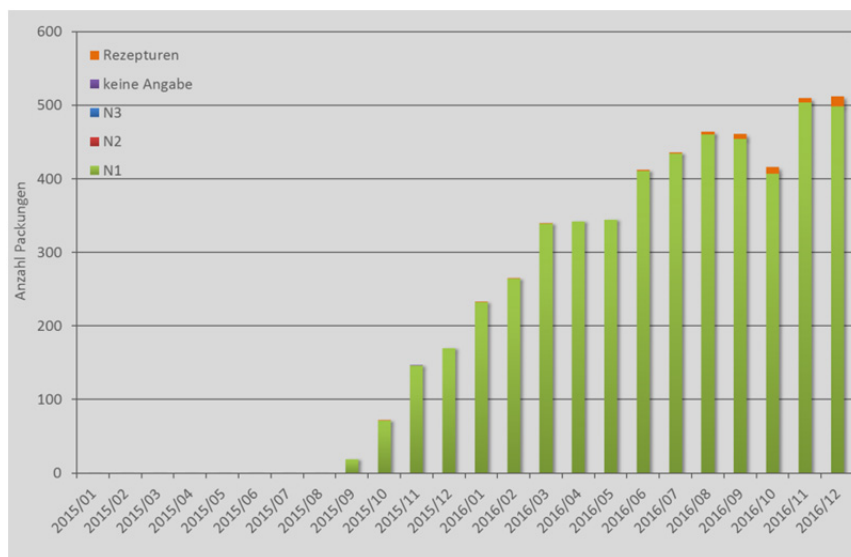
Der G-BA bewertet den Zusatznutzen der Fixkombination Netupitant/Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen sowohl für Patienten, die eine mäßig emetogene Chemotherapie erhalten, als auch für Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie auf Cisplatin-Basis erhalten, als nicht belegt (G-BA, 2016). Die Studie NETU-08-18 wird als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens bei mäßig emetogener Chemotherapie angesehen, da die Patientenpopulation mit der gemäß aktuellen Leitlinien als hoch emetogen eingestuften Anthrazyklin- und Cyclophosphamid-haltigen Chemotherapie nicht dem Anwendungsgebiet entspricht und die Patienten der Vergleichsgruppe nicht die für sie angemessene antiemetische Dreifachkombination erhielten. Für die Nutzenbewertung von Netupitant/Palonosetron bei hoch emetogener Chemotherapie zieht der G-BA die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie aus der Studie NETU-10-29 heran, die 74 Patienten im Interventionsarm und 26 Patienten im Vergleichsarm umfasst. Weil der pU zwar für den kombinierten Endpunkt CR, in den die sekundären Endpunkte Erbrechen und der Bedarf an Rescue-Medikation einfließen, Auswertungen über die

gesamte Studiendauer liefert, für den Endpunkt Erbrechen aber nur Auswertungen für den ersten Chemotherapiezyklus, sieht der G-BA die patientenrelevante Frage einer bestehenbleibenden antiemetischen Wirksamkeit über mehrere Chemotherapiezyklen als nicht beantwortet an. Da außerdem Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität fehlen, wird der Zusatznutzen von Netupitant/Palonosetron bei hoch emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Aprepitant/Palonosetron als nicht belegt beurteilt.

Weitere Versorgungsanalysen

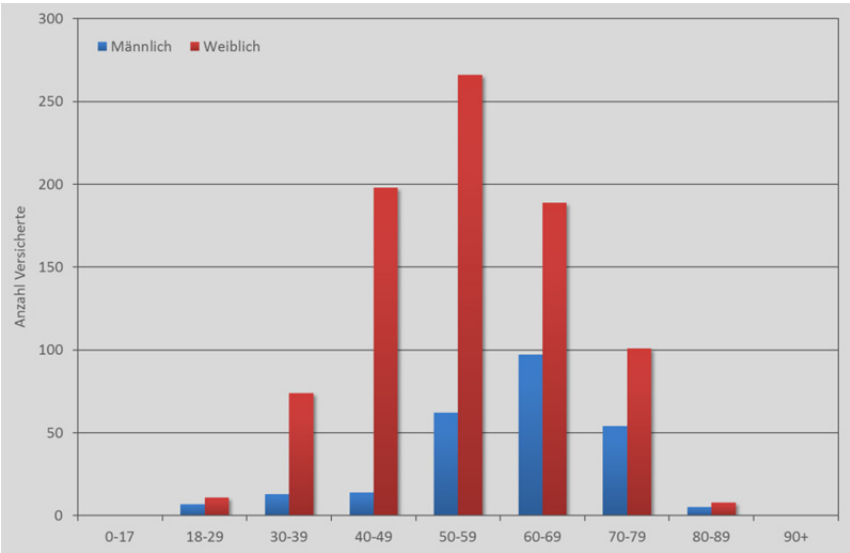
Nach Markteinführung am 15.08.2015 stiegen die Verordnungszahlen der Fixkombination Akynzeo® kontinuierlich und nahezu linear an und erreichten am Ende des Betrachtungszeitraumes etwa 500 Packungen der einzig im Handel befindlichen N1-Größe à 1 Kapsel pro Monat.

Abbildung 4.50: Anzahl verordneter Packungen Akynzeo® je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Insgesamt erhielten im Jahr 2016 über 1.000 TK-Versicherte mindestens eine Akynzeo®-Verordnung, ca. 70 % davon Frauen und mehrheitlich aus der Altersgruppe der 40- bis 70-Jährigen. Die weitaus häufigere Anwendung bei Frauen kann darauf zurückzuführen sein, dass sowohl die in der Zulassungstudie NETU-08-18 untersuchte Cyclophosphamid/Anthrazyklin-Kombination als auch Cisplatin übliche Bestandteile von hochemetogenen Chemotherapieregimen bei Mamma-, Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinomen sind.

Abbildung 4.51: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Akynzeo® nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

Aapro M, Ruco H, Rossi G et al. (2014). A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology*. 25(7): 1328-1333.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen (2017). Leitlinien-Detailansicht. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-0540L.html>, letzter Zugriff: 21.06. 2018.

EMA – European Medicines Agency (2017). Find medicine. Akynzeo. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003728/human_med_001862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 21.06.2018.

- Fachinformation Akynzeo® (2017). Fachinformation Akynzeo®. Stand der Information: September 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020734>, letzter Zugriff: 24.09.2018.
- Fachinformation Aloxi® (2015). Fachinformation Aloxi®. Stand der Information: Februar 2015. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Netupitant/Palonosetron. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/185/>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A et al. (2014). A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Annals of Oncology*. 25(7): 1333-1339.
- Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G et al. (2014). Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology*. 25(7): 1340-1346.
- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, American Society of Clinical Oncology et al. (2016). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 34(4): 381–386.
- Jordan K, Jahn F, Feyer P et al. (2017). Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie. Stand Mai 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 25.06.2018.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 18.01.2018.
- MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer (2016). MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines Update. <http://www.mascc.org/new-antiemetic-guidelines>, letzter Zugriff: 21.06. 2018.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Netupitant | Akynzeo® | 14 | 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59316>, letzter Zugriff: 25.06.2018.
- Zhang L, Lu S, Feng J et al. (2018). A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Annals of Oncology*. 29(2): 452-458.

4.20 Nintedanib

Handelsname: Vargatef® (Ofev®) Indikation: NSCLC Adenokarzinom (idiopathische Lungenfibrose) ATC-Code: L01XE31 Darreichungsform: Weichkapseln	Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim Markteinführung: Januar (Februar) 2015 DDD: 400 mg (300 mg) (O nur für Ofev®) ▼

Bewertung

Der Wirkstoff Nintedanib ging aus einem Forschungsprogramm zur Entwicklung neuer Angiogenese-Hemmer hervor, um so das Wachstum von Tumoren und Metastasen mittels Blockade des VEGFR-2 zu verlangsamen (Roth et al., 2017). Zusätzlich hemmt Nintedanib als niedermolekularer Tyrosinkinase (TK)-Inhibitor ATP-kompetitiv auch VEGFR-1 und -3, PDGFR- α sowie - β , FGFR-1, -2 und -3 sowie weitere TK in Form eines Multikinase-Inhibitors (Fachinformation Vargatef®, 2014; Fachinformation Ofev®, 2017). Nintedanib erhielt unter zwei Markennamen zwei Zulassungen. Im November 2014 erfolgte die Zulassung durch die EC auf Empfehlung des CHMP (CHMP, 2015b) für die Anwendung unter dem Namen Vargatef® in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie (Fachinformation Vargatef®, 2014). Als Wirkmechanismus wird die Unterversorgung des Tumorgewebes mit Blut und Nährstoffen angegeben (Fachinformation Vargatef®, 2017). Zweimal täglich werden 200 mg zu einer Mahlzeit eingenommen, da sonst die Bioverfügbarkeit nur bei 4,7 % liegt. Am Tag 1 des Chemotherapiezyklus erfolgt die Gabe von Docetaxel, an den Tagen zwei bis 21 wird Nintedanib eingenommen. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit ist bei älteren Patienten bzw. bei einem Körpergewicht bis 65 kg berichtet worden, auch eine Variabilität von +50 % bis -22 % bei verschiedenen Ethnien (Fachinformation Vargatef®, 2014). In Folge teratogener Substanzeigenschaften ist auf eine sichere Empfängnisverhütung zu achten (Fachinformation Vargatef®, 2014; Fachinformation Ofev®, 2017).

Im Januar 2015 erfolgte durch die EC die Zulassung von Ofev® zur Behandlung der IPF bei Erwachsenen als *Orphan*-Arzneimittel (CHMP, 2014; EMA, 2011) obwohl von der EC mit Pirfenidon ein weiteres *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung von IPF-Patienten bereits 2011 zugelassen worden war (COMP, 2004). IPF weist mit einer Überlebenszeit von drei bis vier Jahren ab Diagnose eine ähnlich ungünstige Prognose wie viele Krebserkrankungen auf (Behr, 2013). In den USA wurden weitere Sicherheitsstudien als Auflage an die Zulassung geknüpft, da Ofev® im beschleunigten Verfahren mit intensiver Beratung durch die FDA in der *breakthrough*

therapy designation zur Behandlung eines *unmet medical need* zugelassen worden war (CDER FDA, 2014b). Auch in Japan wurde Nintedanib mit Indikation IPF zugelassen (PMDA, 2018; PMDA, 2015). Bei IPF wird Nintedanib zweimal täglich mit 150^omg bzw. in reduzierter Dosierung mit zweimal täglich 100^omg angewendet (Fachinformation Ofev[®], 2017).

Die Zulassung von Nintedanib (Synonym: BIBF 1120; Vargatef[®]) bei NSCLC basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten, Phase-III Studie LUME-Lung 1 (Sponsor: Boehringer Ingelheim). Diese verglich Nintedanib (200 mg an Tag 2 bis 21) plus Docetaxel (75 mg/m² KOF an Tag 1) bzw. bei Unverträglichkeiten in reduzierter Dosierung mit zweimal täglich 150 mg oder 100 mg Nintedanib plus 60 mg/m² KOF Docetaxel mit Monotherapie Docetaxel in gleicher Dosierung plus Placebo-Kapseln bis zum Auftreten therapielimitierender UAE bzw. PD (ClinicalTrials.gov, 2008b). Die in LUME-Lung 1 untersuchten Patienten waren nach Experteneinschätzung jünger und mit einem ECOG-PS von 0 (28,6 %) oder 1 (71,4 %) in einem besseren Allgemeinzustand als die in Großbritannien (NICE, 2017) oder Deutschland im klinischen Alltag in Zweitlinientherapie behandelten NSCLC-Patienten (RKI, 2016). Die umfangreichen Ausschlusskriterien umfassten u.a. NSCLC-Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen, kavitären oder nekrotischen Tumoren, Störungen der Blutgerinnung oder kardiovaskulären Vorerkrankungen (ClinicalTrials.gov, 2008b). Eine Stratifizierung der Teilnehmer erfolgte nach ECOG-Status, Vortherapie (+/- Bevacizumab), Tumorhistologie (+/- Plattenepithel-CA) und Vorliegen von ZNS-Metastasen. Historisch bedingt wurde nicht nach Treibermutationen stratifiziert und lediglich für 19,5 % nachträglich der EGFR-Status ermittelt (Reck et al., 2014). Dies wird sowohl von der EMA als auch von Pathologen (Wolf, 2017) kritisch hinterfragt, sodass von der EMA als Zulassungsaufgabe ein Forschungsprogramm hinsichtlich Biomarkern in den gesammelten Blutproben angeordnet wurde (CHMP, 2015a). Obgleich alle NSCLC-Patienten in LUME-Lung 1 eingeschlossen werden konnten, erfolgte die Zulassung nur für Patienten mit Adenokarzinom-Histologie, d.h. nur 50 % der randomisierten Studienteilnehmer (TGA, 2016), für die anderen Teilnehmer reichte der Wirkungsnachweis nicht aus. Als primären Endpunkt erfasste man das PFS zwischen der Randomisierung und dem von einem zentralen Komitee nach RECIST-Kriterien festgestellten PD oder dem „Tod der Studienteilnehmer“. Dies stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der bezogen auf den PD auf Bildgebung beruht und keine Patientensymptome berücksichtigt (G-BA, 2015e). In der Adenokarzinom-Subgruppe wurde ein Vorteil einer *Add-on*-Therapie mit Nintedanib beim PFS von median 1,4 Monate (HR: 0,84, KI [0,71; 1,00], p = 0,049) bei insgesamt 4,2 Monaten (KI [3,6; 4,4]) vs. 2,8 Monaten unter Placebo (KI [2,6; 3,2]) berichtet. Im maßgeblichen sekundären Endpunkt zeigte sich unter Verum ein OS von 12,6 Monaten (KI [10,6; 15,1]) gegenüber Placebo mit 10,3 Monaten (KI [8,6; 12,2]). Auf eine mögliche Effektmodi-

fikation durch das Merkmal „asymptomatische Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn“ macht der G-BA aufmerksam, die nur zu Studienbeginn bildgebend erfasst wurden (G-BA, 2015b). Die EMA weist darauf hin, dass basierend auf LUME-Lung 1 ein Benefit für Patienten mit Hirnmetastasen oder im Erkrankungsstadium kleiner IIIB bzw. IV fraglich ist (EMA CHMP, 2015a). Weiterhin wurden Daten zur Morbidität, HRQoL sowie zur Sicherheit einer Therapie mit Nintedanib geprüft, wobei sich Nachteile für Nintedanib bei den Punkten „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ für Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen ergaben. Lediglich bei „Schmerzen im Bereich Arm/Schulter“ zeigte sich ein Vorteil für Nintedanib (Weitere Informationen unter: Evidenz zum Nutzen und Schaden in der Online-Version). Bei schwerwiegenden unerwünschten Effekten CTCAE-Grad ≥ 3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (G-BA, 2015e). In der aktuellen S3-Leitlinie zu NSCLC weisen die Autoren auf ein Verzerrungspotenzial für LUME-Lung 1 hin (Leitlinienprogramm Onkologie, 2017a). Zudem sind nachfolgende Subgruppenanalysen von LUME-Lung 1 stets im Kontext des Studiendesigns und der Qualität der Studie zu bewerten (Gottfried et al., 2017).

Ergänzend wurden von der EMA (CHMP, 2015a) Daten der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten, Phase-III-Studie LUME-Lung 2 (Sponsor: Boehringer Ingelheim) (ClinicalTrials.gov, 2008a) berücksichtigt, welche die Anwendung von Nintedanib plus Pemetrexed gegenüber Pemetrexed plus Placebo bei NSCLC-Patienten als Zweitlinientherapie vergleichen sollte (Hanna et al., 2016) und deren weitere Rekrutierung nach vordefinierter *futility*-Analyse auf Empfehlung des *Data-Monitoring*-Komitees abgebrochen wurde (TGA, 2016).

Aktuell liegen zu Nintedanib vier Einträge im Register klinischer Studien zu Phase-IV sowie 16 Phase-III Studien vor (NLM, 2017). Diese führten bis dato zu keiner neuen Zulassung. Eine ausführliche Darstellung hierzu befindet sich in der Langfassung online.

Grundlage der Zulassung von Nintedanib als *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung der IPF bilden die beiden designgleichen, multizentrischen, doppelblinden, 3:2-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien INPULSIS-1 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, n = 515) und INPULSIS-2 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, n = 551), welche die Gabe von zweimal täglich 150 mg Nintedanib vs. Placebo über 52 Wochen mit primärem Endpunkt „jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC)“ verglichen. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien statistisch signifikant, in INPULSIS-1 lag die mediane Abnahme der FVC -114,7 ml vs. Placebo FVC -239,9 ml, d.h. im Median eine um 125,3 ml pro Jahr verringerte Abnahme der FVC (KI [77,7; 172,8] $p < 0,001$). In INPULSIS-2 nahm die FVC unter Verum um 113,6 ml ab, unter Placebo um 207,3 ml, d.h. eine im Median jährlich um 93,7 ml verringerte Abnahme der FVC (KI [44,8; 142,7] $p < 0,001$) (Richeldi et al., 2014).

Dieser Surrogatparameter wird von mehreren Autoren kritisch hinterfragt (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015), da eine Validierung nicht möglich ist (Raghu et al., 2012). Obgleich beim indirekten physiologischen Parameter FVC ein Effekt gezeigt werden konnte, war dieser für den wichtigsten Parameter des Gasaustausches Kohlenstoffmonoxiddiffusionskapazität „DLCO“ in den INPULSIS-Studien nicht erkennbar (CHMP, 2015b). In keiner der INPULSIS-Studien bzw. präspezifizierten gepoolten Analysen konnte die Mortalitätsrate unter Nintedanib vs. Placebo statistisch signifikant gesenkt werden. Bei beiden maßgeblichen sekundären Endpunkten sowie „Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation“ zeigte sich ein inkonsistentes Bild, INPULSIS-1 und die gepoolte Analyse brachten keine statistisch signifikanten Ergebnisse, INPULSIS-2 hingegen schon. In Großbritannien ist der therapeutische Einsatz von Nintedanib bei IPF reglementiert. Bei Fortschreiten der Erkrankung, d.h. Abnahme der FVC um 10 % pro Jahr unter Behandlung mit Nintedanib, soll die Therapie beendet werden (NICE, 2016).

Die Schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic unterrichtete im Januar 2018 gemeinsam mit dem pU durch ein Informationsschreiben über teils fatale Leberfunktionsstörungen unter der Therapie mit Nintedanib und bittet um verstärkte Überwachung der Patienten (Swissmedic, 2018). Die EMA aktualisierte Gebrauchs- und Fachinformationen der Nintedanib-haltigen Arzneimittel im Hinblick auf Blutungsrisiken, Pankreatitiden, Leberwerterhöhungen oder DILI ohne eigene Rote-Hand-Briefe zu veröffentlichen (CHMP, 2015c).

Der G-BA bewertete Nintedanib aufgrund des früheren Markteintritts zunächst in der Indikation NSCLC, wobei vom pU Daten zur zVT mit Docetaxel vorgelegt wurden. Im Beschluss vom 18.06.2015 stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2015b) und begründete dies mit einem im Median um 2,3 Monate verlängerten OS (G-BA, 2015e). Da Nintedanib in der Indikation IPF als *Orphan*-Arzneimittel zugelassen ist, wird seitens des G-BA automatisch ein Zusatznutzen anerkannt, der im Beschluss zu IPF vom 03.09.2015 als **geringer Zusatznutzen** beurteilt wurde (G-BA, 2015c). Der G-BA begründet dies mit einem fehlenden Vorteil bei der Mortalität sowie Unsicherheiten bei den Endpunkten Morbidität (bei der Patientenrelevanz der FVC-Abnahme von rund 100 ml jährlich, bei den Exazerbationsraten) und bei der HRQoL (fehlende Signifikanz bzw. Validität der Ergebnisse) (G-BA, 2015a).

Die Bewertung erfolgte für die Hauptindikation NSCLC Adeno-CA gemäß Methodik.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiterer (Multi-) Tyrosinkinaseinhibitor  	 Hinweis auf geringen Zusatznutzen  	 zVT teils günstiger  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
B* (Ofev®: A)	–	–	Not acceptable	Schrittinovation*

*nur Vargater®

Kosten

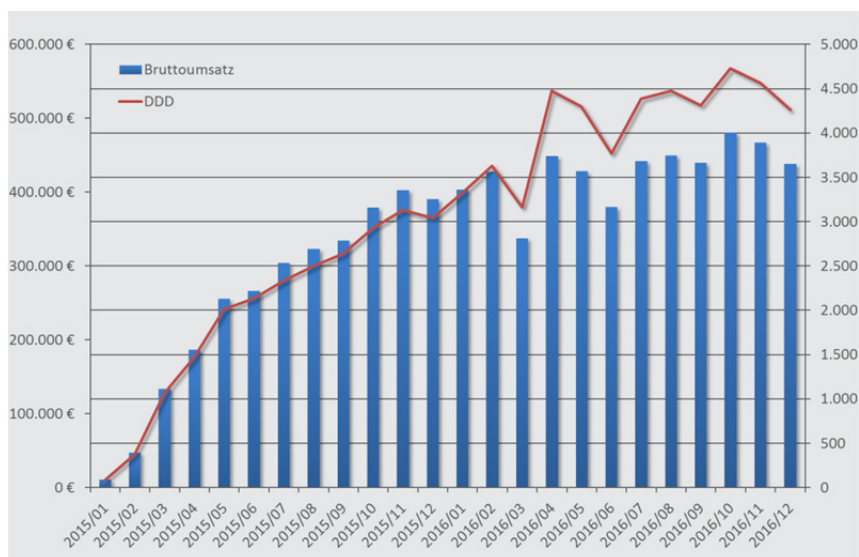
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nintedanib NSCLC Adeno-CA	2x tgl. 200 mg Tage 2 – 21	340	31.290,99 €
+ Docetaxel	75 mg/m² KOF alle 3 Wochen	17	22.406,34 €
			53.697,33 €
zVT			
Doxetacel Monotherapie	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.406,34 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
Erlotinib	1x tgl. 150 mg	365	35.133,32 €
Gefitinib	1x tgl. 250 mg	365	42.080,12 €
Crizotinib	2x tgl. 250 mg	365	66.967,77 €
Nintedanib IPF	2x tgl. 150 mg	365	36.342,69 €
keine zVT, da Orphan-Arzneimittel			

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Mit Markteintritt von Nintedanib in der Indikation NSCLC im Februar 2015 steigen bis zum Markteintritt des zweiten Fertigarzneimittels für IPF zum März 2015 sowohl Verbrauch als auch Bruttoumsatz rasant auf über 1.000 DDD bzw. 100.000 € monatlich an. Zum Vorliegen des G-BA-Beschlusses (NSCLC) im Juni 2015 liegen Absatz und Umsatz bei > 2.000 DDD bzw. 250.000 € pro Monat. Nach Veröffentlichung des zweiten Erstattungsbetrages im Indikationsgebiet IPF im März 2016 wird die Höhe der gewährten Rabatte deutlich (IPF -18 % bzw. NSCLC -23 %), indem nunmehr der monatliche Bruttoumsatz auf 330.000 € zurückfällt, die Verordnung jedoch bei 3.300 DDD liegen.

Abbildung 4.52: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nintedanib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Nintedanib steht nunmehr ein weiterer niedermolekularer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Verfügung, der ursprünglich zur ATP-seitigen Bindung am VEGFR-2 konzipiert wurde (Roth et. al., 2017), jedoch in Form eines Multikinase-Inhibitors ATP-kompetitiv vorwiegend nachfolgende Rezeptoren hemmt (CHMP, 2015b; Awasthi & Schwarz, 2015):

- VEGFR-1, -2 und -3 (mittlere inhibitorische Konzentration, IC_{50} : $34 \pm 15 / 21 \pm 13 / 13 \pm 10$ nmol/l)
- PDGFR- α sowie - β (IC_{50} : $59 \pm 71, 65 \pm 7$ nmol/l)
- FGFR-1, -2 und -3 (IC_{50} : $69 \pm 70, 37 \pm 2, 108 \pm 41$ nmol/l)
- Flt-3 (IC_{50} : 26 nmol/l)
- Lck (IC_{50} : 16 ± 16 nmol/l)
- Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase Src (Src) (IC_{50} : 156 ± 40 nmol/l)

Bezogen auf IPF bedeutet dies, dass die Proliferation, Migration und Differenzierung von Lungenfibroblasten bzw. Myofibroblasten, die bei der Pathophysiologie der IPF eine Rolle spielen, über die Signalwege FGFR bzw. PDGFR gehemmt werden (Fachinformation Ofev[®], 2017).

Im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes NSCLC wird die Wirkung vorwiegend durch Hemmung der Tumorangiogenese erklärt, d.h. Hemmung der Blutversorgung von Tumor/Metastasen und somit deren Wachstumsverzögerung in Folge von Blut- und Nährstoffunterversorgung des bösartigen Gewebes (Fachinformation Vargatef[®], 2017).

Nach Einnahme der Weichgelatine kapseln beträgt die Bioverfügbarkeit nur ca. 4,7 %, wobei diese durch Gabe nach einer Mahlzeit um 20 % gesteigert werden kann. Weiterhin ist die Bindung des Wirkstoffes zu 97,8 % an Plasmaeiweiße, vorwiegend an Serumalbumin, zu beachten. Der Abbau des Wirkstoffes erfolgt über Esterasen und zu etwa 5 % über CYP-3A4, während ein Großteil von 93,4 % hepatisch eliminiert wird.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Nintedanib als ein Substrat von P-Gp fungiert, desgleichen, dass ein schwach inhibitorisches Potenzial für den Effluxtransporter *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) bzw. *Organic Cation Transporter 1* (OCT-1) sowie P-Gp vorliegt. Zu beachten ist, dass Nintedanib bei Patienten in höherem

Lebensalter eine höhere Exposition aufweist, weiterhin eine inverse Korrelation zum Körpergewicht der Patienten sowie eine interindividuelle Variabilität der Exposition bei verschiedenen Ethnien, d.h. im Vergleich zu Kaukasiern bei chinesischen, indischen bzw. taiwanesischen Patienten 33 bis 50 % und Japanern 16 % höhere, hingegen bei Koreanern 16 bis 22 % niedrigere Exposition gezeigt werden konnte. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen der *Child-Pugh*-Klasse B ist mit einer 8,7-fach höheren AUC zu rechnen. Patientinnen müssen auf eine sichere Methode der Kontrazeption achten, da Nintedanib teratogene Eigenschaften in präklinischen Studien zeigte und eine Anwendung in der Stillzeit unterbleiben sollte (Fachinformation Vargatef® 2017; Fachinformation Ofev®, 2017).

Zulassung und Präparat

NSCLC

Die Zulassung von Nintedanib seitens der EC als Kombinationstherapie mit Docetaxel für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie erfolgte am 21.11.2014 (EMA CHMP, 2015b). Zulassungen zur Anwendung von Nintedanib bei NSCLC in Amerika oder Japan liegen derzeit nicht vor (FDA, 2018; PMDA, 2018).

IPF

Nintedanib wird unter dem Handelsnamen Ofev® bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose angewendet (IPF). Die Zulassung seitens der EC wurde am 15.01.2015 erteilt (CHMP, 2015d). Da es sich bei IPF in der EU um ein seltenes Leiden mit weniger als fünf Patienten je 10.000 Einwohnern handelt, wurde die sogenannte orphan designation bereits am 26.04.2013 zuerkannt und im Rahmen der Zulassung bestätigt (COMP, 2013b).

Die Dosierung bei IPF beträgt 150 mg alle zwölf Stunden zu einer Mahlzeit, optional kann auf zweimal täglich 100 mg reduziert werden, insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen der Klasse *Child-Pugh* A, Daten für die Klassen B und C liegen nicht vor (Fachinformation Ofev®, 2017).

Bei einer Kombinationstherapie des NSCLC wird am ersten Tag Docetaxel verabreicht und an den Tagen zwei bis 21 Nintedanib mit zweimal täglich 200 mg gegeben (Fachinformation Vargatef®, 2017).

Die Zulassung für Nintedanib seitens der FDA erfolgte nur für das Fertigarzneimittel Ofev® im Indikationsgebiet IPF zum 15.10.2014 unter der Auflage, eine Sicherheitsstudie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit bei IPF-Patienten mit Leberinsuffizienz der *Child-Pugh*-Klassen A und B durchzuführen (CDER,

2014a). Zudem handelt es sich um eine Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel, für einen „therapeutischen Durchbruch“ (*breakthrough therapy*) in einem verkürzten Zulassungsverfahren (*fast track*) (CDER, 2014b).

Informationen zum Indikationsgebiet

NSCLC

Bösartige Gewebsneubildungen der Bronchien und der Lunge (ICD-10: C33 bzw. C34) führten im Jahr 2015 zu insgesamt 45.224 Todesfällen in Deutschland, hiervon 15.870 weibliche und 29.354 männliche, was einem Verhältnis von ca. 1:2 entspricht. Somit stellt Lungenkrebs die vierthäufigste Todesursache im Jahr 2015 dar, bei Männern sogar die zweithäufigste (Statistisches Bundesamt, 2017).

Im Jahr 2014 erkrankten 53.762 Menschen neu an Lungenkrebs, hierunter 34.509 Männer und 19.253 Frauen. Es handelt sich bei Männern um die zweit- und bei Frauen um die dritthäufigste Krebsart mit einer relativen Fünfjahresüberlebensrate von nur 15 % bei Männern und 20 % bei Frauen (ZfKD, eigene Datenbankabfrage, 2018; ZfKD, 2017).

Ein auffallend hoher Anteil der Lungenkrebspatienten hat früher geraucht oder raucht aktuell noch, d.h. 90 % der Männer und 60 % der Frauen (ZfKD, 2017). Das Robert Koch-Institut sieht einen Zusammenhang zwischen den Neuerkrankungen an Lungenkrebs und sich ändernden Rauchgewohnheiten von Frauen und Männern der letzten Jahrzehnte, d.h. der Anteil an Raucherinnen ist gestiegen und mit einem Abstand von 20 bis 30 Jahren auch die Anzahl der Neuerkrankungen an Lungenkrebs, wohingegen der Anteil rauchender Männer seit den 1990er-Jahren abnimmt (RKI, 2016).

Als weitere Risikofaktoren gelten neben dem Aktivrauchen, das Passivrauchen, in Wohnräume eindringendes, radioaktives Edelgas Radon und andere Umweltbelastungen (Feinstaub) sowie Asbestexposition (RKI, 2016). Somit lässt sich durch gesunde Lebensführung sowie konsequente Umsetzung von Arbeitsschutzmaßnahmen das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, verringern.

Die Diagnose Lungenkrebs wird zumeist in einem späten Erkrankungsstadium gestellt, sodass oftmals nur eine palliative Therapie erfolgen kann. Histologisch unterscheidet man historisch bedingt in kleinzelligen Lungenkrebs (*Small Cell Lung Carcinoma*, SCLC), der ca. 15 % der Fälle beträgt, sowie nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (*Non Small Cell Lung Carcinoma*, NSCLC), welcher rund 85 % der Patienten betrifft. NSCLC wird weiter differenziert in 45 % Adeno-, 25 % Plattenepithel- bzw. 10 % großzelliges Karzinom sowie 15 % mit anderer Histologie und 5 % undifferenziert.

Zur Wahl der bestmöglichen Therapie sollte auf Treibermutationen getestet werden. Molekularen Untergruppen des Adenokarzinoms kommen in nachfolgender Häufigkeit vor: 42 % unbekannte Veränderungen; 25 % *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS-), 14 % EGFR-Mutation, 4 % *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK-) Fusion, 3 % MEK1-Mutation, 2 % *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)-Mutation, 2 % *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B* (BRAF)-Mutation sowie in 8 % der Fälle diverse weitere Mutationen (Rothschild, 2015).

IPF

Bei der idiopathischen Lungenfibrose handelt es sich um ein seltenes Leiden (orphan disease) mit einer Inzidenz von 10 pro 100.000 sowie einer Prävalenz von 2 bis 29 je 100.000 und geschätzten 12.000 Patienten in Deutschland mit steigender Tendenz. Die medianen Überlebensraten nach Diagnosestellung betragen drei bis vier Jahre und liegen somit vergleichbar ungünstig wie Krebserkrankungen mit Ausnahme von Lungen- bzw. Bauchspeicheldrüsenkrebs (Behr, 2013). Abweichend hiervon kommt der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Nintedanib zur Anwendung bei IPF zu einer Zielpopulation von 2.080 bis 19.700 Patienten (G-BA, 2015c).

Bisher ist die Ursache der IPF nicht bekannt, diskutiert werden Mutationen der Gene von *Surfactant*-Protein A und C bzw. des Telomerasekomplexes oder *Single-Nucleotid*-Polymorphismen des MUC5B-Promotors. Apoptotische Alveolarepithelzellen bedingen eine Störung der Regeneration mit Aktivierung von Fibroblasten, Differenzierung zu Myofibroblasten und verstärkter Proliferation sowie Ablagerung extrazellulärer Matrix, d.h. im Ergebnis Vernarbung und Funktionsverlust von Lungengewebe. Als exogene Faktoren werden Inhalationsnoxe (Zigarettenrauch), Mikroaspiration von Magensaft (Reflux) bzw. virale Infekte genannt.

IPF zeichnet sich bei einem heterogenen Verlauf durch die Symptome Belastungs-dyspnoe, trockener Husten in Verbindung mit inspiratorischem Knisterrasseln (Sklerosiphonie) aus. Als prognostischer Parameter wird die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) genutzt, welche alle drei bis sechs Monate bestimmt wird. Liegt der Abfall der FVC unter 5 %, geht man von einem stabilen Verlauf aus, bei 5 bis 10 % von einer Progression der IPF und bei größer 10 % Abfall der FVC besteht ein vier- bis achtfach höheres Risiko binnen der folgenden zwölf Monate an IPF zu versterben. Im Gegensatz zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bedingen Exazerbationen eine irreversible Verschlechterung mit letalem Ausgang, d.h. 50 % versterben binnen drei bzw. 80 bis 90 % binnen zwölf Monaten nach einer Exazerbation.

Die Diagnose IPF wird mittels Lungenfunktionsprüfung, Bildgebung (charakteristisches Honigwabemuster im hochauflösenden CT, „HRCT“) und Biopsie gesichert sowie von anderen Lungenerkrankungen wie Asbestose oder exogen-allergischer Alveolitis (EAA) differenziert. Zu beachten ist, dass in klinischen Studien rund 10 % der IPF Diagnosen als chronische EAA revidiert werden mussten. Weiterhin werden in multidisziplinären Fallkonferenzen von Pathologen, Pneumologen und Radiologen abschließend etwa 10 % als „nicht klassifizierbare Fibrose“ diagnostiziert. Somit sollte die Diagnose IPF in Anbetracht der letalen Prognose ausschließlich in spezialisierten Zentren erfolgen.

Als Komorbiditäten treten Schlaf-Apnoe-Syndrom, pulmonale Hypertonie, gastro-ösophagealer Reflux (GERD) sowie eine Störung der linksventrikulären Funktion auf. GERD, welche bei ca. 80 % der IPF-Patienten vorliegt, stellt auch einen Trigger-Faktor für eine Exazerbation dar, sodass bei gegebener Indikation eine Therapie dringend angeraten wird. Letztendlich stellt sich häufig auch eine reaktive Depression nach Diagnosestellung in Folge der letalen Prognose ein.

Eine Lungentransplantation kommt für geeignete IPF-Patienten in Frage, wobei Komorbiditäten und das zumeist hohe Lebensalter der Patienten zu berücksichtigen sind (Behr, 2013).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

NSCLC

Die Zulassung von Nintedanib (Synonym: BIBF 1120; Handelsname: Vargatef®) zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal-rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom NSCLC in Kombination mit Docetaxel als Zweitlinienbehandlung basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie LUME-Lung 1 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT00805194), welche die Gabe von zweimal täglich 200 mg Nintedanib an den Tagen zwei bis 21 sowie Docetaxel mit 75 mg je m² Körperoberfläche (KOF) bzw. bei Unverträglichkeiten in reduzierter Dosierung mit 150 mg bzw. 100 mg zweimal täglich Nintedanib bzw. 60 mg /m² KOF Docetaxel am Tag eins des Zyklus gegenüber Docetaxel in Monotherapie gleicher Dosierung plus Placebo-Kapseln bis zum Auftreten therapielimitierender unerwünschter Effekte bzw. Krankheitsprogression verglich (ClinicalTrials.gov, 2008b).

Ergänzend wurden vom CHMP der EMA (CHMP, 2015a) Daten der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie LUME-Lung 2 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT00806819) (ClinicalTrials.gov, 2008a) berücksichtigt, welche die Anwendung von Nintedanib plus Pemetrexed gegenüber Pemetrexed plus Placebo bei NSCLC-Patienten als Zweitlinientherapie vergleichen

sollte (Hanna et al., 2016) und deren weitere Rekrutierung nach vordefinierter *Futility*-Analyse auf Empfehlung des *Data-Monitoring*-Komitees abgebrochen wurde (TGA, 2016).

In LUME-Lung 1 konnten Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasierten histologisch bestätigtem NSCLC in Stadium IIIB oder IV aufgenommen werden, welche zuvor eine Erstlinienchemotherapie erhielten, eine prognostizierte Lebenserwartung von noch mindestens drei Monaten sowie ECOG-Status 0 oder 1 aufgewiesen haben (ClinicalTrials.gov, 2008b). Betrachtet man das Alter von 59,7 +/- 9,3 Jahren und den ECOG-Status (0 n = 376 bzw. 28,6%; 1 n = 938 bzw. 71,4 %) der eingeschlossenen Patienten, so fällt auf, dass es sich verglichen mit den sowohl in Großbritannien (NICE, 2017) als auch in Deutschland im klinischen Alltag (RKI, 2016) in Zweitlinientherapie behandelten NSCLC-Patienten wohl in der Studie um jüngere Patienten in besserem Allgemeinzustand (niedriger ECOG-Status) gehandelt hat.

Ausgeschlossen von der Teilnahme an LUME-Lung 1 waren unter anderem NSCLC-Patienten mit VEGFR-Hemmern in der Vortherapie außer Bevacizumab, Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, kavitären oder nekrotischen Tumoren, Störungen der Blutgerinnung bzw. Antikoagulantien außer niedermolekularem Heparin oder ASS, kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie weiterer Kriterien.

Die Patienten wurden anhand ECOG-Status, Vortherapie (+/-) mit Bevacizumab, Tumorphistologie (Plattenepithel-CA oder Nicht-Plattenepithel-CA, *squamous or non-squamous* CA) und Vorliegen von Hirnmetastasen stratifiziert. Eine Untersuchung auf Treibermutationen wie EGFR (+/-), ALK oder andere erfolgte historisch bedingt auf EGFR nur für 19,5 % der Studienteilnehmer (Reck et al., 2014). Dieser Umstand wird retrospektiv kritisch hinterfragt, sowohl vom CHMP (CHMP, 2015a), welche dem pU als Zulassungsaufgabe ein Biomarkerforschungsprogramm für die in LUME-Lung 1 und 2 gesammelten Blutproben auferlegte (EPAR S. 137f), als auch von Pathologen kritisch hinterfragt (Wolf, 2017).

Als primärer Endpunkt wurde das PFS als Zeit zwischen Randomisierung und von einem zentralen, unabhängigen Komitee nach RECIST-Kriterien (Version 1.0) festgestelltem Fortschreiten der Erkrankung oder Tod definiert. Weiterhin wurden 13 sekundäre Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, HRQoL, UE und Arzneimittelsicherheit erhoben, wobei das OS als maßgeblicher sekundärer Endpunkt hierarchisch bestimmt wurde, d.h. Patienten < 9 Monate nach Erstlinientherapie mit Adenokarzinom (*time since firstline therapy*, TSFLT < 9 m), alle Patienten mit Adenokarzinomhistologie sowie alle NSCLC-Patienten (ClinicalTrials.gov, 2008b). Obgleich insgesamt n = 1.314 NSCLC-Patienten randomisiert wurden, befanden sich hierunter nur n = 658 bzw. 50,07 % mit Adenokarzinomhistologie (Subpopula-

tion des Stratifizierungsmerkmals „Nicht-Plattenepithel-CA“ bzw. *non-squamous-CA*), auf die sich das seitens der EMA zugelassene Anwendungsgebiet bei NSCLC beschränkt und es zeigen sich in unterschiedlichen Subgruppen unterschiedliche Effektstärken (TGA, 2016).

Nachfolgend werden die Ergebnisse der LUME-Lung 1 Studie im zugelassenen Anwendungsgebiet dargestellt, d.h. bei dieser Subpopulation. Beim OS konnte ein Vorteil für Nintedanib plus Docetaxel mit 12,6 Monaten 95 % KI [10,6; 15,1] bei n = 259 Patienten (80,4 %) gegenüber Docetaxelmonotherapie mit 10,3 Monaten KI [8,6; 12,2] bei n = 276 Patienten (82,1 %) gezeigt werden, was einer medianen Lebensverlängerung von 2,3 Monaten, d.h. 69 Tagen ($p = 0,036$) entspricht. Der G-BA weist in seinem Beschluss zur Bewertung von Nintedanib auf eine mögliche Effektmodifikation für OS durch das Merkmal „asymptomatische Hirnmetastasen bei Behandlungsbeginn“ hin (G-BA, 2015b), welche nur diagnostisch mittels Bildgebung zu Beginn der Studie systematisch erfasst wurden (G-BA, 2015d). Auch die EMA nimmt diese Unsicherheiten im EPAR (S. 134) auf und führt aus, dass basierend auf der Zulassungsstudie anscheinend ein Vorteil für Patienten mit Hirnmetastasen oder im Erkrankungsstadium < IIIB/IV fraglich ist (CHMP, 2015a).

Die Morbidität wurde in LUME-Lung 1 mittels PFS sowie der Symptomskalen des Fragebogens der EORTC QLQ-C30 erfasst. Beim PFS konnte ein Vorteil für Nintedanib von 1,4 Monaten (HR: 0,84, KI [0,71; 1,00], $p = 0,049$) berichtet werden, d.h. das PFS betrug in der Nintedanib plus Docetaxel Gruppe 4,2 Monate KI [3,6; 4,4] mit n = 255 Patienten (79,2 %) sowie 2,8 Monate KI [2,6; 3,2] bei n = 267 Patienten (79,5 %) unter Docetaxel Monotherapie. Zu beachten ist, dass es sich um einen kombinierten primären Endpunkt handelt, welcher auch den maßgeblichen sekundären Endpunkt Mortalität miterfasst und zudem ausschließlich mittels bildgebender Verfahren dargestellt wurde und somit keine Patientensymptome erfasst (G-BA, 2015e).

Weiterhin wurden Daten anhand der Gesundheitsfragebögen EuroQol-fünfdimensional EQ-5D sowie der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-C13 erfasst (ClinicalTrials.gov, 2008b). In Kontext der Morbidität ist die „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ nach EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zu beachten, wobei sich beim Endpunkt Diarrhoe ein Nachteil für Nintedanib plus Docetaxel mit 2,1 Monaten gegenüber Docetaxel plus Placebo mit 4,2 Monaten (HR:1,9, KI [1,54; 2,34], $p < 0,001$) ergibt, der sich als statistisch signifikant erweist. Desgleichen gilt für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen“, auch hierbei konnte ein statistisch signifikanter Nachteil von Nintedanib plus Docetaxel mit 2,8 Monaten gegenüber Docetaxel plus Placebo mit 3,8 Monaten gezeigt werden (HR: 1,23, KI [1,00; 1,50], $p = 0,047$), wobei zusätzlich eine

Effektmodifikation durch asymptomatische Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn gegeben ist (Interaktionstest $p = 0,031$) (G-BA, 2015e). Obgleich beim Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik Appetitverlust“ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab, konnte auch hier wiederum Effektmodifikation durch asymptomatische Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn ($p = 0,043$) belegt werden.

Beim Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen im Bereich Arm/Schulter“ konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Nintedanib plus Docetaxel mit 5,8 Monaten gegenüber Docetaxel plus Placebo mit 4,2 Monaten (HR: 0,80, KI [0,63; 1,00], $p = 0,046$) erbracht werden.

Weder im Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“, welcher mittels (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) erhoben wurde, noch bei mittels visueller Analogskala im EQ-5D erfasster Informationen zur HRQoL zeigten sich statistisch signifikanten Unterschiede.

Desgleichen ergaben sich bei den Endpunkten zu unerwünschten Effekten mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE gesamt bzw. Therapieabbrüche in Folge von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede. Obgleich die australische Zulassungsbehörde TGA auf mehr Todesfälle in der Verumgruppe (107 zu 77 16,4 % zu 11,8 %) hinweist, das Augenmerk auf Sepsis, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz bzw. Leberwerterhöhung richtet und auf fehlende Erfahrung zur Langzeitanwendung von Nintedanib abstellt, da im Rahmen der Studie mit median 3,4 Monaten und nur bei $n = 146$ Patienten über zwölf Monate dauernde Anwendung von Nintedanib gegeben ist (TGA, 2016).

Die Studie LUME-Lung 1 wurde vom pU engmaschig begleitet, d.h. sowohl das Design, das externe Monitoring und die Datensammlung seitens des Auftragsforschungsunternehmens als auch die Publikation der Ergebnisse mit vom pU finanzierten Medicalwritings zweier externer Agenturen (Reck et al., 2014). Auch der primäre Endpunkt wurde von PFS binnen sechs Monaten in PFS bis *cut-off* nach RECIST-Kriterien geändert (ClinicalTrials.gov, 2008b).

In der Konsultationsfassung des Leitlinienreports der aktuellen S3-Leitlinie NSCLC wird für nachfolgende Punkte ein positives „*risk of bias*“ dokumentiert: *Generation of allocation sequence, allocation concealment, blinding of participants and personal, Blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting* sowie *other source of bias* (AWMF, 2017a).

Somit sind die die Studie LUME-Lung 1 betreffenden Publikationen zu Subgruppenanalysen (Gottfried et al., 2017) stets im Kontext des Designs und der Qualität der ursprünglichen Studie zu bewerten, insbesondere bzgl. des *risk of bias*.

Die multizentrische, doppelblinde, 1:1-randomisierte, placebokontrollierte Phase-III Studie LUME-Columbus (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT02231164) sollte in einem LUME-Lung 1 sehr ähnlichen Design die Kombinationstherapie von Nintedanib plus Docetaxel gegenüber Docetaxel in Monotherapie bei NSCLC mit Adenokarzinomhistologie vergleichen und wurde nach Einschluss von 12 Patienten abgebrochen, wobei Protokolländerungen insbesondere des primären Endpunktes auffallen, indem anstelle von OS und PFS binnen 36 Monaten nur noch Symptomkontrolle (disease control (RECIST)) untersucht werden sollte (ClinicalTrials.gov, 2014b).

Aktuell wird der Einsatz von Nintedanib in vielen onkologischen Indikationen im Rahmen von Phase-II bzw. -III-Studien geprüft, bspw. Brustkrebs , Eierstock-Karzinome , Enddarm- bzw. Rektumkrebs , Leberkrebs , Nierenzellkarzinome, Vorsteherdrüsenkrebs, solide Tumoren, d.h. Schilddrüsen-, Gebärmutterhals-, Endometriums-, Gastroesophageale oder urotheliale Karzinome sowie Glioblastom (Awasthi & Schwarz, 2015). Insgesamt verzeichnet die Datenbank klinischer Studien der nationalen Medizinbibliothek der vereinigten Staaten vier Phase-IV, 16 Phase-III, 53 Phase-II sowie 51 Phase-I Einträge (NLM, 2017).

In der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III Studie LUME-Colon 1 (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT 02149108), welche bei refraktärem, metastasierten ColonCA Nintedanib gegenüber Placebo in Kombination mit BSC an 765 Patienten bis zum *cut-off* am 14.06.2016, d.h. über bis zu 22,7 Monate verglich, konnte im Endpunkt OS für Nintedanib mit 6,44 [5,98 bis 7,10] Monaten gegenüber Placebo plus BSC 6,05 [5,22; 6,97] Monaten eine Differenz von median 0,39 Monaten, d.h. 11,7 Tagen gezeigt werden (HR: 1,01; KI [0,86; 1,19] ($p = 0,8659$). Im Endpunkt PFS nach RECIST-Kriterien trat unter Nintedanib plus BSC nach median 1,51 [1,45; 2,17] Monaten bzw. unter Placebo plus BSC nach 1,38 [1,38; 1,41] Monaten Progression auf, d.h. unter Nintedanib wird das PFS um median 0,13 Monate bzw. um 3,9 Tage gegenüber Placebo plus BSC verlängert ($p < 0,0001$) (ClinicalTrials.gov, 2014a). Eine Publikation der für 2016 avisierten Ergebnisse ist bis Redaktionsschluss 01.05.2018 nicht erfolgt (van Cutsem et al., 2016).

In der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III Studie LUME-Ovar 1 (Synonym AGO-OVAR 12) (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT 01015118), die bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom die Gabe von 200 mg Nintedanib zweimal täglich gegenüber Placebo zusätzlich zu einer

Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel an n = 1.366 Patientinnen verglichen, ergab im primären Endpunkt PFS nach mRECIST-Kriterien in der Zeit bis zum Schluss der Studiendatenbank am 26.09.2016 eine Differenz von einem Monat, d.h. 30 Tagen, da unter Nintedanib ein PFS nach im Median 17,6 [11,1; 38,0] Monaten und unter Placebo nach 16,6 [10,8; 37,3] Monaten auftrat. Daten zum OS wurden von den Autoren noch nicht publiziert (Du Bois et al., 2016), auf der Internetseite www.ClinicalTrials.gov findet sich die Angabe von 62,0 Monaten OS unter Nintedanib gegenüber 62,8 Monaten unter Placebo, d.h. ein Nachteil im OS zuungunsten von Nintedanib von 0,8 Monaten (HR: 0,99; KI [0,83; 1,17], p = 0,8653) (ClinicalTrials.gov, 2009). Die Autoren merken selbstkritisch an, dass es in Folge von UE, bspw. Diarrhö, zu einer vorzeitigen Entblindung gekommen sein könnte (Du Bois et al., 2016). Beim *participant flow* fällt auf, dass unter Nintedanib 11,31 % die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückzogen wohingegen im Vergleich hierzu nur 5,93 % unter Placebo die Einwilligung zur Teilnahme zurücknahmen (ClinicalTrials.gov, 2009).

Kritische Fragen zur Studie LUME-Ovar 1/AGO-OVAR 12 wirft Kehoe in einem Leserbrief zur Originalpublikation auf. Er fragt, inwiefern nur minimale Verlängerungen des OS bei Therapie mit VEGF-Rezeptorhemmung durch Aktivierung zum blockierten VEGF-*Pathway* kompensatorischer Stoffwechselprozesse bedingt sein könnten. In diesem Kontext betont er den Erfolg der ersten chirurgischen Intervention bei 53 %, d.h. 693 der 1.318 Patienten, welche keine sichtbaren Erkrankungszeichen aufwiesen, was die höchste Rate im Vergleich zu ähnlichen, publizierten Studien darstelle und sich auf die Gesamtdauer von PFS und OS auswirke (Kehoe, 2016).

Bis Redaktionsschluss führte keine der Phase-III Studien zu einer Erweiterung der Zulassung von Nintedanib (EMA, 2015), lediglich eine zusätzliche *orphan designation* wurde am 29.08.2016 für die Indikation systemische Sklerose basierend auf der Einschätzung Phase-I Studiendaten seitens des COMP gewährt (COMP, 2016).

Die japanische Zulassungsbehörde *Pharmaceutical and Medical Device Agency* (PMDA) initiierte mehrere Anpassungen der Fach- und Gebrauchsinformationen. Im Juli 2016 wies die PMDA auf fünf Fälle, hierunter zwei fatale, von Thrombozytopenien mit nachfolgend erhöhtem Blutungsrisiko und dem hieraus resultierenden Bedarf an engmaschiger Überwachung der Patienten hin (PMDA, 2016a). Im Januar 2016 erfolgte bereits der Hinweis, Nintedanib bei IPF-Patienten mit moderater bis schwerer Leberinsuffizienz, d.h. der Klassifikation *Child-Pugh* B bzw. C, nicht zu therapieren (PMDA, 2016b).

Die schweizer Zulassungsbehörde Swissmedic informierte gemeinsam mit dem pU in Form eines „*Dear Doctor Letters*“ nach einem letalen Fall von arzneimittelindu-

zierter Hepatotoxizität (*Drug Induced Liver Injury*, DILI) unter der Therapie mit Nintedanib und bittet um engmaschige Kontrollen der Leberfunktion (Swissmedic, 2018).

In Folge der regelmäßig vom pU der EMA vorgelegten PSURs kam es zu von der EMA veranlassten Aktualisierungen der Fachinformation, allerdings ohne besondere Arztinformationsschreiben. Erstmals wurde der Hinweis auf eine Erhöhung von Leberwerten in der Gebrauchs- und Fachinformation aktualisiert (CHMP, 2016), hiernach der Hinweis zu möglichen Pankreatitiden ergänzt (CHMP, 2017b), sodann auf Blutungskomplikationen, Elektrolytstörungen in Folgen von Diarrhoe sowie Nierenfunktionsstörungen hingewiesen (CHMP, 2017a). Auf DILI weist eine aktuelle Ergänzung der Fachinformation nunmehr hin (CHMP, 2015c).

IPF-Studien

Grundlage der Zulassung von Nintedanib (Synonym: BIBF 1120) im Anwendungsgebiet IPF bilden die replikanten, multizentrischen, doppelblinden, 3:2-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien INPULSIS-1 (I1); (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT01335464; n = 515) und INPULSIS-2 (I2) (Sponsor: Boehringer Ingelheim, NCT01335477; n = 551) mit insgesamt 1.066 Patienten, welche die Gabe von zweimal täglich 150 mg Nintedanib gegenüber Placebo über 52 Wochen verglichen. Als primärer Endpunkt wurde als Surrogatparameter die jährliche Abnahme der FVC ausgewiesen sowie 28 sekundäre Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfasst. Fünf Patienten schieden zwischen Randomisierung und erster Gabe der Studienmedikation aus, in den Verumgruppen schieden in I1 n = 78 Patienten (25,2 %) und I2 n = 78 Patienten (23,7 %) vorzeitig aus, hierbei in I1 n = 65 (21 %) und in I2 n = 62 (18,8 %) aufgrund UE. Mit reduzierter Dosis von zweimal täglich 100 mg Nintedanib wurden in I1 26,5 % bzw. in I2 29,2 % behandelt, die niedrige Dosierung wurde in I1 über 18,7 Wochen bzw. in I2 über 19,5 Wochen verabreicht, eine protokollgemäße Unterbrechung der Behandlung lag in I1 bei 25,6 % bzw. in I2 bei 21,9 % vor, wobei diese in I1 3,9 Wochen bzw. in I2 für 3,2 Wochen andauerte (Richeldi et al., 2014).

Laut der Datenbank clinicaltrials.gov wurde das Protokoll der INPULSIS-1 Studie dreimal, das der INPULSIS-2 Studie fünfmal geändert bzw. ergänzt, insbesondere die Darstellung des Endpunktes FVC sowie die Darstellung der Ergebnisse des SGRQ (ClinicalTrials.gov, 2011a; ClinicalTrials.gov, 2013a; ClinicalTrials.gov, 2015b; ClinicalTrials.gov, 2011b; ClinicalTrials.gov, 2011c; ClinicalTrials.gov, 2013b; ClinicalTrials.gov, 2015a; ClinicalTrials.gov, 2016).

Eine Reduktion der Abnahme der FVC bis zur Woche 52 konnte in beiden INPULSIS-Studien statistisch signifikant gezeigt werden, d.h. in I1 unter Verum

mediane FVC -114,7 ml und unter Placebo FVC -239,9 ml, d.h. eine um 125,3 ml verringerte Abnahme (KI [77,7; 172,8] $p < 0,001$); in I2 unter Verum lag die mediane Abnahme der FVC -113,6 ml gegenüber -207,3 ml unter Placebo, was eine Differenz von 93,7 ml (KI [44,8; 142,7] $p < 0,001$) ergibt (Richeldi et al., 2014). Die EMA weist im EPAR darauf hin, dass es sich bei FVC um einen indirekten Parameter zur Bestimmung der Lungenfunktion handelt, wohingegen der physiologische Parameter Kohlenstoffmonoxiddiffusionskapazität „DL_{CO}“ einen direkten darstellt, der in beiden INPULSIS-Studien jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Nintedanib zeigen konnte (CHMP, 2015b).

Der Surrogatparameter FVC als primärer Endpunkt in Studien zu IPF wird in der Fachwelt kritisch diskutiert. Collard und Kollegen konnten einen prädiktiven Wert der FVC für die Progression der IPF zeigen (Collard et al., 2003). Kondoh und Kollegen zeigen bei mittels HRCT und Lungenbiopsie bestätigten IPF-Patienten einen in der Anfangsphase teils nur milden Abfall der FVC und empfehlen daher, auf charakteristische Veränderungen („Honigwabenstrukturen“) im HRCT als Prädiktor der Progression zu achten (Kondoh et al., 2013). Raghu und Kollegen hingegen merken an, dass für Surrogatparameter als Endpunkte in klinischen Phase-III-Studien eine Validierung essentiell ist, diskutieren die Bedeutung vieler möglicher primärer Endpunkte in klinischen Studien zu IPF und stellen fest, dass bis dato keine Validierung der FVC als Surrogatparameter erfolgte. Weiterhin fordern sie, „Tod jeglicher Ursache“ sowie „Hospitalisierung jeglicher Ursache“ als Endpunkte klinischer Phase-III-Studien zur Therapie der IPF zu wählen sowie möglichst weitere hilfreiche Endpunkte, wie physiologische Parameter oder von Patienten berichtete Ergebnisse, zu erheben, um hieraus für zukünftige Studien eine Validierung von geeigneten Surrogatparametern ableiten zu können (Raghu et al., 2012). Karimi-Shah und Chowdhury würdigen in Ihrem Beitrag zur Bedeutung der FVC als Surrogatparameter den dringenden Bedarf an Arzneimitteln zur Therapie der IPF (*unmet medical need*) und ordnen die Akzeptanz der FVC als primären Studienendpunkt seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA entsprechend ein, dass diese vom jeweiligen pU (Nintedanib bzw. Pirfenidon) unter Erhebung weiterer Endpunkte, auch Mortalität bzw. Überleben, letztendlich zur Anerkennung überzeugt worden sei, da mangels wirksam lebensverlängernder Therapien keine Validierung des Surrogatparameters FVC möglich sei (CDER FDA, 2014b) (Karimi-Shah & Chowdhury, 2015).

In keiner der INPULSIS-Studien bzw. präspezifizierten gepoolten Analysen konnte die Mortalitätsrate unter Nintedanib gegenüber Placebo statistisch signifikant gesenkt werden. Bei beiden maßgeblichen sekundären Endpunkten SGRQ-Gesamtscore sowie „Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation“ zeigte sich ein inkon-

sistentes Bild, I1 und die gepoolte Analyse brachten keine statistisch signifikanten Ergebnisse, I2 hingegen schon (Richeldi et al., 2014).

In den Phase-III-Studien kristallisierte sich Diarrhoe als häufiges UE unter der Therapie mit Nintedanib heraus, welches zu Studienabbruch führte (I1: 4,5 %; I2: 4,3 %), weiterhin wurden bei rund 5 % unter Verum in beiden Studien Erhöhungen der Leberwerte über das Dreifache des Normalwertes sowie numerisch häufiger Myokardinfarkte (I1: 1,6 % bzw. I2: 1,5 %) beobachtet (Richeldi et al., 2014).

Generell stellt sich die Frage, inwiefern eine Verblindung möglich ist, wenn der Wirkstoff bei über 60 % (I1 Verum (V): 61,5 %; Placebo (P): (18,6 %); I2 V: 63,2 %; P: 18,3 %) der Patienten zu Durchfall führt.

Zudem fällt auf, dass in der Verumgruppe der Studie I1 im Vergleich zu I2 2,6mal mehr aktive Raucher teilnahmen, die Diagnose IPF um 6,1 % seltener mittels Lungenbiopsie bestätigt wurde sowie 1,3 % mehr IPF-Patienten zusätzliche eine systemische Therapie mit Glucocorticoiden erhielten (Richeldi et al., 2014). Inwiefern dies zur Erklärung der insgesamt inkonsistenten Ergebnisse von I1, I2 sowie der Analyse der gepoolten Daten beiträgt, wäre noch mittels Subgruppenanalysen zu prüfen.

Mittels externem *medical writings* wurden die Autoren im Auftrag des pU unterstützt. Auch die Datenauswertung nahm der pU selbst vor (Richeldi et al., 2014).

Nach Markteinführung von Nintedanib im Anwendungsgebiet IPF wurde die Fachinformation mehrfach aufgrund neuer Erkenntnisse in Folge der PSUR hinsichtlich der Risiken für Blutungen (2016) bzw. Leberwerterhöhungen (2017) ergänzt (CHMP, 2016; CHMP, 2017), obschon Hinweise auf diese Risiken bereits im EPAR der Erstzulassung berichtet wurden (CHMP, 2015b).

Der *open-label* Verlängerungsarm INPULSIS-ON (NCT 01619085), an dem die Teilnehmer der I1 und I2 Studien, teilnehmen können und nunmehr alle Nintedanib zweimal täglich 150 mg erhalten, dauert noch bis 2018 an (ClinicalTrials.gov, 2017).

In ClinicalTrials.gov sind aktuell vier Phase-IV Studien zu Nintedanib im Indikationsgebiet IPF verzeichnet, deren Ergebnisse wurden allerdings noch nicht publiziert (ClinicalTrials.gov, 2018).

Leitlinienempfehlungen

NSCLC

Die Therapie des Lungenkrebses orientiert sich zunehmend an der Pathophysiologie, d.h., dass neben der groben Unterscheidung SCLC/NSCLC weiter nach Gewebetyp und Treibermutationen differenziert wird (Büttner & Wolf, 2017). Grundlage der Therapieplanung stellen die klinische Stadieneinteilung des Tumors (Staging), der Allgemeinzustand des Patienten sowie Lungenfunktion und Begleiterkrankungen dar. Neben den drei Säulen der Therapie, d.h. Operation, Bestrahlung sowie Chemotherapie, ist eine palliative Therapie zu berücksichtigen (Wörmann et al., 2017).

Gemäß Zulassung wird Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom in Zweitlinientherapie eingesetzt, d.h. dass eine Erstlinientherapie bereits versagte (Fachinformation Vargatef®, 2017).

In der Leitlinie „onkopedia Leitlinie – Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. DGHO wird Nintedanib als Therapieoption (Punkte 6.1.6.2.4.2 und 6.2.3.3.14) für NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom genannt, da in einer entsprechenden Subgruppe das Gesamtüberleben um 2,3 Monate verlängert werden konnte, obgleich der Einfluss von Nintedanib auf die klinische Symptomatik als gering beschrieben wird. Für diese Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (Adenokarzinom) stehen nach Versagen einer platinbasierten Kombinationstherapie +/- Bevacizumab bzw. Platinderivat plus Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin, Pemetrexed, Taxan oder Vinorelbin) bereits Docetaxel, Docetaxel plus Ramucirumab, Erlotinib, Pemetrexed, sowie Nivolumab und Pembrolizumab oder BSC zur Verfügung (Wörmann et al., 2017).

Im Leitlinienprogramm Onkologie wird derzeit eine neue S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ konsentiert. Zum therapeutischen Einsatz von Nintedanib finden sich zwei Empfehlungen. Einerseits wird unter Ziffer 8.76. bei Patienten mit ECOG-Status 0-1 mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und PD-L1-Negativität eine Empfehlung für die Kombination von Docetaxel plus Nintedanib in Zweitlinientherapie mit Grad A bei Evidenzlage 1b (*Level of Evidence*, LoE) sowie Konsensstärke (KS) von 88 % neben den weiteren Optionen Docetaxel-Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Pemetrexed, Erlotinib oder Nivolumab ausgesprochen. Andererseits wird unter Ziffer 8.78. bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne Kontraindikationen und bei Zweitlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie als dritte Therapielinie neben Docetaxel-Monotherapie, Pemetrexed bzw. Erlotinib

auch die Kombinationen Docetaxel plus Ramucirumab bzw. plus Nintedanib mit Empfehlungsgrad B bei LoE 1b und KS 96% empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2017b).

Laut Bewertung der französischen Behörde HAS wird bei derzeitiger Studienlage kein Stellenwert für Nintedanib zur Behandlung des NSCLC beigemessen und eine Kostenübernahme zu Lasten der staatlichen Krankenversicherung ausgeschlossen (HAS, 2015).

Zunächst lehnte das NICE eine Kostenübernahme für Nintedanib bei NSCLC ab, da die Kosten ursprünglich bei £70.000 pro QALY lagen. Ein Bewertungskomitee schätzt das inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnis (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*, ICER) geringer als £50.000 je QALY, d.h. rund 30 % geringer als zum Markteintrittspreis des pU (NICE, 2017). Nach Einlenken des pU und Etablierung eines „*patient access scheme*“ (NICE, 2015) wurde der Marktzugang unter der Voraussetzung eines Seitens des pU gewährten Rabattes ermöglicht (McKee, 2015) und auch in den 2018 aktualisierten Empfehlungen an diese Bedingung geknüpft (NICE, 2018).

IPF

Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin aus 2013, welche auf den Empfehlungen der American Thoracic Society 2011 beruht (Raghu et al., 2015), wurde in Folge der beiden neuen Therapieoptionen Pirfenidon und Nintedanib in 2017 hinsichtlich der Pharmakotherapie aktualisiert, wobei nicht mehr das GRADE-System sondern die Oxford Evidenzsystematik mit Empfehlungsgraden A („soll“), B („sollte“) bzw. C („kann“) eingesetzt wurde.

Anzumerken ist hierbei, dass im Rahmen einer Konsensuskonferenz zur Erstellung der S2k-Leitlinie 2013 neben Medizinern auch Patientenvertreter angehört wurden und zusätzlich „Industriebeobachter“ von den pU InterMune (nunmehr von Roche übernommen) (Roche, 2014) und Boehringer Ingelheim zugegen waren, obgleich nicht stimmberechtigt (Behr et al., 2013). Im Rahmen des Updates Pharmakotherapie 2017 gaben lediglich der Patientenvertreter sowie zwei der zehn beteiligten Mediziner an, mittel- bzw. unmittelbar keine finanziellen Zuwendungen der pU Roche und Boehringer Ingelheim erhalten zu haben, wobei seitens aller Autoren Interessenskonflikte nach Selbstauskunft ausgeschlossen wurden (Behr et al., 2017).

Die in Folge der „Alveolitis-Hypothese“ früher übliche Tripel-Therapie mit N-Acetylcystein, Azathioprin und Prednisolon hat in Folge der PANTHER-Studie bei IPF nunmehr keinen Stellenwert (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1-b), obgleich bei anderen fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen diese immunsupp-

ressiven und antientzündlichen Arzneimittel weiterhin indiziert sind. Desgleichen wird von einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten; der Gabe von Imatinib, Ambrisentan, Bosentan oder Macitentan abgerückt. Mit Empfehlungsgrad B bei Evidenzgrad 2-b wird von einer Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-I) Sildenafil bzw. Monotherapie mit N-Acetylcystein abgeraten. Für die Therapie mit Nintedanib bzw. Pirfenidon wird mit Evidenzgrad 1-a und Empfehlungsgrad A ein positives Votum ausgesprochen. Die generelle Gabe von Antazida wird aufgrund widersprüchlicher Datenlage bei Empfehlungsgrad C und Evidenzgrad 4 nicht befürwortet, obwohl bei Indikation (GERD) im Einzelfall nach entsprechender Leitlinie therapiert werden sollte. Eine Prävalenz für Nintedanib oder Pirfenidon wird nicht ausgesprochen, obgleich Pirfenidon nur zur Behandlung leichter bis mittelschwerer IPF zugelassen worden ist. In der Praxis ist keine exakte Abgrenzung der Schweregrade gegeben, sodass im Ergebnis im klinischen Alltag Nintedanib und Pirfenidon gleichberechtigt eingesetzt werden (Behr et al., 2017).

Aktuell werden monoklonale Antikörper gegen *Connective Tissue Growth Factor* (Anti-CTGF) erforscht. Die Empfehlungen zur palliativen Pharmakotherapie bei IPF wurden im Rahmen der Aktualisierung der S2k-Leitlinie nicht ergänzt (Behr et al., 2017).

Das NICE schränkt die Anwendung von Nintedanib zur Behandlung der IPF ein, in dem nur Patienten mit einer FVC zwischen 50 % und 80 % des Sollwertes Nintedanib erhalten dürfen, wobei die Gabe bei einem Fortschreiten der IPF, definiert als ≥ 10 %ige Abnahme der FVC binnen zwölf Monaten [eigene Übersetzung], beendet wird. Zudem gilt die Empfehlung nur, solange der pU den im Rahmen eines Patientenzugangsprogrammes Preisnachlässe gewährt. Auch für den zweiten empfohlenen Wirkstoff, Pirfenidon, liegen solch klare Anwendungsbeschränkungen im britischen Gesundheitswesen vor. Ausgenommen hiervon sind Patienten, welche vor Inkrafttreten dieser Richtlinie bereits mit Nintedanib therapiert wurden (NICE, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der G-BA bewertete beide Fertigarzneimittel in den jeweiligen Anwendungsgebieten IPF/NSCLC getrennt. Aufgrund des früheren Markteintrittes 01.01.2015 lag das Ergebnis für NSCLC zuerst vor.

NSCLC

Nintedanib wurde unter dem Handelsnamen Vargatef® zugelassen zur Kombinationschemotherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach bereits erfolgter Erstlinienchemotherapie (Fachinformation Varga-

tef®, 2017). In seinem Beschluss vom 18.06.2015 hatte der G-BA zu bewerten, ob ein Zusatznutzen gegenüber zVT gegeben ist. Als zVT definierte der G-BA Docetaxel oder Pemetrexed, bei Patienten mit aktivierenden Treibermutationen wie EGFR(+): Gefitinib oder Erlotinib bzw. ALK(+): Crizotinib. Der pU wählte als zVT den Komparator der pivotalen Studie Docetaxel und legte die Daten der zulassungskonformen Subgruppe mit NSCLC der Adenokarzinomhistologie (n = 562 von insgesamt n = 1.314 randomisierten Patienten) vor. Der G-BA stellte anhand der vorgelegten Daten einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2015b). Begründet wurde dies anhand des zwar um 2,3 Monate verlängerten Gesamtüberlebens (Nintedanib plus Docetaxel 12,6 Monate gegenüber Docetaxel plus Placebo 10,3 Monate (HR: 0,83, KI [0,70; 0,99], p = 0,036), wobei der G-BA auf Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation bei Patienten mit „asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn“ hinweist, bei diesen Patienten bleiben noch Fragen zur Wirksamkeit offen (G-BA, 2015e).

IPF

Nintedanib wird im Anwendungsgebiet IPF aufgrund der Zulassung als Orphan-Arzneimittel automatisch ein Zusatznutzen zuerkannt. Der G-BA bestimmt gemäß Verfahrensordnung lediglich dessen Ausmaß für die Anzahl der Patienten bzw. -gruppen (bei IPF: von 2.080 bis zu 19.700; insgesamt ca. 7.550). In seinem Beschluss vom 03.09.2015 stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen basierend auf den Daten der zulassungsrelevanten Studien INPULSIS-1, -2 sowie der Analyse deren gepoolten Daten fest (G-BA, 2015c).

Hinsichtlich der Mortalität zeigte sich zwischen Nintedanib und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden INPULSIS-Studien bzw. gepoolter Auswertung, was laut G-BA an der kurzen Studiendauer und dem Einschluss von Patienten mit überwiegend mäßig eingeschränkter Lungenfunktion (FVC im Mittel ca. 80 % des Sollwertes) lag.

Im Hinblick auf die Morbidität, welche mittels Rate der Patienten mit Exazerbationen bis Woche 52 erfasst wurde, zeigte sich nur in der Studie INPULSIS-2 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nintedanib gegenüber Placebo. In der gepoolten Auswertung der seitens des unabhängigen Bewertungskomitees (*Independent Adjunction Committee*, IAC) adjudizierten Exazerbationen zeigte sich auch ein Vorteil zugunsten von Nintedanib, welcher vom G-BA jedoch kritisch gewürdigt wurde, da möglicherweise die Verblindung in Folge des Vorliegens der UE-Daten beim IAC in Frage gestellt wurde. Folglich erkennt der G-BA einen Zusatznutzen trotz Unsicherheiten an, stuft das Ausmaß jedoch als gering ein. Den primären Studienendpunkt „jährliche Abnahme der FVC“ würdigt der G-BA nur ergänzend, da die Patientenrelevanz einer Abnahme der FVC von rund 100 ml pro

Jahr unklar ist, eine ausreichende Validierung nicht vorliegt und die eingeschlossenen Patientenkollektive nur eine für IPF geringe Einschränkung der Lungenfunktion aufwiesen.

Daten zur HRQoL wurden in den INPULSIS-Studien mittels *Sankt George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), *Shortness of Breath Questionnaire* (SOBQ), *Cough and Sputum Assessment Questionnaire* (CASA-Q) sowie *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C) erhoben. Der G-BA erkannte die IPF-spezifische Version des SGRQ wegen unklarer Validität nicht an, obschon Patienten der Nintedanib-Gruppe in INPULSIS-2 zu Woche 52 eine geringere Verschlechterung zeigten, was in INPULSIS-1 nicht bestätigt werden konnte. SOBQ bzw. CASA-Q zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nintedanib bzw. Placebo. Obgleich mittels PGI-C sich in der gepoolten Auswertung ein statistisch signifikanter Vorteil für Nintedanib ergab, bemängelte der G-BA die fehlende Validität des Responsekriteriums und kritisierte eine Einschätzung des Gesundheitszustandes über 52 Wochen rückwirkend.

Sowohl in INPULSIS-1 als auch in der gepoolten Analyse lag unter der Therapie mit Nintedanib eine statistisch signifikant höhere Rate an UE vor, desgleichen brachen in INPULSIS-1 mehr Patienten im Verum-Arm die Therapie aufgrund UE ab. Daten zu weiteren Gesamtraten, insbesondere bzgl. UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE waren statistisch nicht signifikant oder waren nicht verwertbar. Der G-BA geht von einer potenziellen Minderung der Aussagekraft der Studienergebnisse zu UE bzw. Nebenwirkungen aus, da akute Exazerbationen, welche zum Therapieabbruch führten, möglicherweise sowohl als UE als auch als Endpunkt der Kategorie Morbidität erfasst werden konnten.

Die UE Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, welche im Studienprotokoll vorab als „von besonderem Interesse“ definiert wurden, traten in beiden Studien und gepoolter Analyse statistisch häufiger unter Nintedanib auf, für Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust konnte dies nur in INPULSIS-1 gezeigt werden. Die EMA weist im EPAR auf ein hepatotoxisches Potenzial hin, da sich in den Studien eine Erhöhung der Leberenzyme (Transaminasen) bestätigte. Unter Maßgabe einer beschränkten Auswahl an Behandlungsalternativen für IPF (Pirfenidon) und hieraus resultierendem erhöhten medizinischen Bedarf (*unmet medical need*) nimmt der G-BA keine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund UE vor, obgleich die UE in Gänze als bedeutsam für Patienten eingestuft werden.

In der Gesamtschau würdigt der G-BA Nintedanib zur Therapie des seltenen Leidens IPF als weitere Therapieoption mit geringem Zusatznutzen, jedoch ergibt sich in Folge der Therapie mit Nintedanib keine Verlängerung der Lebensdauer, keine

für Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie keine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (G-BA, 2015c; G-BA, 2015a).

Im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen erfolgte eine Reduktion des Apothekenverkaufspreises für Ofev® um 18 % (PZN 10991902, 150 mg 60 Weichkapseln (WKA)) bzw. Vargatef® um 23 % (PZN 10061379, 100 mg 120 WKA), wobei aktuell der Apothekenverkaufspreis von Ofev® 150 mg PZN 10991902 um 8,5 % höher im Vergleich zu Vargatef® 150 mg Weichkapseln PZN 10061391 liegt (Lauer-Fischer, 2017).

Bei Jahrestherapiekosten in Höhe von 36.342,69 € basierend auf dem Brutto-Apothekenverkaufspreis für Ofev® 150 mg wird die Grenze des G-BA zur Bewertung von *Orphan*-Arzneimittel in Höhe von 50 Mio. € jährlich bei Behandlung von nur 1.376 IPF-Patienten überschritten. Im Jahr 2016 wurden laut Arzneiverordnungsreport 2017 310.000 DDD zu 110,86 € brutto je DDD verordnet, d.h. der Umsatz in 2016 belief sich auf 34.366.600,00 € (Ludwig & Schwabe, 2017).

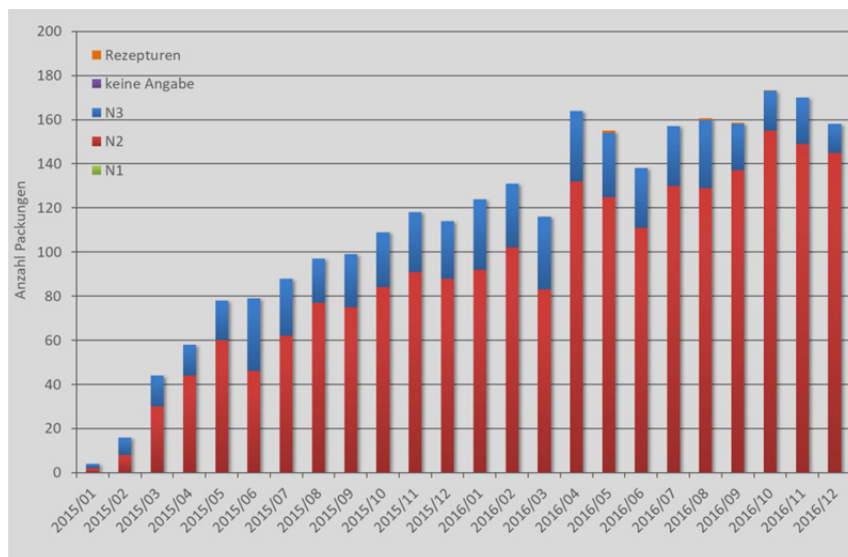
Weitere Versorgungsanalysen

Mit Markteintritt von Nintedanib in der Indikation NSCLC zum 15.02.2015 steigen bis zum Markteintritt des zweiten Fertigarzneimittels mit Anwendungsgebiet IPF zum 15.03.2015 sowohl Verbrauch als auch Bruttoumsatz rasant auf über 100.000 € bzw. über 1.000 DDD monatlich an. Zum Vorliegen des G-BA-Beschlusses im Indikationsgebiet NSCLC im Juni 2015 liegen Absatz und Umsatz bei > 2.000 DDD bzw. 250.000 € pro Monat, nach Publikation des G-BA Beschlusses im Anwendungsgebiet IPF steigen der monatliche Verbrauch von 2.600 DDD auf 3.300 DDD sowie der Bruttoumsatz von 330.000 € auf 400.000 € bis zur Festlegung des Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V im Januar 2016, obgleich eine Verordnung von Arzneimitteln mit geringem Zusatznutzen laut KBV bisweilen als unwirtschaftlich angesehen wird (Bickel, 2016; KV Sachsen, 2017). Nach Veröffentlichung des zweiten Erstattungsbetrages im Indikationsgebiet IPF im März 2016 wird die Höhe der gewährten Rabatte nach § 130b SGB V deutlich (IPF -18 % bzw. NSCLC -23 %), indem nunmehr der monatlich Bruttoumsatz auf 330.000 € zurückfällt, die Verordnung jedoch bei 3.300 DDD liegen. Nachfolgend nehmen die Verordnungen pendelnd zwischen 3.700 und 4.700 DDD zu, was auf Verordnungen des Quartalsbedarfes durch Fachärzte schließen lässt. Der Bruttoumsatz pendelt zwischen 440.000 € und 480.000 € monatlich von Juli bis Dezember 2016.

Die Vertriebspolitik des pU, welcher Nintedanib in der Indikation IPF nicht über den pharmazeutischen Großhandel vertreibt, im Anwendungsgebiet NSCLC hingegen schon, wird in einem Editorial der DAZ kritisch gewürdigt, da Offizinapotheken

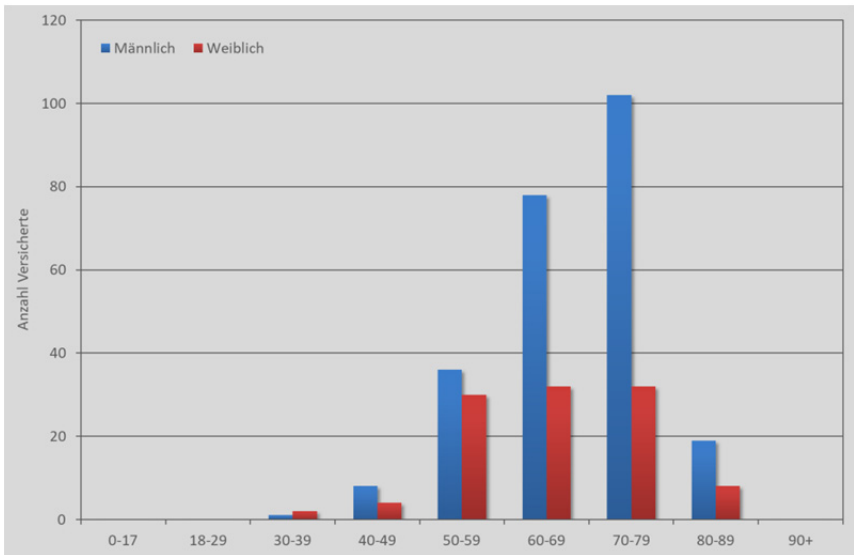
das Risiko einer Zwischenfinanzierung sowie von ggf. anfallenden Lagerwertverlusten zu tragen haben (Uhl, 2015).

Abbildung 4.53: Anzahl verordneter Packungen Nintedanib je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Bereits für Patienten in der dritten Lebensdekade wurde Nintedanib in 2015 und 2016 verordnet, wobei auffällt, dass mehr Frauen als Männer das Arzneimittel erhielten. Dies wirft die Frage eines *Off-Label-Uses* auf, d.h. einer Arzneimittelanwendung außerhalb der in klinischen Studien geprüften und gesetzlich zugelassenen Anwendungsgebiete, da IPF und NSCLC gewöhnlich erst in höherem Lebensalter auftreten. Bei Patienten ab der vierten Lebensdekade wandelt sich dies in das Verhältnis 2:1 Männer zu Frauen bei steigender Gesamtzahl. Im fünften Lebensjahrzehnt beträgt das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen 5:4, in der sechsten Lebensdekade 2,5:1, in der siebten 3:1 und in der achten 1,5:1.

Abbildung 4.54: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nintedanib nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (2017a) Leitlinienprogramm Onkologie. Konsultationsfassung Leitlinienreport S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_Konsultationsfassung.pdf, letzter Zugriff: 17.01.2018.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (2017b) Leitlinienprogramm Onkologie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_Konsultationsfassung.pdf, letzter Zugriff: 17.01.2018.

Awasthi N, Schwarz RE (2015). Profile of nintedanib in the treatment of solid tumors: the evidence to date. *OncoTargets and therapy* 8: 3691-3701.

Behr J (2013). The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 110(51-52): 875-81.

Behr G, Ammenwerth G et al. (2013). S2k Leitlinie 020/016: Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-016l_S2k_Idiopathische_Lungenfibrose_2014.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.

Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M et al. (2017). S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. *Pneumologie* (Stuttgart, Germany) 71(07): 460-474.

Bickel B (2016). Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG und Auswirkungen auf die Vertragsärzte. *AvP – Arzneverordnung in der Praxis* 43(1): 43-47.

- Büttner R, Wolf J (2017). Treibermutationen beim Lungenkrebs. <http://lungcancergroup.de/molekularpathologie/#molekulare-testung>, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2014a). Approval Letter. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000Approv.pdf, letzter Zugriff: 06.11.2017.
- CDER – Center for Drug Evaluation and Research (2014b). Summary review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 07.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). SMOP Summary of opinion (initial authorisation) Ofev nintedanib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003821/WC500177632.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). CHMP assessment report vargatef INN: nintedanib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). EPAR - Public assessment report. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003821/WC500182476.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015c). nintedanib - EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002569/WC500187341.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015d). ofev nintedanib. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 22.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). EPAR - Scientific conclusions and ground recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003821/WC500202340.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). nintedanib - Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) EMEA/H/C/PSUSA/00010318/201511. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002569/WC500213184.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). EPAR Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation PSUSA 2017. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003821/WC500221627.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). nintedanib - Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation EMEA/H/C/PSUSA/00010318/201611. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002569/WC500235078.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017b). Nintedanib Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) EMEA/H/C/PSUSA/00010318/201605. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002569/WC500222357.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.

- ClinicalTrials.gov (2008a). Lume Lung 2: BIBF 1120 Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00806819?sect=X56>, letzter Zugriff: 25.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2008b). LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00805194?term=00805194&rank=1&sect=X0156>, letzter Zugriff: 25.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2009). LUME-Ovar 1: Nintedanib (BIBF 1120) or Placebo in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in First Line Treatment of Ovarian Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01015118?term=Nintedanib&cond=cancer&phase=2&rank=2>, letzter Zugriff: 29.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011a). Changes to NCT01335464 on 2011_11_16. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335464/2011_11_16/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011b). Changes to NCT01335477 on 2011_10_27. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335477/2011_10_27/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2011c). Changes to NCT01335477 on 2011_12_14. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335477/2011_12_14/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013a). Changes to NCT01335464 on 2013_03_20. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335464/2013_03_20/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2013b). Changes to NCT01335477 on 2013_03_20. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335477/2013_03_20/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2014a). LUME-Colon 1: Nintedanib (BIBF 1120) vs Placebo in Refractory Metastatic Colorectal Cancer (LUME-Colon 1). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02149108?term=Nintedanib&cond=cancer&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 29.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2014b). LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231164?term=nintedanib&phase=2&draw=2&rank=6>, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2015a). Changes to NCT01335477 on 2015_02_12. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335477/2015_02_12/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2015b). Changes to NCT01335464 on 2015_02_12. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335464/2015_02_12/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2016). Changes to NCT01335477 on 2016_07_24. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01335477/2016_07_24/changes, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2017). Extension Trial of the Long Term Safety of BIBF 1120 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01619085?view=record>, letzter Zugriff: 09.01.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018). 4 Studies found for: nintedanib / Phase 4. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nintedanib&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=3&Search=Apply, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- Collard, King, Bartelson, Vourlekis, Schwarz, Brown (2003). Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine 168 5.

- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2004). Pirfenidon - Orphan designation. EU/3/04/241.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/03/human_orphan_000905.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, letzter Zugriff: 11.09.2018.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2013a). Public summary of opinion on orphan designation.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/05/WC500143247.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2013b). EU/3/13/1123 Key Facts.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/05/human_orphan_001201.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, letzter Zugriff: 22.11.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2015). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/02/WC500182773.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- COMP – Committee for Orphan Medicinal Products (2016). Public summary of opinion on orphan designation.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/10/WC500213513.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colomba N et al. (2016). Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology* 17(1): 78-89.
- ECOG-ACRIN (2017). ECOG Performance Status. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>, letzter Zugriff: 01.02.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2011). Esbriet. Pirfenidone. Authorisation details. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 11.09.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2015). EMA European public assessment reports.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=nintedanib&category=human&isNewQuery=true, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- Fachinformation Ofev® (2017). Fachinformation Ofev®. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- Fachinformation Vargatef® (2017). Fachinformation Vargatef®. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- FDA – Food and Drug Administration (2014). Summary Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 27.06.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2018a). Drug Database > Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2018b). Drug Database > Drugs@FDA FDA Approved Drugs Products.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022535>, letzter Zugriff: 01.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). Nintedanib - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3339/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_TrG.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b). Nintedanib Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c). Nintedanib Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d). Nintedanib Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e). Nintedanib Mündliche Anhörung. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-155/2015-05-11_Wortprotokoll_end_Nintedanib.pdf, letzter Zugriff: 13.11.2017.
- Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I, Douillard JY, Heigener DF, Krzakowski M et al. (2017). Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Targeted Oncology* 12(4): 475-485.
- Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, Aren OR, Ahn M-J, Tiangco B et al. (2016). Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer*. 102: 65-73.
- HAS – Haute Autorité de Santé (2015). Vargatef (nintedanib), tyrosine kinase inhibitor. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2660935, letzter Zugriff: 14.11.2017.
- Karimi-Shah BA, Chowdhury BA (2015). Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis — FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. *NEJM* 372(13): 1189-1191.
- Kehoe S (2016). Nintedanib and ovarian cancer: standardise surgery in trials? *Lancet Oncology*. 17(1): 9-11.
- Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, Johkoh T, Fujimoto K, Sumikawa H et al. (2013). Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 18(5):820-826.
- KV Sachsen (2017). Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - was müssen Vertragsärzte bei der Verordnung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen berücksichtigen? <http://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/verordnungen/fruehe-nutzenbewertung/?drucken=1>, letzter Zugriff: 21.12.2017.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/>, letzter Zugriff: 03.11.2017.
- Ludwig WD, Schwabe U (2017). Onkologika. In: Schwabe, U, Paffrath, D, Ludwig, W-D, Klauber, J (Hrsg.) *Arzneiordnungs-Report* 2017. 597–639.
- McKee S (2015). NICE U-turn on Boehringer's Vargatef for lung cancer. *PharmaTimes* online. <http://www.pharmatimes.com/news/nice-u-turn-on-boehringers-vargatef-for-lung-cancer-971461>, letzter Zugriff: 14.11.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2013). Guidance: Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta282/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82600669565125>, letzter Zugriff: 24.11.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2015). Costing statement: Nintedanib Implementing the NICE guidance on nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer (TA347). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/costing-statement-pdf-428585869>, letzter Zugriff: 14.11.2017.

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2016). Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/resources/nintedanib-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82602797638597>, letzter Zugriff: 07.11.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2017). Nintedanib für previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837>, letzter Zugriff: 14.11.2017.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Systemic anticancer treatment for previously treated advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer/systemic-anticancer-treatment-for-previously-treated-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer.pdf>, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- NLM – National Library of Medicine (2017). Clinical Trials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=nintedanib&cntry=&state=&city=&dist=>, letzter Zugriff: 21.12.2017.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2015). Report on the Deliberation Results. www.pmda.go.jp/files/000214531.pdf, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2016a). Summary of investigation results Nintedanib ethanesulfonate. www.pmda.go.jp/files/000212949.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2016b). Summary of investigation results Nintedanib Ethanesulfonate. www.pmda.go.jp/files/000219727.pdf, letzter Zugriff: 30.01.2018.
- PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2018). List of Approved Products. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Prescrire Int (2016). Nintedanib (Ovof®) and idiopathic pulmonary fibrosis – More harmful than beneficial. Prescrire Int. 25 (173): 177.
- Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, Flaherty KR, Flemings TR et al. (2012). Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinically Meaningful Primary Endpoints in Phase 3 Clinical Trials. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 185(10): 1044-1048.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J et al. (2015). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. American journal of respiratory and critical care medicine 192(2): 238-248.
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M et al. LUME-Lung 1 Study Group (2014). Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncology 15(2): 143-55.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. INPULSIS Trial Investigators (2014). Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. NEJM 370(22): 2071-2082.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: im Eigenverlag.
- Roche (2014). Medienmitteilung. 24.08.2014. Roche und InterMune schliessen verbindliche Übernahmevereinbarungen. <https://www.roche.com/dam/jcr:ae2b59de-a177-480a-bd72-92d3f9d69a18/de/med-cor-2014-08-24-d.pdf>, letzter Zugriff: 24.11.2017.
- Roth GJ, Binder R, Colbatzky F, Dallinger C, Schlenker-Herceg R, Hilberg F et al. (2017). Discovery and Development of Nintedanib: A Novel Antiangiogenic and Antifibrotic Agent. In: J Fischer, WE Childers (Hrsg.) Successful Drug Discovery: 237-267.

- Rothschild (2015). Das fortgeschrittene Bronchialkarzinom – was gibt es Neues in der Diagnostik und Therapie? Praxis 104(14): 745-750.
- Statistisches Bundesamt (2017). Todesursachenstatistik 2016. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 17.01.2018.
- Swissmedic (2018). DHPC – Ofev® (Nintedanib). Healthcare Professional Informations. https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/marktueberwachung/dhpc_hpc/dhpc-ofev_nintedanib.pdf.download.pdf/DHPC%20Ofev_D_SMC%20Homepage_20180120.pdf, letzter Zugriff: 05.09.2018.
- TGA – Therapeutic Goods Administration (2016). Australian Public Assessment Report for Nintedanib esilate. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-nintedanib-esilate-160208.docx>, letzter Zugriff: 26.07.2018.
- Uhl (2015). Editorial Nicht weiterverfolgt. DAZ Deutsche Apotheker Zeitung (33): 3.
- Van Cutsem E, Yoshino T, Hocke J, Oum' Hamed Z, Studený M, Tabernero J (2016). Rationale and Design for the LUME-Colon 1 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Nintedanib Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Advanced Colorectal Cancer Refractory to Standard Treatment. Clinical colorectal cancer 15(1): 91-94.
- Wolf J (2017). BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Dialog - Vortrag vom 20.11.2017: Neue Studiendesigns in der Onkologie. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2017/171120/2_wolf.pdf?__blob=publicationFile&v=6, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- Wörmann B, Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, et al. (2017). DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ÖGHÖ – Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, SSMO – Schweizer Gesellschaft für Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl.pdf>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten (2018a). Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, letzter Zugriff: 08.03.2018.
- ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten (2018b). ZfKD-Datenbankabfrage - C18 bis C21 Darmkrebs Prävalenz 2014 nach Altersgruppen. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, letzter Zugriff: 14.03.2018.

4.21 Nivolumab

Handelsname: Opdivo®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, Urothelkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom	Bristol-Myers Squibb GmbH
ATC-Code: L01XC17	Markteinführung: Juli 2015
Darreichungsform: Infusionslösungskonz.	DDD: 15 mg



Bewertung

Mit Nivolumab (Handelsname Opdivo®, Nivolumab BMS®) erhielt im Jahr 2015 der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, der PD-1-Rezeptorantikörper, auch als „Checkpoint“-Inhibitoren bezeichnet, die Zulassung durch die EC. Zuvor hatten bereits die japanische Zulassungsbehörde (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, PMDA) und die FDA ihre Zustimmung erteilt. Bei Nivolumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper vom Immunglobulin-G4k(IgG4k)-Isotyp. Zielstruktur ist das *Programmed cell Death Protein 1* (PD-1), ein Rezeptor, der auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Myeloiden Suppressorzellen exprimiert wird. Diese Moleküle fungieren innerhalb der Immunhomöostase als regulatorische Schnittstellen und werden daher auch als *Immune-Checkpoint* (IC)-Moleküle bezeichnet. Nivolumab blockiert die Bindungsstelle der *Checkpoint*-Liganden (PD-L1 und PD-L2) am PD-1-Rezeptor. Dieses inhibitorische Signal hemmt die Aktivierung der T-Zellen und schützt physiologischerweise vor Autoimmunität. Durch spezifische monoklonale Antikörper wird die *Checkpoint*-vermittelte Blockade tumorreaktiver T-Zellen reduziert und somit die Fähigkeit, Tumorzellen zu attackieren, wieder hergestellt (Kobold et al., 2015). In der Folge kommt es zu einer verstärkten T-Zellaktivierung, T-Zellproliferation sowie Zytokinausschüttung. Diese forcierte T-Zellreaktion geht mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einher (Kyi & Postow, 2014; Momtaz & Postow, 2014).

Bis April 2018 erteilte die EC insgesamt für sechs Indikationen die Zulassung:

- Für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom (CHMP 2015),
- in der zweiten Marktzulassung im Juli 2015 unter dem Handelsnamen Nivolumab BMS® zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit plat-

tenepithelialer Histologie (*Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*, SQ-NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie,

- ab April 2016 für die Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie (nSQ-NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie (CHMP, 2016a),
- ebenfalls seit April 2016 für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*Renal Cell Carcinoma*, RCC), die bereits eine Vortherapie erhalten hatten (CHMP, 2016c),
- seit Mai 2016 für die Erweiterung der Indikation „Melanom“ um die Kombinationstherapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) (CHMP, 2016b),
- im November 2016 für die Therapie des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (*classical Hodgkin Lymphoma*, cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) (CHMP, 2016d),
- im April 2017 für die Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (*Squamous Cell Cancer of the Head and Neck*, SCCHN) bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (CHMP, 2017d),
- im Juni 2017 die Therapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom (*Urothelial Carcinoma*, UC) (CHMP, 2017a).

Der Wirkstoff Nivolumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit der Konzentration 10 mg/ml in Abpackungen von 40 und 100 mg bzw. 4 und 10 ml erhältlich (Fachinformation Opdivo®, 2018). Zulassungsgemäß erfolgt die Dosierung gewichtsadaptiert, beträgt 3 mg/kg Körpergewicht (KG) und wird alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert. Der pU beantragte kürzlich eine Aktualisierung der Dosierschemata hin zu einer Fixdosis von 240 mg, die im Abstand von zwei Wochen verabreicht werden soll. Für Patienten im Anwendungsgebiet Melanom und RCC ist auch die Gabe von 480 mg alle vier Wochen vorgesehen (CHMP, 2018a). In Kombination mit Ipilimumab wird Nivolumab in einer Dosierung von 1 mg/kg KG in einem dreiwöchigen Rhythmus verabreicht. Während der ersten vier Wirkstoffgaben erfolgt im Anschluss die Infusion von 3 mg/kg KG Ipilimumab über 90 Minuten. Drei Wochen nach der vierten Dosis erfolgt mit dem Übergang in die

zweite Behandlungsphase die Umstellung auf eine Nivolumab-Monotherapie (s. o.). Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Bei untypischem Ansprechen (z.B. vorübergehender Zunahme der TumorgroÙe oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate, gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wird empfohlen, bei klinisch stabilen Patienten die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist (Fachinformation Opdivo®, 2017).

Der erste Zulassungsantrag für Nivolumab für die Indikation der Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom basierte auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-066 (Sponsor: BMS, CheckMate 066) vor. Diese Studie prüfte die Wirksamkeit einer Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab gegenüber Dacarbazin zu 1.000 mg/m² auf den primären Endpunkt OS und das PFS, das als sekundärer Endpunkt ermittelt wurde. Da sich in der Nivolumab-Gruppe frühzeitig ein Vorteil im Vergleich zur Dacarbazin-Gruppe hinsichtlich des OS abzeichnete, konnten nach Änderung des Protokolls Patienten aus der Vergleichsgruppe zu einer Behandlung mit Nivolumab wechseln. Deshalb konnte das mediane OS jedoch nicht ermittelt und ein Vergleich beider medikamentöser Interventionen nicht erfolgen. Die zum Zeitpunkt des vorzeitigen Datenschnitts vorgenommene Interimsanalyse ergab für das Auftreten tödlicher Ereignisse einen signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (23,8 % vs. 46,2 %, HR: 0,42) wie auch bezüglich des PFS. Im Nivolumab-Arm zeigte sich nach sechs Monaten ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Dacarbazin (5,06 Monate vs. 2,17 Monate). Bei der Auswertung vordefinierter Subgruppen ergaben Effektsicherheiten für das OS von Patienten mit ECOG-PS 1 HR: 0,64; [0,40; 1,04] und Patienten mit AJCC III Melanomen HR: 0,5; [0,10; 1,16] (Robert et al. 2015). Ferner profitierten die PD-L1-positiven Teilnehmer hingegen signifikant von der Behandlung mit Nivolumab als Patienten mit negativem oder unbestimmtem PD-L1-Status im Vergleich zu Dacarbazin (OS der Interimsanalyse: PD-L1-positiv HR: 0,30 ; PD-L1-negativ/unbestimmt HR: 0,48) (Appendix Robert et al. 2015; CHMP 2015). Für die Anwendung in der *last line-situation* legte der pU die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-037 (Sponsor: BMS, CheckMate 037) vor, die Patienten einschloss, die während oder nach einer Therapie mit einem CTLA4-Inhibitor allein (BRAF-V600 Wildtyp) oder in Kombination mit einem BRAF-Inhibitor (BRAF-V600 Mutation) eine Krankheitsprogression entwickelt hatten. Der Komparator zur Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab war eine Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes mit Dacarbazin (1.000 mg/m²) sowie die Kombination aus Carboplatin (175 mg/m²) und Paclitaxel (AUC 6). Primärer Endpunkt der Studie war die gemäß RECIST1.1-Kriterien ermittelte Gesamtsprechrate, die 31,7 % [23,5;

40,8] im Nivolumab- und 10,6 % [3,5; 23,1] im Vergleichsarm betrug. Einige Studienteilnehmer (n = 4; 3,3 %) erreichten während der Behandlung mit dem *Checkpoint*-Inhibitor eine komplette Remission. Ferner zeigten 23,3 % unter Nivolumab und 34 % der Patienten in der Vergleichsgruppe eine stabile Erkrankung (Weber et al., 2015). Hinsichtlich des OS ergab sich kein gesicherter Vorteil zugunsten von Nivolumab HR: 0,93 [0,68; 1,26], (OS nach sechs Monaten 76,7 % vs. 78,6 %). Die Analyse des PFS ergab hingegen einen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab von 3,2 Monaten im Vergleich zu 2,69 Monaten unter Dacarbazin. Der Anteil von Patienten, die nach sechs Monaten keine Progression hatten, betrug 42 % gegenüber 29 % Aufgrund der geringen Zahl der Patienten im Vergleichsarm bleiben jedoch Zweifel an der Aussagekraft der Ergebnisse. So stehen bei dem 2:1-randomisierten Kollektiv die Daten von 120 Teilnehmern aus dem Nivolumab-Arm den Resultaten von 47 Patienten aus der Vergleichsgruppe gegenüber (Dacarbazin: n = 19; Paclitaxel, Carboplatin: n = 28) (Weber et al., 2015). Ferner kritisierte der CHMP die Wahl der ORR als primären Endpunkt und verwies auf das OS als härteren Endpunkt. Darüber hinaus wurde die Durchführung nicht im Studienprotokoll vorgesehener Interimsanalysen als methodisch bedenklich angesehen und postuliert, dass die Implementierung eines am Entscheidungsprozess beteiligten unabhängigen Datenüberwachungskomitees zur Überwachung der Sterblichkeit zu einem Informationsbias beigetragen haben könnte (CHMP, 2015). Die Bewertung des Sicherheitsprofils von Nivolumab bei Patienten mit NSCLC erfolgte durch den CHMP im Zulassungserfahren unter Berücksichtigung der Phase-III-Studien CA209066 und CA209037, der Phase-Ib-Dosiseskalations-Studie CA209003 (Sponsor: BMS) und der Phase-II-Studie CA209-063 (Sponsor: BMS) (Rizvi et al., 2015). Der CHMP identifizierte für einige der für diese Wirkstoffe charakteristischen IRAE ein besonderes Risiko. Dazu zählen UAE an der Haut (31,3 %), am gastrointestinalen (15,0 %) und endokrinen System (7,9 %; 7,1 % Unterkategorie Schilddrüse), an der Leber (5,1 %), der Lunge (2,8 %) sowie an der Niere (2,2 %). Die häufigsten UAE waren Juckreiz (14,9 %), Diarrhö (14,4 %), Schilddrüsenunterfunktion (4,8 %), eine Erhöhung der ALT-Konzentration (2,9 %), Lungenentzündung (2,5 %) sowie eine Erhöhung des Serum-Kreatinins. SAE traten in der Erstlinientherapie (CA209066) seltener auf (31,1 % vs. 38,0 %). Hingegen betrug das Risiko in CA209037 unter Nivolumab 53,0 % (33,2 % Grad 3 bis 4 nach CTCAE, in der Vergleichsgruppe 23,5 % (16,7 % Grad 3 bis 4). In der Nivolumab-Gruppe wurde am häufigsten eine Progression der Tumorerkrankung (13,8 %), Pneumonie (2,6 %) sowie Rückenschmerzen (2,2 %), unter Therapie nach Maßgabe des Arztes eine Progression der Tumorerkrankung (4,9 %), Erbrechen (2,9 %) und Atemnot (2,9 %) beobachtet. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten nur unter Nivolumab auf (4,9 %). SAE Grad 5 traten ebenfalls unter Nivolumab häufiger auf (10,8 % vs. 2,9 %). Der vom CHMP veranlasste Risiko Management Plan (RMP) forderte neben der Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (PASS) zur

weiteren Evaluation des Wirkungs- und Sicherheitsprofils von Nivolumab, insbesondere das Risiko für IRAE. Dem folgte der pU und begann die „nicht-interventionelle Studie zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab in der onkologischen Routine“ (Sponsor: BMS, EUPAS14071, CA209-234, NIVO-PASS), deren finale Auswertung zu Beginn 2025 vorliegen soll (ENCePP 2017). Weiterhin wurde der pU dazu verpflichtet, Informations- und Schulungsmaterial für Patienten und medizinisches Fachpersonal zur Verfügung zu stellen (CHMP, 2015).

Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Ipilimumab bildet die multizentrische, doppelblinde, 1:1:1-randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie CA209-067 (Sponsor: BMS, CheckMate 067). Bei Patienten mit nicht-resektablem oder metastasierten Melanom vergleicht sie die Effekte einer Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab, mit der Kombinationstherapie von 1 mg/kg KG Nivolumab mit 3 mg/kg KG Ipilimumab und der Monotherapie mit 3 mg/kg KG Ipilimumab von. Das OS und PFS wurden beide als primäre Endpunkte erfasst. Für Patienten, die die Kombination erhielten zeigte sich mit im Median 11,5 Monaten der günstigste Effekt hinsichtlich des PFS. In der Nivolumab-Gruppe betrug das PFS 6,9 Monate, im Ipilimumab-Arm waren es 2,9 Monate (Larkin et al., 2015). Aus der für diesen Endpunkt durchgeführten Subgruppenanalyse ergeben sich jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der durch Unterschiede im PD-L1-Expressionsstatus bedingten Effektmifikationen ($PFS_{PD-L1 \geq 1\%}$ (HR: 0,94 [0,69; 1,28])). Die durch das CHMP beauftragte Expertengruppe SAG-O (*Scientific Advisory Group on Oncology*) fand nur für Patienten mit PD-L1 <1 % und <5 % einen Beleg für einen Vorteil der Wirkstoffkombination hinsichtlich des PFS. Daten zum medianen OS lagen zur Zeit des Bewertungsverfahrens noch nicht vor. Auch nach einer Nachbeobachtungsphase von mindestens 36 Monaten konnte keine finale Auswertung vorgenommen werden. Zu diesem Zeitpunkt lag das mediane OS für Patienten im Nivolumab-Arm bei 37,6 Monaten, für die in der Ipilimumab-Gruppe bei 19,9 Monaten. Das OS nach drei Jahren betrug 58 % unter Kombinationstherapie, 52 % unter Monotherapie mit Nivolumab und 34 % unter Ipilimumab (Wolchok et al., 2017). Für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab (CA209-067, CA209-066) wurde die Kombination mit den Ergebnissen der Monotherapie mit Nivolumab (CA209-067, CA209-066, CA209-037) verglichen. Arzneimittelbedingte UAE traten bei 77,4 % der Patienten mit Monotherapie auf und bei 94,6 % der Studienteilnehmer, die mit der Wirkstoffkombination behandelt wurden. Das Risiko für UAE Grad 3 oder 4 lag unter Nivolumab bei 13,7 %, unter der Kombinationsbehandlung bei 54,1 %. Insbesondere die IRAE waren unter der Kombinationstherapie häufiger und führten in höherem Ausmaß zum Abbruch der Therapie (z.B. Colitis 16 % vs. 0,7 %; Hepatitis 9 % vs. 0,9 %, Endokrinopathien 2,5 % vs. 0,1 %). Die SAG-O hatte vor dem Hintergrund der höheren Inzidenz für

das Auftreten von Toxizitäten und dem Fehlen eines Vorteils im medianen OS ein negatives medizinisches Nutzen/Risiko-Verhältnis gesehen (CHMP 2016b). Auch die Publikation von Wolchok et al. bestätigte das bereits im Zulassungsverfahren charakterisierte Sicherheitsprofil der Wirkstoffkombination. Mit der Behandlung assoziierte AE Grad 3 oder 4 traten in CA209-067 bei 59 % der mit Kombinations-therapie behandelten Patienten auf, bei 21 % der mit Nivolumab behandelten Patienten und bei 28 % unter Ipilimumab-Therapie.

Grundlage für die Zulassung des Anwendungsgebietes SQ-NSCLC ist die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-017 (Sponsor BMS, CheckMate 017) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten SQ-NSCLC, die während oder nach einer platinbasierten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Der Vergleich der Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab und 75 mg/m² KOF Docetaxel ergab hinsichtlich des OS Vorteil Effekt für Nivolumab [0,44; 0,79]. Die Überlebenszeit der Patienten im Nivolumab-Arm war im Durchschnitt drei Monate länger (9,23 vs. 6,01 Monate) als in der Vergleichsgruppe. Das PFS betrug im Median 3,48 Monate, unter Docetaxel 2,83 Monate (HR: 0,62 [0,47; 0,81]) $p < 0,005$ (Brahmer et al., 2015). Der CHMP wies vor dem Hintergrund des unverblindeten Studiendesigns auf ein mögliches Verzerrungspotential hin. Ergänzend wurde die einarmige Phase-II-Studie CA209-063 (Sponsor: BMS) (Rizvi et al., 2015) mit Patienten mit SQ-NSCLC ($n = 117$) herangezogen, die sich in einer *last line*-Behandlungssituation befanden. Für diese Patientengruppe besteht laut CHMP ein besonderer medizinischer Bedarf („*unmet medical need*“). Trotz methodischer Limitationen und im Vergleich zur CA209-017 deutlich schwächeren Effekten bewertete das CHMP diese Studie als zusätzlichen Hinweis für eine supportive Wirksamkeit von Nivolumab. So betrug die ORR 12 % (14 von 117 Teilnehmern). Aus der Auswertung zur (BOR, *Best Overall Response*) gemäß der RECIST1.1-Kriterien geht hervor, dass diese Patienten keine Remission verzeichneten, sondern nur partiell (PR, *Partial Response*) auf die Therapie ansprachen. Das PFS betrug 1,9 Monate, die mittlere Überlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase betrug 6,1 Monate. Die mediane OS wurde bis zum Stichtag der Datenerhebung nicht erreicht und konnte daher nicht ausgewertet werden. Die Auswertung der Studienergebnisse bestätigte ein im Vergleich zur Indikation Melanom ähnliches Sicherheitsprofil. Wesentliche Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Inzidenz pulmonaler (NSCLC-Studien 4,5 %, Melanom-Studien 2,5 %) und dermalen UAE (NSCLC-Studien 12,4 %, Melanom-Studien 36,5 %), die auf die lokal ausgelöste IRAE zurückgeführt wurden.

Für die Erweiterung der Zulassung auf NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie legte der pU die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209-057 (Sponsor: BMS, CheckMate 057) vor. Die Studie untersuchte den Vergleich der Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab oder Docetaxel zu 75 mg/m²

KOF hinsichtlich OS und PFS. Die Auswertung des OS ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (HR: 0,73). So lebten die Patienten im Vergleich zu Docetaxel im Median fast drei Monate länger (12,19 Monate vs. 9,39 Monate). Bezüglich des PFS wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (HR: 0,92 [0,77; 1,11]). Hinsichtlich der ORR profitieren die Patienten eher von Nivolumab (19,2 % vs. 12,4 %) (Borghaei et al., 2015). Effektunsicherheiten bezüglich des OS zeigten sich in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression, vom Vorliegen einer EGFR-Mutation (n = 82) HR: 1,18 [0,69; 2,00] sowie für Nichtraucher (n = 118) HR: 1,0 [0,64; 1,61] und Patienten der Drittlinie (OS: 8,21 vs. 10,09 Monate; HR: 1,34 [0,73; 2,43]). Für letztere Teilpopulation legte der pU die Ergebnisse einer relevanten Kohorte aus der Phase-II-Studie CA209003 (Sponsor: BMS, MDX1106-03) (Topalian et al., 2014) vor, die unter Nivolumab ein OS von 8,21 Monaten [2,79; 15,54] verzeichnete. Hinsichtlich des Vergleichs zu Docetaxel verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich des Ausmaßes der Verbesserung; so war das OS unter Docetaxel mit 10,09 Monaten [5,88; N.A.] in CA209057 ähnlich dem Ergebnis zur Behandlung mit Nivolumab (10,1 Monate). Die Evaluation des Sicherheitsprofils von Nivolumab wurde auf Grundlage der zusammengeführten Daten von etwa 1.000 Patienten der Studien CA209057, CA209017 und CA209063 vorgenommen. Unter Nivolumab entwickelten mehr Patienten eine Pneumonitis als unter Docetaxel (10 vs. 2 Patienten, 4/10 Grad 3 bis 4). Ferner traten SAE unter Nivolumab häufiger auf als unter Docetaxel (46,7 % vs. 41,4 %), wobei der Anteil von Grad 3 bis 4-UAE etwa gleich verteilt war. In der Bewertung durch den CHMP wurde dabei insbesondere das erhöhte Risiko einer Progression von Tumorerkrankungen (8 % vs. 2,6 %), das Auftreten neuer Veränderungen (n = 5 vs. n = 0) sowie die höhere Inzidenz für Lungenembolien (4,2 % vs. 2,1 %) thematisiert. UAE Grad 5 wurden eher unter Nivolumab beobachtet (8,0 % vs. 5,2 %). Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil in der SQ-NSCLC-Population günstiger als in der NSQ-NSCLC-Population (CHMP, 2016a).

Für die Evaluation der Wirksamkeit von Nivolumab im Indikationsgebiet RCC wurde die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA20 9-025 (Sponsor: BMS, Checkmate 025) zugrunde gelegt. Die Studienteilnehmer wiesen fortgeschrittenes RCC und Karnofsky-Index (KPS, Karnofsky Performance Score) $\geq 70\%$ auf und hatten bereits mindestens eine anti-angiogenetische Therapie erhalten. Die Patienten erhielten zweiwöchentlich 3 mg/kg KG Nivolumab (n = 406), die andere Gruppe (n = 397) nahm täglich 10 mg Everolimus (p. o.) ein. Hinsichtlich der OS, dem primären Endpunkt der Studie, war die Behandlung mit Nivolumab überlegen. Das mediane OS betrug 25,00 Monate, in der Vergleichsgruppe 19,55 Monate, was einem HR von 0,73 entspricht [0,57; 0,93]. Das PFS wurde als sekundärer Endpunkt erfasst und betrug in der Nivolumab-Gruppe im Mittel 4,60 Monate, in der Vergleichsgruppe 4,44 Monate. Somit ergab sich

kein gesicherter Nachweis für einen Vorteil zugunsten von Nivolumab (HR: 0,88 [0,75; 1,03]). Hinsichtlich der Ansprechrate profitierten die Patienten hingegen mehr von Nivolumab. Die ORR in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,1 %, in der Vergleichsgruppe 5,4 %. Der Vergleich beschränkt sich allein auf die anti-angiogenetische Therapie, die zum Zeitpunkt der klinischen Studie als Behandlungsstandard galt, sodass keine Daten für die Teilpopulation vorliegen, die keine anti-angiogenetische Therapie erhalten haben. Weiterhin waren Patienten von der Studie ausgeschlossen, bei denen das seltenere, nicht-klarzellige Hypernephrom vorlag. Ergebnisse für diese Subgruppe soll die Phase-IV-Studie CA209-374 (Sponsor: BMS, CheckMate 374) ergeben.

Im Anwendungsgebiet cHL beschränkte sich die Evidenz im Zulassungsverfahren auf die einarmige, nicht-vergleichende, Multi-Kohorten-Studie CA209-205 (Sponsor: BMS, CheckMate 205), die Patienten einschloss, bei denen trotz einer ASZT oder einer ASZT und der Behandlung mit BV eine Erkrankungsprogression auftrat. Primärer Endpunkt der Studie war das ORR, welches sowohl von den jeweiligen Prüfarzten als auch von einem Komitee unabhängiger Radiologen (*Independent Radiology Review Committee*, IRRC) anhand der 2007 verfassten Kriterien der *International Working Group* (IWG) beurteilt wurde. Die relevante Kohorte B bilden 60 Patienten, die nach einer ASZT mit BV behandelt wurden. Das per ICRR ermittelte ORR betrug nach zwölf Monaten 66,3 % [55,9; 75,7]. Die OS-Rate nach zwölf Monaten betrug in der Kohorte 94,9 % [89,9; 98,0] und für das PFS ergab sich ein Anteil von 57,1 % [44,7; 67,7]. Das ORR betrug im Mittel 67,5 % [64,1; 77,6] in Kohorte B und 66,3 % [55,9; 75,7]. Der CHMP maß insbesondere dem Effekt hinsichtlich der ORR besondere Bedeutung bei, der im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, die Raten zwischen 30 bis 40 % erreichen, einen Vorteil für Nivolumab ergab. Hinsichtlich der UAE identifizierte der CHMP ein im Vergleich zur Literatur erhöhtes Risiko für akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktionen (GvHD, *Graft-vs.-Host Disease*). Auch die FDA teilte die Einschätzung und veranlasste entsprechende Warnhinweise (Kasamon et al., 2017). Vor dem Hintergrund der vermehrten GvHD bemerkte der CHMP die begrenzte Evidenz für Patienten, für die im Anschluss einer Nivolumab-Therapie eine ASZT angezeigt ist. Für diese Teilpopulation empfahl der Ausschuss die Durchführung einer Register-Studie (CHMP, 2016d).

Die Beurteilung der Effektivität des Wirkstoffs Nivolumab im Anwendungsgebiet UC basiert auf der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie CA209 275 (Sponsor: BMS, CheckMate 275). Primärer Endpunkt der Studie war der Effekt der Behandlung mit 3 mg/kg KG Nivolumab auf die ORR, das nach einer *Follow-up*-Phase von mindestens 8,3 Monaten 20,0 % [15,4; 25,3] betrug. Das geschätzte mediane OS betrug 8,57 Monate [6,05; 11,27]. Der CHMP kritisierte, dass kein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen vorgenommen wurde. Daher

bleibt zwecks Quantifizierung der beobachteten Effekte nur die Literaturrecherche, die für die Behandlung mit Gemcitabin für das ORR zwischen Raten von 11 und 29 % zeigte und in der das mediane OS zwischen 5 bis 13 Monaten betrug (Akaza et al., 2007; Albers et al., 2002; Gebbia et al., 1999; Lorusso et al., 1998). Kombinationstherapien mit Taxanen erzielten hinsichtlich des ORR Raten von 30 bis 70 % sowie ein OS von 11 bis 13 Monaten (Oing et al., 2016). Angesichts dieser Ergebnisse stuft die CHMP die unter Behandlung mit Nivolumab erreichten Resultate als vergleichbar mit denen anderer Chemotherapien ein (CHMP, 2017a). Die Auswertung der vorgelegten Studiendaten aus CA209275 und CA209032 ergab hinsichtlich des Vergleichs mit den Anwendungsgebieten Melanom, NSCLC und RCC ein erhöhtes Risiko für AE Grad 3 bis 4 sowie einer erhöhten Mortalität in der analysierten Population. Die insgesamt sechs Todesfälle (4 in CA209275, 2 in CA209032) traten als Folge von Toxizitäten auf. Das dem Wirkstoff zugeschriebene Risiko für SAE betrug 9,5 %, für SAE Grad 3 bis 4 6,6 %. Dokumentiert wurden zwei Fälle von Pneumonitis und Diarrhoe, drei Patienten entwickelten eine Fatigue und je zwei Teilnehmer Colitis, Erbrechen oder ein Pemphigoid. Insgesamt bewertete die CHMP die Effekte als konsistent zu anderen Indikationsgebieten und identifizierte keine neuen Risiken (CHMP, 2017a).

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Nivolumab zur Behandlung des SCCHN wurde die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209141 (Sponsor: BMS, CheckMate 141) (Ferris et al., 2016) herangezogen. Sie vergleicht die Effekte einer Behandlung mit 3 mg/kg KG mit einer Therapie mit initial 400 mg/m², anschließend wöchentlich 250 mg/m² Cetuximab, 40 mg/m² Methotrexat oder 30 mg/m² Docetaxel. Primärer Endpunkt war das mediane OS, welches in der Nivolumab-Gruppe ca. zwei Monate länger war (7,49 vs. 5,06 Monate; HR: 0,71 [CI_{97,73%}: 0,55; 0,90]) als unter Vergleichstherapie. Aus der differenzierten Auswertung geht jedoch kein gesicherter Vorteil gegenüber Docetaxel hervor; HR: 0,87 [0,581,23]. Die Auswertung des PFS ergab keinen statistisch gesicherten Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab HR: 0,89 [0,69; 1,11] p = 0,2597 (2,04 vs. 2,33 Monate). Die ORR unter Nivolumab betrug im Median 13,3 % (32/240) [9,3; 18,3], während unter Therapie nach Maßgabe des Arztes 5,8 % (7/121 [2,4; 11,6]) erreicht wurden. Die Analyse differenzierter Subgruppen ergab für einige Teilpopulationen statistische Unsicherheiten bezüglich der Effekte von Nivolumab. So profitierten beispielsweise Patienten ab 65 Jahren (113 von 361) nicht gesichert von der Behandlung mit Nivolumab HR: 0,79 [0,52; 1,19]. Auch für weitere Teilpopulationen wie Patienten weißer Ethnie (300/361) HR: 0,78 [0,60; 1,02], Teilnehmern aus dem europäischen Raum (171/361) HR: 0,95 [0,68; 1,34], Patienten mit ECOG PS 0 (72/361) HR: 0,62 [0,33; 1,16], sowie Patienten, die eine Vorthherapie mit Cetuximab erhalten hatten (221/361) HR: 0,84 [0,62; 1,15] ist kein Vorteil belegt. Ferner war ein PD-L1-Expressionsstatus von < 1 oder < 5 % mit statis-

tischen Unsicherheiten assoziiert (HR: 0,83 [0,54; 1,29]; HR: 0,78 [0,54; 1,11]). Insbesondere der Aspekt der PD-L1 bedingten Effektmodifikation ist Teil der von den PASS zu berücksichtigenden Fragestellungen. Grundsätzlich vermutete der CHMP vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns insbesondere für die per Prüfarzt erhobenen Endpunkte PFS und ORR ein nicht unerhebliches Verzerrungspotenzial. Im Kontext zu den Ergebnissen anderer zulassungsrelevanter Studien sah der CHMP keine weiteren besonderen Sicherheitsrisiken. In der Gegenüberstellung traten AE Grad 3 bis 4 häufiger unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes auf (47,9 % vs. 62,2 %). SAE traten bei 7,2 % der Patienten im Nivolumab-Arm und bei 15,3 % der Patienten unter Vergleichstherapie auf. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu OS und PFS postulierte der Ausschuss für die Wirksamkeit von Nivolumab ein „im schlechtesten Fall“ ähnliches Ausmaß wie für Docetaxel, jedoch mit einem günstigeren Sicherheitsprofil (CHMP, 2017d).

Die Evidenz zur HRQoL ist insgesamt wenig aussagekräftig. Dies ist zum einen auf die zum überwiegenden Teil ohne Verblindung durchgeführten Studien, aber auch auf die teilweise geringen Rücklaufquoten der jeweiligen Fragebögen zurückzuführen.

Anhand der im Rahmen regulatorischer Anforderungen der EMA vorgesehenen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) identifizierte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz weitere Risiken. Die Auswertung von Spontanmeldungen, Einzelfallberichten sowie klinischen Studien ergaben 28 Fälle schwerwiegender Enzephalitis, wovon 24 Fälle dem jeweiligen Wirkstoff zugeschrieben wurden (19 Fälle unter Nivolumab-Monotherapie, neun Fälle unter Kombinationstherapie), (CHMP, 2017b). Im März 2017 reagierte der Ausschuss auf Berichte aus Phase-IV-Studien zur Transplantatabstoßung unter Nivolumab-Monotherapie und Kombinationstherapie mit Ipilimumab und empfahl eine Aufnahme der Information in die Produktinformation sowie eine Berücksichtigung dieses Aspekts in den RMP (PRAC, 2017). Weiterhin beriet der PRAC über die Einstufung von sieben Fällen des Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms, das bei Patienten unter Behandlung mit Nivolumab allein (n = 2) oder unter vorausgehender, begleitender oder anschließender Therapie mit Ipilimumab oder Vemurafenib (n = 5) aufgetreten war. Das CHMP schloss einen möglichen Zusammenhang nicht aus und empfahl daher eine Aktualisierung der Produktinformation (CHMP, 2017c). Ferner wurde nach Analyse der vorgelegten Daten im Januar 2018 das Auftreten des Tumor-Lyse-Syndroms thematisiert. Bereits in den klinischen Studien waren fünf Fälle gemeldet worden, nach Markteintritt wurden weitere 13 Fälle registriert. Bei allen Meldungen handelte es sich um SAE (CHMP, 2018b). Die Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) des Uppsala Monitoring Centers, die weltgrößte Datenbank über Spontanmeldungen, verzeichnet mit Redaktionsstand über 20.000 Einträge (Uppsala Monitoring

Center, 2018). Die registrierten Meldungen tangieren diverse Organsysteme und sind häufig auf die immunologisch-bedingten Nebenwirkungen der Behandlungen zurückzuführen. Dabei dominieren die IRAE, deren Diagnostik und Management mit besonderen Herausforderungen assoziiert sind. Die Autoren Baxi und Kollegen veröffentlichten 2018 eine Meta-Analyse über 13 randomisierte kontrollierte Studien (n = 6.676) zur Behandlung von Patienten mit PD1-Rezeptorantikörper bzw. PD-L1-Antagonisten, davon sechs Studien mit Nivolumab (n = 1.534). Die systematische Übersichtsarbeit untersuchte primär die Inzidenz organspezifischer IRAE (Colitis, Hepatitis, Pneumonitis, Hypophysitis, Hypopituitarismus und Hypothyroidismus) und AE, die auf die Aktivierung des Immunsystems zurückzuführen sind (Fatigue, Diarrhoe und Ausschlag). Sekundärer Aspekt war das Risiko für muskuloskelettale Nebenwirkungen wie Arthritis, Arthralgie, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen und Myalgie in den inkludierten Patientenkollektiven. Im Median wurden die Patienten der Interventionsgruppen 3,9 Monate (drei bis acht Monate) behandelt und anschließend im Mittel 13,1 Monate (fünf bis 25 Monate) nachbeobachtet. Aus der Datenauswertung geht hervor, dass Hypothyroidismus (OR: 7,56 [4,53; 12,61]), Colitis (OR: 2,88 [1,30; 6,37]) und Hypophysitis (OR: 3,38 [1,02; 11,08]) unter *Checkpoint*-Inhibitoren häufiger beobachtet wurden als unter Vergleichstherapie. Zu den häufigsten UAW gehörten Fatigue (32 %) und Diarrhö (19 %) und Ausschlag (10 %). Letzterer trat signifikant häufiger unter Therapie mit *Checkpoint*-Inhibitoren auf (OR: 2,34 [2,73; 10,56]). Die Auswertung zu muskuloskelettalen Nebenwirkungen ist aufgrund einer unvollständigen Datenerfassung nur bedingt möglich. Bereits die Autoren um Capelli (2017) hatten speziell zum Auftreten rheumatoider und muskuloskelettaler IRAE recherchiert und beschrieben eine unzureichende Datenlage infolge der unvollständigen Erfassung dieser Endpunkte. Ferner kritisieren Baxi und Kollegen die zu kurzen Nachbeobachtungszeiten in den klinischen Studien, da später auftretende immunologische Wirkungen unzureichend identifiziert werden können (Baxi et al., 2018). Überdies bedeuten insbesondere persistierende IRAE wie Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder rheumatoide Erkrankungen erhebliche Belastungen für die Patienten sowie zusätzliche Aufwendungen durch das Gesundheitssystem (Michot et al., 2016; Reynolds et al., 2018). Postow und Kollegen fordern angesichts der limitierten Evidenz für diese UAE, Studien durchzuführen, die die Mechanismen der IRAE untersuchen. Ein internationales Register sowie ein multidisziplinär harmonisierten Management werden für notwendig erachtet (Postow et al., 2018).

Die erste Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nivolumab erfolgte für die im Juni 2015 genehmigte Zulassung zur Monotherapie für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, metastasierten, nicht-resezierbaren Melanoms (G-BA, 2016a). In seinem Beschluss vom Januar 2016 sah der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-**

Tumor. Im indirekten Vergleich mit der zVT Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin zeigten sich eine moderate Verlängerung des OS sowie Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerer UAE. Für **nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** legte der pU keine geeigneten Daten vor, sodass für diese Zielpopulation **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Ipilimumab vorlag. Vor dem Hintergrund der sich rasch weiterentwickelnden Therapien im Indikationsgebiet befristete der G-BA seinen Beschluss auf ein Jahr (G-BA, 2016b). Im Dezember 2016 entschied sich der G-BA für die Aufhebung der Befristung angesichts der Aktualisierung der zVT hin zu Nivolumab oder Pembrolizumab (G-BA, 2016c). Für **vorbehandelte Patienten** legte der pU keine geeigneten Daten vor, ein **Zusatznutzen** gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes war somit **nicht belegt**. Die Bewertung der Kombinationstherapie mit Ipilimumab erfolgte im Dezember 2016 (G-BA, 2016d). Für das Verfahren legte der pU keine geeigneten Studien vor, sodass für **nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten oder BRAF-V600-Wildtyp-Tumor und vorbehandelte Patienten** ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt** eingeschätzt wurde. Der G-BA befristete dabei den Beschluss für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp, da weitere Daten aus der relevanten laufenden Studie CA209-067) (36-Monatsdatenschnitt) vom pU vorgelegt werden sollten (G-BA, 2016e). In seinem Beschluss vom Dezember 2017 sah der G-BA schließlich anhand der vorgelegten Daten **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** und assoziierte mit der Kombinationstherapie gar einen Anhaltspunkt für einen geringen Schaden. Verbunden mit der Aufforderung der Vorlage insbesondere von Subgruppenanalysen für die Gesamt- und Teilpopulationen mit BRAF-V600-Wildtyp-Tumor und nach PD-L1-Expressionsstatus, entschied sich das Gremium für eine weitere Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2018 (G-BA, 2017a). In seinem Beschluss vom Februar 2016 bewertete der G-BA den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des **lokal fortgeschrittenen oder metastasierten SQ-NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie** (G-BA, 2016f). Für **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist**, sah der G-BA einen Hinweis auf **einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist**, legte der pU keine geeigneten Daten vor, sodass ein **Zusatznutzen nicht** gegenüber der zVT BSC **belegt** ist (G-BA, 2016g). Das neue Anwendungsgebiet des **lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nSQ-NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie** bewertete der G-BA in seinem Beschluss vom Oktober 2016 (G-BA, 2016h). Der G-BA erkannte im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib und Crizotinib einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** (G-BA, 2016i). Für **Patienten, für die diese Therapeutika nicht angezeigt sind**, wurde eine Therapie nach dem Prinzip BSC definiert. Für einen Vergleich gegenüber BSC wurden keine Daten vorgelegt, sodass für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen belegt ist. Der G-BA veröffentlichte im Oktober

2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes des **fortgeschrittenen RCC** (G-BA, 2016j). Für Patienten, die eine anti-angiogenetische Vorthherapie erhalten hatten ergab sich gegenüber **Everolimus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für Patienten, die eine Vorthherapie mit Temsirolimus erhalten hatten, legte der pU keine geeigneten Daten vor, die die zVT BSC berücksichtigten, sodass **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gesehen wurde (G-BA, 2016k). Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom Juni 2017 den Zusatznutzen des Wirkstoffes Nivolumab in seiner neuen Indikation zur Behandlung des **rezidivierenden oder refraktären cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit BV** (G-BA, 2017f). Die vorgelegten Studien waren nicht für einen Vergleich geeignet, sodass der G-BA in der Gesamtschau **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** feststellen konnte (G-BA, 2017g). Im November 2017 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit **SCCHN, die während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten** (G-BA, 2017d). Für Patienten mit einer frühen Progression während oder nach einer Platin-basierten Therapie (≤ 6 Monate) stellte der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Der pU legte keine Daten für Patienten mit Spätrezidiv vor, sodass für diese Zielpopulation **kein belegter Zusatznutzen gesehen wurde** (G-BA, 2017e). Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom Dezember 2017 den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des **fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten UC nach Versagen einer Platin-haltigen Vorthherapie** (G-BA, 2017b). Als zVT definierte der G-BA für Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von sechs Monaten (Frührezidiv) die Behandlung mit dem Wirkstoff Vinflunin. Für Patienten mit Spätrezidiv (nach sechs bis zwölf Monaten) legte der G-BA neben der Therapie mit Vinflunin die erneute Durchführung einer platinbasierten Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, des Krankheitsverlaufs und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie als zVT fest. Der G-BA stufte die vom pU vorgelegten Daten für Patienten als ungeeignet ein und sah daher **keinen Beleg** für einen **Zusatznutzen** (G-BA, 2017c).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 neue Option für Therapiegebiete mit hohem medizinischen Bedarf für bestimmte Indikationen (Melanom, NSCLC, UC, SCCHN)	 Patienten profitieren teilweise hinsichtl. OS und PFS; für einige Subgruppen jedoch erhöhte Mortalität innerhalb der ersten Behandlungsmonate, Unsicherheiten bzgl. UAE insbes. IRAE	 Monotherapie und Kombination mit Ipilimumab sind nur für wenige Subgruppen die günstigere Behandlungsoption*

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

*Im Anwendungsgebiet Melanom stellt die Monotherapie mit Nivolumab sowie die Kombinationstherapie mit Ipilimumab für die Behandlung von therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor lediglich gegenüber den Kombinationstherapien Vemurafenib und Cobimetinib sowie Trametinib und Dabrafenib die günstigere Therapieoption dar. Auch für vortherapierte Patienten mit SQ-NSCLC ist die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zu Pemetrexid die günstigere.

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	—	—	BRAF-V600 mutation-negative or inoperable melanoma: A real advance; advanced melanoma: Risks from combining with Ipilimumab; cHL: Not acceptable; metastatic inoperable lung cancer (2nd-line) and metastatic RCC (2nd-line): Offers an advantage	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab	3 mg/kg KG alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
Kombinationstherapie bei Melanom			
Nivolumab	Initial: 1 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	67.805,84 €
	Erhaltungsphase: 3 mg/kg KG alle 2 Wochen	20	
+ Ipilimumab	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
			146.272,56 €
zVT zur Melanom-Monotherapie			
Vemurafenib ¹	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €
Dacarbazin ²	1x tgl. 200 – 250 mg/m ² KOF (über 5 Tage alle 3 Wochen)	85	6.359,97 €
	Alternativ: 1x 850 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	
Ipilimumab ²	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
Patientenindividuelle Therapie ³	–	–	Patientenindividuell
zVT zur Melanom-Kombinationstherapie			
Vemurafenib ¹	2x tgl. 960 mg	365	153.442,11
ggf. + Cobimetinib	21x 60 mg pro 4 Wochen-Zyklus	273	
Trametinib ¹	1x tgl. 2 mg	365	151.159,88 €
+ Dabrafenib	2x tgl. 150 mg	365	
Nivolumab ²	3 mg/kg KG alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
oder Pembrolizumab ²	2 mg/kg KG alle 3 Wochen	17	111.271,80 €
Patientenindividuelle Therapie ³	–	–	Patientenindividuell
zVT SQ-NSCLC			
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13
BSC ⁴	–	–	Patientenindividuell
zVT NSQ-NSCLC			
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Pemetrexid	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
Erlotinib	1x tgl. 150 mg	365	35.133,32 €
Gefitinib	1x tgl. 250 mg	365	42.080,12 €
Crizotinib	2x tgl. 250 mg	365	66.967,77 €
BSC ⁴	–	–	Patientenindividuell
zVT RCC			
Everolimus	1x tgl. 10 mg	365	56.987,21 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Sunitinib ²	Tag 1 – 28: 50 mg pro 6 Wochen-Zyklus	224	43.884,29 €
zVT cHL			
Patientenindividuelle Therapie ³			Patientenindividuell
zVT SCCHN			
Methotrexat	1x wöch. 40 – 60 mg/m ² KOF	52	2.304,63 – 7.060,04 €
Cisplatin	1x wöch. 100 mg/m ² KOF	52	7.931,04 €
Carboplatin	1x 400 mg/m ² KOF alle 4 Wochen	13	5.428,41 €
Cisplatin	1x 100 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	3.113,94 €
+ 5-Fluoruracil	5x 1.000 mg/m ² KOF pro 3 Wochen-Zyklus	85	
Cisplatin	s.o.	17	74.687,52 €
+ 5-Fluoruracil	s.o.	85	
+ Cetuximab	Woche 1: 1x 400 mg/m ² KOF Ab Woche 2: 1x 250 mg/m ² KOF	52	
Carboplatin	s.o.	17	8.003,63 €
+ 5-Fluoruracil	s.o.	68	
Carboplatin	s.o.	17	79.577,21 €
+ 5-Fluoruracil	s.o.	68	
+ Cetuximab	s.o.	52	
zVT Urothelkarzinom			
Vinflunin ^{7, 8}	1x 320 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	70.448,68 €
Cisplatin ⁸	1x 50 –120 mg/kg KOF alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	1.739,68 €
	Alternativ über 5 Tage alle 3 – 4 Wochen	13 – 17	
Cisplatin	1x 70 mg/m ² KOF alle 4 Wochen	13	8.948,55 €
+ Gemcitabin ⁸	Tag 1, 8 und 15: 1.000 mg/m ² KOF im 4 Wochen-Zyklus	39	

¹ Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

² Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor

³ Vorbehandelte Patienten

⁴ Wenn o.g. Behandlung(en) nicht angezeigt ist/sind

⁵ Patienten nach anti-angiogenetischer Vortherapie

⁶ Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus

⁷ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Frührezidiv (≤ 6 Monate)

⁸ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Spätrezidiv (> 6 Monate)

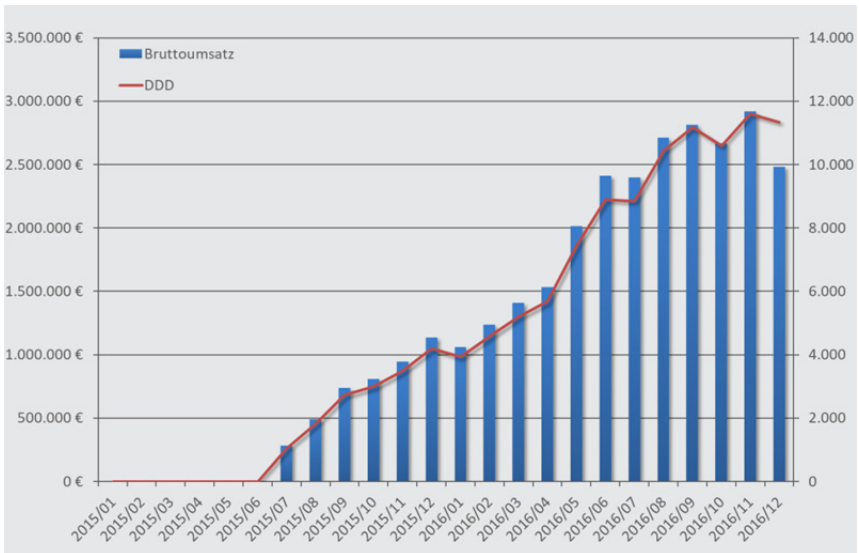
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Bereits unmittelbar nach Beginn der Verkehrsfähigkeit mit Erteilung der Zulassung durch die EC am 19.06.2015 erfolgen die ersten Verordnungen von Nivolumab. Innerhalb von sechs Monaten nach Markteintritt stieg das monatliche Verordnungsvolumen von 19 DDD auf 4.183 DDD. Diese Tendenz setzte sich im dargestellten Zeitraum fort und mündet erst zum letzten Quartal 2016 in eine Plateau-Phase. Dieser Entwicklungsprozess reflektiert zum einen den Stellenwert der neuartigen Therapie im deutschen Versorgungskontext, zum anderen das aufgrund von Zulassungserweiterungen wachsende Patientenkollektiv. So genehmigte die EC bis Dezember 2016 mehrere Indikationserweiterungen: für NSCLC plattenepithelialer Histologie (Juli 2015), für NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie und RCC (April 2016), Melanom (Mai 2016) und cHL (November 2016). Im dargestellten Zeitraum wurden vier Bewertungsprozesse der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V abgeschlossen; der erste zur Therapie des Melanoms im Januar 2016. Die Einschätzung des G-BA differierte zwischen den verschiedenen Subgruppen und identifizierte nur für eine der drei Patientengruppen einen Zusatznutzen gegenüber der zVT. Tatsächlich zeigen die Verordnungsdaten zu diesem Zeitpunkt erstmalig seit Markteintritt einen Rückgang der verordneten DDD. Ein ähnlicher Effekt ist auch mit dem Abschluss der Bewertungsverfahren zu RCC (Oktober 2016) und zur Kombinationstherapie mit Ipilimumab bei Melanom (Dezember 2016) assoziiert. Im letzteren Beschluss hatte der G-BA für alle drei Subgruppen keinen Beleg für einen Zusatznutzen zuerkannt.

Die Bruttoumsätze steigen mit den Verordnungsvolumina und erreichen im November 2016 einen Maximalwert von 2.9 Mio. €. Die gemäß § 130b SGB V vereinbarten Erstattungsbeträge führten zu einer Reduktion der Umsätze von 7 % ab August 2016 sowie 19 % ab Dezember 2016 (Lauer-Fischer, 2018).

Abbildung 4.55: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Nivolumab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Bei Nivolumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper vom Immunglobulin-G4κ(IgG4κ)-Isotyp. Zielstruktur ist der *Programmed Death Receptor-1* (PD-1), der auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Myeloide Suppressorzellen (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSCs) exprimiert wird. In der Folge wird die Bindungsstelle für die physiologischen Liganden des PD-1, PD-L1 und PD-L2 blockiert. Diese Proteine sind sowohl auf der Oberfläche Antigen-präsentierender Zellen als auch vermehrt auf der Oberfläche lokalisiert. Die Bindung der Liganden an PD-1 vermittelt eine Verminderung der T-Zell-Aktivität durch Hemmung der T-Zellaktivierung, der T-Zellproliferation sowie der Zytokinausschüttung. Durch Bindung von Nivolumab an der PD-1 unterbelebt das inhibitorische Signal an der T-Zelle und somit die Negativregulation der Immunantwort. Es resultiert eine forcierte T-Zellreaktion, die mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einhergeht (Kyi & Postow, 2014; Momtaz & Postow, 2014). Die für einige Indikationsgebiete vorgesehene Kombinationstherapie mit Ipilimumab beruht auf der synergistischen Wirkung des humanen IgG1κ-Antikörpers. Das zugehörige Target ist das *Cytotoxic T-Lymphocyte* Antigen-4 (CTLA-4), auch als *Cluster of Differentiation* 152 (CD152) bezeichnet, welches wie PD-1 als Immun-Kontrollpunkt ebenfalls auf der Oberfläche von T-Zellen expri-

miert wird. Die Stimulation des inhibitorischen Rezeptors CTLA-4 durch seine physiologischen Liganden CD80 und CD86 bewirkt eine Verminderung der T-Zellaktivität. Diese inhibitorische Signalkaskade wird durch Ipilimumab blockiert, wodurch sich die der T-Zellaktivität potenziert (BMS, 2018). Die Proteine PD-1 und CTLA-4 zählen zu den Immun-Checkpoint(IC)-Molekülen. Dabei handelt es sich um diverse coinhibitorische oder costimulatorische Rezeptoren, die regulative Funktionen innerhalb der Immunohämostase wahrnehmen (Buchbinder & Desai, 2016). Nach intravenöser Applikation unterliegt Nivolumab dem für IgG-Antikörper physiologischem Metabolismus. Der Transport und die Regulation der Aktivität von IgG wird maßgeblich durch den neonatalen FC (*Fragment crystallisable*)-Rezeptor (FcRn) gesteuert. Dabei handelt es sich um einen Membranrezeptor mit struktureller Ähnlichkeit zum *Major Histocompatibility Complex class I* (MHC I) (Ward et al., 2015). Die pharmakologischen Kennzahlen aus den klinischen Studien resultieren aus Populations-PK-Analysen. Bei im Dosisbereich von 0,1 bis 10 mg/kg linearer Pharmakokinetik betrug die mittlere geometrische *Clearance* (CL) 7,9 ml/h. Für die terminale Halbwertszeit wurden 25,0 Tage ermittelt.

Zulassung und Präparat

Mit Nivolumab erhielt 2015 der zweite PD-L1-Inhibitor eine Zulassung in der Europäischen Union. Bereits am 4. Juli 2014 genehmigte die japanische Behörde den Markteintritt, am 22. Dezember 2014 folgte die FDA mit Abschluss des beschleunigten Zulassungsverfahrens. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hatte ebenfalls einer beschleunigten Beurteilung (*accelerated assessment*) nach Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Artikel 14 (9) für die Indikation Melanom zugestimmt und erteilte ein positives Votum. Die EC erteilte daraufhin am 19. Juni 2015 die Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasierten Melanom (CHMP, 2015). Am 20. Juli folgte die zweite Marktzulassung unter dem Handelsnamen Nivolumab BMS® zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie (SQ-NSCLC, *Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*) nach vorangegangener Chemotherapie. Der pU hatte für die beiden wirkstoffidentischen Präparate separate Zulassungsanträge gestellt, um die Verfahren zu beschleunigen. Die EC bestätigte zum 28.10.2015 die Zusammenführung beider Indikationen unter dem Handelsnamen Opdivo®, woraufhin der pU Nivolumab BMS® vom Markt nahm (EMA, 2016). Im April wurde ferner die Erweiterung der Zulassung auf NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie (NSQ-NSCLC) (CHMP, 2016a) sowie ein neues Indikationsgebiet genehmigt. Dies umfasste die Behandlung erwachsener Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC, *Renal Cell Carcinoma*), die bereits eine Vortherapie erhalten hatten (CHMP, 2016c). Ferner erfolgte am 11. Mai 2016 eine Erweiterung der Indikation Melanom

um die Kombinationstherapie mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) (CHMP, 2016b). Rund ein halbes Jahr später am 23. November 2016 wurde ein weiteres Anwendungsgebiet durch die EC zugelassen. Damit folgte die Institution der positiven Beurteilung des CHMP zur Therapie des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab/Vedotin (CHMP, 2016d). Am 28. April 2017 wurde ein weiteres neues Anwendungsgebiet durch die EC zugelassen, die Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN, *Squamous Cell Cancer of the Head and Neck*) bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie (CHMP, 2017d). Schließlich stimmte die EC am 5. Juni 2017 der achten Indikation in Europa zu, der Therapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem metastasierten Urothelkarzinom (mUC, *metastatic Urothelial Carcinoma*) (CHMP, 2017a).

Derzeitig sind vier Fertigpräparate mit dem Wirkstoff Nivolumab in Deutschland verfügbar. Die Durchstechflaschen enthalten ein Infusionslösungskonzentrat mit Konzentration von 10 mg/ml Nivolumab zu 4 ml (N1) oder 10 ml (N1) sind jeweils vom Originalhersteller oder seit Februar 2018 auch als Import mit 40 mg und 100 mg zum identischen Apothekeneinkaufspreis erhältlich (Lauer-Fischer, 2018). Zulassungsgemäß erfolgt die Dosierung gewichtsadaptiert und beträgt 3 mg/kg Körpergewicht (KG). Der Wirkstoff wird alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen besteht und keine schweren Komplikationen einen Therapieabbruch erfordern. Ferner sollten auch klinisch stabile Patienten mit „untypischem Ansprechen“, das mit initialem Fortschreiten der Erkrankung einhergeht, weiterbehandelt werden, bis die Progression bestätigt ist.

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Melanom, auch als malignes Melanom, Melano(zyto)blastom oder schwarzer Hautkrebs bezeichnet, ist ein hochgradig bösartiger Tumor der Pigmentzellen (Melanozyten). Den überwiegenden Anteil machen kutane Melanome aus. Mukosale Melanome, die die Schleimhäute von Auge, Mund, Genitalien oder inneren Organen betreffen, treten seltener auf. Das maligne Melanom wird nach Art und Gestalt der Veränderungen in fünf Gruppen kategorisiert. Das superfiziell (oberflächlich) spreitende Melanom (SSM) ist die häufigste Variante (50 bis 70 %), gefolgt vom nodulären (knotigen) Melanom (etwa 10 bis 30 % der Fälle), welches mit der ungünstigsten Prognose assoziiert ist. Seltener treten das akrolentiginöse Melanom (ALM) (5 %), das Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und das amelanotische Melanom (AMM) (zu weniger als 5 %) auf (Berger et al., 2017). Die klinische Beurteilung des malignen Melanoms folgt den Kriterien der *American Joint Com-*

mittee on Cancer (AJCC)-Klassifikation, die verschiedene Stadien von 0 bis IV unterscheidet. Relevante prognostische Faktoren sind dabei die Gestalt des Primärtumors (Tumordicke und Ulzerationen) und das Vorliegen regionärer Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Für die Einschätzung der Mortalität der Erkrankung stehen in Deutschland umfangreiche Daten zu Verfügung. Hingegen kann die Inzidenz des Melanoms nur anhand der Informationen aus den derzeit nicht flächendeckend vorkommenden Krebsregistern geschätzt werden. Nach Berechnungen des Robert Koch-Instituts (RKI) betrugen die standardisierten Erkrankungsrate in Deutschland im Jahr 2014 38,1 je 100.000 Personen, die Sterberate betrug 4,6 je 100.000 Personen. Im Mittel erkrankten Frauen mit 60 Jahren, Männer hingegen sieben Jahre später. Innerhalb der vergangenen 40 Jahre haben sich die Erkrankungsrate beider Geschlechter mehr als verfünffacht. Insbesondere seit 2008 ist mit Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung eine starke Zunahme der Erkrankungszahlen assoziiert. Diese Präventionsmaßnahme trägt auch zu einer früheren Erkennung des Melanoms und damit zu einer günstigeren Prognose bei. So betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate 2014 bei Männern 91 % und bei Frauen 94 % (RKI, 2017).

Im aktuellen Leitlinienprogramm Onkologie werden wichtige erworbene Risikofaktoren definiert. Bei Personen, die in der Vergangenheit selbst bereits an einem Melanom erkrankt waren oder die familiär eine erhöhte Häufigkeit aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit ein Melanom zu entwickeln erhöht. Diese Tendenz besteht auch für Personen, die viele Leberflecken (Naevi) aufweisen und insbesondere in der Kindheit schwere Sonnenbrände verzeichneten. Auch die regelmäßige Inanspruchnahme von Solarien wirkt sich negativ aus. Ferner ist eine genetische Tumordisposition möglich, auf die schätzungsweise 10 bis 20 % aller Krebserkrankungen zurückzuführen sind. Für Tumorsyndrome, bei denen Melanome auftreten, wie das Hereditäre Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom, Xeroderma pigmentosum oder das Melanom-Syndrom, wurden bereits verschiedenen genetische Mutationen identifiziert (Hartmann, 2017). Für die neuen Immuntherapeutika, die insbesondere für die Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten Melanoms eingesetzt werden, gilt es, relevante Mutationen des Tumors zu beachten. Das am häufigsten mutierte Onkogen beim malignen Melanom betrifft das BRAF-Gen, welches bei etwa der Hälfte aller Primärmelanome nachweisbar ist (Goel et al., 2006). Weiterhin besteht bei 15 % aller Melanome eine aktivierende NRAS-Mutation, die nur vorliegen kann, wenn keine BRAF-Mutation besteht (BRAF-Wildtyp) (Ascierto et al., 2013). Für akrale und mukosale Melanome lässt sich zu 5 % eine aktivierende kit-Mutation nachweisen (Carvajal et al., 2011).

NSCLC

Die Auswertung von Krebsregisterdaten ergab, dass 2014 34.560 Männer und 19.280 Frauen an Lungenkrebs erkrankten. Das mittlere Erkrankungsalter war mit 69 Jahren bei Frauen ähnlich dimensioniert wie bei den Männern mit 70 Jahren. Im Jahr 2013 verstarben 29.560 Männer und 15.524 Frauen an Lungenkrebs. Somit ist Lungenkrebs mit 24 % weiterhin bei den Männern die mit Abstand häufigste Krebstodesursache und mit 15 % bei den Frauen die zweithäufigste Krebstodesursache. Als weitere Risikofaktoren gelten neben dem Aktivrauchen, das Passivrauchen, in Wohnräume eindringendes, radioaktives Edelgas Radon und andere Umweltbelastungen (Feinstaub) sowie Asbestexposition (RKI, 2016). Somit lässt sich durch gesunde Lebensführung sowie konsequente Umsetzung von Arbeitsschutzmaßnahmen das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, verringern. Überdies wiesen Studien auch einen Zusammenhang zwischen Erkrankungsrisiko und sozioökonomischem Status nach. In Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Einkommen und schlechter Ausbildung tritt Lungenkrebs häufiger auf, was auf eine ungünstigere Konstellation von Risikofaktoren zurückgeführt wird (wie höherer Prävalenz des Rauchens, Ernährung und Exposition gegenüber Kanzerogenen in der Umwelt). Die Diagnose Lungenkrebs wird zumeist in einem späten Erkrankungsstadium gestellt, sodass oftmals nur eine palliative Therapie erfolgen kann. Histologisch unterscheidet man historisch bedingt in kleinzelligen Lungenkrebs (*Small Cell Lung Carcinoma*, SCLC), der ca. 15 % der Fälle beträgt, sowie nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (*Non-Small Cell Lung Carcinoma*, NSCLC), welcher rund 85 % der Patienten betrifft. NSCLC wird weiter differenziert in 45 % Adeno-, 25 % Plattenepithel- bzw. 10 % großzelliges Karzinom sowie 15 % mit anderer Histologie und 5 % undifferenziertes Karzinom (AWMF, 2018).

RCC

Im Jahr 2014 erkrankten 5.480 Frauen und 9.480 Männer an Nierenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen lag bei 72, bei Männern bei durchschnittlich 67 Jahren. Die Auswertung der Daten seit den 1990er Jahren zeigt, dass die Neuerkrankungszahlen bei Männern kontinuierlich ansteigen während bei Frauen seit 2009 rückläufige Erkrankungsraten zu verzeichnen sind. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Rauchen und Passivrauchen sowie Bluthochdruck, Übergewicht sowie chronische Niereninsuffizienz. Letztere kann durch nierenschädigende Medikamente oder wiederholte Entzündungen der Harnwege verursacht werden. Hereditäre Nierenzellkarzinome, deren Häufigkeit 5 bis 8 % beträgt, gehen auf Zystennieren, tuberöse Sklerose oder auf das Hippel-Lindau-Syndrom zurück. Histologisch werden nach den WHO-Kriterien verschiedene Entitäten differenziert. Am häufigsten treten Adenokarzinome (95 %) auf, die weiter kategorisiert werden in klarzelliges Karzinom (70 bis 75 %), chromophiles (papilläres) (12 %), chromophobes (5 %),

Sammelgang- („Duct-Bellini“, 1 %), spindelzelliges (1 %) bzw. nicht klassifizierbares Karzinom (3 bis 5 %) eingeteilt werden können (Berger et al, 2014).

SCCHN

Unter SCCHN werden verschiedenen Krebserkrankungen zusammengefasst, die im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert sind. Dazu gehören bösartige Tumoren der Mundhöhle, der Speicheldrüsen, der Tonsillen, des Rachens und Kehlkopfes, sowie die seltenen Karzinome der Nasen(neben)höhlen und des Mittelohres. Der überwiegende Teil sind Plattenepithelkarzinome (90 %). Nach Auswertungen der Europäischen Kopf-Hals-Gesellschaft (*European Head & Neck Society*, EHNS) machen SCCHN ca. 5 % aller Krebserkrankungen weltweit aus. Die Neuerkrankungsrate in Europa liegt dabei bei 350.000 Menschen. In Deutschland erkrankten 2012 17.439 Personen, wobei Männer etwa dreimal häufiger erkranken als Frauen. Die 5-Jahresüberlebensraten von Patienten mit Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen liegen bei 36 % bei Männern und bei 50 % bei Frauen. Exogener Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren mit plattenepithelialer Histologie ist die Exposition mit kanzerogenen Substanzen wie Nikotin und Alkohol. Auch ein Zusammenhang mit einem niedrigen sozioökonomischen Status wird beschrieben (G-BA, 2017, AWMF, 2016).

UC

Da das Urothel das gesamte harnableitende System auskleidet, werden unter dem Begriff Urothelkarzinom (UC) maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und -röhre zusammengefasst. Da auf die Harnblase der flächenmäßig größte Anteil des Urothels fällt, bilden Harnblasenkarzinome die überwiegende Tumorentität. Je nach Lokalisation werden Harnblasentumore in nicht muskelinvasive, oberflächliche und muskelinvasive Tumore eingeteilt. 2013 erkrankten etwa 22.300 Männer und 7.200 Frauen an Harnblasenkrebs. Dabei betrug das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen 73,4, bei Männern 71,9 Jahre. Tabakkonsum gilt als wichtigster Risikofaktor, doch auch beruflich bedingte Belastungen mit krebserregenden Stoffen, wie etwa in der Gummiproduktion oder bei Malern, können aufgrund der langen Latenz heute immer noch zur Entstehung der Tumoren beitragen (RKI, 2016).

cHL

Beim cHL (*classical Hodgkin Lymphoma*) handelt es sich um eine maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, das überwiegend von B-Lymphozyten ausgeht. Die Erkrankung gehörte zu den selteneren Krebsarten, so erkrankten 2012 etwa 1.240 Männer und 990 Frauen an cHL. Das mittlere Erkrankungsalter der Männer betrug 46, bei Frauen 41 Jahre. Bei Diagnosestellung war jeder Zehnte keine 20 Jahre alt. Risikofaktoren wurden bisher nicht eindeutig

identifiziert. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Rolle von Umwelttrisiken, Tabakkonsum, aber auch erbliche Faktoren oder eine Beteiligung von Viren wie dem Epstein-Barr-Virus der HIV werden vermutet (RKI, 2016).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Melanom

Präklinische Untersuchungen zeigten für Nivolumab für PD-1 aus Makaken (*Macacus cynomolgus*) eine dem humanen PD-1 vergleichbare Affinität ($K_D \times 10^{-9}$ 3,92 M vs. 3,06 M), sodass die Spezies für die präklinischen Studien zur Pharmakokinetik und Toxizität als Testorganismus diente. Grundsätzlich stellt die Verwendung adäquater Tiermodelle für die Entwicklung monoklonaler Antikörper eine besondere Herausforderung dar. Ein zentraler Aspekt dabei ist die Kreuzreaktivität, d.h. die Fähigkeit eines Antikörpers, Antigene speziesübergreifend zu erkennen. So ist die Übertragbarkeit der derzeit verwendeten Testverfahren immer wieder Gegenstand fachlicher Diskussionen (Loisel et al., 2007). Die Untersuchungen SUV00027 und SUV00025 an Affen zeigten durchgehend lange Eliminationshalbwertszeiten $T_{1/2}$ el von $124 \pm 20,3$ h (1 mg/kg) bis 260 ± 133 h (50 mg/kg) und eine dementsprechend niedrige dosisabhängige Serum-Clearance (0.172 bis 0.250 ml/h/kg). Von den in der Studie SUV00027 neun untersuchten Individuen bildeten sieben Antikörper (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) gegen den Wirkstoff, jedoch ohne relevante Einflüsse auf die Pharmakokinetik. Für weitere pharmakokinetische Parameter wie Distribution, Metabolismus und Exkretion legte der pU gemäß den Leitlinien des *International Council for Harmonisation* (ICH) für biotechnologisch hergestellte Arzneistoffe (ICH S6(R1)) keine Daten vor. So wird die Annahme zugrunde gelegt, dass monoklonale Antikörper den physiologischen analog ohne Einfluss metabolischer Enzyme (z. B. CYP) abgebaut werden. Studien zu weiteren pharmakologischen Aspekten sind gemäß ICH nicht gefordert. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) bestätigte dieses Vorgehen. Für die Substanzklasse assoziierte der CHMP kein erhöhtes Risiko für kardiotoxische Effekte. Diese Einschätzung ist indes unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht mehr konsistent. So beschreiben mehrere Autoren für Checkpoint-Inhibitoren das Risiko einer selten auftretenden immunologisch bedingten Myokarditis, die zu lebensbedrohlichen kardialen Schäden führen kann (AMB, 2016; Michot et al., 2016; Mahmood et al., 2018; Tajiri et al., 2018). Die Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (WHO) des Uppsala Monitoring Centers, die weltgrößte Datenbank über Spontanmeldungen, verzeichnet mit Redaktionsstand über 20.000 Einträge. Immerhin 2,5 % davon betreffen kardiale Effekte (ca. 800 Meldungen) (Uppsala Monitoring Center, WHO, 2018). Den Leitlinien ICH S6 entsprechend sind keine präklinischen Studien zur Kanzerogenität und Genotoxizität gefordert (ICH, 2011). Die Untersuchung zur Reproduktionstoxi-

zität (*enhanced Pre- and Postnatal Study*, ePPND) ergab ein erhöhtes Risiko für Aborte und Sterblichkeit unter neugeborenen Tieren. Kernevidenz zu Wirksamkeit von Nivolumab bilden die Studien CA209-066 (CheckMate 066, NCT01721772, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) und CA209-037 (CheckMate 037, NCT01721746, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb). Bei CA209-066 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die erwachsene Patienten (Altersdurchschnitt 62,7 Jahre) mit *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* von 0 oder 1 mit inoperablem AJCC Stadium III und IV Melanom und BRAF-Wildtyp einschloss (*First-Line*). Die Randomisierung erfolgte nach PD-L1 Status in PD-L1 positive und PD-L1 negative oder PD-L1 unbestimmte Individuen. Die Teilnehmer erhielten 3 mg/kg KG Nivolumab alle zwei Wochen und sowie alle drei Wochen eine Infusion mit Placebo (n = 206) oder Dacarbazin zu 1.000 mg/m² alle drei Wochen und alle zwei Wochen eine entsprechende Infusion mit Placebo (n = 205). Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtüberlebenszeit. Gemäß Studienprotokoll wurde die Beobachtungsdauer durch eine im Vergleich zu Dacarbazin 45%ige Erhöhung der medianen OS determiniert. Dies entspricht dem Auftreten von 320 Todesfällen unter der Annahme einer medianen OS von zehn Monaten im Nivolumab und 14,9 Monaten im Vergleichsarm. Ferner wurde ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC, *Independent Data-Monitoring Committee*) eingerichtet, um den Studienverlauf zu beobachten und zu bewerten. Da sich in der Nivolumab-Gruppe frühzeitig ein Vorteil im Vergleich zur Dacarbazin-Gruppe zeigte, wurde auf Empfehlung des IDMC eine Änderung des Protokolls durchgeführt, woraufhin Patienten aus der Vergleichsgruppe ein Switch zu ermöglicht wurde. In der Folge konnte der mediane OS nicht ermittelt und eine Gegenüberstellung beider Interventionen diesbezüglich nicht vorgenommen werden. Die Interimsanalyse ergab für das Auftreten tödlicher Ereignisse einen signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (23,8 % vs. 46,2 %, HR = 0,42 [0,3, 0,6]). Das progressionsfreie Überleben wurde ebenfalls ausgewertet, dabei zeigte sich nach sechs Monaten ein signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab (5,06 Monate, KI [3,48, 2,17] vs. 2,17 Monate, KI [2,10; 2,40]). Nach zwölf Monaten hatten Patienten im Vergleichsarm eine Progression entwickelt; unter Nivolumab hingegen 41,8 %.

Aus der Auswertung vordefinierter Subgruppen geht hervor, dass kein gesicherter Vorteil von Nivolumab vs. Dacarbazin für Patienten mit ECOG 1 (HR = 0,64; KI [0,40, 1,04]) und Patienten mit AJCC III Melanomen (HR = 0,5; KI [0,10, 1,16]) vorliegt. Zudem zeigt die Auswertung für das PFS, dass Patienten mit AJCC III Melanomen nicht unbedingt von der Behandlung mit Nivolumab profitieren (HR = 0,61; [0,28, 1,36]) (Robert et al., 2015). Ferner profitierten die PD-L1-positiven Teilnehmer in größerem Umfang von der Behandlung mit Nivolumab als Patienten mit negativem oder unbestimmten PD-L1-Status im Vergleich zu Dacarbazin (OS der

Interimsanalyse: PD-L1-positiv HR = 0,30 KI [0,15, 0,60]; PD-L1-negativ/unbestimmt HR = 0,48 KI [0,32, 0,71] (Robert et al., 2015; CHMP, 2015a).

Evidenz für die Behandlung in der Behandlungssituation Ultima Ratio (*last line*) bildet die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209037 mit erwachsenen Patienten mit AJCC Stadium III und IV Melanom, die während oder nach einer Therapie mit einem CTLA4-Inhibitor allein (BRAV V600 Wildtyp) oder in Kombination mit einem BRAV-Inhibitor (BRAV V600 Mutation) eine Krankheitsprogression entwickelt hatten. Die Teilnehmer (Altersdurchschnitt 60 Jahre) wurden in zwei Gruppen kategorisiert und erhielten 3 mg/kg KG Nivolumab alle zwei Wochen oder eine Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes (*investigator's choice*), wobei zwei Behandlungsoptionen definiert waren. Diese umfassten zum einen die Therapie mit Dacarbazin (1.000 mg/m²) sowie die Kombination aus Carboplatin (175 mg/m²) und Paclitaxel (AUC 6), in einem jeweiligen Behandlungszyklus von 21 Tagen. Das Studienprotokoll erlaubte eine Verringerung der Dosis in der Vergleichsgruppe, eine Dosisescalation war jedoch ausgeschlossen. Primäre Endpunkte der Studie waren die objektive Ansprechrate (ORR, *Objective Response Rate*) zum Ende einer mindestens sechsmonatigen Nachbeobachtungsphase und die OS. Die Behandlung wurde fortgeführt bis eine Krankheitsprogression oder Toxizitäten einen Therapieabbruch erforderten. Auffällig ist die hohe und zwischen den Gruppen heterogen verteilte *drop-out*-Rate: Von den vor Behandlungsbeginn randomisierten Teilnehmern erhielten vier (1,5 %) im Nivolumab-Arm (n = 272) und 31 (23,3 %) in der Vergleichsgruppe (n = 133) nicht die vorgesehene Behandlung. Die Auswertung der ORR wurde zu dem Zeitpunkt vorgenommen, an dem die ersten 120 Patienten aus der Nivolumab-Gruppe die *follow-up*-Phase von sechs Monaten abgeschlossen hatten. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgte gemäß der RECIST 1.1-Kriterien durch den jeweiligen Prüfarzt und ein unabhängiges Komitee zur Überprüfung der radiologischen Befunde (IRRC, *Independent Radiology Review Committee*). Die Datenanalyse des IRRC postulierte für Nivolumab eine ORR von 31,7 % KI [23,5, 40,8] und 10,6 % KI [3,5, 23,1] im Vergleichsarm, einige Studienteilnehmer (n = 4, 3,3 %) erreichten während der Behandlung mit dem Checkpoint-Inhibitor eine komplette Remission (CR, *Complete Remission*). Ferner zeigten 23,3 % unter Nivolumab und 34 % der Patienten in der Vergleichsgruppe einen stabilen Erkrankungszustand (SD, *Stable Disease*) (Weber et al., 2015). Aufgrund der geringen Zahl der Individuen im Vergleichsarm stellt sich jedoch die Frage nach der Aussagesicherheit der Ergebnisse, so stehen bei dem 2:1-randomisierten Kollektiv die Daten von 120 Teilnehmern aus dem Nivolumab-Arm den Resultaten von 47 Patienten der Vergleichsgruppe gegenüber (Dacarbazin: n = 19; Paclitaxel/Carboplatin: n = 28) (Weber et al., 2015). Die Auswertung des OS erfolgte im Zulassungsverfahren im Rahmen einer Interimsanalyse und ergab keinen gesicherten Vorteil zugunsten von Nivolumab HR = 0,93 KI

[0,68; 1,26] (OS nach sechs Monaten 76,7 % vs. 78,6 %). Zu Beginn der Beobachtungszeit verzeichnet die Vergleichsgruppe sogar eine höhere Überlebensrate, ein Verhältnis, das sich ab dem sechsten Monat umkehrt (Camarero, 2016). Die Analyse des PFS ergab hingegen einen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab 3,2 Monate KI [2,43; 4,90], der Anteil von Patienten, die nach sechs Monaten keine Progression verzeichneten betrug 42 % KI [0,36; 0,48] gegenüber 2,69 Monaten [2,17; 3,71] und 29 % [0,20; 0,39], was einem HR = 0,74 KI [0,57; 0,97] entspricht. Aus der Auswertung vordefinierter Subgruppen geht hervor, dass hinsichtlich der ORR (angegeben als Differenz der ORR beider Studienarme ORR_{diff}) kein gesicherter Vorteil von Nivolumab vs. eine Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten mit ECOG 1 vorliegt (ORR_{diff} = 12,4 %; KI [-2,20; 23,50]). Diese Tendenz liegt auch bei Patienten mit CRF BRAF Mutation (ORR_{diff} = 5,7 %; KI [-15,7; 20,60]) und negativem PD-L1-Status vor (ORR_{diff} = 5,4 %; [-7,70; 14,80]) sowie für weibliche Teilnehmer als auch für Patienten ab 65 Jahren. Aufgrund des geringen Anteils von Patienten mit AJCC III Melanomen (n = 13, davon zwei in der Vergleichsgruppe) konnte keine Kalkulation vorgenommen werden. Zudem zeigt die Auswertung für das PFS, dass Patienten mit AJCC III Melanomen nicht unbedingt von der Behandlung mit Nivolumab profitieren (HR = 0,61, KI [0,28; 1,36]). (Robert et al., 2015). Ferner profitierten die Teilnehmer unabhängig vom PD-L1-Status im Vergleich zu Dacarbazin (OS der Interimsanalyse: PD-L1-positiv HR = 0,30 [0,15; 0,60]; PD-L1-negativ oder unbestimmt HR = 0,48 KI [0,32; 0,71] (CHMP, 2015a).

Der CHMP sah die Studien grundsätzlich als geeignet an, um die Wirksamkeit zu belegen, kritisierte jedoch einige Aspekte. So sei die Durchführung nicht im Studienprotokoll vorgesehener Interimsanalysen methodisch bedenklich und die Implementierung eines DMC zur Überwachung der Sterblichkeit könnte zu einem Informationsbias beigetragen haben. Ferner wurde die Eignung der in Studie CA209037 erfassten ORR als primärer Endpunkt bezweifelt. In der vorliegenden Ultima-Ratio-Behandlungssituation stelle das OS einen härteren Endpunkt dar.

Die vom pU vorgelegten Studien adressierten nicht die Erstlinientherapie von Patienten mit BRAF V600-Mutation, sodass für diese Indikation keine Daten vorliegen. Ein positiver Effekt bei Vorliegen einer V600-Mutation ist lediglich aus der Studie CA209037 abzuleiten. Der CHMP beauftragte den pU mit der Durchführung weiterer Studien zur Untersuchung einer PD-L1 und PD-L2 bedingten Effektmodifikation sowie zur Identifizierung weiterer relevanter Biomarker. Weiterhin forderte der CHMP die Fortführung der zulassungsrelevanten Studien CA209037 und CA209066 (PAES, *Post-Authorisation Efficacy Study*) sowie die Vorlage der finalen Datenauswertung. Hervorgehoben wurde auch, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder immunsuppressiver Therapie nicht in den Untersuchungen be-

rücksichtigt wurden, sodass für diese Kollektive keine Informationen vorliegen (CHMP, 2015a).

In den Phase-III-Studien CA209066 und CA209037 sowie der Phase-Ib-Studie CA209003 wurde ferner das Sicherheitsprofil von Nivolumab untersucht. Bei CA209003 (MDX1106-03, NCT0073063, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) handelt es sich um eine multizentrische, offene Dosiseskalationsstudie mit erwachsenen Patienten (n = 306) mit Melanom, NSCLC, RCC, CRC oder mCRPC, von denen 54 Teilnehmer die relevante Dosis von 3 mg/kg KG erhielten (Topalian et al., 2014). Die Analyse wurde anhand der zusammengeführten Daten unter Einbeziehung der einarmigen Phase-II-Studie CA209063 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT01721759 (Rizvi et al., 2015) mit Patienten mit NSCLC (n = 117) vorgenommen. Für einige arzneimittelbedingte Reaktionen (ADR, *Adverse Drug Reaction*) immunologischer Genese identifizierte der CHMP ein bedeutsames Risiko (*important identified risk*). Dazu zählen schädliche Wirkungen auf die Haut (31,3 %), das gastrointestinale (15,0 %) sowie das endokrine System (7,9 %; 7,1 % Unterkategorie Schilddrüse), die Leber (5,1 %), die Lunge (2,8 %) und die Niere (2,2 %). Die häufigsten UAE waren Juckreiz (14,9 %), Diarrhö (14,4 %), Schilddrüsenunterfunktion (4,8 %), eine Erhöhung des ALT-Konzentration (2,9 %), Lungenentzündung (2,5 %) sowie eine Erhöhung des Serum-Kreatinins. Im Vergleich der pivotalen Studien traten schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE, *Serious Adverse Event*) in der Erstlinientherapie (CA209066) seltener auf (31,1 % vs. 38,0 %). In CA209037 betrug das Risiko unter Nivolumab 53,0 % (33,2 % Grad 3-4), in der Vergleichsgruppe 23,5 % (16,7 % Grad 3-4). SAE Grad 5 traten ebenfalls unter Nivolumab häufiger auf (10,8 % vs. 2,9 %). Dabei wurde in der Nivolumab-Gruppe am häufigsten eine Progression der malignen Neoplasien (13,8 %), Pneumonie (2,6 %) sowie Rückenschmerzen (2,2 %) verzeichnet, unter Therapie nach Maßgabe des Arztes eine Progression der malignen Neoplasien (4,9 %), Erbrechen (2,9 %) und Atemnot (2,9 %) beobachtet. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten nur unter Nivolumab auf (4,9 %). Der CHMP implementierte im RMP die Durchführung einer PASS zur weiteren Evaluation des Wirkungs- und Sicherheitsprofils von Nivolumab, insbesondere vor dem Hintergrund des Risikos für immunologische Nebenwirkungen sowie des immunogenen Potenzials der Substanz. Dem folgte der pU und initialisierte und sponserte die „nicht-interventionelle Studie zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab in der Onkologischen Routine“ (EUPAS14071, CA209234, NIVO-PASS, NCT02847728), deren finale Auswertung zu Beginn 2025 vorliegen soll (ENCePP, 2017). Weiterhin wurde der pU dazu verpflichtet, Informations- und Schulungsmaterial für Patienten und medizinisches Fachpersonal zur Verfügung zu stellen (Bristol-Meyers Squibb, 2017a; Bristol-Meyers Squibb, 2017b).

Für die Evaluation der Dosis für die Kombinationstherapie mit Ipilimumab und Nivolumab wurden Daten aus in-vitro- und präklinischen Studien zugrunde gelegt. In der Phase-I-Studie CA2096004 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT 01024231) wurden schließlich die für die Monotherapie etablierten Dosierungen von je 3 mg/kg KG Wirkstoff getestet. Dosis-abhängige Toxizitäten determinierten zwei mögliche Konstellationen mit 1 mg/kg KG Nivolumab/3 mg/kg KG Ipilimumab und 3 mg/kg KG Nivolumab/1 mg/kg KG Ipilimumab. Diese Schemata entsprachen der durch die Kombination mit Ipilimumab bedingten veränderten Pharmakokinetik. Die CL von Nivolumab war um bis zu 35 %, bei Vorliegen von Nivolumab-ADA um 25 % erhöht, die CL von Ipilimumab hingegen blieb unverändert. Ferner war die Inzidenz der Bildung von Nivolumab-ADA unter Monotherapie geringer (12,3 %) als unter Kombinationstherapie (37,8 %). Die Analyse der Exposition-*Response*-Daten zeigte einen *Ceiling*-Effekt für die Kombination mit 1 mg/kg KG Nivolumab, sodass final das Schema 1 mg/kg KG Nivolumab/3 mg/kg KG Ipilimumab etabliert wurde (Wolchok et al., 2013; CHMP, 2016b).

Kernevidenz der Indikation zur Beurteilung der Wirksamkeit der Kombinationstherapie bildet die multizentrische, 1:1:1-randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie CA209-067 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT01844505, CheckMate067), die Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Melanom adressierte. Die Teilnehmer wurden nach PD-L1-Status, BRAF-Mutation sowie Tumorstadium (AJCC M) stratifiziert. Eingeschlossen wurden Patienten, die bisher keine entsprechende Vortherapie erhalten hatten. Eine (neo)adjuvante Behandlung musste bis sechs Wochen vor Randomisierung abgeschlossen sein. Die Patienten der Gruppe A (n = 316) erhielten die Monotherapie mit 3 mg/kg KG Nivolumab. Die erste Dosis Nivolumab wurde am ersten Tag eines sechswöchigen Zyklus zusammen mit einer Ipilimumab-Placebo-Infusion verabreicht. Am ersten Tag der dritten Woche erfolgte die zweite Applikation von Nivolumab, am ersten Tag der vierten Behandlungswoche wurden wieder 3 mg/kg KG Nivolumab appliziert. Gruppe B (n = 313) erhielt die Kombinationstherapie mit 1 mg/kg KG Nivolumab und 3 mg/kg KG Ipilimumab, wobei nach o.g. Behandlungsmodus vorgegangen wurde. In der ersten und vierten Woche erhielten die Teilnehmer die Wirkstoffkombination, in Woche 3 und 5 die Infusion mit Nivolumab-Placebo. Die dritte Gruppe (C, n = 315) wurde mit Ipilimumab allein zu einer Dosis von 3 mg/kg KG behandelt, die in der ersten und vierten Woche verabreicht wurde. In Woche 3 und 5 wurde eine Lösung mit Nivolumab-Placebo appliziert. Mit dem dritten Behandlungszyklus änderte sich die Vorgehensweise und die Patienten aus Gruppe A und B erhielten jeweils in Woche 1, 3 und 5 3 mg/kg KG Nivolumab. In Arm C wurde die Medikation vollständig auf Ipilimumab-Placebo umgestellt. Das OS und PFS wurden als co-primäre Endpunkte erfasst. Hinsichtlich des PFS zeigte sich der günstigste Effekt für die Patienten, die Nivolumab und Ipilimumab erhielten, wel-

ches im Median 11,5 Monate betrug. In der Nivolumab-Gruppe betrug das PFS 6,9 Monate, im Ipilimumab-Arm 2,9 Monate (Larkin et al., 2015). Der Anteil der überlebenden Patienten ohne Progression war nach sechs Monaten im Studienarm mit der Kombinationstherapie ähnlich dimensioniert wie unter der Monotherapie mit Nivolumab (0,62 KI [0,56, 0,67] vs. 0,52 KI [0,46, 0,57], nach zwölf Monaten hatte sich das Verhältnis weiter angeglichen (0,49 KI [0,44, 0,55] vs. 0,42 [0,36, 0,47]) (CHMP, 2016b). Hinsichtlich des ORR zum Ende der neunmonatigen Nachbeobachtungsphase ergibt sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten der Kombination (57,6 % vs. 43,7 % mit Nivolumab vs. 19,0 % mit Ipilimumab). Die Auswertung in Korrelation mit dem Mutationsstatus ergab keine relevanten Unterschiede zwischen den Teilpopulationen (BRAF-Wildtyp: HR: 0,41; PFS: 11,27 Monate; ORR: 53,3 %, BRAF-V600-Mutation: HR: 0,44; PFS: 15,54 Monate; ORR: 66,7 %). Die mediane Ansprechdauer (DoR) betrug 22,34 Monate unter Nivolumab und 14,39 Monate in der Ipilimumab-Gruppe. Die Auswertung bezüglich der Kombination konnte zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht vorgenommen werden. Das Studienprotokoll genehmigte die Fortführung der Behandlung über die Krankheitsprogression hinaus, sofern ein Vorteil für die Patienten angenommen werden konnte. Die Prüfarzte wurden zum Zeitpunkt der Progression entblindet, die Beteiligten des pU hingegen nicht. Von den 344 Patienten mit BOR erhielten 254 Teilnehmer, 93 Personen aus der Nivolumab-Gruppe, 56 Patienten mit der Kombination und 105 Teilnehmer aus dem Ipilimumab-Arm, eine dementsprechende Weiterbehandlung. Daten zum medianen OS lagen zur Zeit des Bewertungsverfahrens noch nicht vor. Auch nach einer Nachbeobachtungsphase von mindestens 36 Monaten konnte keine finale Auswertung vorgenommen werden. Für die Patienten im Nivolumab-Arm lag das mediane OS bei 37,6 Monaten, für die Ipilimumab-Gruppe bei 19,9 Monaten. Das OS nach drei Jahren betrug 58 % unter Kombinationstherapie, 52 % unter Monotherapie mit Nivolumab und 34 % unter Ipilimumab (Wolchok et al., 2017). Die weitere Analyse des PFS in Korrelation zum PD-L1-Status zeigte für eine geringe PD-L1-Expression einen größeren Behandlungsunterschied zwischen der Kombinationstherapie und der Monotherapie mit Nivolumab ($PFS_{PD-L1 < 1\%}$: HR = 0,60 KI [0,43, 0,84]; $PFS_{PD-L1 < 5\%}$: HR = 0,74 KI [0,58, 0,96]). Die Ergebnisse bezüglich $PFS_{PD-L1 \geq 1\%}$ (HR = 0,94 KI [0,69, 1,28] und $PFS_{PD-L1 \geq 5\%}$ HR = 0,87 KI [0,58, 0,96] hingegen sind mit statistischen Unsicherheiten assoziiert. Daher wurde eine Stellungnahme durch die zuständige Expertengruppe (SAG-O, *Scientific Advisory Group on Oncology*) zur Thematik der durch Biomarker bedingten Effektmifikationen notwendig. Diese Fragestellung war schon im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu NSQ-NSCLC diskutiert worden. Auch hier wurde die Notwendigkeit einer angepassten Methodik betont, um das Verhältnis zwischen Wirksamkeit und PD-L1-Expression adäquat zu erfassen. Ferner sollte in diesem Zusammenhang die Assoziation von PD-L1-Status und weiteren Co-Variablen (wie prognostischen Faktoren) thematisiert werden. Nicht zuletzt die methodischen Limita-

tionen ließen aus Sicht der Experten keine Schlüsse aus den Ergebnissen über therapierelevante Schwellenwerte zu. Nur für Patienten mit PD-L1 < 1 % und < 5 % läge ein Beleg für einen vorteilhaften Effekt der Wirkstoffkombination hinsichtlich des PFS vor. Vor dem Hintergrund der höheren Inzidenz für das Auftreten von Toxizitäten und dem Fehlen des medianen OS konstatierte die Arbeitsgruppe ein negatives Nutzen/Risiko-Verhältnis (CHMP, 2016b).

Supportiv wurde die finale Auswertung der multizentrischen, 2:1-randomisierten, doppelt verblindeten Phase-II-Studie CA209069 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate069, NCT) herangezogen. Patienten mit fortgeschrittenem nicht resektablem oder metastasiertem Melanom wurden in zwei Gruppen im Verhältnis 2:1 randomisiert. Eine Gruppe erhielt jeweils zum ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus 1 mg/kg KG Nivolumab und 3 mg/kg KG Ipilimumab. Nach vier Zyklen wurden die Patienten auf 3 mg/kg KG Nivolumab alle zwei Wochen umgestellt. Die Vergleichsgruppe erhielt 1 mg/kg KG Nivolumab-Placebo und 3 mg/kg KG Ipilimumab, mit der fünften Dosis Nivolumab-Placebo im zweiwöchigen Rhythmus. Von den 142 randomisierten Patienten wiesen 76,8 % den BRAF-Wildtyp, 23,2 % die BRAF600-Mutation auf. Primärer Endpunkt der Studie war der Vergleich des ORR zwischen beiden Gruppen. In der Gesamtschau sprachen mehr Patienten auf die Behandlung mit der Wirkstoffkombination an (55,8 % vs. 8,5 %). Ein gemäß den RECIST-1.1-Kriterien vollständiges Ansprechen wurde nur unter der Kombinationstherapie erreicht (16,8 %).

Für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der Kombination Nivolumab/Ipilimumab (CA209067, CA209066) wurden die Ergebnisse der Monotherapie mit Nivolumab (CA209067, CA209066, CA209037) gegenübergestellt. Während die Nachbeobachtungszeiten zwischen den Studien ähnlich dimensioniert waren, unterschied sich der Anteil von Patienten, die mindestens 90 % der vorgesehenen Dosierung erhalten hatten (Nivolumab-Monotherapie: 86,5 % vs. Kombinationstherapie 67,1 %). Überdies war die Menge der erhaltenen Dosen in den Behandlungsgruppen mit der Nivolumab-Monotherapie im Median höher als in den Gruppen mit der Kombinationstherapie (12 vs. 4), wie auch die Behandlungszeiten (5,82 Monate vs. 2,76 Monate). Wirkstoffbedingte UAE traten bei 77,4 % der Patienten mit Monotherapie, bei 94,6 % der Studienteilnehmer, die mit der Wirkstoffkombination behandelt wurden, auf. Das Risiko für UAE Grad 3 oder 4 lag unter Nivolumab bei 13,7 %, unter der Kombinationsbehandlung bei 54,1 %. Insbesondere die immunologisch bedingten (*ir*, *Immune related*) UAE waren unter der Kombinationstherapie häufiger und führten in höherem Ausmaß zum Abbruch der Therapie (*ir* Colitis 16 % vs. 0,7 %; *ir* Hepatitis (9 % vs. 0,9 %), *ir* Endokrinopathien 2,5 % vs. 0,1 %). Um die betroffenen Patienten zu versorgen, wurden mindestens 40 mg Prednison-Äquivalente benötigt. Auch bei Diarrhö und Colitis Grad 3 wurde die

Therapie abgebrochen und der medikamentös mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalenten interveniert. Der CHMP identifizierte keine neuen Risiken (CHMP, 2016b). Die Publikation von Wolchok und Kollegen bestätigte das bereits im Zulassungsverfahren charakterisierte Sicherheitsprofil der Wirkstoffkombination. Mit der Behandlung assoziierte UAE Grad 3 oder 4 traten in CA209067 bei 59 % der behandelten Patienten auf, hingegen wurden diese bei 21 % der mit Nivolumab behandelten Patienten und bei 28 % unter Ipilimumab-Therapie beobachtet.

SQ-NSCLC

Zunächst legte der pU die Ergebnisse zweier unkontrollierter Studien, der Phase-II-Studie CA209-063 (CheckMate 063, NCT01721759, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) und der offenen Phase-I-Studie zur Dosisescalation MDX1106-03 (NCT 00730639, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) vor.

Aufgrund der geringen Patienten im Label sowie der methodischen Limitationen (unverblindet, unkontrolliert) wurden die beiden Untersuchungen als ungenügend für das neue Indikationsgebiet gewertet. In diesem Kontext reichte der pU im laufenden Zulassungsverfahren die Ergebnisse einer weiteren Studie nach. Dabei handelt es sich um die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209017 (CheckMate 017, NCT01642004, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) mit erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten SQ-NSCLC, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie eine Krankheitsprogression entwickelt hatten. Die Teilnehmer (n = 272) wurden nach Region und Vortherapien mit der Begründung lokaler Behandlungsunterschiede stratifiziert. Eine Gruppe erhielt Nivolumab (n = 131) in zulassungsgemäßer Dosierung von 3 mg/kg KG, die im Zwei-Wochen-Rhythmus verabreicht wurde. Die anderen Patienten (n = 129) erhielten im Abstand von drei Wochen eine Infusion mit Docetaxel von 75 mg/m² KOF. Die Behandlung wurde in beiden Patientenkollektiven bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten nicht tolerabler Toxizitäten, bis zur Beendigung der Studie oder Rücknahme der Einwilligungserklärung der Teilnehmer fortgeführt. Primäres Ziel der Studie war der Vergleich des OS unter Nivolumab und Docetaxel. Für ein statistisch signifikantes Resultat wurde die finale Analyse für den Zeitpunkt bestimmt, an dem 231 der 272 randomisierten Teilnehmer nach statistischer Schätzung verstorben wären. Ferner sollte eine Interimsanalyse vorgenommen werden, sobald 85 % (n = 196) der methodisch geforderten Sterberate erreicht wären. Wie bereits bei andere pivotalen Studien wurde ein *Data Monitoring Committee*, DMC eingesetzt, der in drei vorgesehenen Interimskonsultationen den Studienverlauf zu bewerten und ggf. intervenieren sollte. Der pU legte die Ergebnisse der Interimsanalyse von CA209017 vor. Im Vergleich profitierten die Patienten unter Nivolumab in größerem Ausmaß von der Therapie. Zum Auswertungszeitpunkt betrug das HR für das OS KI [0,44; 0,79], die Überle-

benszeit der Patienten im Nivolumab-Arm war im Durchschnitt drei Monate länger als in der Vergleichsgruppe (9,23 vs. 6,01 Monate). Auch hinsichtlich des PFS ergab die Analyse für Nivolumab einen stärkeren Effekt. Das PFS betrug im Median 3,48 Monate, unter Docetaxel 2,83 Monate (HR = 0,62 KI [0,47; 0,81]) (Brahmer et al., 2015).

Das Studienprotokoll schloss Patienten mit ECOG > 1 aus, sodass keine Daten für Erkrankte mit schlechterem Gesundheitsstatus vorliegen. Gemäß der ESMO-Leitlinien wäre auch bei Patienten mit ECOG 2 eine chemotherapeutische Intervention vorgesehen (CHMP, 2015b). Weitere Exklusionskriterien waren das Vorliegen von Hirnmetastasen, Autoimmunerkrankungen, symptomatische interstitielle Lungenerkrankung sowie die Durchführung einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden. Weiterhin bemerkte der CHMP, dass das Durchschnittsalter von 62 Jahren geringer sei als das durchschnittliche Alter im Label mit 71 Jahren. Die Auswertung des nicht stratifizierten HR des OS der Subgruppe ≥ 75 Jahre ($n = 29$; 10,7 %) zeigt keine Überlegenheit von Nivolumab (HR = 1,85 KI [0,76; 4,51]). Weiterhin sind nicht alle Ethnien konsistent repräsentiert, 92,6 % der bewertungsrelevanten Studienteilnehmer waren Kaukasier. Auch hinsichtlich der Geschlechteranteile zeigen sich quantitative Unterschiede bezüglich der Verteilung, so waren nur 23,5 % der Teilnehmer weiblich. Zudem geht aus der Interimsanalyse kein statistisch gesicherter Vorteil bezüglich der OS der Patientinnen hervor HR = 0,67 [0,36; 1,25]. Weiterhin lag bei einem Löwenanteil der Patienten das weiter fortgeschrittene Stadium IV vor, lediglich 19,5 % wiesen Stadium IIIb auf. Darüber hinaus deutet die spezifizierte Analyse weitere Effektmodifikationen an. So ergibt sich für Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen Diagnose und Randomisierung größer als ein Jahr ist, kein gesicherter Vorteil von Nivolumab (OS: HR = 0,73 KI [0,42; 1,26]; PFS: HR = 0,69 KI [0,43; 1,12]), ebenso wenig für Patienten, deren letzte Therapie mehr als sechs Monate zurückliegt (OS: HR = 0,64 KI [0,37; 1,13]; PFS: HR = 0,83, KI [0,50; 1,37]) (Brahmer et al., 2015). Die Beurteilung des klinischen Verlaufs der Erkrankung wurde von den behandelnden Ärzten nach den RECIST1.1-Kriterien vorgenommen. Eine Beurteilung durch ein IRC war nicht vorgesehen, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse vor dem Hintergrund des unverblindeten Designs nicht ausgeschlossen werden kann. Ergänzend wurde die einarmige Phase-II-Studie CA209063 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT 01721759 (Rizvi et al., 2015), mit Patienten mit SQ-NSCLC ($n = 117$) herangezogen. Die Studie adressierte eine Behandlung Ultima Ratio von Patienten, die mindestens zwei Therapien erhalten hatten. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 44,4 % drei, 20,5 % bereits mindestens vier Behandlungen absolviert. Für diese Patientengruppe identifizierte der CHMP einen besonderen medizinischen Bedarf (*high unmet medical need*) und erkannte der Studie trotz methodische Limitationen und im Vergleich zu CA209017 deutlich schwächerer Effekte eine supportive

Funktion zur Gesamtevidenz zu. So betrug die OR 12 % (14 von 117 Teilnehmern), die BOR dieses Kollektivs war durchgehend partiell (PR). Das PFS betrug 1,9 Monate, die mittlere Überlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase betrug 6,1 Monate. Die mediane OS wurde bis zum Datenstichtag nicht erreicht und konnte daher nicht ausgewertet werden (CHMP, 2015b).

Für die Beurteilung des Sicherheitsprofils wurden die Daten der Studien CA209017 und CA209063 zusammengeführt. Die Auswertung bestätigte ein im Vergleich zur Indikation Melanom konsistentes Ergebnis. Wesentliche Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Inzidenz pulmonaler (NSCLC-Studien 4,5 %, Melanom-Studien 2,5 %) und dermalen UAE (NSCLC-Studien 12,4 %, Melanom-Studien 36,5 %), die auf die lokal ausgelöste Immunreaktion zurückgeführt wird.

NSQ-NSCLC

Nach Einschätzung des CHMP liegt für diese Zielpopulation ein *unmet medical need* vor, da ein Versagen der Doublet-Chemotherapie zumeist mit einer schlechten Prognose für die betroffenen Patienten assoziiert ist.

Für die Erweiterung der Zulassung auf NSCLC nicht-plattenepithelialer Histologie legte der pU die Untersuchung CA209057 (CheckMate 057, NCT01673867, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) vor. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit Patienten mit NSQ-NSCLC, die bereits eine Platin-basierte Doublet-Chemotherapie erhalten hatten, jedoch trotzdem einen progredienten Krankheitsverlauf aufwiesen (Zweitlinientherapie). Ferner wurden auch Patienten eingeschlossen, für die eine Therapie bereits in dritter Linie angezeigt war, die nach der Platin-basierten Chemotherapie eine dem Mutationsstatus entsprechende Behandlung mit einem EGFR-TKI oder ALK-Inhibitor oder eine experimentelle Therapie erhalten hatten. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert (n = 272) und mit Begründung lokaler Behandlungsunterschiede nach Region und Vorthérapien stratifiziert. Eine Gruppe erhielt Nivolumab (n = 131) in zulassungsgemäßer Dosierung von 3 mg/kg KG, die zweiwöchentlich verabreicht wurde. Die anderen Patienten (n = 129) erhielten im Abstand von drei Wochen eine Infusion mit Docetaxel zu 75 mg/m² KOF. Primär wurde das OS beider Patientenkollektive evaluiert. Dabei sah das Studienprotokoll die finale Analyse für den Zeitpunkt vor, zu dem 442 der 574 randomisierten Patienten verstorben wären (79,8 %). Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt als 86 % der für die abschließende Bewertung definierten Sterberate zu verzeichnen war. Die Patienten wurden innerhalb des ersten Behandlungsjahres zunächst in der neunten Woche nach der ersten Behandlung, anschließend alle sechs Wochen radiologisch gemäß den RECIST1.1-Kriterien bestimmt, im zweiten Behandlungsjahr wurde das Intervall auf zwölf Wochen ausge-

dehnt. Die Therapie wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt bzw. bis zur Beendigung der Teilnahme an der Studie aus individuellen Gründen. Zudem wurde ein unabhängiges DMC eingerichtet, dass dem pU beratend zu Verfügung stand. Das Komitee befürwortete eine vorzeitige Datenanalyse zu dem Zeitpunkt, an dem die vordefinierte Mortalität zu 93,4 % erreicht war ($p < 0,0408$) und empfahl die Öffnung des Docetaxel-Studienarms, um Patienten einen Behandlungs-Switch zu ermöglichen. Die Auswertung des OS ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab (HR: 0,73 KI [0,59; 0,89]. So lebten die Patienten im Vergleich zu Docetaxel im Median fast drei Monate länger (12,19 Monate vs. 9,39 Monate). Bezüglich des PFS wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (HR: 0,92 KI [0,77; 1,11]. Im Beobachtungszeitraum ist dieser Effekt jedoch nicht konsistent. Innerhalb der Teilpopulation von Patienten, die während der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn verstarben, überwog der Anteil derer, die eine Behandlung mit Nivolumab erhielten (59 vs. 44 Patienten). Hinsichtlich der ORR profitieren die Patienten eher von Nivolumab (19,2 % vs. 12,4 %) (Borghaei et al., 2015). Zudem wurde eine weitere Auswertung vorgenommen, die die Endpunkte in Abhängigkeit vom PD-L1-Status analysierte. Dies erfolgte für drei Expressionskategorien (≥ 1 % und < 1 %, ≥ 5 % und < 5 %, ≥ 10 % und < 10 %). Im Ergebnis waren die o.g. Effekte nur für Patienten mit einer Expression von mindestens 1, 5, und 10 % konsistent, für die anderen Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich OS und PFS im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (CHMP, 2016a).

Weiterhin verbleiben statistische Unsicherheiten für einige Subgruppen aus der differenzierten Datenanalyse. Für die eingeschlossenen Patientinnen ($n = 263$) ergibt sich bezüglich des medianen OS ein HR von 0,78 KI [0,58; 1,04], für Patienten ab 75 Jahren ($n = 20$) 0,90 KI [0,43; 1,87], nichtrauchende Patienten ($n = 118$) 1,0 [0,64; 1,61]. Ferner sind mit unterschiedlichen Mutationsmodi auch Effektmifikationen assoziiert. Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation ($n = 82$) deutet sich ein Effekt zuungunsten von Nivolumab an HR: 1,18 KI [0,69; 2,00]. Eine ähnliche Tendenz ergab sich auch für die Teilpopulation der Drittlinie (OS 8,21 vs. 10,09 Monate; HR: 1,34 KI [0,73; 2,43]). Der pU war daher aufgefordert, weitere Daten zu dieser Teilpopulation vorzulegen. In diesem Kontext bezog sich der pU auf die Phase-II-Studie MDX1106-03, die eine Kohorte von 74 Patienten mit NSQ-NSCLC adressierte. Ein Anteil von 58,1 % ($n = 43$) hatte bereits mindestens drei Therapie-regimes erhalten und wurde daher als relevante Teilpopulation identifiziert (Topalian et al., 2014). Das mediane OS dieser Patienten betrug 10,1 Monate [5,7; 13,7] und bestätigte damit die Tendenz aus CA209057, die ein OS von 8,21 Monaten [2,79; 15,54] unter Nivolumab verzeichnete. Hinsichtlich des Vergleichs zu Docetaxel verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich des Ausmaßes der Verbesserung, so war das OS unter Docetaxel mit 10,09 Monaten [5,88; N.A.] in CA209057 ähn-

lich dem Ergebnis zur Behandlung mit Nivolumab (10,1 Monate). Der CHMP postulierte für die Faktoren „schlechte Prognose und/oder ein aggressiver Krankheitsverlauf in Kombination mit keiner oder geringer PD-L1-Expression“ ein erhöhtes Risiko, innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn zu versterben. In diesem Kontext ist insbesondere das Fehlen von Daten zu Patienten mit ECOG 2, die gemäß Studienprotokoll ausgeschlossen wurden CA209057 wurde, kritisch zu sehen (CHMP, 2016a).

Vor dem Hintergrund der mit dem unterschiedlichen PD-L1-Status identifizierten Effektmodifikationen konsultierte der CHMP die wissenschaftliche Beratungsgruppe für den Schwerpunkt Onkologie (SAG-O, *Scientific Advisory Group on Oncology*). Im Ergebnis wurde kein PD-L1-Schwellenwert für eine Intervention definiert, sondern vielmehr dazu aufgefordert, methodisch gezielt einen solchen Wert zu evaluieren. Die Effektivitätsunterschiede sollten in der Fachinformation genannt werden (CHMP, 2016a).

Die Einschätzung des Sicherheitsprofils der Substanz basiert auf den zusammengeführten Daten von etwa 1.000 Patienten der Studien CA209057, CA209017 und CA209063. Die häufigsten UAE in CA209057 während der Behandlung mit Nivolumab waren Fatigue (16 %), Erbrechen /11 %), verminderter Appetit (10,5 %), Asthenie (10,1 %) und Ausschlag (9,4 %), die in ähnlicher Häufigkeit auch unter Docetaxel auftraten. Hinsichtlich der pulmonalen UAE ergab sich eine ähnliche Charakteristik wie bei Patienten mit SQ-NSCLC. So entwickelten unter Nivolumab mehr Patienten eine Pneumonitis als unter Docetaxel (10 vs. 2 Patienten, 4/10 Grad 3 bis 4). Ferner traten SAE unter Nivolumab häufiger auf als unter Docetaxel (46,7 % vs. 41,4 %), wobei der Anteil von Grad 3 bis 4-Wirkungen etwa gleich verteilt war. In der Bewertung durch den CHMP wurde dabei insbesondere das erhöhte Risiko einer Progression maligner Neoplasien (8 % vs. 2,6 %) sowie eines Auftretens neuer Veränderungen (n = 5 vs. n = 0) thematisiert. Auch die höhere Inzidenz für Lungenembolien (4,2 % vs. 2,1 %) ist bedeutsam für die. UAE Grad 5 wurden eher unter Nivolumab beobachtet (8,0 % vs. 5,2 %). In der Gesamtschau scheint das Sicherheitsprofil in der SQ-NSCLC-Population günstiger als in der NSQ-NSCLC-Population. Die Häufigkeit von UAE, die zum Abbruch der Behandlung führten (16,7 % vs. 10,7 %), sowie die Inzidenz von speziellen UAE (75 % vs. 54,4 %) war unter Nivolumab größer (CHMP, 2016a).

Der pU initialisierte darüber hinaus eine Studie, die die Erstlinientherapie des NSCLC adressierte. Die multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209026 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, Checkmate026, NCT02041533) schloss 423 Patienten mit unbehandeltem NSCLC der Stufe IV oder wiederkehrendem NSCLC und einer PD-L1-Expression von mindestens einem Pro-

zent. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert, wobei Nivolumab in der üblichen Dosierung von 3 mg/kg KG verabreicht wurde. Die Vergleichsgruppe erhielt eine Platin-basierte Doublet-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes im Abstand von drei Wochen über vier bis sechs Behandlungszyklen. Ab dem vierten Behandlungszyklus war es Patienten mit NSQ-NSLC gestattet im Rahmen einer Erhaltungstherapie oder bei Krankheitsprogression eine Behandlung mit Pemetrexed zu erhalten. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS der Patienten mit einer PD-L1-Expression von mindestens fünf Prozent, welches unter Nivolumab im Median 4,2 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,9 Monate betrug (HR: 1,15 [0,91; 4,15], $p = 0,25$). Auch hinsichtlich des OS ergab sich kein Vorteil zugunsten von Nivolumab (14,4 Monate vs. 13,2 Monate, HR: 1,02 [0,80; 1,3] (Carbone et al., 2017).

RCC

Die multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209025 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, Checkmate025, NCT01668784) bildet die Hauptevidenz im Beurteilungsverfahren. Den Inklusionskriterien gemäß wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC und Karnofsky-Index (KPS, *Karnofsky Performance Score*) $\geq 70\%$, die bereits mindestens eine anti-angiogene Therapie erhalten hatten und während oder nach der Behandlung eine Krankheitsprogression verzeichneten, eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in zwei Arme randomisiert. Eine Gruppe erhielt 3 mg/kg KG Nivolumab ($n = 406$) in einem Modus von zwei Wochen, die andere Gruppe ($n = 397$) nahm täglich 10 mg Everolimus (p. o.) ein. Die Patienten wurden fakultativ auch über die Krankheitsprogression hinaus solange behandelt, wie ein positiver klinischer Effekt bestand oder Toxizitäten einen Therapieabbruch erforderten. Hinsichtlich der OS, dem primären Endpunkte der Studie, war die Behandlung mit Nivolumab überlegen. Das mediane OS betrug 25,00 Monate, in der Vergleichsgruppe 19,55 Monate, was einem HR von 0,73 entspricht $KI_{98,52\%}$ [0,57; 0,93]. Das PFS wurde als sekundärer Endpunkt erfasst und betrug in der Nivolumab-Gruppe im Mittel 4,60 Monate, in der Vergleichsgruppe 4,44 Monate. Somit ergab sich kein gesicherter Nachweis für einen Vorteil zugunsten von Nivolumab (HR = 0,88 KI [0,75; 1,03]). Hinsichtlich der Ansprechrates profitierten die Patienten hingegen mehr von Nivolumab. Die ORR in der Nivolumab-Gruppe betrug 25,1 %, in der Vergleichsgruppe 5,4 %. Der überwiegende Anteil dieser Patienten zeigte nach RECIST1.1-Kriterien einen partiellen Erkrankungsrückgang (*Partial Remission*, PR) ($PR_{Niv.}$ 24,1 % vs. $PR_{Ev.}$ 4,9 %), die Minderheit eine Vollständige Remission ($CR_{Niv.}$ 1,0 % vs. $CR_{Ev.}$ 0,5 %). Die differenzierte Auswertung für die festgelegten Subgruppen deutet jedoch inkonsistente Effekte an. Für die Teilpopulation ($n = 74$; 9 %) der Patienten, die älter als 75 Jahre sind, liegt bezüglich der OS sowie der ORR kein gesicherter Vorteil für Nivolumab vor (OS: HR = 1,23 [0,66, 2,31], $ORR_{Diff} = 16,0\%$ [-0,6, 33,2]. Ferner zeigten sich

Unterschiede für das OS der weiblichen Teilnehmer (Anteil 24,7 %) HR = 0,84 KI [0,57; 1,24] sowie für Patienten aus Europa HR = 0,86 KI [0,63; 1,16]) (Escudier et al., 2017)

Ferner wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels validierter Fragebögen wie dem krankheitsbezogenen FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*) sowie dem EQ-5D (*EuroQoL five dimension scale*), der den allgemeinen Gesundheitszustand charakterisiert, erhoben. Die Patienten im Nivolumab-Arm profitierten in höherem Ausmaß von einer Verbesserung der Symptomatik (MID, *Minimal Important Difference*, entspricht einer Veränderung von zwei Punkten in FKSI-DRS; $p < 0.001$), die ebenfalls unter Nivolumab schneller erreicht wurde (HR = 1.66 KI [1.33; 2.08], $p < 0.001$). Vor dem Hintergrund, dass keine Verblindung der Patienten sowie weiterer Akteure vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse im Hinblick auf eine mögliche Verzerrung zurückhaltend zu bewerten.

Der CHMP stufte die vorgelegte Studie als geeignet ein, bemerkte jedoch einige kritische Aspekte. So beschränkt sich der Vergleich von Nivolumab allein auf die anti-angiogene Therapie. Da diese Behandlungsoption zum Bewertungszeitpunkt den Standard für die Erstlinientherapie darstellte, wurde von einer Beschränkung der Indikation abgesehen. Dennoch ist anzumerken, dass keine Daten für die Teilpopulation vorliegen, die keine anti-angiogene Therapie erhalten haben. Weiterhin waren Patienten von der Studie ausgeschlossen, bei denen das seltenere nicht-klarzellige Hypernephrom vorlag. Ergebnisse für diese Subgruppe soll die Phase-IV-Studie CA209-374 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT02596035, Checkmate374, EudraCT 2015-003286-28) bereitstellen (CHMP, 2016c).

Zudem wurden die Ergebnisse von CA209010 (NCT01354431, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie zur Dosisfindung mit Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die bereits mindestens eine anti-angiogene Therapie erhalten hatten, vorgelegt. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen randomisiert, die Nivolumab-Infusionen unterschiedlicher Dosierungen von 0,3 (n = 59), 2 (n = 54) oder 10 mg/kg KG (n = 54) Nivolumab in dreiwöchigem Abstand erhielten. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, welches als Surrogat Parameter für die Dosis-Wirkungs-Beziehung diente. Der Krankheitsverlauf wurde innerhalb der ersten zwölf Monate nach Randomisierung alle sechs Wochen, anschließend alle zwölf Wochen nach den RECIST1.1-Kriterien evaluiert. Die Beobachtung endete, sobald eine Krankheitsprogression festgestellt wurde. Die Auswertung ergab sowohl für das mediane PFS als auch die mediane OS für alle Patientengruppen einen ähnlichen Effekt ($PFS_{0,3mg/kg} = 2,7$ Monate KI_{80%} [1,81; 3,02], $PFS_{2mg/kg} = 4,0$ Monate KI_{80%} [2,76; 4,24],

PFS_{10mg/kg} = 4,2 Monate KI_{80%} [2,76; 5,49] sowie OS_{0,3mg/kg} = 18,45 Monate KI_{80%} [16,23; 23,98], OS_{2mg/kg} = 25,46 Monate KI_{80%} [19,78; 31,24], OS_{10mg/kg} = 24,28 Monate KI_{80%} [15,31; 25,95]) (Motzer et al., 2015). Die Untersuchung adressierte weder einen Vergleich zu anderen Therapieoptionen noch besondere Patientengruppen, sodass sie innerhalb des Zulassungsverfahrens lediglich supportiven Charakter hat. Die Daten zu ADR fanden Berücksichtigung bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils des Wirkstoffs. Dieses war insgesamt konsistent mit den Ergebnissen zu den Indikationen Melanom und NSCLC, sodass der CHMP keine neuen Risikoaspekte identifizierte (CHMP, 2016c).

cHL

Hauptstudie innerhalb zur Wirksamkeit von Nivolumab bei cHL ist die einarmige, nicht-vergleichende, offene Multi-Kohorten-Studie CA209-205 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT02181738). Die Studie untersuchte Patienten, die trotz einer AST oder einer AST und der Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Erkrankungsprogression entwickelten. Die Teilnehmer erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG, das am ersten Tag eines zweiwöchigen Zyklus über 60 Minuten infundiert wurde. Das Studienprotokoll erlaubte den Teilnehmern die Anwendung von GC mit geringer systemischer Verfügbarkeit (topisch, okulär, intranasal, intra-artikulär, inhalativ) und systemisch wirksamer GC bis zu einer täglichen Zufuhr von 10 mg Prednison-Äquivalenten. Das Patientenkollektiv wurde in drei Kohorten kategorisiert. Kohorte A bestand aus Brentuximab Vedotin-naiven Patienten (n = 63), Kohorte B (n = 60) Patienten, die nach einer ASCT mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Zu Kohorte C (n = 97) gehörten Patienten, die vor oder nach der ASCT mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Primärer Endpunkt der Studie war das ORR, welches von sowohl von den jeweiligen Prüfarzten als auch von einem IRRC anhand der 2007 International Working Group (IWG)-Kriterien beurteilt wurde. Die Patienten der drei Kohorten waren zusammengefasst im Median 34 Jahre alt. Die Bewertungen differierten, so betrug für Kohorte B das per ICCR ermittelte ORR = 66,3 %, das Ergebnis der Beurteilung durch die Prüfarzte betrug 72,5 %. Die Übereinstimmung betrug 76,3 %. Das CR nach Einschätzung des ICCR betrug 8,8 %, gemäß der Prüfarzte 27,5 %. Aufgrund der im Median zu kurzen Nachbeobachtungsphase von 8,9 Monaten sowie drei Todesfällen in Kohorte B konnte das mediane OS nicht bestimmt werden. Sechs Monate nach Behandlungsbeginn betrug das OS 98,7 %. Auch das PFS wurde statistisch nicht vollständig erfasst (PFS = 9,99 Monate KI [8,41; NA]). Der pU legte daher einen aktualisierten Datenschnitt vor, der die Ergebnisse einer mindestens zwölfmonatigen *follow-up*-Phase berücksichtigte (Younes et al., 2016). Zudem wurde eine Auswertung der zusammengeführten Daten aus CA209-205 und einer relevanten Teilpopulation (n = 15) der Studie CA209039 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT01592370) (Ansell et al., 2015) durchgeführt. Die OS-Rate nach zwölf

Monaten betrug in Kohorte B 94,9 % KI [89,9; 98,0], in der zusammengeführten Population 94,5 % KI [87,3; 97,7]. Für das PFS ergab sich ein Anteil von 54,6 % KI [40,9; 66,4] in Kohorte B, von 57,1 % KI [44,7; 67,7]. Das ORR betrug im Mittel 67,5 % KI [64,1; 77,6] in Kohorte B und 66,3 % KI [55,9; 75,7]. Die Datenanalyse der Kohorte C ergab ebenfalls Differenzen zwischen der Beurteilung durch das IRRC und der der jeweiligen Prüfarzte. So betrug das durch das IRRC bestimmte ORR 73,0 % KI [63,2; 81,4] im Vergleich zu 66,0 % KI [55,8; 75,2]. Das PFS nach sechs Behandlungsmonaten betrug 76,6 % KI [66,3; 84,2] (IRRC) bzw. 79,4 % KI [69,2; 86,6], das OS nach sechs Monaten wurde mit 93,9 % KI [89,9; 97,2] bestimmt. Für Kohorte A wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt. Der Ausschuss maß insbesondere dem Umfang der ORR besondere Bedeutung bei, die bei anderen Therapieoptionen sonst zwischen 30 bis 40 % lägen. Weiterhin wurde bemerkt, dass unklar sei, ob die Fortführung der Therapie über das PFS hinaus, wie im Studienprotokoll beschrieben, sinnvoll sei. Zudem forderte der CHMP weiterführende Daten zu Kohorte C vorzulegen, um zu analysieren, wie sich eine Beendigung der Behandlung mit Nivolumab bei Patienten auswirkt, die über ein Jahr eine CR beibehielten. Weiterhin entschied das Gremium gegen die im Zulassungsantrag formulierte Zielpopulation von ASCT-naiven-Patienten, die in den vorgelegten Studien kaum adressiert war (CHMP, 2016d). Ferner wurde in Studie CA209205 auch die HRQoL mittels der Fragebögen EQ 5D VAS und EORTC-QLQ-C30 erhoben. In der Gesamtschau deutet sich eine Verbesserung der erfassten Kategorien an (Younes et al., 2016). Mit dem offenen Studiendesign könnte jedoch eine Verzerrung der tatsächlichen Effekte assoziiert sein.

Die Beurteilung des Sicherheitsprofils beruht auf den zusammengefassten Daten der Kohorten A, B, C und den Ergebnissen aus CA209039. Ferner wurden Daten aus dem späteren Datenschnitt von Kohorte C gegenübergestellt. In der Gesamtschau ergab sich ein im Vergleich zu anderen Indikationsgebieten vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Der Ausschuss identifizierte ein im Vergleich zur Literatur erhöhtes Risiko für akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktionen (GvHD, *Graft-versus-Host-Disease*). Die amerikanische Zulassungsbehörde teilte die Einschätzung und veröffentlichte entsprechende Warnhinweise (Kasamon et al., 2017). Vor dem Hintergrund der vermehrten GvHD konstatierte der CHMP die limitierte Evidenz für Patienten, für die im Anschluss einer Nivolumab-Therapie eine ASCT angezeigt ist. Für diese Teilpopulation empfahl der Ausschuss die Durchführung einer Register-Studie (CHMP, 2016d).

mUC

Kernevidenz für die Bewertung der Wirksamkeit zur Behandlung des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms legte der pU die offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie CA209275 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate275, NCT

02387996). Bei den behandelten Patienten (n = 270) lag metastasierter oder nicht resektabler Blasenkrebs vor, der auf mindestens eine Platin-basierte Chemotherapie nicht angesprochen hatte oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Therapie und/oder Resektion rezidiv waren. Die Teilnehmer erhielten jeweils am ersten Tag eines zweiwöchigen Behandlungszyklus eine 60-minütige Infusion mit 3 mg/kg KG Nivolumab. Primärer Endpunkt der Studie war die von einem verblindeten unabhängigen Komitee (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*) bewertete ORR, die im Median 19,6 % KI [15,0; 24,9] betrug. Weiter wurde eine Auswertung für vier im PD-L1-Status differierende Kohorten (PD-L1 < 1 %; > 1 %; < 5 %; > 5 %) durchgeführt. Im Vergleich profitierten eher die Patienten mit PD-L1 > 1 % (ORR: 23,8 % KI [16,5; 32,3]) und > 5 % (ORR: 28,4 % KI [18,9; 39,5]) als Teilnehmer mit PD-L1 < 1 % (ORR: 16,1 % KI [10,5; 23,1]) und < 5 % (ORR: 15,8 % KI [10,8; 21,8]). Diese Tendenz findet sich auch in den Ergebnissen zur BOR wieder (CR < 1 %: 0,7 %; CR > 1 %: 3,7 %; CR < 5 %: 1,1 %; CR > 5 %: 4,9 % und PR < 1 %: 15,4 %; PR > 1 %: 19,7 %; PR < 5 %: 14,7 %; PR > 5 %: 23,5 %) (Sharma et al., 2017; CHMP, 2017a). Die jeweiligen Prüfarzte kommen diesbezüglich zu konsistenten Ergebnissen, obgleich insgesamt die positiven Effekte stärker ausgeprägt sind. Das per BIRC ermittelte PFS betrug im Median 2,00 Monate, wobei eine erhöhte PD-L1-Expression auch hier mit einem größeren PFS assoziiert war. Zunächst hatte der pU Daten vorgelegt, die über eine Nachbeobachtungsphase von mindestens sechs Monaten erhoben wurden. Im laufenden Verfahren reichte der pU einen weiteren Datenschnitt nach, der eine *follow-up*-Phase von mindestens 8,3 Monaten umfasste. Die neu kalkulierte ORR (BIRC) betrug 20,0 % [15,4; 25,3]. Bei 63 % (n = 34) der identifizierten *Responder* blieb der Status zum Zeitpunkt des Datenschnitts konstant. Die Übrigen entwickelten im Mittel nach frühestens 7,52 Monaten eine Krankheitsprogression. Das geschätzte mediane OS betrug 8,57 Monate [6,05; 11,27]. Weiterhin legte der pU die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase I/II-Studie CA209-032 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate037, NCT01928394) vor. Dabei handelt es sich um eine Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie von Nivolumab und Ipilimumab bei Patienten mit sechs verschiedenen Tumorentitäten einschließlich UC. Die Analyse der relevanten Teilpopulation (n = 78) bestätigte die beobachteten Effekte aus CA209275, das per Prüfarzt bestimmte ORR betrug 24 %, das mediane PFS 2,78 Monate und das OS 9,72 Monate (Antonia et al., 2016; CHMP, 2017a).

Patienten mit ECOG ≥ 2 waren von der Studie ausgeschlossen, sodass für diese Teilpopulation keine Daten zur Indikation vorliegen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass der Anteil dieser Gruppe an der Gesamtpopulation auf 40 bis 50 % geschätzt wird. Ferner ist die Evidenz für weibliche Patienten limitiert, die nur zu 21,9 % im untersuchten Kollektiv repräsentiert sind. Auch der Anteil von Teilnehmern mit nicht resektablen Tumoren war gering (3,3 %). Die in

Studie CA209275 beobachteten Effektmodifikationen der verschiedenen PD-L1-Kategorien wurden im Rahmen einer Änderung der Fachinformation berücksichtigt und ein Einfluss einer PD-L1 Expression < 5 % auf das *Outcome* wurden hinzugefügt (CHMP, 2017a).

Vor dem Hintergrund des heterogenen Studienkollektivs bewertete der CHMP den Aspekt der Evidenz als nachteilig, der sich auf einarmige Studien beschränkte. Ein Vergleich mit etablierten Therapien nach Platin-basierter Behandlung (Vinflunin, Taxane, Gemcitabin, Pemetrexed) war somit nur im Rahmen der Literaturrecherche möglich. Die im Bewertungsverfahren identifizierten ORR betrugen zwischen 10 bis 15 %, die OS 7 bis 9 Monate, unter Behandlung mit Gemcitabin variierte das ORR zwischen 11 und 29 %, das mediane OS zwischen 5 bis 13 Monaten (Akaza et al., 2007; Albers et al., 2002; Gebbia et al., 1999; Lorusso et al., 1998). Kombinationstherapien mit Taxanen, die aufgrund des erhöhten Risikos von Toxizitäten weniger häufig verwendet werden, erzielten ORR von 30 bis 70 % mit einem OS von 11 bis 13 Monaten (Oing et al., 2016). In der Gesamtschau stufte der CHMP die Behandlung mit Nivolumab bezüglich der o.g. Endpunkte mit anderen Chemotherapien vergleichbar ein. Die Dauer des Therapieansprechens war im Vergleich unter Nivolumab höher (CHMP, 2017a).

Die Beurteilung des Sicherheitsprofils erfolgt im Zulassungsverfahren anhand der zusammengeführten Daten der beiden Phase-II-Studien CA209275 (n = 270) und der relevanten Kohorte aus CA209032 (n = 78). UAE wurden unabhängig ihrer Ursache bei 99,1 % der Patienten während der Therapie mit Nivolumab beobachtet. Zu den häufigsten zählten Fatigue (37,1 %), Erbrechen (23,9 %), Anämie (20,1 %), verminderter Appetit (20,1 %) und Husten (17,8 %). Zu den häufigsten Wirkungen Grad 3 bis 4 (51,7 %) gehörten Anämie (6,9 %), Harnwegsinfektionen (5,7 %), Progression der malignen Neoplasien (4,3 %), Atemnot (3,7 %), Asthenie (3,2 %) und Hyponatriämie (3,2 %). Die Häufigkeit der ADR betrug 68,7 %, wovon 19,0 % dem Grad 3 bis 4 zuzuordnen waren. Fatigue (21,0 %), Juckreiz (13,8 %), Diarrhö (8,9 %), Erbrechen (8,3 %) und verminderter Appetit (7,8 %) gehörten dabei zu den häufigsten UAE. Im Vergleich zu den Anwendungsgebieten Melanom, NSCLC und RCC ist das Risiko für UAE Grad 3 bis 4 und die Mortalität in der analysierten Population erhöht. Die insgesamt sechs Todesfälle (vier in CA209275, zwei in CA209032) traten als Folge von Toxizitäten auf. Das dem Wirkstoff zugeschriebene Risiko für SAE betrug 9,5 %, für SAE Grad 3 bis 4 6,6 %. Dokumentiert wurden zwei Fälle von Pneumonitis und Diarrhö, drei Patienten entwickelten eine Fatigue und je zwei Teilnehmer Colitis, Erbrechen oder ein Pemphigoid. In der Gesamtschau sah der CHMP die Effekte konsistent zu anderen Indikationsgebieten und identifizierte keine neuen Risiken (CHMP, 2017a).

SCCHN

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Nivolumab zur Behandlung des SSCHN wurde die multizentrische, offene, 2:1-randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie CA209141 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate141, NCT02105636) herangezogen. Eingeschlossen waren Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem SCCHN Stufe III/IV in der Mundhöhle, Rachen oder dem Kehlkopf nach vorheriger Resektion- oder radiologischer Therapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, und ECOG 0 bis 1. Patienten, deren Tumor vom Nasenrachenraum oder den Nasennebenhöhlen ausging, wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden nur Patienten inkludiert, die innerhalb von sechs Monaten nach einer durchgeführten Platin-basierten Therapie ein Rezidiv entwickelt hatten. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen randomisiert, dabei erhielten die Patienten eine Dosierung von 3 mg/kg KG Nivolumab (n = 240), das jeweils am ersten Tag eines zweiwöchigen Zyklus über 60 Minuten infundiert wurde oder eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (n = 121). Das Studienprotokoll sah eine Behandlung mit initial 400 mg/m², anschließend wöchentlich 250 mg/m² Cetuximab, 40 mg/m² Methotrexat oder 30 mg/m² Docetaxel vor. Ferner wurde das Kollektiv nach Erhalt oder Nichterhalt einer Vortherapie mit Cetuximab stratifiziert. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, im Nivolumab-Arm fakultativ auch darüber hinaus, fortgesetzt. Statistisch wurde ein hierarchisches Testmodell zugrunde gelegt, wonach ein signifikantes Ergebnis bezüglich des primären Endpunkts, dem OS, vorliegen musste, um einen Vergleich beider Patientenkollektive bezüglich der weiteren Endpunkte wie PFS und folgend dem ORR durchführen zu können. Im Ergebnis war das mediane OS in der Nivolumab-Gruppe ca. zwei Monate länger (7,49 vs. 5,06 Monate HR: 0,71 KI_{97,73%} [0,55; 0,90]. Aus der differenzierten Auswertung geht jedoch kein gesicherter Vorteil gegenüber Docetaxel hervor HR: 0,87 KI [0,58; 1,23]. Insbesondere während der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn verstarben im Docetaxel-Arm die wenigsten Patienten (18,5 % vs. 28,3 % unter Nivolumab). Dieser Effekt wurde bereits in den Zulassungsstudien zu den Indikationen Melanom und NSCLC beobachtet. Die Auswertung des PFS ergab keinen statistisch gesicherten Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab HR: 0,89 KI [0,69; 1,11] p = 0,2597 (2,04 vs. 2,33 Monate). Die Patienten der beiden Gruppen sprachen im Median etwa nach der gleichen Zeit (TTR_{Niv}: 2 Monate vs. TTR_{Vgi}: 2,1 Monate), jedoch in unterschiedlichem Umfang auf die Behandlungen an. Die ORR unter Nivolumab betrug im Median 13,3 % (32/240) [9,3; 18,3], während unter Therapie nach Maßgabe des Arztes 5,8 % (7/121 [2,4; 11,6]) erreicht wurden. Bei 50 % der *Responder* aus dem Nivolumab-Arm und 57,1 % aus der Vergleichsgruppe blieb der klinische Zustand zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts konstant. Im Median betrug die Zeit zwischen Ansprechen und erneuter Progression mindestens 2,9 Monate unter Therapie nach Maßgabe des Arztes und 5,6 Monate in der Nivolumab-Gruppe (Ferris et al., 2016; CHMP,

2017d). Aus der weiterführenden Analyse ergeben sich hinsichtlich des OS für einige Subgruppen statistische Unsicherheiten bezüglich des Vorteils von Nivolumab gegenüber der Vergleichstherapie. So profitierten beispielsweise Patienten ab 65 Jahren (113/361) nicht gesichert von der Behandlung mit Nivolumab HR: 0,79 KI [0,52; 1,19]. Auch für weitere Teilpopulationen wie Patienten weißer Ethnie (300/361) HR: 0,78 KI [0,60; 1,02], Teilnehmern aus dem europäischen Raum (171/361) HR: 0,95 KI [0,68; 1,34], Patienten mit ECOG PS 0 (72/361) HR: 0,62 KI [0,33; 1,16], sowie Patienten, die eine Vortherapie mit Cetuximab erhalten hatten (221/361) HR: 0,84 KI [0,62; 1,15], verbleiben statistische Unsicherheiten. Insbesondere für Patientengruppen, die im untersuchten Kollektiv nur in geringem Umfang repräsentiert sind, liegen zeigt die Analyse eine breite Streuung. Dazu gehören beispielsweise Frauen (61/361) HR: 0,89 KI [0,49; 1,16], Patienten mit Tumoren der Stufe III (34/361) HR: 0,68 KI [0,29; 1,56] oder Patienten mit metastasiertem SSCHN, die bereits mindestens drei Chemotherapien erhalten haben (20/361) HR: 1,14 KI [0,42; 3,05]. Patienten ab 75 Jahren (18/361) wurden in der Datenanalyse aufgrund des geringen Anteils am Gesamtkollektiv nicht berücksichtigt. Wie bereits bei den zulassungsrelevanten Studien zu den Anwendungsgebieten RCC und NSQ-NSCLC ergaben sich hinsichtlich des PFS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Resultate zum Endpunkt ORR sind vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR: n = 6) nur bedingt aussagekräftig. Ferner wurde eine Auswertung im Kontext zum PD-L1-Status vorgenommen. Hinsichtlich des OS profitierten Patienten mit PD-L1-Expression von mindestens 1, 5 oder 10 % deutlich von einer Therapie mit Nivolumab. Für Teilnehmer mit PD-L1 < 1 oder 5 sind die Ergebnisse mit statistischen Unsicherheiten assoziiert (HR: 0,83 KI [0,54; 1,29]; HR: 0,78 KI [0,54; 1,11]). Der CHMP betrachtete diese Ergebnisse eher reserviert und verwies in diesem Zusammenhang auf die PASS, die diesen Aspekt weiterführend berücksichtigen. Weiterhin wird vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns insbesondere für die per Prüfarzt erhobenen Endpunkte PFS und ORR von einem nicht unerheblichen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Auch die Beurteilung des Sicherheitsprofils basiert auf den Ergebnissen der Studie CA209141. Die Patienten der verschiedenen Behandlungsgruppen wurden im Median über einen ähnlichen Zeitraum hinweg behandelt, sind jedoch mit erheblichen Spannweiten verbunden. Dieser betrug für Nivolumab 5,0 Monate [1; 51], mit Cetuximab (n = 13) 8,0 Monate KI [3; 32], MTX (n = 46) 7,5 Monate KI [1; 18] und mit Docetaxel (n = 52) 9,0 Monate KI [1; 3]. Im Vergleich zu andere Anwendungsgebieten waren die Patienten damit über einen geringeren Zeitraum und in geringerer Anzahl untersucht worden (SSCHN: n = 236, 5,0 Monate vs. RCC: n = 406, 12,0 Monate vs. Melanom: n = 787, 12,0 Monate vs. NSCLC: n = 535, 6,0 Monate) (CHMP, 2017d). Bezüglich der Wirkstoffexposition ergeben sich unter-

schiedliche Profile, da das Studienprotokoll für die Vergleichsgruppen eine Dosis(de)eskalation erlaubte. In der Folge erhielten mindestens 90 % der Patienten Nivolumab in der vorgesehenen Dosierung, hingegen 67,3 % Docetaxel, 50 % MTX und 84,6 % Cetuximab. Im Kontext zu den Ergebnissen anderer zulassungsrelevanter Studien identifizierte der CHMP (2017d) keine weiteren besonderen Risiken. In der Gegenüberstellung traten UAE Grad 3 bis 4 häufiger unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes auf (47,9 % vs. 62,2 %). Darunter wurden im Nivolumab-Arm am häufigsten Anämie (6,4 %), Atemnot (5,5 %), Hyponatriämie (4,7 %), Pneumonie (4,7 %) und Progression maligner Neoplasien (4,7 %) beobachtet. Überdies war das Risiko für ADR innerhalb der Nivolumab-Gruppe geringer (61,9 % vs. 79,3 %). Zu den häufigsten wirkstoffbedingten AE gehörten in diesem Zusammenhang Übelkeit (9,3 %), Diarrhö (8,5 %), Ausschlag (8,1 %), Juckreiz (8,1 %), verminderter Appetit (8,1 %) und Anämie. Innerhalb des Nivolumab-Arms traten drei Todesfälle infolge von Pneumonitis oder Hyperkalziämie auf. In der Vergleichsgruppe starb ein Teilnehmer an einer Pneumonie. SAE traten bei 7,2 % der Patienten im Nivolumab-Arm und bei 15,3 % der Patienten unter Vergleichstherapie auf. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu OS und PFS postulierte der Ausschuss für die Wirksamkeit von Nivolumab ein „im schlechtesten Fall“ ähnliches Ausmaß wie für Docetaxel, jedoch mit einem günstigeren Sicherheitsprofil (CHMP, 2017d).

Der harmonisierte Vergleich zwischen neuen Immuntherapeutika und klassischen Therapien stellt grundsätzlich eine Herausforderung dar. Die im Vergleich zu klassischen Therapien unterschiedliche Wirkweise bedingt abweichende klinische Befunde. So kann durch die forcierte T-Zell-Aktivierung initial eine Zunahme der Tumorgroße resultieren, die gemäß der etablierten RECIST-Kriterien eine Tumoregression anzeigt. In der Folge wurden neue Kriterien evaluiert, um das Ansprechen adäquat zu beurteilen die *immune-related Response evaluation Criteria in solid tumours* (irRC) definiert (Hodi et al., 2016). Die wirkmechanistisch bedingte Diskrepanz zwischen den neuen Immuntherapeutika und den klassischen Chemotherapien bleibt dennoch unberührt. Insbesondere für Patienten mit schlechter Prognose ist der Aspekt der „Erstverschlimmerung“ relevant. Auch im weiteren Krankheitsverlauf zeigen sich hinsichtlich der klinischen Effekte Unterschiede zu konventionellen Behandlungsmethoden. So ist der Anteil an Patienten mit vollständiger Remission geringer. Ein partielles Ansprechen wird jedoch häufiger beobachtet und die Überlebenszeit ist verlängert (Lipson et al., 2013; Topalian et al., 2014).

Nach Analyse der in den aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR, *Periodic safety update report*) vorgelegten Daten identifizierte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) weitere Risiken: Die Auswertung von Spontanmeldungen, Einzel-

fallberichten sowie klinischen Studien ergaben 28 Fälle schwerwiegender Enzephalitis, wovon 24 Fälle dem Arzneistoff zugeschrieben wurden (19 Fälle unter Nivolumab-Monotherapie, 9 Fälle unter Kombinationstherapie), (CHMP, 2017b). Im März 2017 reagierte der Ausschuss auf Berichte aus Phase-IV-Studien zur Transplantatabstoßung unter Nivolumab-Monotherapie und Kombinationstherapie mit Ipilimumab und empfahl eine Aufnahme der Information in die Produktinformation sowie eine Integration dieses Aspektes in den RMP (PRAC, 2017). Weiterhin beriet der PRAC über die Einstufung von sieben Fällen des Vogt-Koyanagi-Harada-Syndroms, das bei Patienten unter Behandlung mit Nivolumab allein (n = 2) oder unter vorrausgehender, begleitender oder anschließender Therapie mit Ipilimumab oder Vemurafenib (n = 5) aufgetreten waren. Die Arbeitsgruppe schloss einen möglichen Zusammenhang nicht aus und empfahl daher eine Aktualisierung der Produktinformation (CHMP, 2017c). Ferner wurde nach Analyse der vorgelegten Daten im Januar 2018 das Auftreten des Tumor-Lyse-Syndroms thematisiert. Bereits in den klinischen Studien waren fünf Fälle gemeldet worden, nach Markteintritt wurden weitere 13 Fälle registriert. Bei allen Meldungen handelte es sich um SAE (CHMP, 2018).

Leitlinienempfehlungen

Melanom

In der im Juli 2018 veröffentlichten dritten Version der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms wird eine Immuno-Chemotherapie insbesondere für Patienten mit AJCC Stadium IV in Betracht gezogen, wenn die Resektion der Fernmetastasen nicht möglich ist (AWMF, 2018). Eine evidenzbasierte Empfehlung (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b) geben die Autoren für die Therapie mit PD1-Antikörper ggf. in Kombination mit einem CTLA-4 Antikörper für Patienten im Stadium IV mit BRAF-V600-Mutation alternativ zu einer Kombinationstherapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor. Modifiziert wurde die Empfehlung bei Patienten mit nicht-resezierbaren Metastasen (Stadium IV). Statt der Monotherapie mit Ipilimumab wird nun der Einsatz von PD1-Antikörpern ggf. auch in Kombination mit Ipilimumab empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b) (AWMF, 2018).

NSCLC

Im Februar 2018 wurde die neue S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge veröffentlicht, die vom Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) erarbeitet wurde. Für die prognostische Abschätzung und für die Therapieplanung erfolgt eine Stadieneinteilung der Tumore nach TNM-

Klassifikation. Abgeleitet aus den Kategorien Tumor (T), Lymphknoten (N) und Metastasen (M) ergeben sich die Stadien 0 bis IV B, wobei für Patienten mit Stadium IV die ungünstigste Prognose vorliegt. Für Patienten mit Stadium IV die ungünstigste Prognose vorliegt. Für Patienten mit **Plattenepithelkarzinom**, deren Tumor eine PD-L1-Expression von TPS $\geq 50\%$ aufweist, wird die Behandlung mit Pembrolizumab (Empfehlungsgrad A) empfohlen. Bei TPS $< 50\%$ ist eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie angezeigt. Bei Fortschreiten der Erkrankung befürworten die Autoren die Behandlung mit PD-1-Antikörpern für Patienten mit ECOG 0 bis 1 (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b). Auch für Patienten mit ECOG 2 wurde dieses Vorgehen, jedoch als konsensbasierte Empfehlung (Konsensstärke 81 %), aufgenommen. Eher empfohlen ist die Monotherapie mit Docetaxel. Für die Therapieentscheidung ist bei Patienten mit **Nicht-Plattenepithelkarzinom** zunächst die Testung des Mutationsstatus notwendig. Wenn keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) vorliegen und in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von TPS $\geq 50\%$ der Tumorzellen nachgewiesen ist, wird die Behandlung mit Pembrolizumab empfohlen (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 1b). Für Patienten mit TPS $< 50\%$ und ECOG 0 bis 1 kommt eine Therapie mit PD-1-Antikörpern in der Zweitlinie in Betracht (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b).

UC

Die S3-Leitlinie über die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms wurde zuletzt im November 2016 aktualisiert. Die Behandlung mit PD-1-Antikörpern ist metastasierten Tumoren vorbehalten, wenn keine Resektion möglich ist. Die Autoren verweisen auf laufende Studien, um Aufschluss darüber zu erhalten, inwieweit eine PD-1-gerichtete Immuntherapie in der Zweitlinie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber den konventionellen Chemotherapeutika einzuordnen ist (AWMF, 2016). Die 2018 aktualisierten Empfehlungen der *European Association of Urology* (EAU) empfehlen Pembrolizumab oder auch Atezolizumab als Erstlinientherapie für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Behandlung mit Cisplatin nicht infrage kommt. Auch bei Versagen der Platin-basierten Chemotherapie ist eine Behandlung mit den genannten Checkpoint-Inhibitoren oder auch Nivolumab angezeigt (EAU, 2018).

cHL

Die aktualisierte S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom ist nach Juni 2018 verfügbar. Die Autoren empfehlen die Therapie mit Anti-PD1-Antikörpern für Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Salvage-Therapie und Brentuximab Vedotin (Empfehlungsgrad B). Auch Patienten mit Rezidiv nach einer Brentuximab Vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden (Empfehlungsgrad B). Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und ASZT und Brentuximab Vedotin soll-

ten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden (Empfehlungsgrad B) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018c).

RCC

Die S3-Leitlinie über die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms mit Stand April 2017 empfiehlt die Behandlung mit Nivolumab in der Zweitlinie nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie oder mit dem Wirkstoff Cabozantinib (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1 b). Nach Versagen von Nivolumab oder Cabozantinib kann auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 4).

Die Autoren thematisieren in der S3-Leitlinie auch die Problematik der immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten sollen engmaschig, bis zu zwölf Monate nach Therapieende auf Anzeichen von irAE kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden (Evidenzlevel 4). Auch der Aspekt atypischen Ansprechens wird berücksichtigt: Konsentiert wurde die Empfehlung, dass bei Patienten mit geringen Symptomen, ECOG 0 bis 1 und guter Verträglichkeit, eine Progression unter Nivolumab mittels Verlaufskontrolle bestätigt werden sollte.

SCCHN

Gemäß Zulassung bilden klinisch erwachsene Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem SCCHN mit Progression während oder nach Platin die Zielpopulation von Nivolumab im Anwendungsgebiet. Die nationale S3-Leitlinie Stand 2012 bezieht sich ausschließlich auf die Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, schließt also die übrigen Kopf-Hals-Tumore wie Larynx- und Pharynxkarzinome aus. Auch der G-BA identifizierte im dazugehörigen Nutzenbewertungsverfahren keine eindeutigen Empfehlungen für diese Patientengruppe und postulierte einen besonderen medizinischen Bedarf (G-BA, 2017).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die erste Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nivolumab wurde für die im Juni 2015 genehmigte Zulassung zur **Monotherapie** für die Behandlung des **lokal fortgeschrittenen, metastasierten, nicht-resezierbaren Melanoms** vorgenommen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im Januar 2016 seinen Beschluss und identifiziert dabei drei Patientengruppen (G-BA, 2016a). Zum einen wurde die Teilpopulation der therapienaiven, nach BRAFV600-Status differenziert, zum anderen die Gruppe der vorbehandelten Patienten berücksichtigt. Für **nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** definierte der G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit Vemurafenib. Der pU legte in

diesem Zusammenhang einen indirekten Vergleich von Nivolumab mit Vemurafenib über den Brückenkomparator Dacarbazin vor, der nach Ansicht des G-BA jedoch nicht geeignet war. Die eingereichten Studien waren nicht ähnlich genug. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und daraus resultierenden Therapieabbrüchen in den Dacarbazin-Gruppen unterschieden sich in beiden Studien deutlich. Somit war aufgrund ungeeigneter Daten **der Zusatznutzen nicht belegt**. Für **nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** wurden keine Daten zum Vergleich gegenüber zVT mit Ipilimumab vorgelegt. Im direkten Vergleich mit Dacarbazin, ebenfalls zVT, zeigten sich eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen. Dies führte zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei den vorgelegten Studiendaten für die Teilpopulation der **vorbehandelten Patienten** wurde als zVT die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes vorgegeben. In der vorgelegten Studie wurden die Patienten der Vergleichsgruppe teilweise mit einer für die Indikation nicht zugelassenen Therapie behandelt, wodurch die Daten nicht verwertbar waren. Die Ergebnisse zusätzlich eingereicherter Studien mit nicht vorbehandelten Patienten übertrug der pU auf vorbehandelte Patienten, was der G-BA jedoch nicht anerkennen konnte. **Der Zusatznutzen ist nicht belegt**. Der G-BA befristete seinen Beschluss für die Teilpopulation der **nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** im Hinblick auf aktuelle Entwicklungen im Versorgungsbereich auf ein Jahr. So rechnete das Gremium perspektivisch für die Therapie mit Dacarbazin eher mit einem Bedeutungsverlust (G-BA, 2016b). Letztlich verlor auch der Wirkstoff Ipilimumab im Indikationsgebiet an Bedeutung und der G-BA definierte in diesem Kontext eine neue zVT, die die Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab umfasste. In der Folge hob der G-BA die Befristung des Beschlusses vom Januar 2016 auf (G-BA, 2016k).

Im Dezember 2016 veröffentlichte der G-BA den Beschluss zur Nutzenbewertung von **Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms** (G-BA, 2016i). Analog zu dem Bewertungsverfahren zur Monotherapie des malignen Melanoms definierte der G-BA drei Patientengruppen unter Berücksichtigung von Mutationsstatus und Vortherapien. Für **Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** wurde eine zVT mit Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib definiert. Der pU legte keine geeignete Studie vor, die eine Bewertung gegenüber der zVT ermöglichte, sodass **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vorlag. Die zVT für die Zielpopulation der **nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** wurde im Zuge aktueller Entwicklungen in der Versorgung neu definiert und umfasste statt der Behandlung mit Ipilimumab nun die Therapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab. Die vom pU vorgelegten Studien adressierten jedoch die nun obsolete zVT mit

Ipilimumab. Die Ergebnisse aus der zulassungsrelevanten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CA209-067 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT01844505, CheckMate067) bezogen sich auf einen Vergleich einer Monotherapie mit Ipilimumab vs. die Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab. Auch die ferner vom pU vorgelegte Phase-II-Studie CA209069 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate069, NCT) adressierte nicht die vorgegebene zVT, sodass ausgehend von den vorliegenden Daten keine abschließende Bewertung möglich war. Der **Zusatznutzen** galt daher als **nicht belegt**. Der G-BA befristete seinen Beschluss für diese Patientengruppe, um dem pU die Möglichkeit einzuräumen, für die angepasste zVT entsprechende Ergebnisse vorzulegen. So schloss die vorgelegte Studie CA209-067 auch Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie ein. Für die Gruppe der **vorbehandelte Patienten** legte der pU keine für die Bewertung geeignete Studie vor, sodass **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie einer Studie vorliegt (G-BA, 2016j). Im Dezember 2017 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung der Kombinationstherapie für die **nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** nach Ablauf der Frist. Der pU legte im zweiten Bewertungsverfahren neben den Auswertungen zur Gesamtpopulation auch die Auswertungen der entsprechenden Teilpopulationen mit BRAF-V600-Wildtyp-Tumor der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, dreiarmligen Parallelgruppenstudie CA209-067 (NCT01844505, CheckMate 067) mit Stand zum präspezifizierten Datenschnitt nach 28 Monaten sowie aktuellem Datenschnitt zum Gesamtüberleben nach 36 Monaten vor. Für die beiden co-primären Endpunkte OS und PFS konnte weder für den 28-Monatsdatenschnitt noch für den 36-Monatsdatenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie aus Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab gezeigt werden ($HR_{28\text{Monate}}: 0,94$ KI [0,71; 1,24]; $p = 0,640$; $HR_{36\text{Monate}}: 0,90$ KI [0,69; 1,18]; $p = 0,442$). Im Rahmen der Gesamtbewertung stellte der G-BA anhand der vorgelegten Daten aufgrund der ausschließlich negativen Effekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das Nebenwirkungsprofil sowie aufgrund des Fehlens von Subgruppenanalysen zum PD-L1-Expressionsstatus **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** der Kombinationstherapie fest. Darüber hinaus befristete der G-BA den Beschluss bis zum 15.06.2018 und fordert, die entsprechenden Subgruppenanalysen für Gesamt- und Teilpopulationen mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor nachzuliefern (G-BA, 2017e).

Der G-BA veröffentlichte im Februar 2016 seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab für die Behandlung **lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie (SQ-NSCLC)** nach vorangegangener Chemotherapie (G-BA, 2016c). Als zweckmäßige

Vergleichstherapie wurde die Behandlung mit Docetaxel festgelegt. Für Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommen, wurde das Behandlungskonzept *Best-Supportive-Care* als zVT festgelegt. Für die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, legte der pU die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209017 vor (CheckMate 017, NCT01642004, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb). Für die Behandlung mit Nivolumab zeigte sich im direkten Vergleich mit Docetaxel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (9,2 Monate vs. 6,0 Monate). Des Weiteren traten unter Nivolumab schwere Nebenwirkungen seltener und zu einem späteren Zeitpunkt auf. Außerdem war die Zahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse vermindert. Die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit führten zu einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. **Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist** sind durch einen schlechteren Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS von 2 oder höher) charakterisiert. Die vorgelegte Studie adressierte diese Patientengruppe nicht, sodass keine Daten für diese Teilpopulation vorliegen, deren Anteil etwa 15 % vom Zielkollektiv entspricht. Folglich lag für diese Patienten **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor (G-BA, 2016d).

Im Oktober desselben Jahres veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes, dem **fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-epithelialer Histologie (nSQ-NSCLC) bei Erwachsenen nach vorheriger Chemotherapie** (G-BA, 2016e). Die definierte zVT umfasste die Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib und Crizotinib. Für Patienten, für die diese Therapeutika nicht angezeigt sind, wurde eine Therapie nach dem Prinzip BSC definiert. Die vom pU vorgelegte Studie beschränkte sich auf den Vergleich zwischen der Behandlung mit Nivolumab oder Docetaxel. Für einen **Vergleich gegenüber BSC** wurden keine Daten vorgelegt, sodass für diese Patientengruppe **kein Zusatznutzen** belegt wurde. Die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209057 (CheckMate 057, NCT01673867, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) zeigten eine moderate Verlängerung der medianen Überlebensdauer sowie eine signifikante Reduktion schwerwiegender und schwerer Nebenwirkungen. Darüber hinaus ergaben sich Anhaltspunkte für positive Effekte auf Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand. Zusätzlich konnte ein signifikanter positiver Einfluss auf das Risiko für komplikationsbedingte Therapieabbrüche festgestellt werden. Insgesamt sah der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab im gegenüber der zVT mit Docetaxel (G-BA, 2016g).

Zeitgleich beendete der G-BA das Verfahren zur Nutzenbewertung zur Behandlung des **fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie (RCC)** (G-BA, 2016f). Die zVT für Patienten, die eine antiangiogenetische Vortherapie erhalten hatten war Everolimus, für Patienten, die Vortherapie mit Temsirolimus erhalten hatte, wurde eine zVT mit Sunitinib festgelegt. Der pU bezog sich für die Bewertung der Patienten mit Everolimus-Vortherapie auf die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209025 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, Checkmate025, NCT01668784), die bereits im Zulassungsverfahren die Hauptevidenz bildet. Die Behandlung mit Nivolumab verlängerte das Gesamtüberleben signifikant um durchschnittlich 5,4 Monate, was als deutliche Verbesserung mit beträchtlichem Ausmaß bewertet wurde. Sowohl die krankheitsbezogene Symptomatik als auch der Gesundheitszustand verschlechterten sich unter der Behandlung mit Nivolumab signifikant langsamer als unter Everolimus. Insgesamt erfolgte die Beurteilung mit der Bewertung „**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**“. Für Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus wurden keine Daten im Vergleich zur zVT mit Sunitinib vorgelegt, sodass hier keine Bewertung vorgenommen werden konnte. Ein **Zusatznutzen** gilt damit als **nicht belegt** (G-BA, 2016h).

Im Juni 2017 veröffentlichte der G-BA den Beschluss zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Nivolumab in seiner neuen Indikation zur Behandlung **des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV)** (G-BA, 2017a). Der G-BA definierte als zVT eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Der pU legte die Ergebnisse einer Teilpopulation der einarmigen offenen multizentrischen Zulassungsstudie CA209-205 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate205, NCT02181738) vor. Diese umfasste 137 Patienten mit cHL, die nach einer ASCT anschließend eine BV-Therapie erhalten hatten, jedoch nicht auf die Behandlung ansprachen oder einen Rückfall erlitten. Darüber hinaus erweiterte der pU das Patientenkollektiv um weitere 15 Teilnehmer, die aus der Phase 1-Studie CA209-039 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, NCT01592370) selektiert wurden. Zum Vergleich mit der definierten zVT bezog sich der pU auf die Daten der retrospektiven Studie Cheah und Kollegen (2016). Diese schloss Patienten mit cHL ein, die aufgrund eines Rezidivs oder Refraktärität BV erhielten, trotzdem eine Krankheitsprogression entwickelten und daher mit einer individuellen Therapiestrategie behandelt wurden. Der G-BA bezweifelte die Eignung der Studie von Cheah und Kollegen (2016). So sei nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten die zVT erhalten hätten. Ferner wurde ein relevanter Teil der Patienten mit nicht für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffen behandelt. Darüber hinaus sei die Vergleichbarkeit durch die unterschiedliche Altersstruktur der Patientengruppen zwischen der Studie von

Cheah und Kollegen (2016) und den beiden Nivolumab-Studien CA209-205 und CA209-039 reduziert. In der Gesamtschau lagen somit keine validen Daten zur Bewertung vor, sodass **kein Beleg für einen Zusatznutzen** festgestellt wurde. (G-BA, 2017b).

In seinem Beschluss vom November 2017 bewertete der G-BA den Zusatznutzen der Therapie mit Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit einem **Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN)**, die **während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten** (G-BA, 2017c). Als zVT wurde die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes definiert, die eine Chemotherapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung, eine Strahlentherapie und/oder eine Operation einschließt. Der pU legte in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209141 vor (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate141, NCT02105636), der Zulassungsstudie für das Anwendungsgebiet. Die Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasste gemäß Studienprotokoll die Behandlung mit Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat. Da nur Methotrexat in Deutschland eine Zulassung zur Monotherapie im Anwendungsgebiet besitzt, zog der G-BA für die Bewertung die Ergebnisse der Methotrexat-Teilpopulation heran. Die vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab (HR: 0,62 KI [0,44; 089], $p = 0,008$). Im Vergleich zu Methotrexat wurde eine Verlängerung des Überlebens im Median um 3,1 Monate (7,5 vs. 4,4 Monate) erreicht, was eine für die vorliegende Indikation bisher nicht realisierbare Verbesserung darstellt. Für eine Bewertung der Morbidität, insbesondere der krankheitsspezifischen Symptomatik, sowie der funktionellen Beeinträchtigungen durch Kopf-Hals-Tumore, gehen aus der Studie keine aussagekräftigen Daten hervor. Zudem liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. In der Gesamtbewertung stuft der G-BA den **Zusatznutzen** aufgrund der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben als **beträchtlich** ein. Die Aussagesicherheit wurde der Kategorie **Anhaltspunkt** zugeordnet. Der G-BA begründete diese Entscheidung mit dem hohen Verzerrungspotential, das für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen vermutet wurde, sowie dem Fehlen verwertbarer Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Insbesondere in einer palliativen Therapiesituation wird diesen Aspekten ein hoher Stellenwert beigemessen. Weiterhin wurden Patienten mit schlechterem Gesundheitszustand (ECOG-Performance-Status ≥ 2) ausgeschlossen, sodass unklar war, ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patientengruppe bzw. die Versorgungsrealität zu übertragen wären. **Patienten mit Spätrezidiv** wurden in CA209141 nicht eingeschlossen, sodass für diese Patientengruppe eine separate Bewertung vorgenommen wurde. Der G-BA sah für diese Patienten **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2017d).

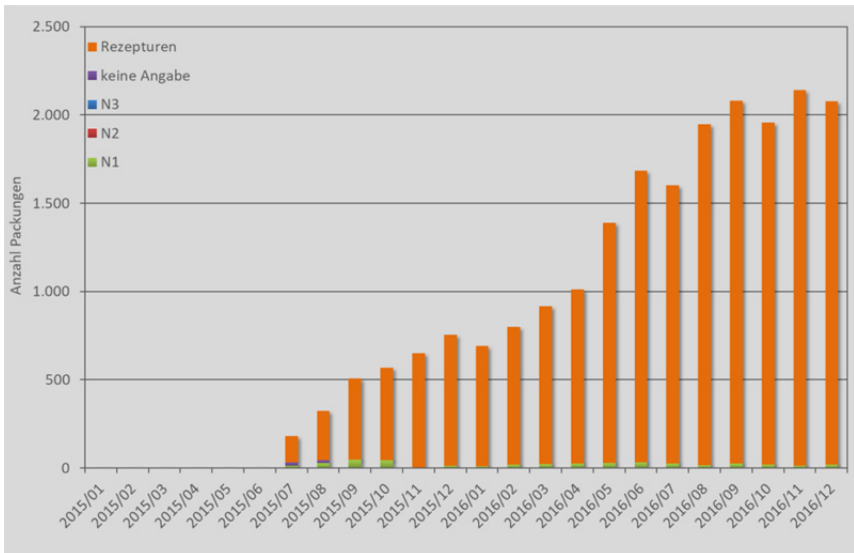
Im Dezember 2017 veröffentlichte der G-BA seinen über den Zusatznutzen von Nivolumab für die Behandlung des lokal **fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach Versagen einer Platin-haltigen Vortherapie** (G-BA, 2017f). Als zVT definierte der G-BA für Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von sechs Monaten (Frührezidiv) die Behandlung mit dem Wirkstoff Vinflunin. Für Patienten mit Spätrezidiv (nach sechs bis zwölf Monaten) legte der G-BA neben der Therapie mit Vinflunin die erneute Durchführung einer Platin-basierten Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, des Krankheitsverlaufs und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie als zVT fest. Der pU legte eine Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme aus fünf Studien vor. Die Patientenkollektive mit fachinformationskonformer Nivolumab-Therapie stammten aus den noch andauernden Untersuchungen CA209-275 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate275, NCT02387996), einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie mit 270 relevanten Patienten, und CA209-032 (Sponsor: Bristol-Meyers Squibb, CheckMate037, NCT01928394), einer ebenfalls multizentrischen, offenen, randomisierten Phase I/II-Studie, aus der 78 Teilnehmer berücksichtigt wurden. Die Daten zur zVT mit Vinflunin wurden den Studien Bellmunt und Kollegen (2009) (NCT00315237, Sponsor: Bristol-Meyers Squibb) (n = 253), Bellmunt und Kollegen (2017) (NCT01830231) (n = 35) und Vaughn und Kollegen (2009) (EudraCT2005-001463-64) (n = 151) entnommen. Der G-BA konstatierte, dass sich die vorgelegten Studien nicht für einen adjustierten Vergleich eigneten und sah daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen**. Für **Patienten mit Spätrezidiv** legte der pU keine geeigneten Daten vor, sodass der G-BA für diese Patientengruppe **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** identifizierte (G-BA, 2017g).

Weitere Versorgungsanalysen

Bei Nivolumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der gewichtsadaptiert dosiert zu 3 mg/kg KG im Abstand von zwei Wochen per Infusion verabreicht wird. Folglich geht der Anwendung die Herstellung einer Individualrezeptur voraus. Dieser Aspekt spiegelt sich auch in der Grafik wieder, so handelt es sich bei den in der Abbildung dargestellten verordneten Packungseinheiten (PE) überwiegend um Rezepturen.

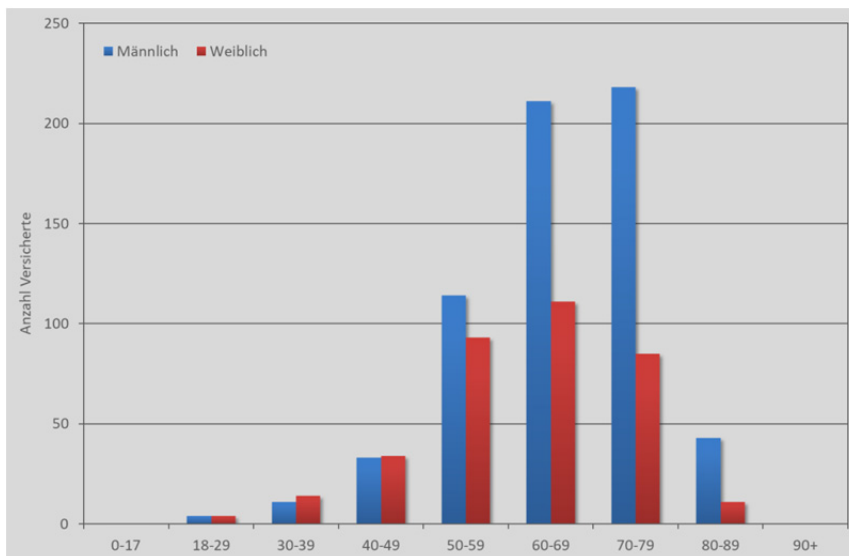
Unmittelbar Zulassungserteilung durch die EC am 19.06.2015 erfolgen die ersten Verordnungen von Nivolumab. Innerhalb von sechs Monaten nach Markteintritt steigt das monatliche Verordnungsvolumen von 4 PE auf 743 in 12/2015. Diese Tendenz pflanzt sich im dargestellten Zeitraum bis 09/2016 fort und mündet erst zum letzten Quartal 2016 in einer Plateau-Phase. Der Maximalwert wird in 11/2016 erreicht. Mit einem Volumen von 2128 PE beträgt dieser das 3,4-fache des Vorjahreswertes. Dieser Entwicklungsprozess reflektiert zum einen den Stellenwert der neuartigen Therapie im deutschen Versorgungskontext, zum anderen das aufgrund von Zulassungserweiterungen wachsende Patientenkollektiv. So genehmigte die EC bis 12/2016 mehrere Indikationserweiterungen: für SQ-NSCLC (07/2015), für NSQ-NSCLC und RCC (04/2016), Melanom (05/2016) und cHL (11/2016). Ferner wäre auch ein Einfluss der Ergebnisse der Verfahren zur (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf das Ordnungsverhalten zu erwägen. So wurden im dargestellten Zeitraum vier Bewertungsprozesse abgeschlossen. Der erste Beschluss zur Therapie des Melanoms wurde in 01/2016 veröffentlicht. Die Einschätzung des G-BA differierte zwischen den verschiedenen Subgruppen und identifizierte nur für eine der drei Patientengruppen einen Zusatznutzen gegenüber der zVT. Tatsächlich zeigen die Ordnungsdaten erstmalig seit Markteintritt einen Rückgang der verordneten Tagesdosen. Ein ähnlicher Effekt ist auch mit dem Abschluss der Bewertungsverfahren zu RCC (10/2016) und zur Kombinationstherapie mit Ipilimumab bei Melanom (12/2016) assoziiert. Im letzteren Beschluss hatte der G-BA für alle drei Subgruppen keinen Beleg für einen Zusatznutzen zuerkannt.

Abbildung 4.56: Anzahl verordneter Packungen Nivolumab je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Die bis Ende 2016 von der EC genehmigten Indikationsbiere (Melanom, (N)SQ-NSCLC, RCC, cHL) umfassten verschiedene Tumorentitäten, sodass das Profil des dargestellten Versichertenkollektivs eine Überlagerung verschiedener epidemiologischer Charakteristika reflektiert. Der Löwenanteil der 986 Versicherten kann den Altersgruppen 50 bis 59 (20,1 %), 60 bis 69 (32,7 %) und 70 bis 79 Jahren (30,7 %) zugeordnet werden. Diese Tendenz entspricht näherungsweise den altersspezifischen Prävalenzen zulassungsgemäßen Anwendungsgebiete. Weiterhin zeigt die Abbildung geschlechterspezifische Unterschiede innerhalb und zwischen den analysierten Altersgruppen. Unter den Versicherten zwischen 18 und 49 Lebensjahren ist der jeweilige Anteil von Frauen und Männern ähnlich groß. Mit zunehmendem Lebensalter ergibt sich aber eine immer deutlicher werdende Diskrepanz, sodass der Anteil der weiblichen Versicherten in der neunten Lebensdekade nur noch 20,4 % beträgt. Auch diese epidemiologische Modifikation ist für einige Indikationsgebiete bekannt. Bei der ausgewerteten Population handelt es sich jedoch nicht um eine nach spezifischen Kriterien ausgewählte Patientengruppe, sondern um eine lediglich durch relevante Verordnungen determinierte Kohorte.

Abbildung 4.57: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Nivolumab nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H (2007). Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Japanese journal of clinical oncology* 37(3): 201-206.

Albers P, Siener R, Härtlein M, Fallah, M, Haeutle D, Perabo F G (2002). Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 25(1): 47-52.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2016). Kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Komplikationen bei onkologischen Therapien. *Arzneimittelbrief* 2016(50).

Ansell S M, Lesokhin A M, Borrello I, Halwani A, Scott E C, Gutierrez M (2015). PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 372(4).

Antonia SJ et al. (2016). Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 17(7).

Ascierto PA et al. (2013). MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *The Lancet Oncology* 14(3).

atd - arznei-telegramm Datenbank (2018). Arzneimitteldatenbank-Indikation(en) mit Dosierung(en) zum Wirkstoff Nivolumab.

- Baxi S, Yang A, Gennarelli R L, Khan N, Wang Z, Boyce L (2018). Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 360.
- Bellmunt J, Kerst J M, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E (2017). A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28(7).
- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G (2009). Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27(27).
- Berger DP, Mertelsmann R (Hrsg.) (2017). *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Heidelberg: Hüthig Jehle Rehm
- Blaue Hand (2017a). OPDIVO® (Nivolumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Informationen zur Risiko-Minimierung für Medizinische Fachkräfte. Leitfaden für die Anwendung. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-11.0_Leitfaden.pdf?sessionid=3148EBBB47D96CEDA6EB49AF322EBBDF.1_cid319?__blob=publicationFile&v=14, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Blaue Hand (2017b). OPDIVO® (Nivolumab) Patientenkarte. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Opdivo-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-11.0_Patientenkarte.pdf?__blob=publicationFile&v=10, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel D R, Steins M, Ready (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 373(17): 1627-1639.
- Brahmer J, Reckamp K L, Baas P, Crinò L, Eberhardt W, Poddubska E (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 373(2): 123-135.
- Buchbinder EI, Desai A (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal of Clinical Oncology* 39(1).
- Camarero J (2016). Camarero – Immunotherapies in melanoma: regulatory perspective. Challenges for the approval of anti-cancer immunotherapeutic drugs. EMA-CDDF joint meeting, London 4-5 February 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-immunotherapies-melanoma-regulatory-perspective-jorge-camarero-s23_en.pdf, letzter Zugriff: 31.05.2018
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA (2017). Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis care & research* 69(11): 1751-1763.
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M (2017). First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 376(25).
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J (2011). KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 305(22).
- Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S (2016). Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27(7).
- Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR (2015). A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 26(9): 1824-1829.

- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500209378.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2016c). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205974.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2016d). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2017b). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003985/WC500229516.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2017c). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003985/WC500236234.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use (2017d). Assessment report Opdivo International non-proprietary name: nivolumab. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP–Committee for Medicinal Products for Human Use Scientific conclusions and grounds for the terms of the marketing authorisation(s). (2018). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003985/WC500248908.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- EAU - European Association of Urology (2018). Guidelines. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2018. 7.8.11 Summary of evidence and guidelines for metastatic disease. Stand der Information: 2018. <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>, Letzter Zugriff: 23.10.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Public statement Nivolumab. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Stand der Information: Januar 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/01/WC500199746.pdf, Letzter Zugriff: 23.10.2018.
- ENCEPP–European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (2017). ENCEPP_CA209234. <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/15747>, letzter Zugriff: 30.04.2018.

- Escudier B, Sharma P, McDermott D F, George S, Hammers H J, Srinivas S (2017). CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *European urology* 72(6).
- Fachinformation Opdivo® (2018). Fachinformation Opdivo® Nivolumab. Stand der Information: September 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.10.2018.
- Fachinformation Yervoy® (2018). Fachinformation Yervoy® Ipilimumab. Stand der Information: April 2018. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 4.4.2018.
- Ferris R L, Blumenschein Jr G, Fayette J, Guigay J, Colevas A D, Licitra L (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine* 375(19).
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (SQ-NSCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016d). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (SQ-NSCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016e). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (NSQ-NSCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016f). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (RCC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016g). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (NSQ-NCLC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016h). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln

mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (RCC, neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016i). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab).

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016j). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016k). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab Monotherapie Melanom. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4104/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab-Aufhebung%20Befristung_D-176_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2971/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4426/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017d). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4660/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017e). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4698/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017f). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017g). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4723/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_TrG.pdf, letzter Zugriff: 27.08.2018.

- Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Mauceri G, Varvara F (1999). Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *La Clinica terapeutica* 150(1): 11-15.
- Goel VK, Lazar AJF, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG (2006). Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *The Journal of investigative dermatology* 126(1).
- Hartmann A (2017). Pathologie familiärer Tumorsyndrome/Pathology of familial tumor syndromes. *Der Pathologe*. 38(3).
- Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O (2016). Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34(13).
- ICH - International Council for Harmonisation (2011). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). Stand der Information: Juni 2011. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf, letzter Zugriff: 23.10.2018
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). Dossierbewertung. Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand der Information August 2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1951/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-291.pdf, Letzter Zugriff: 23.10.2018.
- Kasamon YL, Claro RA de, Wang Y, Shen YL, Farrell AT, Pazdur R (2017). FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. *The oncologist* 22(5): 585-591.
- Kyi C, Postow MA (2014). Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS letters* 588(2): 368-376.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *NEJM* 373(1): 23-34.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/infosystem140901/>, letzter Zugriff: 04.10.2018.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2012). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Version 2.0. Stand der Information: Dezember 2012 https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/S3-Mundhoehlenkarzinom-OL-Langversion_.pdf, letzter Zugriff: 17.10.2018.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2016). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 1.1. Stand der Information: November 2016. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf, letzter Zugriff: 17.10.2018.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2017). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Version 1.2. Stand der Information: April 2017 https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf, letzter Zugriff: 17.10.2018.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018a). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.1. Stand der Information: Juli 2018 https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.1.pdf, letzter Zugriff: 17.10.2018.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018b). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 1.0. Stand der Information: Februar 2018. www.leitlinienprogramm-onkologie.de

Onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_Konsultationsfassung.pdf, letzter Zugriff: 17.10.2018.

- Leitlinienprogramm Onkologie (2018c). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms. Version 2.0. Stand der Information: Juni 2018. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_2.0.pdf, letzter Zugriff: 17.10.2018.
- Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA (2013). Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 19(2).
- Loisel S, Ohresser M, Pallardy M, Daydé D, Berthou C, Cartron G, Watier H (2007). Relevance, advantages and limitations of animal models used in the development of monoclonal antibodies for cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology* 62(1).
- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luperini G, Gridelli G, Frassinetti GL (1998). A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *European Journal of Cancer* 34(8): 1208-1212.
- Mahmood SS, Fradley M G, Cohen JV, Nohria A, Reynolds K L, Heinzerling L M (2018). Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S (2016). Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European journal of cancer* 54: 139-148.
- Momtaz P, Postow MA (2014). Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 7.
- Motzer RJ et al. (2015). Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33(13).
- Oing C, Rink M, Oechsle K, Seidel C, Amsberg G von, Bokemeyer C (2016). Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *The Journal of urology* 195(2): 254-63.
- P Sharma, M Retz, A Siefker-Radtke, A Baron, Necchi A (2017). Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 18(3).
- PRAC—Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2017). PRAC recommendations on signals. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/03/WC500223722.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- Prescrire Int. (2016). Nivolumab-BRAFV600-Mutation-negative metastatic or inoperable melanoma: survival advantage. *Prescrire Int.* 25(177): 289-292.
- Prescrire Int. (2017a). Nivolumab and metastatic or inoperable lung cancer. *Prescrire Int.* 26(181): 93-94.
- Prescrire Int. (2017b). Nivolumab as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Prescrire Int.* 26(185): 201-202.
- Prescrire Int. (2018a). Advanced melanoma - Risks from combining two immunostimulants. *Prescrire Int.* 27(190): 50.
- Prescrire Int. (2018b). Nivolumab and Hdgkin lymphoma. *Prescrire Int.* 27(191): 63-65.

- PZ –Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Nivolumab Opdivo®862015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=59164>, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Reynolds KL, Cohen JV, Durbin S, Thomas M, Dougan M et al. (2018). Inpatient admissions related to immune-related adverse effects (irAE) among patients treated with immune checkpoint inhibitors for advanced malignancy: A tsunami is coming, but are we ready? *Journal of Clinical Oncology* 36(5_suppl): 127-127.
- Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK et al. (2015). Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 16(3): 257-65.
- RKI – Robert Koch-Institut (2017). Krebs in Deutschland 2013/2014.
- Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M et al. (2015). Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *NEJM* 372(4): 320-330.
- Tajiri K, Aonuma K, Sekine I (2018). Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *Japanese journal of clinical oncology* 48(1).
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD et al. (2014). Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(10): 1020-30.
- Uppsala Monitoring Center, WHO (2018). Auszug Datenbank VigiAccess. Stand der Information: April 2018. <http://www.vigiaccess.org/>, letzter Zugriff: 27.08.2018.
- Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN (2009). Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 115(18).
- Ward ES, Devanaboyina SC, Ober RJ (2015). Targeting FcRn for the modulation of antibody dynamics. *Molecular immunology* 67(2 Pt A).
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R et al. (2015). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16(4) Appendix.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J et al. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 377(14): 1345-1356.
- Wolchok, J D, Kluger H, Callahan M K, Postow M A, Rizvi N A, Lesokhin A M (2013). Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *The New England journal of medicine* 369(2).
- Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani P L, Timmerman J M, Ansell S (2016). Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 17(9).

4.22 Nonacog gamma

Handelsname: Rixubis®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Hämophilie B	Baxalta/Baxter
ATC-Code: B02BD29	Markteinführung: April 2015
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	DDD: 800 E ▼

Bewertung

Nonacog gamma wurde im Dezember 2014 durch die Europäische Kommission als weiterer rekombinanter Gerinnungsfaktor IX zugelassen. Der Wirkstoff ersetzt den endogenen Blutgerinnungsfaktor IX und fördert damit die Blutgerinnung. Nonacog gamma ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor IX-Mangel) aller Altersgruppen.

Der Wirkstoff liegt in Form eines Pulvers vor, das vor der intravenösen Injektion mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wird. Nach entsprechender Schulung kann auch der Patient selbst oder eine Pflegeperson die Injektion übernehmen.

Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Deshalb wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung die Blutspiegel und die Aktivität von Faktor IX regelmäßig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei Patienten ab zwölf Jahren bei 40 bis 60 I.E./kg KG im Abstand von drei bis vier Tagen, bei Kindern unter zwölf Jahren bei 40 bis 80 I.E./kg KG, ebenfalls im Abstand von drei bis vier Tagen. Eine individuelle Anpassung ist jeweils erforderlich (Fachinformation Rixubis®, 2016).

Die Zulassung von Nonacog gamma beruht auf drei pivotalen unkontrollierten, unverbundenen Studien an Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B, die die Bedarfstherapie (*on demand*) und/oder die prophylaktische Behandlung im Alltag beziehungsweise vor chirurgischen Eingriffen inklusive Behandlung von Durchbruchblutungen untersuchten. Eingeschlossen wurden nur vorbehandelte Patienten, Erfahrungen zu bisher nicht mit Faktor IX behandelten Patienten fehlen also.

Eine kombinierte Phase/III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Nonacog gamma zur Prävention und Behandlung von Blutungen bei Patienten zwischen zwölf und 59 Jahren. Eingeschlossen wurden 14 Patienten in den *on-demand*-Arm

mit einer medianen Behandlungszeit von 3,4 Monaten und 59 Patienten in den Prophylaxe-Arm mit einer medianen Behandlungszeit von sechs Monaten. Während der prophylaktischen Behandlung lag die auf ein Jahr bezogene Blutungsrate im arithmetischen Mittel bei 4,26, im Median bei 1,99. Insgesamt wurden 249 Blutungsepisoden behandelt. Dabei wurde die klinische Wirksamkeit von Nonacog gamma in 41 % der Fälle mit „hervorragend“ und in 55 % der Fälle mit „gut“ bewertet. Dieses Ergebnis wurde bei rund 60 % der Episoden mit einer einzigen Infusion des Gerinnungsfaktors erreicht (EMA, 2015; Windyga et al., 2014). Allerdings fanden sich nur in einzelnen Domänen beziehungsweise Instrumenten statistisch signifikante Unterschiede im Verlauf der Studie und auch nur bei den prophylaktisch behandelten Teilnehmern, nicht bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung (EMA, 2015; Windyga et al., 2014a; Windyga et al., 2014b).

In eine pädiatrische Phase-II/III-Studie wurden 23 Teilnehmer zwischen rund zwei und zwölf Jahren eingeschlossen, davon waren elf unter sechs Jahre alt. Nach sechsmonatiger Behandlung lag die annualisierte Blutungsrate im arithmetischen Mittel bei 2,7, im Median bei 2,0. Vor Studienbeginn hatten die entsprechenden Werte im Mittel 6,8 beziehungsweise im Median 2,0 betragen. Insgesamt traten 26 Blutungsepisoden auf, von denen für 25 das Behandlungsergebnis mit „hervorragend“ oder „gut“ beurteilt wurde. Bei 15 der 26 Blutungen reichte eine einzige Infusion mit Nonacog gamma aus. Eine statistische Auswertung der erhobenen Daten zur HRQoL liegt nicht vor (EMA, 2015; Urasinski et al., 2015).

Eine Phase-III-Studie untersuchte den Einsatz von Nonacog gamma bei Patienten ab zwölf Jahren mit chirurgischen Eingriffen. Die Daten sind für 14 Teilnehmer im europäischen Beurteilungsbericht dokumentiert (EMA, 2015) und auch publiziert (Windyga et al., 2014a), für weitere 14 Teilnehmer sind die Ergebnisse nur in einem Studienregister veröffentlicht (ClinicalTrials.gov, 2017b). Insgesamt unterzogen sich die 28 Teilnehmer 38 chirurgischen Eingriffen. Die Wirksamkeit während der Operation wurde in 37 Fällen mit „hervorragend“ und in einem Fall mit „gut“ bewertet. Die Gerinnungskontrolle am Tag der Entlassung war in 29 Fällen „hervorragend“, in sieben Fällen „gut“ und in zwei Fällen „moderat“.

In die Bewertung der Sicherheit gingen zum Zeitpunkt der Zulassung die Daten von 99 behandelten Patienten ein, die im Median jeweils an rund 50 Tagen mit Nonacog gamma behandelt wurden. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Störungen des Geschmacksempfindens und Schmerzen in den Gliedmaßen. Überempfindlichkeitsreaktionen waren selten, erreichten in manchen Fällen jedoch ein schwerwiegendes Ausmaß bis hin zur Anaphylaxie. In den Studien wurde keine Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) beobachtet. Aus der Erfahrung mit anderen Faktor IX-

Präparaten ist jedoch bekannt, dass das Risiko von allergischen Reaktionen bei Auftreten von Inhibitoren ansteigen kann. Deshalb weist die Fachinformation darauf hin, dass Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhibitoren untersucht werden sollten, zumal deren Bildung auch zu einem verringerten klinischen Ansprechen führt (EMA, 2015; Fachinformation Rixubis®, 2016).

Der pU wurde beauftragt, sich an zwei Registern (*European Haemophilia Safety Surveillance*, PedNet) zu beteiligen, damit weitere Erfahrungen für die Therapie von bisher unbehandelten Patienten sowie von Patienten mit schwerer Leberschädigung mit Nonacog gamma gesammelt werden können (EMA, 2015).

Für Nonacog gamma führte der G-BA kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durch, da der Wirkstoff die gleiche Aminosäuresequenz wie der bereits vor 2011 zugelassene Arzneistoff Nonacog alfa aufweist und sich davon nur im Glykosilierungsmuster unterscheidet. Damit liegt nach der Verfahrensordnung des G-BA kein neuer Wirkstoff vor und es muss keine frühe Nutzenbewertung erfolgen, dementsprechend wurde auch kein Zusatznutzen belegt (G-BA, 2017). Für die Kostenbewertung wurde die Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol zugrunde gelegt, als dessen zVT Nonacog gamma eingesetzt wurde.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres rekombinantes Faktor IX-Präparat  	 keine Daten zum Vergleich mit anderen (rekombinanten) Faktor-IX-Präparaten; keine Bewertung des Zusatznutzens durch G-BA, da nach Verfahrensordnung kein neuer Wirkstoff  	 teurer als humanplasmatische Faktor-IX-Präparate, teils teurer als rekombinante Faktor-IX-Präparate  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Nonacog gamma	40 – 60 I.E./kg KG alle 3 – 4 Tage	91 – 122	259.896,00 – 731.707,20 €
zVT analog zu Nonacog beta pegol rekombinante Blutgerinnungsfaktoren IX			
Nonacog alfa	alle 3 – 4 Tage 40 I.E./kg KG	91 – 122	272.620,53 – 511.687,52 €
Nonacog beta pegol	wöch. 40 I.E./kg KG ab 12. Lj	52	425.425,00 – 595.595,00 €
Eftrenocog alfa	50 I.E./kg KG 1x wöch. oder 100 I.E./kg KG alle 10 Tage	37 – 52	294.626,28 – 548.283,76 €
Albutrepenonacog alfa	35 – 50 I.E./kg KG 1x wöch. bis zu 75 I.E./kg KG alle 10 – 14 Tage	26 – 52	278.460,00 – 572.390,00 €
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor IX			
human-plasmatische Präparate	alle 3 – 4 Tage 20 bis 40 I.E./kg KG	91 – 122	129.948,00 – 454.703,76 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018, Herstellerabgabepreis plus 19 % USt., KG Männer: 84,3 kg, KG Jugendl.: 61,7 kg, Dosierungen nur für Langzeitprophylaxe

Diese Jahrestherapiekosten variieren nach individuellem Gerinnungsstatus. Eine zVT wurde vom G-BA nicht festgelegt.

Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Nonacog gamma ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Der Wirkstoff ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von etwa 68.000 Dalton und entspricht in Struktur und Funktionalität dem endogenen Faktor IX. Faktor IX spielt eine zentrale Rolle in der Blutgerinnung und wird über zwei Wege aktiviert: via Faktor XIa über den intrinsischen Weg und via Faktor VII/Gewebefaktor-Komplex über den extrinsischen Weg. Der aktivierte Faktor IX aktiviert zusammen mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X, was wiederum die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, daraus weiter die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die Thrombenbildung begünstigt (EMA, 2015; Fachinformation Rixubis®, 2016).

Zulassung und Präparat

Nonacog gamma ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor IX-Mangel) aller Altersgruppen. Menschen ab 65 Jahren sowie Patienten, die zuvor keine Faktor IX-Präparate erhalten hatten, waren in den Zulassungsstudien nicht eingeschlossen. Die Zulassung erfolgte im Dezember 2014 zentral durch die Europäische Kommission. Als neuer Wirkstoff unterliegt Nonacog gamma zusätzlicher Überwachung.

Der Wirkstoff liegt in Form eines Pulvers vor, das vor der Anwendung mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden muss. Nach der Rekonstitution soll das Arzneimittel sofort angewendet werden. Das Fertigarzneimittel steht in Dosierungen von 250 bis 3000 I.E. zur Verfügung, was nach der Rekonstitution einer Konzentration von 50 bis 600 I.E./ml entspricht.

Nonacog gamma wird intravenös injiziert. Nach entsprechender Schulung kann auch der Patient selbst oder eine Pflegeperson die Injektion übernehmen.

Die Dosis und die Dosierungsintervalle richten sich nach dem Schweregrad des Faktor IX-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung, dem klinischen Zustand und Alter des Patienten sowie weiteren patientenindividuellen Charakteristika im Hinblick auf die Pharmakokinetik. Deshalb wird empfohlen, im Verlauf der Behandlung die Blutspiegel und die Aktivität von Faktor IX regelmäßig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. Die Fachinformation enthält eine detaillierte Anleitung, wie sich die notwendigen Dosen für die Bedarfsbehandlung berechnen lassen. Die übliche Dosierung für die Prophylaxe liegt bei Patienten ab zwölf Jahren bei 40 bis 60 I.E./kg Körpergewicht im Abstand von drei bis vier Tagen, bei Kindern unter zwölf Jahren bei 40 bis 80 I.E./kg Körpergewicht, ebenfalls im Abstand von drei bis vier Tagen. Eine individuelle Anpassung ist jeweils erforderlich (Fachinformation Rixubis®, 2016).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bei einer Hämophilie B besteht ein Defekt in dem Gen, das für den Blutgerinnungsfaktor IX codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv über die mütterliche Linie vererbt. Das Krankheitsbild manifestiert sich nahezu ohne Ausnahme nur bei Jungen. Die Prävalenz wird mit 1:30.000 Knaben Geburten angegeben. Wie stark die Erkrankung ausgeprägt ist, hängt davon ab, wie hoch die Restgerinnungsaktivität ausfällt. Diese ist proportional zur Blutungsneigung. Eine schwere Hämophilie liegt vor, wenn die Restgerinnungsaktivität weniger als 1 % des Normwerts beträgt. Zwischen 1 und 5 % spricht man von einer mittelschweren Hämophilie. Bei Patienten mit leichter Hämophilie findet sich eine Restgerinnungsaktivität von

5 bis 15 %, während bei Subhämophilie die Restgerinnungsaktivität bei 15 bis 50 % liegt (BÄK, 2014; IQWiG, 2015).

Vor allem bei einer schweren Hämophilie können spontan und ohne äußeren Anlass ausgedehnte Blutungen vor allem in Gelenken und Muskeln auftreten. Blutungen in den Gelenken verursachen nicht nur Schmerzen, sondern können zu bleibenden Gelenkschäden führen. Oft sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke betroffen. Blutungen in der Muskulatur können zu einer Muskelschrumpfung führen, die sich auch auf Gelenke und benachbarte Nerven auswirken. Lebensgefährlich sind innere Blutungen, vor allem im Bereich von Kopf und Gehirn (IQWiG, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für die Zulassung von Nonacog gamma legte der pU drei pivotale Studien an Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B vor. Es handelt sich jeweils um unkontrollierte und unverblindete Studien, die die Bedarfstherapie (*on demand*) und/oder die prophylaktische Behandlung im Alltag beziehungsweise vor chirurgischen Eingriffen inklusive Behandlung von Durchbruchblutungen untersuchten. Für die Endpunkterhebung bei der Behandlung von Blutungen kam eine vierstufige Standardskala mit den Ausprägungen „hervorragend“, „gut“, „moderat“ und „keine Wirkung“ zum Einsatz. Dabei bedeutete „hervorragend“ vollständige Schmerzfreiheit und kein Anzeichen für eine Blutung nach einer einzelnen Dosis und „gut“ eine Schmerzlinderung und Anzeichen einer Besserung nach einer Einzeldosis, wobei weitere Dosen zum vollständigen Abklingen der Symptome eingesetzt werden konnten. Eingeschlossen wurden nur vorbehandelte Patienten, Erfahrungen zu bisher nicht mit Faktor IX behandelten Patienten fehlen also.

Eine Phase I/III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Nonacog gamma zur Prävention und Behandlung von Blutungen bei Patienten zwischen 12 und 59 Jahren. Eingeschlossen wurden 14 Patienten in den *on-demand*-Arm mit einer medianen Behandlungszeit von 3,4 Monaten und 59 in den Prophylaxe-Arm mit einer medianen Behandlungszeit von sechs Monaten. Die Dosierung für die prophylaktische Behandlung lag bei 40 bis 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich, maximal bis 75 I.E./kg. Die Dosis für die Behandlung von Blutungsepisoden wurden patientenindividuell anhand der klinischen Charakteristika der Blutung, des Körpergewichts des Patienten und dem gewünschten Anstieg des Faktor IX-Spiegels ermittelt. Während der prophylaktischen Behandlung lag die auf ein Jahr bezogene Blutungsrate im arithmetischen Mittel bei 4,26, im Median bei 1,99. Insgesamt traten in diesem Studienarm 115 Blutungsepisoden auf. Im *on-demand*-Arm kam es zu 134 Fällen von Blutungen. Bezogen auf alle 249 Blutungsepisoden insgesamt wurde die klinische Wirksamkeit von Nonacog gamma in 41 % der Fälle mit „her-

vorrangend“ und in 55 % der Fälle mit „gut“ bewertet. Dieses Ergebnis wurde bei rund 60 % der Episoden mit einer einzigen Infusion des Gerinnungsfaktors erreicht (EMA, 2015; Windyga, Lissitchkov, Stasyshyn, Mamonov, Rusen, et al., 2014). In dieser Studie wurde ebenfalls die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe verschiedener Fragebögen erhoben. Allerdings fanden sich nur in einzelnen Domänen beziehungsweise Instrumenten statistisch signifikante Unterschiede im Verlauf der Studie und auch nur bei den prophylaktisch behandelten Teilnehmern, nicht bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung (EMA, 2015; Windyga et al., 2014; Windyga, et al., 2014).

In einer pädiatrischen Phase II/III-Studie wurden 23 Teilnehmer zwischen rund zwei und zwölf Jahren eingeschlossen, davon waren elf unter sechs Jahre alt. Sie erhielten über einen Zeitraum von sechs Monaten beziehungsweise über mindestens 50 Behandlungstage Nonacog gamma in einer Dosis von 40 bis 80 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich. Im arithmetischen Mittel lag die annualisierte Blutungsrate bei 2,7, im Median bei 2,0. Vor Studienbeginn hatten die entsprechenden Werte im Mittel bei 6,8 beziehungsweise im Median bei 2,0 betragen. Insgesamt traten 26 Blutungsepisoden auf, von denen für 25 das Behandlungsergebnis mit „hervorragend“ oder „gut“ beurteilt wurden. Bei 15 der 26 Blutungen reichte eine einzige Infusion mit Nonacog gamma aus. Eine statistische Auswertung der erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt nicht vor (EMA, 2015; Urasinski et al., 2015).

Eine Phase-III-Studie untersuchte den Einsatz von Nonacog gamma bei Patienten ab zwölf Jahren mit chirurgischen Eingriffen. Zum Zeitpunkt der Zulassung lagen Daten für 14 Teilnehmer vor. Davon unterzogen sich elf Teilnehmer einer größeren und drei Teilnehmer einem kleineren chirurgischen Eingriff. Die Patienten erhielten vor und nach, bei Bedarf auch während der Operation jeweils individuell berechnete Dosen an Nonacog gamma. Die Wirksamkeit wurde während und nach der Operation beurteilt. Die intraoperative Wirksamkeit wurde bei allen Teilnehmern mit „hervorragend“ beurteilt, was einem Blutverlust von maximal der Menge entspricht, die bei Patienten ohne Hämophilie zu erwarten gewesen wäre. Am Entlassungstag wurde die Wirksamkeit bei elf Patienten mit „hervorragend“ und bei drei Patienten mit „gut“ bewertet. Dabei musste die postoperative Gerinnungskontrolle mindestens „wahrscheinlich so gut“ wie bei Patienten ohne Hämophilie sein (EMA, 2015; Windyga, et al., 2014).

Nach der Zulassung legte der pU Daten für weitere Patienten vor, die bisher lediglich in einem Studienregister publiziert sind und nur zum Teil in die Fachinformation aufgenommen wurden. Von den ursprünglich 30 aufgenommen Teilnehmern wurden 28 ausgewertet, die sich insgesamt 38 chirurgischen Eingriffen unterzo-

gen. Die Wirksamkeit während der Operation wurde in 37 Fällen mit „hervorragend“ und in einem Fall mit „gut“ bewertet. Die Gerinnungskontrolle am Tag der Entlassung war in 29 Fällen „hervorragend“, in sieben Fällen „gut“ und in zwei Fällen „moderat“ (ClinicalTrials.gov, 2017b).

In die Bewertung der Sicherheit gingen zum Zeitpunkt der Zulassung die Daten von 99 behandelten Patienten ein, die im Median jeweils an rund 50 Tagen mit Nonacog gamma behandelt wurden. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Störungen des Geschmacksempfindens und Schmerzen in den Gliedmaßen. Überempfindlichkeitsreaktionen waren selten, erreichten in manchen Fällen jedoch ein schwerwiegendes Ausmaß bis hin zur Anaphylaxie. In den Studien wurde keine Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) beobachtet. Aus der Erfahrung mit anderen Faktor IX-Präparaten ist es jedoch bekannt, dass das Risiko von allergischen Reaktionen bei Auftreten von Inhibitoren ansteigen kann. Deshalb weist die Fachinformation darauf hin, dass Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhibitoren untersucht werden sollten. Die Bildung von Inhibitoren führt außerdem zu einem verringerten klinischen Ansprechen (EMA, 2015; Fachinformation Rixubis®, 2016).

Eine Erweiterungsstudie soll weitere Erkenntnisse zur Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern, Überempfindlichkeitsreaktionen und möglichen thromboembolischen Ereignissen liefern. Die Studie ist seit Mitte 2017 abgeschlossen, allerdings wurden bisher keine Ergebnisse veröffentlicht (ClinicalTrials.gov, 2017a).

Der pU wurde beauftragt, sich an zwei Registern (European Haemophilia Safety Surveillance, PedNet) zu beteiligen, damit weitere Erfahrungen für die Therapie von bisher unbehandelten Patienten sowie von Patienten mit schwerer Leberschädigung mit Nonacog gamma gesammelt werden können (EMA, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Der Wirkstoff Nonacog gamma wird derzeit in keiner der betrachteten Leitlinien explizit erwähnt.

Die Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer (BÄK) bezieht sich bei den Empfehlungen zur Behandlung der Hämophilie B allgemein auf Faktor IX-Präparate. Indikationen für den Einsatz von Faktor IX-Präparaten sieht die Leitlinie im Bedarfsfall bei allen spontanen oder traumatischen Blutungen, sobald sie ein minimales Ausmaß übersteigen. Eine prophylaktische Dauerbehandlung empfiehlt die Leitlinie vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie, um Gelenkschäden zu vermeiden. Bei Erwachsenen sollte die Notwendigkeit einer prophylaktischen Dauerbehandlung im Einzelfall bedacht werden. Zeitlich befristete prophylaktische Gaben sollten bei

operativen Eingriffen sowie bei besonderen körperlichen oder psychischen Belastungen erfolgen (BÄK, 2014). Eine Evidenzkartierung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Vergleich einer prophylaktischen mit einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX-Produkten bei Patienten mit Hämophilie B konnte für Kinder, Jugendliche und Erwachsene keine geeigneten Daten finden (IQWiG, 2015).

Die Leitlinie der World Federation of Hemophilia gibt explizit an, dass sie rekombinante Präparate nicht grundsätzlich gegenüber aus Plasma isolierten Präparaten vorzieht. Allerdings sollten zur Vermeidung von Infektionen bei den aus Plasma isolierten Präparaten bevorzugt virusinaktivierte Produkte, nicht aber Kryopräzipitate oder frisches gefrorenes Plasma eingesetzt werden (WFH, 2013). Nach den Empfehlungen einer australischen Leitlinie gelten jedoch rekombinante Produkte als Mittel der Wahl (AHCD, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Nonacog gamma führte der G-BA kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durch, da der Wirkstoff die gleiche Aminosäuresequenz wie der bereits vor 2011 zugelassene Arzneistoff Nonacog alfa aufweist und sich davon nur im Glykosilierungsmuster unterscheidet. Damit liegt nach der Verfahrensordnung des G-BA kein neuer Wirkstoff vor und es muss keine frühe Nutzenbewertung erfolgen (G-BA, 2017).

Weitere Versorgungsanalysen

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

Quellen

AHCD – Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation (2016). Guidelines for the management of haemophilia in Australia | National Blood Authority. <https://www.blood.gov.au/haemophilia-guidelines>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

BÄK – Bundesärztekammer (2014). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. <http://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

ClinicalTrials.gov (2017a). BAX 326 (rFIX) Continuation Study - NCT01286779. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01286779>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

ClinicalTrials.gov (2017b). BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients - NCT01507896. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507896>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

- EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Rixubis. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fachinformation Rixubis® (2016). Fachinformation Rixubis®, Stand der Information: März 2016. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 22.02.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer, 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Verfahrensordnung des G-BA, Kapitel 4, §16 (2). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_IK-2017-11-28.pdf, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A13-07] Therapie von Hämophilie-Patienten - Rapid Report. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2013/a13-07-therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Pharmazeutische Zeitung online - Arzneistoffe: Nonacog gamma| Rixubis® | 16|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=57864>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T et al. (2015). Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. Haemophilia. 21(2): 196-203.
- WFH – World Federation of Hemophilia (2013). The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O et al. (2014a). Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B. Haemophilia. 20(1): 15-24.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O et al. (2014). Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. Haemophilia. 20(5): 651-658.
- Windyga J, Lin VW, Epstein JD et al. (2014). Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. Haemophilia. 20(3): 362–368.

4.23 Olaparib

Handelsname: Lynparza®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Ovarialkarzinom	AstraZeneca
ATC-Code: L01XX46	Markteinführung: Juni 2015
Darreichungsform: Kapsel	DDD: 0,8 g O bis 3/2018, ▼, 

Bewertung

Olaparib (Handelsname Lynparza®) ist der erste zugelassene Vertreter der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren. Die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme PARP-1, PARP-2 und PARP-3 sind essenziell für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen (Fachinformation Lynparza® Kapseln, 2017). Ein wichtiger Schritt in diesem Reparaturprozess erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert. Dies wird durch kompetitive Bindung von Olaparib an das aktive Zentrum von PARP verhindert, so dass PARP an der DNA assoziiert bleibt, die folgenden Reparaturprozesse blockiert sind und bei der nächsten Zellteilung DNA-Doppelstrangbrüche auftreten. In gesunden Zellen können diese durch homologe Rekombinationsreparatur repariert werden; hierfür sind jedoch funktionelle BRCA1- und BRCA2-Gene erforderlich. *Loss of function*-Mutationen in den BRCA1- und/oder 2-Genen von Tumorzellen führen zum Ausfall des DNA-Reparaturmechanismus. Es besteht dann eine sogenannte homologe Rekombinationsdefizienz (HRD). In der Folge werden alternative, fehleranfällige Reparaturmechanismen aktiviert, was im Verlauf mehrerer Replikationen zu hoher genomischer Instabilität und zum Absterben der Krebszelle führt (EMA, 2015). Durch den Nachweis einer BRCA-Mutation können somit selektiv Patienten mit einer HRD identifiziert und gezielt mit Olaparib behandelt werden.

Olaparib wurde im Dezember 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen und kam am 01. Juni 2015 auf den deutschen Markt. Das *Orphan*-Arzneimittel wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (in Keimbahn und/oder Tumorgewebe) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell ansprechen (EMA, 2015).

Voraussetzung für den Behandlungsbeginn ist der mit einer validierten Testmethode erbrachte Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*Breast Cancer susceptibility gene*, BRCA)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) bei den Patientinnen.

Die Behandlung mit Olaparib sollte spätestens acht Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Chemotherapie begonnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortgeführt werden.

Die empfohlene Dosis betrug 400 mg Olaparib (acht Kapseln à 50 mg) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 800 mg. Die Einnahme sollte zwischen den Mahlzeiten erfolgen, da sich die Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption auswirken kann. Aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie konnte eine Dosisreduktion auf 200 mg, 150 mg oder sogar nur 100 mg zweimal täglich erforderlich sein, ebenso bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP3A-Inhibitors.

Anfang Mai 2018 wurde Olaparib von der EU auch in der Darreichungsform Tabletten à 150 mg und 100 mg zugelassen – mit nahezu der gleichen Indikation wie die Kapseln à 50 mg. Ihre Anwendung erfolgt aber unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus (Fachinformation Lynparza® Tabletten, 2018). Aufgrund einer besseren Bioverfügbarkeit werden die Tabletten mit zweimal täglich 300 mg entsprechend einer DDD von 600 mg erheblich niedriger dosiert als die Kapseln. Um Medikationsfehler zu vermeiden, hat der pU in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM die Fachkreise mittels Rote-Hand-Brief über das mit den unterschiedlichen Darreichungsformen verbundene Risiko von Über- bzw. Unterdosierungen informiert (Astra Zeneca, 2018). Aufgrund der Wichtigkeit dieser Information wurde diese noch nach dem Redaktionsschluss aufgenommen.

Da für die metabolische *Clearance* von Olaparib hauptsächlich die Isoenzyme CYP3A4/5 verantwortlich sind, gibt es relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen sowohl mit CYP3A-Induktoren als auch mit CYP3A-Inhibitoren. Außerdem ist Olaparib ein Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein, so dass Interaktionen mit anderen Substraten oder Hemmstoffen dieses *Carrier*-Proteins zu erwarten sind (Fachinformation Lynparza® Kapseln, 2017).

Seit dem 15.12.2017 ist mit Niraparib (Zejula®) der zweite PARP-Inhibitor auf dem deutschen Markt erhältlich (Lauer-Fischer, 2018). Er ist ebenfalls zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Frauen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen serösen Ovarialkarzinoms. Anders als Olaparib muss der Arzneistoff nur einmal täglich und unabhängig von der Nahrung eingenommen werden; außerdem erfolgt die Anwendung unabhängig vom BRCA-Status.

Grundlage der Zulassung von Olaparib ist die Auswertung einer Subpopulation von 136 „BRCA-mutierten“ Patientinnen einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19, Sponsor: Astra-Zeneca) an 265 Frauen mit Platin-sensitivem rezidiertem *high-grade* serösem

Ovarialkarzinom. Die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Olaparib (400 mg zweimal täglich) wurde verglichen mit Patientinnen ohne Erhaltungstherapie, die zwei oder mehr Platin-basierte Vortherapien erhalten und eine partielle oder komplette Remission nach der letzten Platin-haltigen Therapie erreicht hatten (Ledermann et al., 2012). Primärer Endpunkt war das PFS, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt nach radiologischen Kriterien unter Verwendung von RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*). Das OS und die HRQoL gehörten zu den sekundären Endpunkten. Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm nach bestätigtem Progress war nicht gestattet. Allerdings wurde einigen Patientinnen im Rahmen einer anderen klinischen Studie nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. Die mittlere Behandlungszeit betrug in der Olaparib-Gruppe 1,4 Jahre, in der Placebo-Gruppe nur 0,6 Jahre. Da die Subgruppe der retrospektiv klassifizierten Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom einen größeren Nutzen zeigte, wurde diese Teilpopulation separat analysiert (Ledermann et al., 2014). Hier betrug die mediane PFS-Verbesserung bei den mit Olaparib behandelten Patientinnen gegenüber Placebo 6,9 Monate (11,2 Monate vs. 4,3 Monate). In Bezug auf das OS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Olaparib und Placebo. Auch bei der HRQoL, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim FACT/NCCN *Ovarian Symptom Index* (FOSI), *Trial Outcome Index* (TOI) und der *Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian total score* (FACT-O total) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (EMA, 2015). Häufigste UAE (Unerwünschte Arzneimittelereignisse) waren Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Diarrhö und Anämie. Schwere UAE Grad ≥ 3 , vor allem Fatigue und Anämie, traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen im Vergleich zu 17,7 % unter Placebo auf. Bei drei Patientinnen in der Olaparib-Gruppe vs. einer Patientin in der Placebo-Gruppe kam es zu einem myelodysplastischen Syndrom bzw. einer akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) (FDA, 2014). Etwa 5 % der Teilnehmerinnen brachen die Therapie mit Olaparib ab, bei mehr als 50 % waren Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen notwendig. Eine aktualisierte Analyse der Studienergebnisse nach einer medianen *follow-up*-Zeit von 71 Monaten (Ledermann et al., 2016) zeigte in der Gesamtpopulation wieder kein statistisch signifikantes Ergebnis für das OS, in der Subgruppe der Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom wurde das mediane OS mit 34,9 Monaten unter Olaparib-Erhaltungstherapie vs. 30,2 Monaten unter Placebo aber signifikant verbessert. Fatigue und Anämie waren weiterhin die häufigsten UAE Grad ≥ 3 . Schwere UAE traten bei 22 % der Patientinnen unter Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu 9 % der Patientinnen der Placebo-Gruppe auf.

In der noch laufenden multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SOLO-2 (Sponsor: AstraZeneca) wird Olaparib

in der Darreichungsform Tabletten à 150 mg an 295 Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiertem BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom untersucht, die mindestens zwei vorherige Linien einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben (Pujade-Lauraine et al., 2017). Die 196 Patientinnen der Verum-Gruppe erhalten zweimal täglich 300 mg Olaparib als Erhaltungsmonotherapie im Vergleich zu Placebo (n = 99). Die im Juni 2017 publizierten Ergebnisse zeigen für den primären Endpunkt PFS eine Verbesserung unter Olaparib um 13,6 Monate (19,1 Monate vs. 5,5 Monate). Für den sekundären Endpunkt HRQoL, ermittelt mit dem TOI-Score des FACT-O-Fragebogens, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die häufigsten UAE Grad ≥ 3 waren Anämie (19 % unter Olaparib vs. 2 % unter Placebo), Fatigue (4 % vs. 2 %) und Neutropenie (5 % vs. 4 %).

In der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie OlympiAD (Sponsor: AstraZeneca) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei 302 Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativen Mammakarzinom und Keimbahnmutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens untersucht, die zuvor bis zu zwei Chemotherapielinien erhalten hatten (Robson et al., 2017). Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:1-randomisiert auf Olaparib zweimal täglich 300 mg oder eine Monochemotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin nach Wahl des Studienarztes. Primärer Endpunkt war das PFS. Das OS und die HRQoL, erhoben mit dem QLQ-C30-Fragebogen gehörten zu den sekundären Endpunkten. Nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 14 Monaten verlängerte Olaparib das PFS im Vergleich zu Chemotherapie um 2,8 Monate (7,0 Monate vs. 4,2 Monate), für das OS konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Schwere UAE, insbesondere Anämie, führten unter Olaparib sehr häufig zu einer Therapieunterbrechung (50 %), Dosisreduktion (27 %) oder zum Therapieabbruch (5 %).

Der G-BA bewertete für das *Orphan*-Arzneimittel Olaparib das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der für die Zulassung relevanten Studie 19. Da die Zulassung auf den Ergebnissen für die Teilpopulation der 136 Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation beruht, beschränkt sich auch die Nutzenbewertung auf diese Teilpopulation und konstatiert aufgrund der limitierten vorgelegten Daten einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (G-BA, 2015). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in der bewertungsrelevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo gezeigt werden. Der G-BA sieht die Analyse der Überlebenszeit zudem als verzerrt an infolge des an einigen Studienzentren erlaubten Wechsels von Placebo auf einen weiteren PARP-Inhibitor und aufgrund einer nicht standardisierte Therapie bei Progress. Den primären Endpunkt PFS als kombinierten Endpunkt berücksichtigt der G-BA in seiner Bewertung nicht, da sich die Komponente Mortalität in dem eigenständigen Endpunkt OS findet und die Komponente Morbidität nicht symptombezogen, sondern lediglich

mittels bildgebender Verfahren unter Verwendung der RECIST-Kriterien erhoben wurde. Der signifikante Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo bei den UAE Grad ≥ 3 , die sich vor allem auf die hämatologische Toxizität (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie) beziehen, wird vom G-BA aufgrund der unterschiedlichen Therapiedauern unter Olaparib und Placebo ebenfalls nicht zur Beurteilung herangezogen. Vor dem Hintergrund der limitierten Evidenz, vor allem hinsichtlich Wirksamkeit von Olaparib, beauftragt der G-BA den pU mit der Vorlage weiterer Daten aus der laufenden Phase-III-Studie SOLO-2 und **befristet** seinen Beschluss auf drei Jahre bis zum 01.12.2018.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erster zugelassener PARP-Inhibitor	 noch ungenügende Datenlage, Risiko für schwere UAE	 kein Kostenvergleich, da Orphan-Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	—	—	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

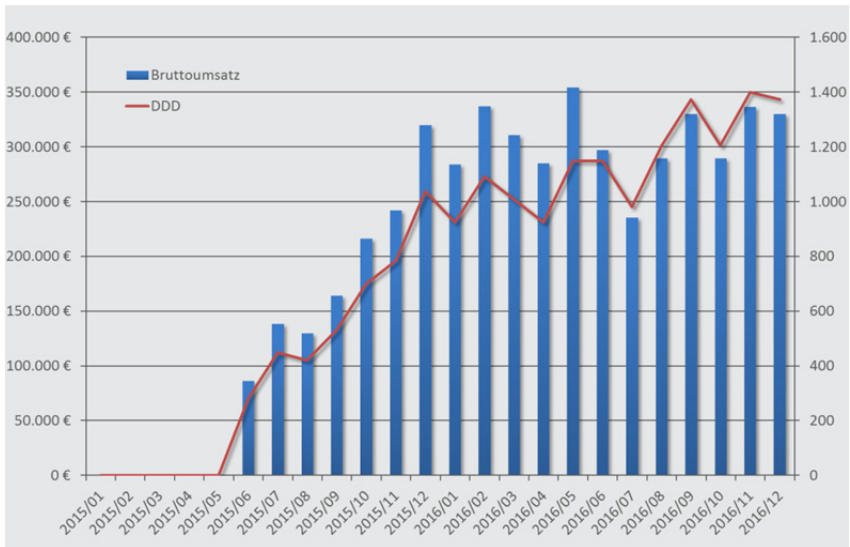
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	2x tgl. 400 mg	365	87.731,40 €
noch keine zVT durch G-BA			

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Nach seiner Markteinführung im Juni 2015 stiegen die Verordnungszahlen von Olaparib im ersten Halbjahr 2016 kontinuierlich an auf einen Verbrauch von ungefähr 1.000 DDD mit einem Umsatz von etwa 300.000 € pro Monat. In der zweiten Hälfte des Jahres 2016 erfolgte eine weitere leichte Zunahme der verordneten DDDs, der Bruttoumsatz blieb wegen einer Preissenkung Mitte Juni 2016 um mehr als 20 % auf einem vergleichbaren Niveau.

Abbildung 4.58: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Olaparib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Olaparib (Handelsname Lynparza®) ist der erste zugelassene Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren. Die humanen Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Enzyme PARP-1, PARP-2 und PARP-3 sind essentiell für die Basenexzisionsreparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen, die spontan sowie durch Chemo- und Strahlentherapie entstehen (Fachinformation Lynparza® Kapseln, 2017). Ein wichtiger Schritt in diesem Reparaturprozess erfordert, dass sich PARP nach der Chromatin-Modifikation automodifiziert und von der DNA dissoziiert. Dies wird durch kompetitive Bindung von Olaparib an das aktive Zentrum von PARP verhindert, so dass PARP an der DNA assoziiert bleibt, die folgenden Reparaturprozesse blockiert sind und bei der nächsten Zellteilung DNA-Doppelstrangbrüche auftreten. In gesunden Zellen können solche DNA-Doppelstrangbrüche durch homologe Rekombinationsreparatur repariert werden; hierfür sind jedoch funktionelle BRCA1- und BRCA2-Gene erforderlich. *Loss of function*-Mutationen in den BRCA1- und/oder BRCA2-Genen von Tumorzellen führen zum Ausfall des DNA-Reparaturmechanismus der homologen Rekombination, es besteht eine sogenannte homologe Rekombinationsdefizienz (HRD). In der Folge werden alternative, fehleranfällige Reparaturmechanismen aktiviert, was im Verlauf mehrerer Replikationen zu hoher genomischer Instabilität und Absterben der Krebszelle führt (EMA, 2015). Durch den Nachweis

einer BRCA-Mutation können somit selektiv Patienten mit einer HRD identifiziert und gezielt mit Olaparib behandelt werden.

Zulassung und Präparat

Olaparib wurde im Dezember 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen und kam am 01. Juni 2015 auf den deutschen Markt. Das *Orphan*-Arzneimittel wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (in Keimbahn und/oder Tumorgewebe) *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell ansprechen (EMA, 2015).

Voraussetzung für den Behandlungsbeginn ist der mit einer validierten Testmethode erbrachte Nachweis über eine Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (*BRCA* *Cancer susceptibility gene*, BRCA)-Mutation (Keimbahn oder Tumor) bei den Patientinnen.

Die Behandlung mit Olaparib sollte spätestens acht Wochen nach der letzten Dosis der Platin-basierten Chemotherapie begonnen und bis zur Progression der Grunderkrankung fortgeführt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Olaparib (acht Kapseln à 50 mg) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 800 mg. Die Einnahme sollte zwischen den Mahlzeiten erfolgen, da sich die Nahrungsaufnahme auf die Olaparib-Resorption auswirken kann. Aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie kann eine Dosisreduktion auf 200 mg, 150 mg oder sogar nur 100 mg zweimal täglich erforderlich sein, ebenso bei gleichzeitiger Anwendung eines CYP3A-Inhibitors.

Anfang Mai 2018 wurde Olaparib von der EU auch in der Darreichungsform Tabletten à 150 mg und 100 mg zugelassen – mit nahezu der gleichen Indikation wie die Kapseln à 50 mg. Ihre Anwendung erfolgt aber unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus (Fachinfo Lynparza® Tabletten, 2018). Aufgrund einer besseren Bioverfügbarkeit werden die Tabletten mit zweimal täglich 300 mg entsprechend einer DDD von 600 mg erheblich niedriger dosiert als die Kapseln. Um Medikationsfehler zu vermeiden, hat der pU in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM die Fachkreise mittels Rote-Hand-Brief über das mit den unterschiedlichen Darreichungsformen verbundene Risiko von Über- bzw. Unterdosierungen informiert (Astra Zeneca, 2018).

Da für die metabolische *Clearance* von Olaparib hauptsächlich die Isoenzyme CYP3A4/5 verantwortlich sind, gibt es relevante pharmakokinetische Wechselwir-

kungen sowohl mit CYP3A-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Johanniskraut) als auch mit CYP3A-Inhibitoren (z.B. Clarithromycin, Itraconazol). Außerdem ist Olaparib ein Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein, so dass Interaktionen mit anderen Substraten oder Hemmstoffen dieses *Carrier*-Proteins zu erwarten sind (Fachinformation Lynparza® Kapseln, 2017).

Seit dem 15.12.2017 ist mit Niraparib (Zejula®) der zweite PARP-Inhibitor auf dem deutschen Markt erhältlich (Lauer-Fischer, 2018). Er ist ebenfalls zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Frauen mit Rezidiv eines platin sensiblen serösen Ovarialkarzinoms. Anders als Olaparib muss der Arzneistoff nur einmal täglich und unabhängig von der Nahrung eingenommen werden, außerdem erfolgt die Anwendung unabhängig vom BRCA-Status.

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Ovarialkarzinom ist mit etwa 7.500 Neuerkrankungen und 5.600 Todesfällen pro Jahr in Deutschland nach Brustkrebs die zweithäufigste gynäkologische Krebserkrankung (RKI/GEKID, 2015). Die meisten Erkrankungen treten nach dem 65. Lebensjahr auf, 5 bis 10 % aber bereits vor dem 45. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 70 Jahren. Aufgrund des asymptomatischen Verlaufs bzw. sehr unspezifischer abdomineller Symptome erfolgt die Diagnose überwiegend erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit Ausbreitung des Karzinoms im Peritoneum, wenn eine kurative Therapie schon nicht mehr möglich ist. Erster Hinweis ist oft eine Aszites. Die Prognose ist im Vergleich zu anderen genitalen Krebserkrankungen schlecht, die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei derzeit 41 % über alle Stadien (AWMF, 2016). Trotz Fortschritten in der Therapie gilt das rezidierte Ovarialkarzinom weiterhin als eine tödlich verlaufende Erkrankung. Neben Adipositas und hormonellen Einflüssen zählen familiäre bzw. genetische Prädispositionen zu den Risikofaktoren. Eine Schlüsselrolle kommt hier den inaktivierenden BRCA1- und BRCA2-Mutationen zu, die das Erkrankungsrisiko deutlich steigern; sie werden bei etwa 10 bis 15 % der betroffenen Frauen nachgewiesen. Ungefähr 90 % aller malignen Ovarialtumore sind epithelialen Ursprungs, die überwiegende Mehrzahl davon hochmaligne, schnell und aggressiv wachsende seröse *high-grade* Karzinome. Wegen gleicher Genese und Histomorphologie werden das seröse epitheliale Ovarialkarzinom, das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom nach WHO und FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) als eine Krankheitsentität betrachtet und behandelt. Nur bei etwa einem Viertel der Patientinnen liegt ein auf das Becken beschränktes „frühes“ Ovarialkarzinom (FIGO I bis IIA) vor, etwa 70 % der Frauen werden erst im fortgeschrittenen Stadium FIGO III (Tumor außerhalb des Beckens und/oder Lymphknotenmetastasen) oder FIGO IV (Metastasen außerhalb der Peritonealhöhle) diagnostiziert.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Grundlage der Zulassung ist die Auswertung einer Subpopulation einer multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie (Studie 19, NCT00753545, Sponsor: Astra Zeneca) an 265 Frauen mit Platin-sensitivem rezidivierendem *high-grade* serösem Ovarialkarzinom. Verglichen wurde die Wirksamkeit einer Olaparib-Erhaltungstherapie (400 mg zweimal täglich), eingenommen bis zur Progression, mit keiner Erhaltungstherapie bei Patientinnen, die zwei oder mehr Platin-basierte Vortherapien erhalten und eine Partial- oder Komplett-Remission nach der letzten Platin-haltigen Therapie erreicht hatten (Ledermann et al., 2012). Zu Studienbeginn war eine Bestimmung des BRCA-Mutationsstatus nicht vorgeschrieben. Retrospektiv fanden aber BRCA-Analysen bei allen Studienteilnehmerinnen statt, mit dem Ergebnis, dass 136 Patientinnen als „BRCA-mutiert“ klassifiziert wurden, unabhängig davon, ob es sich um Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen handelte. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod und basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt nach radiologischen Kriterien unter Verwendung von RECIST. Das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gehörten zu den sekundären Endpunkten. Zudem wurden exploratorische Analysen der Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder Tod (TSST) durchgeführt. Ein Wechsel vom Vergleichs- in den Interventions-Arm nach bestätigtem Progress war nicht gestattet, allerdings wurde einigen Patientinnen im Rahmen einer anderen klinischen Studie nach Progress unter Placebo eine Behandlung mit einem weiteren PARP-Inhibitor angeboten. Die mittlere Behandlungszeit betrug in der Olaparib-Gruppe 1,4 Jahre, in der Placebo-Gruppe nur 0,6 Jahre. In der Gesamtpopulation der Studie wurde das primäre Ziel, das statistisch signifikant verlängerte PFS unter Olaparib-Erhaltungstherapie gegenüber Placebo, erreicht. Da die Subgruppe der retrospektiv klassifizierten Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom einen größeren Nutzen zeigte, wurde diese Teilpopulation separat analysiert (Ledermann et al., 2014). Hier betrug die mediane PFS-Verbesserung bei den mit Olaparib behandelten Patientinnen gegenüber Placebo 6,9 Monate (11,2 Monate vs. 4,3 Monate). Die TTST war unter Olaparib 9,4 Monate länger (15,6 Monate vs. 6,2 Monate), die TSST 8,6 Monate (23,8 Monate vs. 15,2 Monate). In Bezug auf das OS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Olaparib und Placebo. Auch bei der HRQoL, gemessen anhand der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsraten beim FACT/NCCN *Ovarian Symptom Index* (FOSI), *Trial Outcome Index* (TOI) und der *Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian total score* (FACT-O total) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (EMA, 2015). Häufigste UAE waren Übelkeit, Er-

brechen, Fatigue, Diarrhoe und Anämie. Schwere UAE Grad ≥ 3 , vor allem Fatigue und Anämie, traten unter Behandlung mit Olaparib bei 39,2 % der Patientinnen im Vergleich zu 17,7 % unter Placebo auf. Bei drei Patientinnen in der Olaparib-Gruppe vs. einer Patientin in der Placebo-Gruppe kam es zu myelodysplastischem Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML) (FDA, 2014). Eine Patientin verstarb an MDS, eine andere an einem hämorrhagischen Schlaganfall. Etwa 5 % der Teilnehmerinnen brachen die Therapie mit Olaparib ab, bei mehr als 50 % waren Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen notwendig. Eine *update*-Analyse der Studiendaten nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 71 Monaten (Ledermann et al., 2016) zeigte in der Gesamtpopulation ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis für das OS (29,8 Monate unter Olaparib vs. 27,8 Monate unter Placebo), in der Subgruppe der Patientinnen mit BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom war das mediane OS mit 34,9 Monaten unter Olaparib-Erhaltungstherapie vs. 30,2 Monaten unter Placebo signifikant verbessert. Fatigue und Anämie waren weiterhin die häufigsten UAE Grad ≥ 3 . Schwere UAE traten bei 22 % der Patientinnen unter Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu 9 % der Patientinnen der Placebo-Gruppe auf.

In der noch laufenden multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie SOLO-2 (NCT01874353, Sponsor: Astra Zeneca) wird Olaparib in der Darreichungsform Tabletten à 150 mg an 295 Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidiertem BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom untersucht, die mindestens zwei vorherige Linien einer Platin-basierten Chemotherapie erhalten haben (Pujade-Lauraine et al., 2017). Die 196 Patientinnen der Verum-Gruppe erhalten zweimal täglich 300 mg Olaparib als Erhaltungsmo-
notherapie im Vergleich zu Placebo (n = 99). Die im Juni 2017 publizierten Ergebnisse zeigen für den primären Endpunkt PFS eine Verbesserung unter Olaparib um 13,6 Monate (19,1 Monate vs. 5,5 Monate). Für den sekundären Endpunkt HRQoL, ermittelt mit dem TOI-Score des FACT-O-Fragebogens, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die häufigsten UAE Grad ≥ 3 waren Anämie (19 % unter Olaparib vs. 2 % unter Placebo), Fatigue (4 % vs. 2 %) und Neutropenie (5 % vs. 4 %).

In der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie OlympiAD (NCT 02000622, Sponsor: Astra Zeneca) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib bei 302 Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativen Mammakarzinom und Keimbahnmutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens untersucht, die zuvor bis zu zwei Chemotherapielinien erhalten hatten (Robson et al., 2017). Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert auf Olaparib zweimal täglich 300 mg (n = 205) oder eine Monochemotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin in 21-Tage-Zyklen nach Wahl des Studienarztes (n = 91). Primärer Endpunkt war das PFS. Das OS und die HRQoL, erhoben mit dem QLQ-C30 – Fragebogen, gehör-

ten zu den sekundären Endpunkten. Nach einer medianen *Follow-up*-Zeit von 14 Monaten verlängerte Olaparib das PFS im Vergleich zu Chemotherapie um 2,8 Monate (7,0 Monate vs. 4,2 Monate), für das OS konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Schwere UAE, insbesondere Anämie, führten unter Olaparib sehr häufig zu einer Therapieunterbrechung (50 %), Dosisreduktion (27 %) oder zum Therapieabbruch (5 %).

Leitlinienempfehlungen

Die derzeit gültige S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ ist am 01.10.2016 unter der AWMF-Registernummer 032/035OL erschienen, federführende Fachgesellschaft ist die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AWMF, 2016). Das Ovarialkarzinom wird multimodal mittels Operation und Chemotherapie behandelt. Das Ziel der oft stundenlangen Primäroperation ist sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien eine möglichst vollständige Tumoresektion, daneben hat sie diagnostischen Charakter (operatives *Staging*). Lediglich Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom im Stadium IA, Grad 1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie, alle anderen erhalten nach der Operation eine systemische Behandlung. Im frühen Stadium FIGO I bis IIA erfolgt in der Regel eine Monotherapie mit Carboplatin über sechs Zyklen. Die *First-line*-Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium IIB bis IV besteht aus Carboplatin und Paclitaxel für insgesamt sechs Zyklen alle drei Wochen. Im Stadium IIIB bis IV kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden. Etwa 80 % der Patientinnen erleiden Rezidive, die wiederum behandelt werden. Die Art der Rezidivtherapie ist in erster Linie abhängig von der Platinsensitivität des Tumors, wird aber auch von anderen Faktoren wie Alter und Belastbarkeit der Patientin, BRCA-Mutationsstatus, Tumorbiologie und Vorbehandlung mit Bevacizumab bestimmt. Beim Platin-resistenten und/oder -refraktärem Rezidiv (innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Platin-haltigen Erstlinientherapie) sollte eine nicht-platin-haltige Monochemotherapie mit Topotecan, pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Paclitaxel oder Gemcitabin durchgeführt werden. Patientinnen ohne VEGF-gerichtete Vorbehandlung können additiv Bevacizumab bekommen. Beim Platin-sensiblen Rezidiv beinhaltet die *Second-line*-Therapie eine Kombination aus Carboplatin mit entweder Gemcitabin/Bevacizumab, pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Paclitaxel oder Gemcitabin. Patientinnen mit einem *high-grade* serösen Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine Platin-haltige Chemotherapie angesprochen haben und positiv bezüglich einer deletären BRCA1/2-Mutation getestet worden sind, kann eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib angeboten werden.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für das *Orphan*-Arzneimittel Olaparib gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, so dass der G-BA lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der zulassungsbegründenden Studie 19 bewertet. Da die Zulassung auf den Ergebnissen für die Teilpopulation der 136 Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation beruht, beschränkt sich auch die Nutzenbewertung auf diese Teilpopulation. Der G-BA konstatiert aufgrund der limitierten vorgelegten Daten, die keine quantitative vergleichende Beurteilung erlauben, einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Olaparib gegenüber Placebo (G-BA, 2015). Hinsichtlich des OS konnte in der bewertungsrelevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olaparib und Placebo gezeigt werden. Der G-BA sieht die Analyse der Überlebenszeit zudem als verzerrt an infolge des an einigen Studienzentren erlaubten Switchings von Placebo auf einen weiteren PARP-Inhibitor (14 der insgesamt 62 Patienten aus dem Placebo-Arm erhielten einen PARP-Inhibitor) und aufgrund einer nicht standardisierten Progressionstherapie. Den primären Endpunkt PFS als kombinierten Endpunkt berücksichtigt der G-BA in seiner Bewertung nicht, da sich die Komponente „Mortalität“ in dem eigenständigen Endpunkt OS findet und die Komponente „Morbidity“ nicht symptombezogen, sondern lediglich mittels bildgebender Verfahren unter Verwendung der RECIST-Kriterien erhoben wurde. Die Daten des FOSI zur Erfassung der von den Patientinnen wahrgenommenen krankheitsbezogenen Symptomatik werden wegen fehlender Validität vom G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, zumal der Index teilweise identisch ist mit dem FACT-O-Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auch die Ergebnisse zum ursprünglich nicht geplanten, erst nach Studienbeginn als explorativem Endpunkt eingeführten TFST werden wegen Mängeln bei der Datenerhebung nicht berücksichtigt. In Bezug auf die HRQoL, deren Erhebung zum Zeitpunkt der primären Datenanalyse eingestellt wurde, so dass Langzeitdaten fehlen, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verschlechterung bzw. Verbesserung im FACT-O-Fragebogen nachgewiesen werden. Der signifikante Nachteil von Olaparib gegenüber Placebo bei den UAE Grad ≥ 3 , die vor allem durch die hämatologische Toxizität (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie) gekennzeichnet sind, kann aufgrund der unterschiedlichen Therapiedauern (mittlere Behandlungszeit unter Olaparib 1,4 Jahre, unter Placebo 0,6 Jahre) ebenfalls nicht zur Beurteilung herangezogen werden. Vor dem Hintergrund der limitierten Evidenzgrundlage beauftragt der G-BA den pU mit der Vorlage weiterer Daten aus der laufenden Phase-III-Studie SOLO-2 und **befristet** seinen Beschluss auf drei Jahre bis zum 01.12.2018.

Weitere Versorgungsanalysen

Olaparib ist nur in der Packungsgröße N2 à 4 x 112 Kapseln im Handel (Abb. 4.21). Der Arzneistoff wurde im Beobachtungszeitraum knapp 100 Versicherten verschrieben. Passend zum Indikationsgebiet handelt es sich um Frauen überwiegend mittleren oder höheren Alters (Abb. 4.22).

Abbildung 4.59: Anzahl verordneter Packungen Olaparib je Monat nach Packungsgröße (2015-2016)

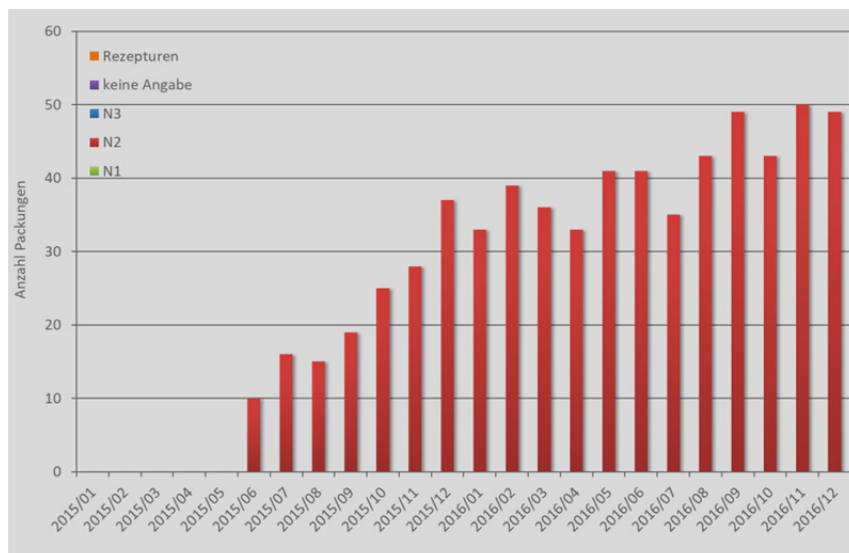
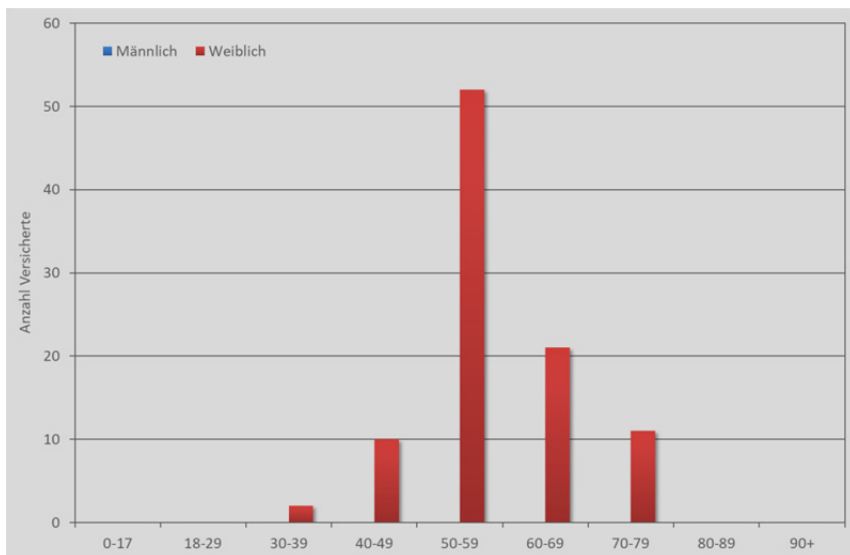


Abbildung 4.60: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Olaparib nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

- AstraZeneca (2018). Rote-Hand-Brief zu Lynparza® (Olaparib). Stand der Information: Mai 2018. <http://www.akdae.de/Arzneittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20180528.pdf>, letzter Zugriff: 13.09.2018.
- AWMF – Leitlinie Maligne Ovarialtumore. (2016). www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-0350L.html, letzter Zugriff: 02.11.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Find medicine - Lynparza. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- Fachinformation Lynparza® Kapseln (2017). Fachinformation Lynparza® Kapseln. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- Fachinformation Lynparza® Tabletten (2018). Fachinformation Lynparza® Tabletten. Stand der Information: Mai 2018. <https://www.fachinfo.de/suche/lynparza>, letzter Zugriff: 04.09.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2014). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. New Drug Application: 206162 Summary Review. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206162Orig1s000SumR.pdf, letzter Zugriff: 13.09.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/173/>, letzter Zugriff: 07.12.2017.
- Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA (2014). Ovarian cancer. *Lancet* 384: 1376-1388.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. (2012). Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *NEJM* 366(15): 1382-1392.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. (2014). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 15(8): 852-861.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. (2016). Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17(11): 1579-1589.
- Prescrire Int. (2017). New products and new indications in 2016: a system that favours imitation over the pursuit of real progress. *Prescrire Int* 26(182): 136-139.
- Prescrire IN ENGLISH - Results. (2017). Retrieved December 7, 2017, from <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F et al. (2017). Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 18(9): 1274-1284.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Olaparib|LynparzaTM|86|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58677>, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- RKI/GEKID – Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (2015). Krebs in Deutschland - Krebs in Deutschland 2011/2012. www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.html?nn=2640254, letzter Zugriff: 02.11.2017.
- Robson ME, Im S-A, Senkus E et al. (2017). OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy vs. chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *Journal of Clinical Oncology*. 35(18_suppl): LBA4-LBA4.

4.24 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Handelsname: Viekirax®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Chronische Hepatitis C	AbbVie Deutschland GmbH & Co KG
ATC-Code: J05AX67	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: Standardddosis 2 DE WldO, ▼, 

Bewertung

Viekirax® ist eine Wirkstoffkombination, bestehend aus den direkt antiviral wirkenden Ombitasvir und Paritaprevir sowie dem Wirkverstärker Ritonavir. Ombitasvir ist ein Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A). Paritaprevir bindet an den NS3/4A Proteasekomplex und hemmt so die NS3-Serinprotease. Die Fixkombination der beiden Mittel ermöglicht somit eine duale Hemmung der Virusreplikation. Ritonavir hat keine direkt virushemmenden Eigenschaften auf Hepatitis-C-Viren, ermöglicht aber als starker CYP3A4-Hemmstoff eine verlangsamte Verstoffwechselung von Paritaprevir. Damit genügt die einmal tägliche Applikation der Dreierkombination (CHMP, 2014). Allerdings wird durch den Zusatz von Ritonavir auch der Abbau anderer CYP3A4-metabolisierter Arzneimittel beeinträchtigt, was sich in einer langen Liste kontraindizierter Beimedikamente äußert.

Die Kombination aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir ist zusammen mit anderen virushemmenden Arzneimitteln zur Erst- und Re-Therapie von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1 und 4 zugelassen (Fachinformation Viekirax®, 2017).

Die klinische Wirksamkeit des Kombinationspräparates wurde in verschiedenen, teilweise auch offen durchgeführten, klinischen Studien belegt. Für die Behandlung der chronischen Hepatitis C des Genotyps 1 muss das Mittel zusammen mit Dasabuvir verabreicht werden, in Abhängigkeit vom Genotyp und dem Zirrhosestatus zusätzlich noch in Kombination mit Ribavirin. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Genotyp 4 mit und ohne Leberzirrhose wird Viekirax® zusammen mit Ribavirin gegeben. Für die zugelassenen Indikationen wird in unabhängigen Medien als derzeitige Standardtherapie Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir angegeben. Auch in der frühen Nutzenbewertung wird mittlerweile die Interferonfreie Kombination aus Sofosbuvir + Ledipasvir bei chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 bzw. 4 als zVT akzeptiert. Gegenüber dieser Kombinationsbehandlung fehlen aber für Viekirax® direkte Vergleichsuntersuchungen. Die einzige bislang vorliegende *head-to-head*-Studie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 prüft die Kombination aus Dasabuvir und Viekirax® gegen ein Interferon-basiertes Tripelregime (MALACHITE I/II, Dore et al., 2016). Es wurden therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten behandelt. Die direkt antiviral

wirkende Behandlung wurde über einen Zeitraum von zwölf Wochen verabreicht, die Interferon-basierte Vergleichsbehandlung bestehend aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin über zwölf Wochen mit anschließender in Abhängigkeit von Vorthherapie und Virus-Subtyp zwölf bis 36 Wochen andauernden Nachbehandlung, bestehend aus Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1a lag das dauerhafte virologische Ansprechen unter der direkt antiviralen Behandlung bei 97 % vs. 82 % unter Standardtherapie. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1b lagen die Raten bei 99 % vs. 78 %. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, lag die SVR-Rate unter der kombinierten Anwendung mit Dasabuvir bei 99 % vs. 66 % unter der Interferon-basierten Behandlung. Der G-BA bestätigt die Ergebnisse der klinischen Studien und sieht einen Zusatznutzen bei therapienaiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose. Auch bei Patienten mit HIV-Koinfektionen wird aufgrund der besseren Verträglichkeit eines Interferon-freien Regimes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen konstatiert (G-BA, 2015).

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 4 fehlen direkte Vergleichsstudien zu Interferon-basierten Therapieregimen bzw. anderen direkt antiviral wirkenden Kombinationsbehandlungen. In den vorliegenden, offen durchgeführten Untersuchungen zur Erst- und Re-Therapie ergaben sich keine Unterschiede im andauernden virologischen Ansprechen, wenn neben der Fixkombination noch Ribavirin eingesetzt wurde (PEARL1, Hézode et al., 2015). Patienten mit kompensierter Leberzirrhose profitierten nicht, wenn die Dauer der Behandlung mit der Kombination aus Viekirax® und Ribavirin von zwölf auf 16 Behandlungswochen ausgedehnt wurde (AGATE1, Asselah et al., 2016). Aufgrund der besseren Verträglichkeit sieht der G-BA bei Patienten mit einer HCV Genotyp 4-Infektion für unbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose gegenüber der dualen zVT bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2015).

Die komplexe Arzneimitteltherapie mit Viekirax® kann Auswirkungen auf das CYP-450-Enzymsystem haben, so dass zusammen mit zusätzlichen, wegen anderer Erkrankungen einzunehmenden Arzneimitteln zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten sind. Bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen gleich welchen Schweregrads sowie bei Personen mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Im Januar 2016 wird für die Anwendung von Viekirax® mit oder ohne Dasabuvir (Exviera®) ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem über das erhöhte Risiko von Leberdekomensation und Leberversagen bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Mittel berichtet wird (AbbVie Ltd., 2016). Die Betroffenen hatten häufig bereits vorbestehende Anzeichen einer fortgeschrittenen Leberzir-

rhose. Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung sollen aber auf Basis der vorliegenden Erfahrungen die Kombination nicht mehr erhalten. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Kombination kontraindiziert.

Das Mittel ist seit September 2017 nicht mehr auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
   erstes Sofosbuvir-freies Therapieregime gegen HCV GT1 und GT4; kann bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden	   in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus Zusatznutzen gegenüber zVT bei HCV GT1 und GT4. Unklare relative Wirksamkeit gegenüber Sofosbuvir/Ledipasvir	   das Mittel ist in Deutschland nach der Marktrücknahme im September 2017 nicht mehr verfügbar

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Ehemaliges Mittel der Reserve	Sehr hohe Ansprechraten mit oraler Therapie für Patienten mit HCV Genotyp 4	Nothing new	Schrittinnovation

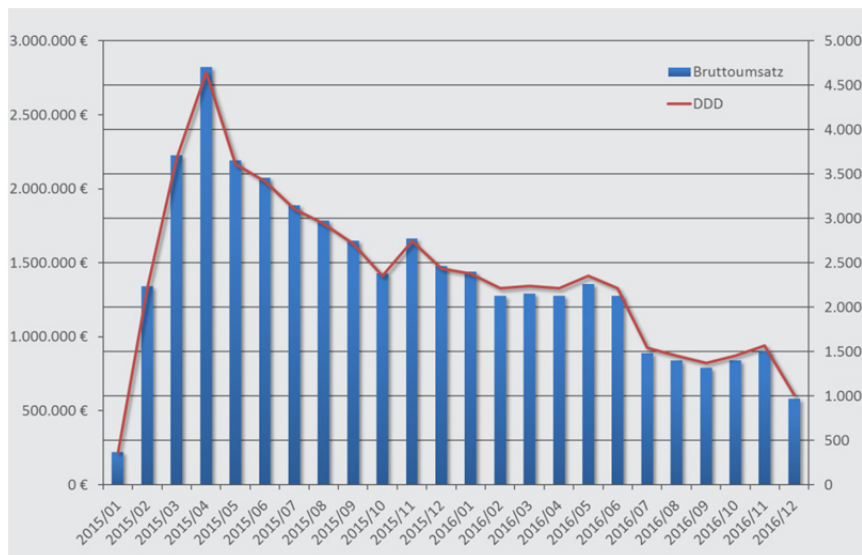
Kosten

Keine aktuelle Kostenberechnung möglich, da Marktrücknahme.

Versorgungsanalysen

Nach anfänglich deutlichen Verordnungsanstiegen mit einem Spitzenwert von über 4.500 Tagesdosen im April 2015 und einem sehr hohen Bruttoumsatz von 2,8 Mio. € gehen die verordneten Tagesdosen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im zweiten Quartal nach der Markteinführung kontinuierlich zurück. Bereits Ende 2016 liegen diese nur noch bei ca. 1.000 DDD pro Monat. Ein Dreivierteljahr später wird das Mittel aus dem Handel genommen.

Abbildung 4.61: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Viekirax® ist eine Wirkstoffkombination und besteht aus den direkt antiviral wirkenden Ombitasvir und Paritaprevir sowie dem Wirkverstärker Ritonavir. Ombitasvir ist – neben Ledipasvir – ein weiterer Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A). Das Phosphoprotein NS5A spielt eine wichtige Rolle bei der Virus-Replikation und bei der intrazellulären Virusassemblierung. Paritaprevir wirkt als HCV-Proteaseinhibitor. Das Virusstatikum bindet an den NS3/4A Proteasekomplex und hemmt so die NS3-Serinprotease. Die Fixkombination der beiden Mittel ermöglicht somit eine duale Hemmung der Virusreplikation. Um die Verfügbarkeit von Paritaprevir zu erhöhen, wird der Wirkstoff mit Ritonavir – in anderen Zusammenhängen auch ein Virusstatikum – kombiniert (CHMP, 2014). Ritonavir hat keine direkt virushemmenden Eigenschaften auf Hepatitis-C-Viren und wird dem Mittel lediglich als Wirkverstärker zugesetzt: Es stellt einen starken CYP3A4-Hemmstoff dar und verhindert damit die rasche Verstoffwechselung von Paritaprevir. Durch die kombinierte Anwendung wird eine einmal tägliche Verabreichung der Dreierkombination ermöglicht (Ferenci et al., 2014).

Zulassung und Präparat

Die Dreierkombination mit den direkt antiviral wirkenden Paritaprevir und Ombitasvir ist zusammen mit anderen virushemmenden Arzneimitteln zur Erst- und Re-Therapie von Erwachsenen mit chronischen Hepatitis-C-Infektionen des Genotyps 1 und 4 zugelassen (Fachinformation Viekirax®, 2017; CHMP, 2014).

Das Mittel wurde in einem beschleunigten Verfahren durch die europäische Zulassungsbehörde für den Markt freigegeben. Beschleunigte Zulassungsverfahren sollen in erster Linie in den Krankheitsfeldern zum Einsatz kommen, für die bislang keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (Ludwig, 2017). Zum Zeitpunkt ihrer Zulassung stellte die Dreierkombination die erste Sofosbuvir-freie Fixkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C mit hohen Erfolgsraten dar. Einmal täglich werden zwei Tabletten mit jeweils 12,5 Milligramm Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Die Einnahme zusammen mit der Nahrung erhöht die Resorption der Inhaltsstoffe deutlich, dabei ist die Zusammensetzung der Nahrung unerheblich

Bei Personen mit Nierenfunktionsstörungen gleich welchen Schweregrads, sowie bei Personen mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Personen mit schweren Leberfunktionsstörungen, oder solche, die Arzneimittel einnehmen müssen, die Auswirkungen auf das CYP3A4-Isoenzym haben, dürfen das Mittel nicht einnehmen. Frauen, die mit der Pille verhüten, müssen vor der Einnahme auf eine nicht-ethinylestradiolhaltige Kontrazeption umstellen. Zusammen mit Ribavirin darf das Mittel nicht an gebärfähige Frauen sowie an gebärfähige Partnerinnen männlicher Patienten ohne sicheren Konzeptionsschutz verabreicht werden. Wegen nicht auszuschließender Schädwirkungen auf das Ungeborene oder das Stillkind sollte das Mittel nicht während Schwangerschaft und Stillzeit zur Anwendung kommen. Und auch die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist wegen fehlender Belege zu Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht zu empfehlen (CHMP, 2014; Fachinformation Viekirax®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Hepatitis C ist eine weltweit vorkommende virale Infektion, die als akute wie auch chronische Form in Erscheinung tritt. Verursacht wird die Erkrankung durch das zu der Gruppe der RNA-Viren gehörende Hepatitis-C-Virus (HCV), von dem derzeit 7 Genotypen (GT) mit 67 Subtypen bekannt sind. Weltweit ist GT 1 der häufigste Genotyp (46 %), gefolgt von GT 3 (30 %). Die Genotypen 2, 4 und 6 sind verantwortlich für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle. Genotyp 5 spielt nur eine sehr untergeordnete Rolle (< 1 %) (RKI, 2017). In den meisten europäischen Län-

dern ist beim Genotyp 1 der am häufigsten vorkommende Subtyp Genotyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der Genotyp 1a am weitesten verbreitet ist (RKI, 2016).

In Europa leben ca. 2 bis 5 Millionen HCV-positive Menschen. Als Risikogruppen mit besonders hoher Krankheitsprävalenz gelten intravenöse Drogenanwender, Männer, die mit Männern Sex haben (MSM), Dialysepatienten, Personen, die vor den 1990er Jahren häufig Transfusionen oder vor Ende der 1980er-Jahre Plas-maderivate erhielten (RKI, 2014). In Deutschland liegt die Prävalenz mit 0,3 % im internationalen Vergleich sehr niedrig. Pro Jahr muss aber auch hierzulande mit etwa 4500 Neuinfektionen gerechnet werden (RKI, 2017).

Die Übertragung geschieht fast ausschließlich über Blut. In 75 Prozent der Fälle verläuft die Infektion unbemerkt. 25 Prozent der Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis mit unspezifischen Beschwerden und Einschränkungen der Leberfunktio-n. Fulminante Verläufe sind selten (Thimme et al., 2014). Symptomatisch verlau-fende akute Hepatiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate an Spontanheilung erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 Prozent sind. Zwischen 50 und 85 Prozent aller Akutinfektionen gehen in eine chronische Hepatitis C über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Innerhalb von 20 bis 30 Jahren kommt es bei 2-35 Prozent der Betroffenen zu einer Leberzirrhose. Bei diesen Patienten können Le-bertransplantationen lebensrettend sein. Etwa 2-4 Prozent der Patienten mit Le-berzirrhose entwickeln pro Jahr ein Leberzellkarzinom (RKI, 2017).

In zahlreichen Fällen ist der genaue Übertragungsweg nicht feststellbar. Aktuelle Analysen geben an, dass bei den Fällen, denen ein Übertragungsweg hochwahr-scheinlich zugeordnet werden konnte, 80 Prozent auf intravenösen Drogenkonsum zurückzuführen sind, 6 Prozent auf MSM, 9 Prozent auf den Erhalt von Blutproduk-ten, 4 Prozent auf heterosexuellen Kontakt mit HCV–Infizierten, 1 Prozent auf Dialyse und 1 Prozent auf eine perinatale Übertragung (RKI, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Zum kombinierten Einsatz von Viekirax® zusammen mit Dasabuvir (+/- Ribavirin) findet sich in einer Medlinerecherche eine überschaubare Anzahl von randomisiert kontrollierten Untersuchungen, die bereits nahezu alle in den Zulassungsunterla-gen der Europäischen Zulassungsbehörde berücksichtigt wurden (CHMP, 2014). Es handelt sich dabei um Einzelpublikationen aus den Studienkollektiven PEARL (Andreone et al., 2014 an therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion Geno-ty 1 ohne Leberzirrhose mit und ohne Ribavirinzusatz; Ferenci et al., 2014 an

therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 ohne Leberzirrhose mit und ohne Ribavirinzusatz), TURQUOISE (Sulkowski et al., 2015 an Patienten mit Hepatitis C Genotyp 1 und HIV-Koinfektion; Poordad et al., 2014 an therapienaiven sowie vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 und kompensierter Leberzirrhose) und SAPPHERE (Feld et al., 2014 an therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 ohne Leberzirrhose; Zeusem et al., 2014 an Peginterferon vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 mit und ohne Ribavirin). In Abhängigkeit von der Therapiedauer und dem Zusatz von Ribavirin lag die Rate einer anhaltenden Virusantwort bei allen Patientenkollektiven über 95 Prozent. Eine Komedikation mit Ribavirin erhöhte nur im Fall von chronischen HCV-Genotyp 1a-Infektionen den Therapieerfolg. Keine der genannten Untersuchungen überprüfte die relative Wirksamkeit des neuen Therapieregimes gegenüber der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung üblichen interferonbasierten Standardtherapie. In den Publikationen wurde lediglich im Vergleich zu historischen Kontrollen mit interferonbasierter Therapie eine Überlegenheit der Kombination aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir plus Dasabuvir konstatiert.

Eine erst nach der Zulassung öffentlich zugänglich gemachte Studie liefert den bislang einzigen Head-to-Head-Vergleich von Viekirax® in Kombination mit Dasabuvir und einem Interferon-basierten Therapieregime bei therapienaiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1 ohne Leberzirrhose (MALACHITE-I/II, Dore et al., 2016). Diese Untersuchung wiederum konnte bei der Frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden. Es handelt sich um eine gemeinsame Publikation zweier offen durchgeführter Untersuchungen an 311 therapienaiven sowie 148 therapieerfahrenen Patienten. Die Verumbehandlung wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt. Die interferonbasierte Vergleichsbehandlung bestand aus einer 12-wöchigen Gabe von Telaprevir, Peginterferon plus Ribavirin und einer sich anschließenden 12 bis 36-wöchigen Nachbehandlung mit Peginterferon und Ribavirin. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1a lag das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) unter der direkt antiviralen Behandlung bei 97 Prozent versus 82 Prozent unter zur Standardtherapie. Bei therapienaiven Personen mit HCV-Infektion Genotyp 1b lagen die Raten bei 99 Prozent versus 78 Prozent. Waren die Patienten bereits vorbehandelt, ergaben sich SVR-Raten von 99 Prozent unter dem kombinierten Einsatz von Viekirax® mit Dasabuvir versus 66 Prozent unter der interferonbasierten Behandlung. Neben des besseren virologischen Ansprechens konnte in der Untersuchung auch eine bessere Verträglichkeit der direkt antiviral wirkenden Behandlung mit der Viererkombination herausgearbeitet werden: es gab eine deutlich niedrigere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen (0-1 versus 8-11 Prozent) sowie eine geringere Rate an Blutarmut (0-4 Prozent versus 34-47 Prozent). Als häufig auftretende Nebenwirkungen unter Viekirax® plus

Dasabuvir werden zudem Übelkeit, Schlaflosigkeit und Erschöpfung angegeben. Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Dasabuvir in Kombination mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln aber nicht sonderlich gut beschrieben, da einige der oben genannten Studien offen durchgeführt wurden. Direkte Vergleichsstudien zur breit einsetzbaren Fixkombination Sofosbuvir plus Ledipasvir fehlen gänzlich.

Eine erste klinische, allerdings offen durchgeführte Studie zur Wirksamkeit einer 12- wöchigen Behandlung mit Viekirax® bei chronischer Hepatitis C Genotyp 4 wurde an 135 Patienten zur Erst- und Re-Therapie erprobt. Die Patienten wurden jeweils randomisiert einer Behandlung mit der Dreierkombination mit bzw. ohne Ribavirin zugeteilt. Weder für therapienaive noch für therapieerfahrene Patienten ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (PEARL1, Hézode et al., 2015). Eine weitere Studie zu HCV-Infektionen Genotyp 4 wurde an Patienten mit kompensierter Leberzirrhose durchgeführt (AGATE1, Asselah et al., 2016). Auch diese Studie war nicht verblindet. Studienmedikation war Viekirax® in Kombination mit Ribavirin über 12 bzw. 16 Behandlungswochen. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die Relapserate nach Abschluss der Behandlung und die unerwünschten Wirkungen.

In einer bislang nicht zugelassenen Indikation wurde im Frühjahr 2018 eine Studie veröffentlicht, in der Viekirax® in Kombination mit Sofosbuvir (+/- Ribavirin) an Patienten mit HCV Genotyp 2 oder 3 mit und ohne Zirrhose verabreicht wurde. In diese exploratorische Studie wurden 70 Patienten eingeschlossen. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) nach 12 Behandlungswochen lag bei HCV Genotyp 3-Infektionen mit und ohne Zirrhose bei 98 Prozent. Patienten mit HCV Genotyp 2 mit Zirrhose erreichten nach 8 Behandlungswochen in 90 Prozent der Fälle ein SVR. Bei solchen ohne Zirrhose und einer noch kürzeren Behandlungsdauer (6 Wochen) war das virologische Ansprechen dagegen nicht zufriedenstellend (44 Prozent) (QUARTZ II-III, Shafran et al., 2018).

Dasabuvir wird hauptsächlich über CYP2C8 und zu einem geringeren Umfang auch durch CYP3A4 metabolisiert. Ombitasvir wird über CYP2C8 und Paritaprevir über CYP3A4 sowie CYP3A5 abgebaut. Ritonavir ist ein potenter CYP3A4-Inhibitor. Des Weiteren sind fast alle Wirkstoffe Substrate und Inhibitoren von P-Glycoprotein. Dies kann zu einer Vielzahl an Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen. Zahlreiche Analysen der vorliegenden Studiendaten zu dem komplexen Therapieregime der festgelegten Dreierkombination bestehend aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir zusammen mit Dasabuvir sowie eigens dafür

initiierte Studien an Risikokollektiven wie HIV-koinfizierten Personen befassen sich mit den Auswirkungen anderer Arzneimittel, wie beispielsweise Methadon, Buprenorphin oder Protonenpumpenhemmer auf die Blutspiegel bzw. die SVR-Raten der Virustatika, deren Ergebnisse in die umfangreiche Auflistung möglicher Interaktionen in den Fachinformationen geflossen sind (CHMP, 2014; AbbVie Ltd., 2017).

Im Januar 2016 wird für die Anwendung von Viekirax® mit oder ohne Dasabuvir (Exviera®) ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem über das erhöhte Risiko von Leberdekomensation und Leberversagen bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Mittel berichtet wird. Die Betroffenen hatten häufig bereits vorbestehende Anzeichen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose. Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung sollen aber auf Basis der vorliegenden Erfahrungen die Kombination nicht mehr erhalten. Wenn sich unter der Therapie eine klinisch relevante Verschlechterung der Leberfunktion ergibt, ist die Behandlung abzubrechen (AbbVie Ltd., 2016; G-BA, 2016). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Kombination kontraindiziert.

2016 empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde vor Beginn einer antiviralen Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir, Ledipasvir, Dasabuvir oder Ombitasvir grundsätzlich ein Screening der zu Behandelnden auf eine Koinfektion mit Hepatitis B. Bei Hepatitis B/Hepatitis C-Koinfektionen hemmen Hepatitis-C-Viren die Aktivität und Vermehrung von Hepatitis-B-Viren. Die spezifisch wirkende antivirale Behandlung sorgt für einen raschen Abfall von Hepatitis-C-Viren und kann damit zu einer Reaktivierung von Hepatitis-B-Viren führen (EMA, 2016). Koinfizierte Patienten müssen für die Zeit der Behandlung eng monitort werden, gegebenenfalls ist eine zusätzliche antivirale Behandlung der Hepatitis B erforderlich.

Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten unter Mitarbeit von anderen Fachgesellschaften (DGVS, 2016) empfiehlt für die Ersttherapie bei chronischer Hepatitis C ein interferonfreies Therapieregime. Da bei Kombinationsbehandlung mit Ribavirin mit mehr Nebenwirkungen und Intoleranzen zu rechnen ist, soll bei gleicher Wirksamkeit stets eine Therapieoption ohne Ribavirin gewählt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Therapieauswahl unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation sowie gegebenenfalls der Komorbiditäten zu erfolgen hat. Soweit in der individuellen Krankheitssituation laut Datenlage eine vergleichbare Wirksamkeit verschiedener Therapieoptionen nachgewiesen

oder zu vermuten ist, soll neben der Verträglichkeit auch die Wirtschaftlichkeit bei der Therapieauswahl handlungsweisend sein. (DGVS, 2016)

Die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist mit bzw. ohne den nicht-nukleos(t)idischen Polymerase (NS5B)-Inhibitor Dasabuvir zur Erst- und Re-Therapie chronischer Hepatitis C-Infektionen der Genotypen 1 bzw. 4 einsetzbar.

Bei HCV Genotyp-1-Infektionen liegen hochwertige klinische Studien zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) vor. Die SVR-Raten liegen je nach Vorgeschichte und in Abhängigkeit von der Comedikation mit Ribavirin zwischen 90 und 100 Prozent. Die Therapiedauer Dasabuvir-basierter Therapieregime ist vergleichsweise kurz: Infektionen mit HCV Genotyp 1b werden bei therapie-naiven wie auch therapieerfahrenen Patienten mit sowie auch ohne Zirrhose in der Regel über die Dauer von 12 Wochen behandelt (SVR 96%-100%). Lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose kann die Erstbehandlung über einen Zeitraum von 8 Wochen genügen. Liegt eine Infektion mit HCV Genotyp 1a vor wird eine 12 wöchige Behandlung in Kombination mit Ribavirin empfohlen, unabhängig vom Therapiestand und dem Leberstatus (SVR 94%-100%). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp1a-Infektion mit Leberzirrhose und einem negativen Prädiktor (wie beispielsweise AFP (Alpha-Fetoprotein) als Tumormarker für Lebertumoren $\geq 20\text{ng/ml}$, Thrombozyten $< 90/\text{nl}$, Albumin $< 35\text{g/l}$) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen (SVR 93%-100%). (DGVS, 2016)

Viekirax® wird auch in Kombination mit Ribavirin für Patienten mit HCV-Genotyp4-Infektionen über die Dauer von 12 Behandlungswochen empfohlen. Dies gilt unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose. Das anhaltende virologische Ansprechen lag hier unter der Behandlung mit der Viererkombination zwischen 97% und 100%. (DGVS, 2016)

Auf einem niedrigeren Evidenzlevel wird schließlich die Kombination von Viekirax® mit Dasabuvir auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen. Als geeignete Patienten werden Personen mit HCV-Genotyp1- bzw. Genotyp4-Infektionen und einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min angegeben. Bei HCV-Genotyp4-Infektionen ist die Therapie mit der Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ausreichend, während bei HCV-Genotyp1-Infektionen der Zusatz von Dasabuvir erforderlich ist. Für das Therapieregime, bestehend aus drei direkt wirkenden antiviralen Mitteln, wird auch für dieses Patientenkollektiv ein günstiges Nebenwirkungsprofil beschrieben. In Untersuchungen an Patienten mit HCV-1-Genotyp-Infektionen ohne Zirrhose, die aber zudem an einer terminalen Niereninsuffizienz erkrankt waren und eine Dialyse benötigten, wurden unter Zugabe von Dasabuvir keine erhöhte Rate an substanzbedingten Nebenwirkungen oder sonstige toxischen Effekte gesehen. Generell ist aber bei dem Einsatz der Kombination zusammen mit Dasabuvir zu bedenken, dass zahlreiche induzierende

und inhibierende Interaktionen mit anderen Medikamenten auftreten können (DGVS, 2016).

Zudem ist zu beachten, dass Paritaprevir vornehmlich über die Leber ausgeschieden wird. Nach den Leitlinienautoren wurden bereits in Einzelfällen toxische Nebenwirkungen beobachtet. Daher sollte der Wirkstoff nicht an Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose verabreicht werden (DGVS, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir kann mit und ohne weitere antiviral wirkende Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Infektionen mit Hepatitis-C-Viren (HCV) bei Erwachsenen eingesetzt werden. Als Kombinationspartner kommen je nach HCV-Genotyp Dasabuvir und/oder Ribavirin in Frage. Der Einsatz der Dreierkombination beschränkt sich auf Infektionen mit den HCV Genotypen 1 und 4. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen begutachtete die Fixkombination zeitgleich wie Dasabuvir (IQWiG, 2015a). Auf Basis der vorgelegten Studiendaten konnten – vergleichbar mit dem Bewertungsverfahren zu Dasabuvir – für die Fixkombination lediglich für einige Patientenkollektive der Zusatznutzen beurteilt werden. Dies waren die folgenden: Therapie-naïve Patienten mit HCV-Genotyp 1a und 1b ohne Leberzirrhose, sowie therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp 1a ohne Leberzirrhose. Die kombinierte Anwendung von Viekirax® mit Dasabuvir gegebenenfalls auch noch zusammen mit Ribavirin führte nach 12 Behandlungswochen bei mehr Patienten zu einer Virusfreiheit als die Behandlung mit der Standardtherapie (alle ohne Zirrhose: Genotyp 1a (plus Dasabuvir und Ribavirin), therapie-naïve: 97 von 100 versus 82 von 100; Genotyp 1b (plus Dasabuvir), therapie-naïve: 98 von 100 versus 78 von 100; Genotyp 1a, therapieerfahren (plus Dasabuvir und Ribavirin): 100 von 100 versus 57 von 100). Ob dies auch bedeutet, dass weniger Menschen an einem Leberkrebs erkranken, ist dagegen offen. Es gab auch einen Hinweis, dass sich durch diese Art der Behandlung bei therapie-naïven Patienten die körperliche und psychische Lebensqualität verbessert oder zumindest erhalten bleibt. Bei therapie-naïven Patienten mit Genotyp 1b-Erkrankungen gibt es zudem Hinweise auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und es traten weniger schwere Nebenwirkungen auf. Bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV Genotyp 1a brachen weniger unter der Kombination von Viekirax® mit Dasabuvir als unter der Standardtherapie die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Für die genannten Patientengruppen konstatiert das IQWiG einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, der allerdings nicht quantifizierbar ist. Wenige Monate später wird durch das IQWiG ein Addendum veröffentlicht, in dem ein adjustierter indirekter Vergleich zu Änderungen der ursprünglichen Dossierbewertung zu therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1b ohne Zirrhose führt: Auch für diese Patientenuntergruppe finden

sich nach Vorlage der neuen Datenanalysen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in Bezug auf die Rate an Virusfreiheit, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Auch hier ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar (IQWiG, 2015b). Für alle anderen Patientenkollektive konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden. Auch für Infektionen mit HCV-Genotyp-4 wurden dem IQWiG keine geeigneten Daten vorgelegt, die eine Einschätzung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) ermöglicht hätte (IQWiG, 2015a).

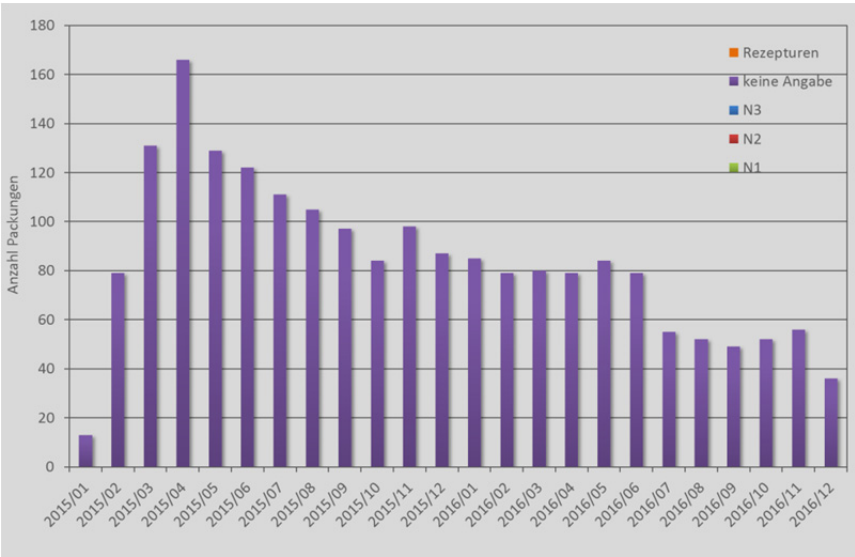
Wie bei Dasabuvir musste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen von Viekirax® im Vergleich zu mittlerweile nicht mehr empfohlenen Therapieformen (duale Therapie: Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin oder Tripel-Therapie: Kombination aus einem Proteaseinhibitor, z.B. Boceprevir oder Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin) beurteilen. Er stellt bei therapie-naïven Patienten ohne Leberzirrhose mit Genotyp 1a (mit Ribavirin) / 1b (ohne Ribavirin) einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) fest. Aufgrund des höheren Verzerrungspotentials der vorliegenden Analysen wird für therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 lediglich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen. Liegt bereits eine kompensierte Leberzirrhose vor, wurde aufgrund der Möglichkeit einer interferonfreien Behandlung und der damit einhergehenden besseren Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei unbehandelten wie auch vorbehandelten Patienten attestiert (jeweils mit Dasabuvir und Ribavirin). Dies gilt – als Ausnahme für dieses Sonderkollektiv auf der Basis von verzerrungsanfälligen Studiendaten – auch für unbehandelte und vorbehandelte Patienten mit HCV Genotyp 1a/1b und einer HIV-Koinfektion. Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 4-Infektion wurde lediglich für unbehandelte und behandelte Patienten ohne Zirrhose gegenüber der dualen zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Peginterferon alfa und Ribavirin, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gefunden. Hier führt die Möglichkeit einer interferonfreien und damit besser verträglichen Therapie zu dem positiven Votum. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose mit HCV Genotyp 4 war der Zusatznutzen laut G-BA zum Zeitpunkt der Begutachtung wegen fehlender Daten nicht belegt (G-BA, 2015).

Weitere Versorgungsanalysen

Für Viekirax® wurde im Jahr 2015 nur eine Packungsgröße mit 56 Filmtabletten ausgebaut. Bei einmal täglicher Anwendung genügt diese Menge für eine achtwöchige Behandlung. Parallel mit den Verordnungsstatistiken zu Dasabuvir (Exviera®) zeigt sich auch für Viekirax® in den ersten vier Monaten der Marktzugehörigkeit ein deutlicher Verordnungsanstieg, der in den folgenden Monaten bis zum

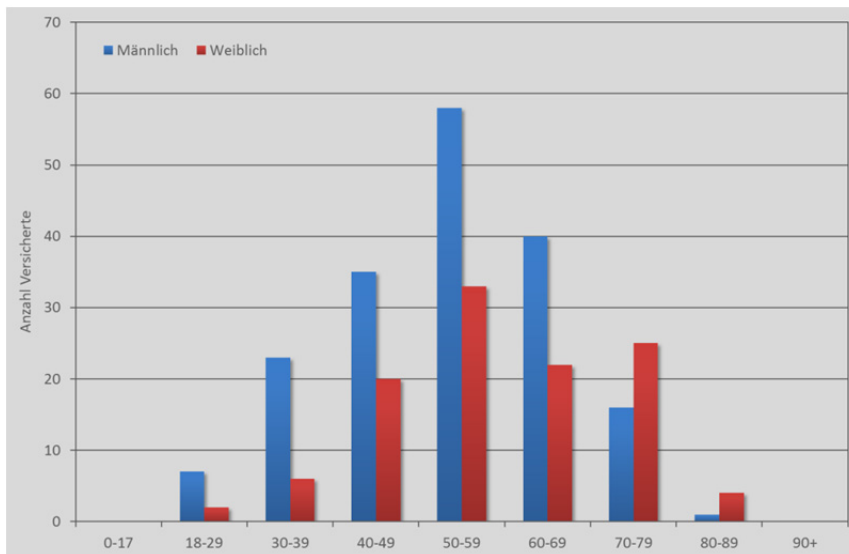
Ende von 2016 auf weniger als ein Viertel des Verordnungspeaks in 2015 zurückging. Im September 2017 wurde das Mittel aus dem Handel genommen.

Abbildung 4.62: Anzahl verordneter Packungen von Ombetasvir/Paritaprevir/Ritonavir je Monat nach Packungsgröße (2015 – 2016)



Zu Lasten der Techniker Krankenkasse wurde die Dreierkombination *Vierkirax*® im Jahr 2016 an etwas mehr als 290 Patienten verordnet. Die Anzahl dieser Behandelten liegt damit höher als die der mit Dasabuvir Behandelten (vgl. S.xx). Dies deutet darauf hin, dass einige Personen die Dreierkombination wegen einer HCV-Infektion Genotyp 4 erhielten. Wie bereits bei Dasabuvir beschrieben, wurden auch mit *Vierkirax*® mehr Männer als Frauen behandelt – ausgenommen in den hohen Altersklassen ab einem Lebensalter von 70 Jahren. In beiden Geschlechtergruppen lag die höchste Verordnungsmenge im Alter zwischen 50 und 59 Jahren.

Abbildung 4.63: Versicherte mit mindestens einer Verordnung von Ombetasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AbbVie Ltd. (2016). Rote-Hand-Brief: Viekirax® (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir) mit oder ohne Exviera® (Dasabuvir) wird nicht zur Behandlung von Patienten mit Child-Pugh-Grad B empfohlen und ist bei Patienten mit Child-Pugh-Grad C kontraindiziert. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160104.pdf>, letzter Zugriff: 31.05.2018.

AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Neue Therapieoption für Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 4. Der Arzneimittelbrief. 49(50).

Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V et al. (2014). ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology. 147(2): 359–365.e1.

Asselah T, Hézode C, Qaish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G et al. (2016). Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 1 (1): 25-35.

atd – arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2017). Bewertung Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir, a.H. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Ombitasvir XXXXX Paritaprevir XXXXX Ritonavir&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 06.12.2017.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2014). Assessment report Viekirax. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf, letzter Zugriff: 05.02.2018.

- DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten u.a (2016). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Stand der Information: Dezember 2016. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y et al. (2016). Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *Journal of Hepatology*. 64(1): 19-28.
- EMA – European Medicines Agency (2016). Direct-acting antivirals for hepatitis C: EMA confirms recommendation to screen for hepatitis B. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002669.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- Fachinformation Viekirax® (2017). Fachinformation Viekirax® 12.5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 05.02.2018.
- Feld JJ, Kowdley K V., Coakley E et al. (2014). Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 370(17): 1594–1603
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. (2014). ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*. 370(21): 1983–1992.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe: Wirkstoff Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf, letzter Zugriff: 05.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zur Änderung des Abschnitts qualitätsgesicherte Anwendung im Beschluss Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3826/2016-06-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir_D-153_Aenderung_TrG.pdf, letzter Zugriff: 13.02.2018.
- Hézode C, Asselah T, Reddy KR et al. (2015). Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *The Lancet*. 385(9986): 2502-2509.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015a). [A15-04] Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-04-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6601.html>, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015b). [A15-21] Dasabuvir / Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-21-dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-addendum-zu-den-auftragen-a15-03-und-a15-04.6755.html>, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- Ludwig W-D (2016). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 29–47.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. (2014). ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 370(21): 1973–1982.
- Prescrire Int. (2016). Abstract - Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekirax®). *Hepatitis C: high risk of interactions and serious liver injury*. *Prescrire International* 25(171): 121-122.

- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Ombitasvir|Viekirax®|83|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56824>, letzter Zugriff: 31.05.2018.
- RKI – Robert Koch-Institut (2014). Hepatitis C RKI-Ratgeber für Ärzte. Stand der Information: April 2014. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- RKI – Robert Koch Institut (2016). Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2015. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29, Stand der Information: Juli 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- RKI – Robert Koch-Institut (2017). Robert Koch-Institut: Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- Shafran SD, Shaw D, Charafeddine M et al. (2018). Efficacy and safety results of patients with HCV genotype 2 or 3 infection treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and sofosbuvir with or without ribavirin (QUARTZ II-III). Journal of Viral Hepatitis. 25(2): 118–125.
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. (2015). Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1. JAMA. 313(12): 1223.
- Thimme R, Heim M, Baumert T et al. (2014). Hepatitis B und C: von der molekularen Virologie zu neuen Perspektiven in der Therapie. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. 139(15): 778–782.
- Waked I, Shiha G, Qaish RB et al. (2016). Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 1(1): 36–44.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. (2014). Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. The New England Journal of Medicine. 370(17): 1604–14.

4.25 Panobinostat

Handelsname: Farydak®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Multiples Myelom	Novartis Pharma
ATC-Code: L01XX42	Markteinführung: Oktober 2015
Hartkapseln	DDD: 5,7 mg O, ▼, 

Bewertung

Farydak® wurde im August 2015 als *Orphan*-Arzneimittel in Europa zugelassen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben (EMA, 2015a). Die *Orphan-Designation* wurde bereits 2012 durch die EC zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/12/1063) (EC, 2012).

Die Markteinführung von Farydak® in Deutschland erfolgte im Oktober 2015 (Lauer-Taxe, 2018). Panobinostat ist ein Histondeacetylaseinhibitor (HDAC-Inhibitor). Es sind 18 verschiedene HDAC bekannt, die nach ihren strukturellen Eigenschaften und der zellulären Lokalisation in vier Klassen eingeteilt werden. HDAC katalysieren die Deacetylierung der Lysinreste von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen, die u.a. an der DNA-Replikation, dem Chromatin-*Remodelling*, der Gentranskription und der Zellzyklusprogression beteiligt sind.

Panobinostat hemmt fast alle HDAC der Klasse I (HDACs 1, 2, 3 und 8), Klasse II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 und 10) und der Klasse IV (HDAC 11). Beim multiplen Myelom und vielen anderen Tumoren kommt es zur Überexpression von HDAC in den Krebszellen, so dass eine tumorselektive Hemmung durch Panobinostat möglich ist (Laubach et al., 2015). Die Hemmung der Aktivität von HDAC führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen, die als basische Chromosomenproteine im Zellkern eine wichtige Rolle beim Verpacken der in mehreren spiraligen Windungen um die Histonkomplexe herumgewickelten DNA-Stränge spielen. Dieser Eingriff in die epigenetische Regulation der Genexpression führt zu einer Relaxierung des Chromatins und dadurch zu einer transkriptionellen Aktivierung. Die Akkumulation von acetylierten Histonen und anderen Proteinen führt zum Stillstand des Zellzyklus und zur Apoptose transformierter Zellen (Laubach et al., 2015; Fachinformation Farydak®, 2017).

Panobinostat ist als Hartkapseln à 10, 15 oder 20 mg verfügbar und wird peroral verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus. Die Patienten sollen zunächst

acht Zyklen lang behandelt werden. Bei einem Ansprechen sollen weitere acht Behandlungszyklen durchgeführt werden, sodass die Gesamtdauer der Behandlung bis zu 16 Zyklen (48 Wochen) beträgt. Panobinostat muss in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet werden (Fachinformation Farydak®, 2017). Zur Vermeidung von Medikationsfehlern ist im Risikomanagementplan (*Risk Management Plan*, RMP) die Darstellung der Einnahmeschemata in Patientenkarten als Schulungsmaterial (*Educational Material*) vorgesehen (EMA, 2015b).

Panobinostat wird umfangreich verstoffwechselt und ein großer Teil der verabreichten Dosis wird metabolisiert, bevor es in den systemischen Blutkreislauf gelangt. Relevante Stoffwechselwege, die an der Biotransformation von Panobinostat beteiligt sind, umfassen Reduktions-, Hydrolyse-, Oxidations- und Glucuronidierungsprozesse. Etwa 40 % der verabreichten Dosis wird oxidativ durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem (vor allem durch CYP3A4, in geringeren Umfang auch durch CYP2D6 und 2C19) eliminiert (EMA, 2015b). Daher können Arzneimittel, die die Aktivität der CYP3A4-Enzyme beeinflussen, die Pharmakokinetik von Panobinostat verändern. Auch kann die Plasmakonzentration von Wirkstoffen, die CYP2D6-Substrate sind, durch Panobinostat erhöht werden. Des Weiteren ist Panobinostat ein P-Glykoprotein-Substrat (Fachinformation Farydak®, 2017).

Die Zulassung von Farydak® beruht auf der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie PANORAMA 1 (Sponsor: Novartis Pharmaceuticals) an insgesamt 768 Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplem Myelom, die ein Rezidiv nach einer bis drei vorherigen Therapielinien oder ein Rezidiv nach mindestens einer Therapielinie hatten und refraktär gegenüber einer Therapielinie, ausgenommen Bortezomib, waren. Dieses Studiendesign entsprach nicht den Zulassungsbedingungen, nach denen die Patienten mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben mussten. 387 Patienten wurden in den Interventions-Arm randomisiert und bekamen Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, 381 Patienten in den Kontrollarm, in dem sie Placebo in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erhielten. Alle Patienten mussten einen ECOG-*Performance* Status von ≤ 2 (Aktivitätsstatus bei onkologischen Patienten) aufweisen. Die Patienten waren im Median 63 Jahre alt (28 bis 84). Die Studie bestand aus zwei Behandlungsphasen: Die erste mit acht 21-Tage-Zyklen und die darauf folgende zweite mit vier 42-Tage-Zyklen über insgesamt 48 Wochen (San-Miguel et al., 2014).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, das entsprechend den modifizierten Kriterien der *European Group for Blood and Bone Marrow Transplant* (mEBMT) definiert wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen, die Zeit bis zum Ansprechen (*Time-to-*

Response, TTR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration-of-Response*, DoR) erhoben (San-Miguel et al., 2014).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (10. September 2013) betrug die mediane *Follow-up*-Zeit 6,5 Monate (1,8 bis 13,5) im Panobinostat-Arm und 5,6 Monate (2,1 bis 11,3) im Placebo-Arm. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 37 Todesfälle eingetreten und das mediane PFS war im Panobinostat-Arm signifikant länger als unter Placebo (11,99 Monate, 95 % KI [10,33; 12,94] vs. 8,08 Monate 95 % KI [7,56; 9,23], HR: 0,63, 95 % KI [0,52; 0,76], $p < 0,0001$). Das mediane OS betrug 33,6 Monate unter Panobinostat und 30,4 Monate unter Placebo (HR: 0,87, 95 % KI [0,69; 1,1], $p = 0,26$). Die ORR unterschied sich in beiden Armen nicht signifikant: 60,7 % unter Panobinostat vs. 54,6 % unter Placebo (San-Miguel et al., 2014).

Zur Zeit des Datenschnitts im August 2014 betrug das mediane OS 38,24 Monate unter Panobinostat und 35,38 Monate unter Placebo (HR: 0,87, 95 % KI [0,70; 1,07], $p = 0,18$) (EMA, 2015b). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts im Juni 2015 war das mediane OS unter Panobinostat nicht signifikant länger als unter Placebo: 40,3 Monate vs. 35,8 Monate (HR: 0,94, 95 % KI [0,78; 1,14]; $p = 0,54$) (San-Miguel et al., 2016).

Behandlungsbedingte UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE traten bei 293 (76,9 %) der Patienten im Panobinostat-Arm und bei 193 (51,2 %) im Placebo-Arm auf; schwerwiegende UAE wurden häufiger unter Panobinostat als in der Kontrollgruppe beobachtet: 59,8 % vs. 41,6 %. Häufige UAE vom Grad 3 bis 4 CTCAE waren Thrombozytopenie (67 % vs. 31 %), Lymphopenie (53 % vs. 40 %), Diarrhö (26 % vs. 8 %), Asthenie oder Fatigue (24 % vs. 12 %) und periphere Neuropathie (18 % vs. 15 %). Ein Therapieabbruch aufgrund UAE wurde für 138 Patienten (36,2 %) im Panobinostat-Arm und für 77 (20,4 %) im Placebo-Arm berichtet. Die häufigsten UAE, die zum Abbruch der Behandlung im Panobinostat-Arm führten, waren Diarrhö (4,5 %), Asthenie und Fatigue (jeweils 2,9 %) und Pneumonie (1,3 %) (San-Miguel et al., 2016). Die Todesfälle, die nicht in Verbindung mit der Studienindikation multiples Myelom standen und insbesondere durch Infektionen und Blutungen verursacht wurden, waren unter Panobinostat deutlich häufiger (6,8 % der Patienten) als unter Placebo (3,2 % der Patienten) (EMA, 2015b).

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Farydak® erfolgte 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 17. März 2016 beschloss der G-BA, dass das **Ausmaß des Zusatznutzens** von Panobinostat **nicht quantifizierbar** ist (G-BA, 2016).

Der pU legte für die Nutzenbewertung die Zulassungsstudie PANORAMA 1 sowie die supportive Phase-II-Studie PANORAMA 2 vor. PANORAMA 2 (Sponsor: Novartis Pharmaceuticals) war eine multizentrische, zweiphasige, offene, einarmige Studie, in die 55 vorbehandelte Patienten mit rezidiertem und Bortezomib-refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen wurden. Sie mussten mindestens zwei vorangegangene Therapielinien, darunter eine immunmodulatorische Substanz erhalten haben. Die Patienten hatten im Median vier vorausgegangene Therapien (2 bis 11), einschließlich mehrerer vorangegangener Therapien mit Bortezomib (im Median 2 (1 bis 6)). Panobinostat wurde in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verabreicht, die Phase 1 der Studie bestand aus acht dreiwöchigen Zyklen, die Phase 2 aus bis zu vier sechswöchigen Zyklen (Richardson et al., 2013).

Der primäre Endpunkt ORR betrug sechs Wochen nach dem achten Zyklus (Phase 1) 34,5 %, das PFS 5,4 Monate. Häufige UAE vom Grad 3 bis 4 CTCAE – unabhängig davon, ob behandlungsbedingt – waren Thrombozytopenie (63,6 %), Fatigue (20,0 %) und Diarrhö (20,0 %). Nur ein Patient erlitt eine periphere Neuropathie (Grad 3 CTCAE) (Richardson et al., 2013).

Für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V berücksichtigte der G-BA ausschließlich die Zulassungsstudie PANORAMA 1, da die Studie PANORAMA 2 nach seiner Auffassung keine Aussagen über die Ergebnisse der PANORAMA-1-Studie hinaus zum Ausmaß des Zusatznutzens zuließ. Da lediglich 147 der 768 Patienten dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Panobinostat entsprachen, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der PANORAMA-1-Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet. Stattdessen wurde bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens lediglich die zulassungskonforme PANORAMA-1-Subpopulation zugrunde gelegt (G-BA, 2016).

Aus Sicht des G-BA lag unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung ein **Zusatznutzen** von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor. Dieser war aber **nicht quantifizierbar**, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Bewertung des Ausmaßes nicht zuließ. Relevant für diese Entscheidung war für den G-BA, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason nicht gezeigt werden konnte.

Der beobachtete signifikante Vorteil bezüglich des Endpunkts PFS für Panobinostat spiegelte sich nicht in einem Vorteil bezüglich des medianen OS wider. Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestanden unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Daten zur Lebensqualität sollten in der Studie Panorama 1 zwar anhand von Fragebögen erhoben werden, allerdings nahm der Rücklauf der Fragebögen kontinuierlich ab während der Studienlaufzeit. Deshalb konnten am Ende der Studie keine valide Angaben zur Lebensqualität gemacht werden und nach Auffassung des G-BA auch keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden. Hinsichtlich des Endpunkts UAE ging der G-BA davon aus, dass in der zulassungskonformen Subpopulation ein größeres Schadenspotential von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason bestand. Dies wurde damit begründet, dass die häufigsten unmittelbar patientenrelevanten UAE – gastrointestinale UAE wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen – unter Panobinostat signifikant häufiger auftraten. Auch wurden schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE wie Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhö und Übelkeit im Panobinostat-Arm statistisch signifikant häufiger beobachtet.

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
der erste HDAC-Inhibitor zur Drittlinienbehandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms	Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar	kein Kostenvergleich, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	—	—	Not acceptable	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Panobinostat	1. – 16. Zyklus: Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12: 1x tgl. 20 mg	48	74.497,28 €
+ Bortezomib	1. – 8. Zyklus: Tag 1, 4, 8, 11: 1x tgl. 1,3 mg/m ²	32	78.876,00 €
	9. – 16. Zyklus: Tag 1, 8: 1x tgl. 1,3 mg/m ²	16	
+ Dexamethason	Zyklus 1 – 8: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12: 1x tgl. 20 mg	64	180,19 €
	Zyklus 9 – 16: Tag 1, 2, 8, 9: 1x tgl. 20 mg	32	
			153.553,47 €
keine zVT, da <i>Orphan</i>-Arzneimittel			

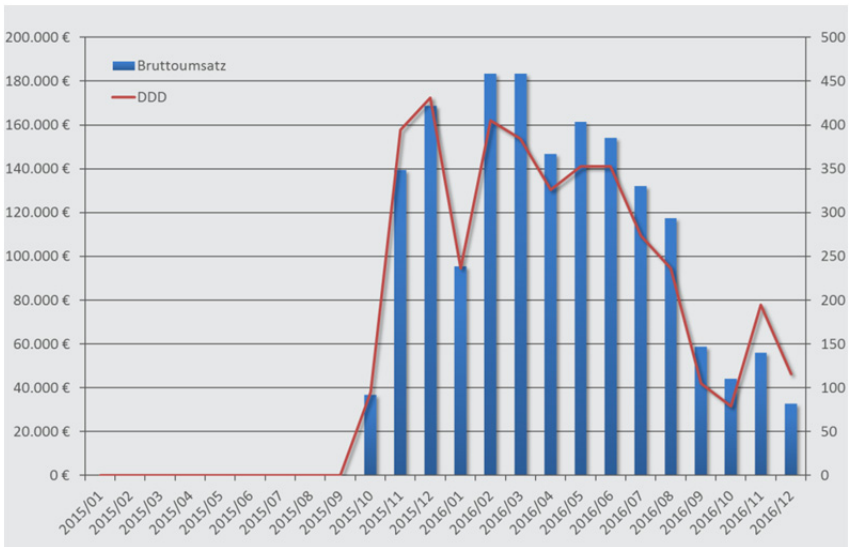
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Panobinostat wurde sofort nach der Markteinführung im Oktober 2015 verordnet und, das Verordnungsvolumen erreicht bereits im Dezember 2015 ein Maximum von über 430 DDD pro Monat. Im Kontext der Gabe in Zyklen von 21 Tagen erscheinen die monatlichen Verordnungsfluktuationen plausibel. Es muss dazu auch berücksichtigt werden, dass sich das zu behandelnde Patientenkollektiv aus einigen wenigen Patienten zusammensetzt, da es sich beim multiplen Myelom um eine seltene Erkrankung handelt.

Die Beschlussfassung des G-BA im März 2016 und die Zuerkennung eines **nicht quantifizierbaren Zusatznutzens** des *Orphan*-Arzneimittels könnten das Verordnungsvolumen beeinflusst haben, das seit diesem Zeitpunkt rückläufig war und bis unter 100 DDD pro Monat im Oktober 2016 abfiel. Der Einfluss des Erstattungsbeitrags von Farydak®, der im Oktober 2016 in Kraft trat und zu einer deutlichen Preisreduktion in Höhe von 36,5 % führte, ist deutlich zu sehen (Lauer-Fischer, 2018). Das Verordnungsvolumen stieg ab November 2016 wieder an, führte aber zu einem deutlich niedrigeren Bruttoumsatz.

Abbildung 4.64: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Panobinostat nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Panobinostat ist ein Histondeacetylaseinhibitor (HDAC-Inhibitor). Es sind 18 verschiedene HDAC bekannt, die nach ihren strukturellen Eigenschaften und der zellulären Lokalisation in vier Klassen eingeteilt werden. HDAC katalysieren die Deacetylierung der Lysinreste von Histonen und einigen Nicht-Histon-Proteinen, die u.a. an der DNA-Replikation, dem Chromatin-Remodeling, der Gentranskription und der Zellzyklusprogression beteiligt sind. Panobinostat hemmt fast alle Histondeacetylase der Klasse I (HDACs 1, 2, 3 und 8), Klasse II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 und 10) und der Klasse IV (HDAC 11). Beim multiplen Myelom und vielen anderen Tumoren kommt es zur Überexpression von Histondeacetylase in den Krebszellen, sodass eine tumorselektive Hemmung durch Panobinostat möglich ist (Laubach et al., 2015). Die Hemmung der HDAC-Aktivität führt zu einer verstärkten Acetylierung von Histon-Proteinen. Diese spielen als basische Chromosomenproteine im Zellkern eine wichtige Rolle beim Verpacken der in mehrfach spiralförmigen Windungen um die Histonkomplexe herumgewickelten DNA-Stränge. Dieser Eingriff in die epigenetische Regulation der Genexpression bedingt eine Relaxierung des Chromatins und dadurch eine transkriptionelle Aktivierung. Die Akkumulation acetylierter Histone und anderer Proteine führt zum Stillstand des Zellzyklus

und zur Apoptose einiger transformierter Zellen (Laubach et al., 2015; Fachinformation Farydak®, 2017).

Panobinostat wird umfangreich verstoffwechselt, ein großer Teil der verabreichten Dosis wird metabolisiert, bevor es in den systemischen Blutkreislauf gelangt. Relevante Stoffwechselwege, die an der Biotransformation von Panobinostat beteiligt sind, sind Reduktions-, Hydrolyse-, Oxidations- und Glucuronidierungsprozesse. Etwa 40 % der verabreichten Dosis werden oxidativ durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem (vor allem durch CYP3A4, in geringerem Umfang auch durch CYP2D6 und 2C19) eliminiert (EMA, 2015b). Daher können Arzneimittel, die die Aktivität der CYP3A4-Enzyme beeinflussen, die Pharmakokinetik von Panobinostat verändern. Auch kann die Plasmakonzentration von Wirkstoffen, die CYP2D6-Substrate sind, durch Panobinostat erhöht werden. Darüber hinaus ist Panobinostat ein p-Glykoprotein-Substrat, das bedingt weitere relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen (FI Farydak®, 2017).

Zulassung und Präparat

Farydak® wurde im August 2015 zentralisiert in Europa zugelassen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien – darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz – erhalten haben (EMA, 2015a). Die *Orphan*-Designation wurde bereits 2012 durch die Europäische Kommission (*European Commission*, EC) zur Behandlung des multiplen Myeloms bestätigt (EU/3/12/1063) (EC, 2012). Die Markteinführung von Farydak® in Deutschland erfolgte im Oktober 2015 (Lauer-Taxe, 2018).

Panobinostat ist als Hartkapseln á 10, 15 oder 20 mg verfügbar und wird peroral verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus. Die Patienten sollen zunächst acht Behandlungszyklen erhalten, bei einem Ansprechen sollen weitere acht durchgeführt werden, sodass die Gesamtdauer der Behandlung bis zu 16 Zyklen (48 Wochen) beträgt. Panobinostat muss in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet werden (Fachinformation Farydak®, 2017). Zur Vermeidung von Medikationsfehlern wurde im Risikomanagementplan (*Risk Management Plan*, RMP) die Darstellung der Einnahmeschemata in Patientenkarten als Schulungsmaterial (*Educational Material*) vorgesehen (EMA, 2015b).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das multiple Myelom ist eine reifzellige, lymphoproliferative B-Zell-Neoplasie. Bei dieser seltenen Krebserkrankung, mit einer Inzidenz von 4,5–6,0 Fällen pro

100.000 Einwohnern pro Jahr, kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung monoklonaler, krankhaft veränderter Plasmazellen im Knochenmarkt, die zur Produktion funktionsloser, kompletter oder inkompletter Immunglobuline führt (AMB, 2018; Moreau et al., 2017). Dadurch wird die normale Blutbildung verhindert, der Knochenhaushalt beeinträchtigt und die Organe geschädigt. Das führt u.a. zu Frakturen und Knochenschmerzen, Anämie und Niereninsuffizienz. Beim multiplen Myelom treten daher häufig vielfältige, z. T. unspezifische Symptome auf, bis zu 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung sogar beschwerdefrei. Häufige Symptome sind Fatigue, Knochenschmerzen, Infektneigung und Gewichtsverlust (DGHO, 2013).

Ein multiples Myelom ist lebensbedrohlich, die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern (AMB, 2018). In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem multiplen Myelom. Damit ist das multiple Myelom die dritthäufigste hämatologische Neoplasie (DGHO, 2013). Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem 50. Lebensjahr signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre bei Frauen und 71 Jahre bei Männern (Moreau et al., 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Farydak® beruhte auf der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie PANORAMA 1 (NCT01023308, Sponsor Novartis Pharmaceuticals). Durchgeführt wurde die Studie an insgesamt 768 Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplen Myelom, die ein Rezidiv nach einer bis drei vorherigen Therapielinien oder ein Rezidiv nach mindestens einer Therapielinie hatten und refraktär gegenüber einer Therapielinie, ausgenommen Bortezomib, waren. Im Interventionsarm erhielten 387 Patienten Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, im Kontrollarm 381 Patienten Placebo in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Alle Patienten mussten ein *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status* ≤ 2 (Aktivitätsstatus bei onkologischen Patienten) aufweisen. Die Patienten waren im Median 63 Jahre alt (28–84). Die Studie bestand aus zwei Behandlungsphasen: die erste mit acht 21-Tage-Zyklen und die darauf folgende zweite mit vier 42-Tage-Zyklen über insgesamt 48 Wochen (San-Miguel et al., 2014).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-free Survival*, PFS) definiert, das über die modifizierten Kriterien der *European Group for Blood and Bone Marrow Transplant* (mEBMT) operationalisiert wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), das Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*, ORR), die Zeit bis zum Ansprechen

(*Time-to-Response*, TTR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration-of-Response*, DOR) erhoben (San-Miguel et al., 2014).

Zum Zeitpunkt des für die Zulassung vorgelegten Datenschnitts (10. September 2013) betrug die mediane Follow-up-Zeit 6,5 Monate (1,8–13,5) im Panobinostat-Arm und 5,6 Monate (2,1–11,3) im Placebo-Arm. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits insgesamt 37 Todesfälle eingetreten, das mediane PFS war im Panobinostat-Arm signifikant höher als unter Placebo (11,99 Monate, 95 % Konfidenzintervall (KI) (10,33–12,94) *versus* 8,08 Monate 95 % KI (7,56–9,23), *Hazard Ratio* (HR) 0,63, 95% KI (0,52–0,76), $p < 0,0001$). Das mediane OS betrug 33,6 Monate unter Panobinostat und 30,4 Monate unter Placebo (HR 0,87; 95% KI (0,69–1,1); $p = 0,26$). Die ORR unterschied sich in beiden Armen nicht signifikant: 60,7 % unter Panobinostat *versus* 54,6 % unter Placebo (San-Miguel et al., 2014).

Zur Zeit des Datenschnitts im August 2014 betrug das mediane OS 38,24 Monate unter Panobinostat und 35,38 Monate unter Placebo (HR 0,87; 95% KI (0,70–1,07); $p = 0,18$) (EMA, 2015b). Zum finalen Datenschnitt im Juni 2015 war das mediane OS unter Panobinostat nicht signifikant höher als im Kontrollarm: 40,3 Monate *versus* 35,8 Monate (HR 0,94; 95% KI (0,78–1,14); $p = 0,54$) (San-Miguel et al., 2016). Behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) vom Grad ≥ 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) traten bei 293 (76,9 %) der Patienten im Panobinostat-Arm und bei 193 (51,2 %) im Kontrollarm auf, schwerwiegende UAE wurden häufiger unter Panobinostat als in der Kontrollgruppe beobachtet: 59,8 % *versus* 41,6 %. Häufige UAE vom Grad 3-4 CTCAE waren Thrombozytopenie (67 % *versus* 31 %), Lymphopenie (53 % *versus* 40 %), Diarrhö (26 % *versus* 8 %), Asthenie oder Fatigue (24 % *versus* 12 %) und periphere Neuropathie (18 % *versus* 15 %). Ein Therapieabbruch aufgrund UAE wurde für 138 Patienten (36,2 %) im Panobinostat-Arm und für 77 (20,4 %) im Kontrollarm berichtet. Die häufigsten UAE, die zum Abbruch der Behandlung im Panobinostat-Arm führten, waren Diarrhoe (4,5 %), Asthenie und Fatigue (jeweils 2,9 %) und Pneumonie (1,3 %) (San-Miguel et al., 2016). Die Todesfälle, die nicht in Verbindung mit der Studienindikation multiples Myelom standen, und insbesondere durch Infektionen und Blutungen verursacht wurden, waren unter Panobinostat deutlich häufiger (6,8 % der Patienten) als unter Placebo (3,2 % der Patienten) (EMA, 2015b).

Leitlinienempfehlungen

In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ist Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als eine Therapieoption bei einem Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorangegangenen Therapie aufgeführt (Moreau et al., 2017). In der amerikanischen Leitlinie des *National*

Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines) wurde Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Mittel der fernerer Wahl („*Other Recommended Regimens*“) aufgenommen (Version 3.2018; Kumar et al., 2018). Die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2013 berücksichtigt Panobinostat nicht (DGHO, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Farydak® erfolgte 2016. Durch die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel gilt der Zusatznutzen automatisch als belegt. Am 17. März 2016 beschloss der G-BA, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Panobinostat nicht quantifizierbar ist (G-BA, 2016).

Der pU legte für die Nutzenbewertung die Zulassungsstudie PANORAMA 1 sowie die supportive Phase-II-Studie PANORAMA 2 vor. PANORAMA 2 (NCT01083602, Sponsor Novartis Pharmaceuticals) war eine einarmige, zweiphasige, offene, multizentrische Studie, in die 55 vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem und Bortezomib-refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen wurden. Sie mussten mindestens zwei vorangegangene Therapielinien, darunter eine immunmodulatorische Substanz erhalten haben. Die Patienten hatten im Median vier vorausgegangenen Therapien (2–11) einschließlich mehrerer vorangegangenen Therapien mit Bortezomib (im Median 2 (1–6)). Panobinostat wurde in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verabreicht. Die Phase 1 der Studie bestand aus acht dreiwöchigen Zyklen, die Phase 2 aus bis zu vier sechswöchigen Zyklen. Der primäre Endpunkt ORR betrug sechs Wochen nach dem 8. Zyklus (Phase 1) 34,5 %, das PFS 5,4 Monate. Häufige UAE vom Grad 3-4 CTCAE – unabhängig davon, ob behandlungsbedingt – waren Thrombozytopenie (63,6 %), Fatigue (20,0 %) und Diarrhoe (20,0 %). Nur ein Patient erlitt eine periphere Neuropathie (Grad 3 CTCAE) (Richardson et al., 2013).

Für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V berücksichtigte der G-BA nur die Zulassungsstudie PANORAMA 1, da die Studie PANORAMA 2 nach seiner Auffassung über die PANORAMA-1-Studie hinaus keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zuließ. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden nicht die Ergebnisse der Gesamtpopulation der PANORAMA-1-Studie herangezogen, da nur 147 der 768 Patienten dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Panobinostat entsprachen. In der Nutzenbewertung wurde daher die zulassungskonforme PANORAMA-1-Subpopulation der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zugrunde gelegt (G-BA).

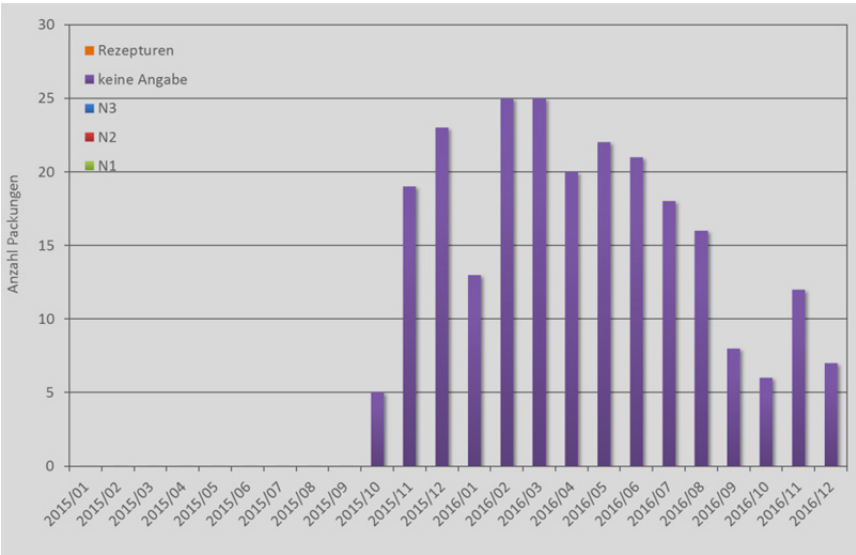
Aus Sicht des G-BA lag unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung ein Zusatznut-

zen von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor, dieser war aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Bewertung des Ausmaßes nicht zuließ. Entscheidungsrelevant war für den G-BA, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason nicht nachgewiesen werden konnte. Der beobachtete signifikante Vorteil bezüglich des Endpunkts PFS spiegelte sich nicht in einem Vorteil bezüglich des medianen OS wieder. Zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestanden unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Daten zur Lebensqualität sollten in der Studie Panorama 1 zwar anhand von Fragebögen erhoben werden, allerdings sank der Rücklauf der Fragebögen kontinuierlich während der Studienlaufzeit ab. Demnach konnten nach abgeschlossener Studie keine validen Angaben zur Lebensqualität gemacht werden, sodass nach Auffassung des G-BA keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden konnte. Hinsichtlich des Endpunkts UAE ging der G-BA davon aus, dass in der zulassungskonformen Subpopulation ein größeres Schadenspotential von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason bestand. Dies wurde damit begründet, dass die häufigsten unmittelbar patientenrelevanten UAE – gastrointestinale UAE wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen – unter Panobinostat signifikant häufiger auftraten. Auch wurden schwere UAE vom Grad ≥ 3 CTCAE wie Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhö und Übelkeit im Panobinostat-Arm statistisch signifikant häufiger beobachtet (G-BA, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

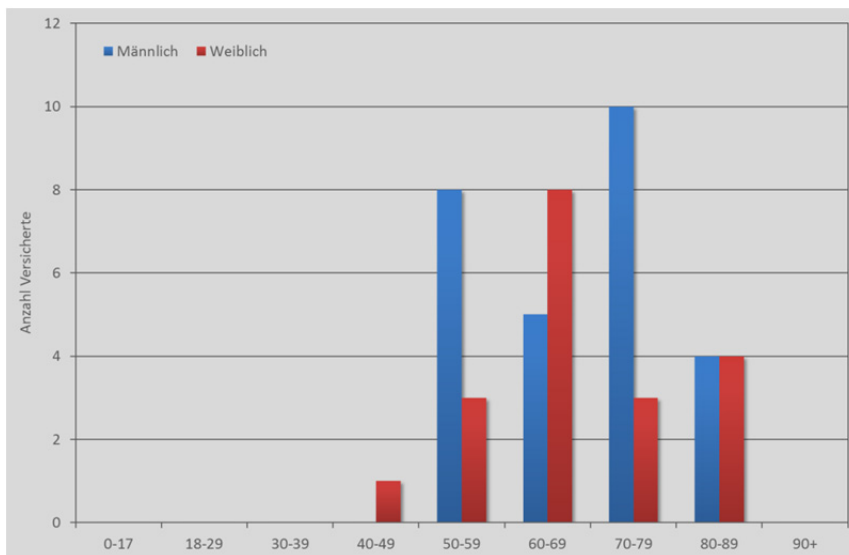
Panobinostat wurde nach Markteinführung im Oktober 2015 in nur einer Packungsgröße verordnet. Im Juni und Juli 2016 wurden als Maximum im Betrachtungszeitraum jeweils 25 Packungen verordnet. Darauf folgte im Zusammenhang mit der Zuerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens eine erhebliche Abnahme bis auf 6 Packungen im Oktober 2016. Der leichte Anstieg der verordneten Packungen im November 2016 kann mit dem Erstattungsbetrag von Farydak® erklärt werden.

Abbildung 4.65: Anzahl verordneter Packungen Panobinostat je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Insgesamt bekamen im Beobachtungszeitraum 46 TK-Versicherte Panobinostat verordnet. Dabei waren es mehr Männer als Frauen, die mit dem Wirkstoff behandelt wurden. Alle Versicherte waren in dem Alter zwischen 40 und 89 Jahren. Verhältnismäßig häufig wurde 70- bis 79-jährigen Männern Panobinostat verordnet. Frauen wurden vor allem in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahren mit dem Wirkstoff behandelt.

Abbildung 4.66: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Panobinostat nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

AMB – Der Arzneimittelbrief (2018). Multiples Myelom: Das Zeitalter der Immuntherapie hat begonnen. 52, 09.

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2013). Multiples Myelom: Leitlinie– Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand der Information: 2013. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 28.03.2018.

EC – European Commission (2012). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 8.11.2012 über die Ausweisung des Arzneimittels "Panobinostat" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Stand der Information: November 2012. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121108124812/dec_124812_de.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015a). Summary of product characteristics. Farydak. Stand der Information: Juli 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015b). Assessment report. Farydak. Stand der Information: Juli 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003725/WC500193300.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Fachinformation Farydak® (2017). Fachinformation Farydak® Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung des Arzneimittelrichtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat. Stand der Information: März 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16(1): 11-20.

Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG (2015). Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 21(21): 4767-73.

Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauerfischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. (2017). ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 28(suppl_4): iv52-iv61.

PZ – Pharmazeutischen Zeitung online (2015). Neue Arzneistoffe, Panobinostat|Farydak®|86|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60600>, letzter Zugriff: 28.02.2018.

Prescrire Int. (2016). New Products. Panobinostat (Farydak®). Multiple myeloma: too toxic! *Prescrire Int* 25(176): 257-259.

Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C et al. (2013). PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 122(14): 2331-7.

San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. (2014). Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone vs. placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 15(11): 1195-206.

San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. (2016). Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 3(11): e506-e515.

4.26 Pembrolizumab

Handelsname: Keytruda®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikationen: Melanom, nicht-klein - zelliges Lungenkarzinom, Urothelkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom	Merck Sharp & Dohme GmbH
ATC-Code: L01XC18	Markteinführung: August 2015
Darreichungsform: Infusionslösungskonz.	DDD: 7 mg ▼, 

Bewertung

Mit Pembrolizumab (Handelsname Keytruda®) erhielt 2015 der zweite Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe der PD1-Inhibitoren die Zulassung durch die EC. Etwa ein Jahr zuvor hatte bereits die amerikanische Zulassungsbehörde ihre Zustimmung erteilt. Bei Pembrolizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper vom Immunglobulin-G4κ(IgG4κ)-Isotyp. Zielstruktur ist der *Programmed Death Receptor-1* (PD-1), der auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Myeloiden Supressorzellen (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*, MDSCs) exprimiert wird. Dieses Molekül fungiert innerhalb der Immunohämostase als regulatorische Schnittstelle und wird daher auch als Immun-*Checkpoint* (IC)-Molekül bezeichnet. Pembrolizumab blockiert die Bindungsstelle des Liganden PD-1 und somit das inhibitorische Signal, das physiologisch eine Verminderung der T-Zell-Aktivität vermittelt. In der Folge kommt es zu einer verstärkten T-Zellaktivierung, T-Zellproliferation sowie Zytokinausschüttung. Diese forcierte T-Zellreaktion geht mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einher (Kyri & Postow, 2014; Momtaz & Postow, 2014). Sowohl strukturell als auch hinsichtlich des Wirkmechanismus gleicht der Wirkstoff dem ebenfalls 2015 zugelassenen Nivolumab. Obwohl sich beide Antikörper gegen die Bindungsstelle des PD-1 richten, weisen sie unterschiedliche nicht miteinander interferierende Epitope auf (Fessas et al., 2017).

Die EC genehmigte am 17. Juli 2015 die Zulassung von Pembrolizumab zur Monotherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-resektablem oder metastasiertem malignen Melanom (CHMP, 2015). Bereits ein Jahr später am 29. Juli 2016 wurde ein zweites Verfahren zu einem neuen Anwendungsgebiet nach ebenfalls positivem Votum des zuständigen Ausschusses abgeschlossen. Diese Zulassungsvariation umfasste die Monotherapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, *Non Small Cell Lung Carcinoma*) nach vorheriger Chemotherapie, bei denen ein PD-1-exprimierender Tumor vorliegt. Für Patienten mit EGFR- oder ALK-Mutationen sollte der Behandlung mit Pembrolizumab eine für diese Varianten zugelassene Therapie vorausgegangen sein (CHMP, 2016b; Fachinformation Keytruda®,

2017). Am 27. Januar 2017 genehmigte die EC die Erweiterung der Indikation zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC für erwachsene Patienten mit PD-1-exprimierenden Tumoren (TPS, *Tumor Proportion Score* $\geq 50\%$) ohne Mutationen des EGF-Rezeptors (EGFR) oder der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) (CHMP, 2016a). Ferner stimmte die EC am 2. Mai 2017 zu, die Zulassung erneut um ein neues Anwendungsgebiet zu erweitern. Dies umfasste die Monotherapie von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (*classical Hodgkin Lymphoma*, cHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASZT nicht in Frage kommt (CHMP, 2017a). Schließlich wurde am 24. August 2017 das vorerst letzte Zulassungsverfahren abgeschlossen, sodass Pembrolizumab ferner für die Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms (*Urothelial Cancer*, UC) bei erwachsenen Patienten indiziert ist, die nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung geeignet sind. Zudem ist die Therapie im Rahmen der Zweitlinie nach vorheriger Platin-basierter Therapie vorgesehen (CHMP, 2017b). Der Wirkstoff wird alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg für Patienten mit NSCLC, die keine chemotherapeutische Vortherapie erhalten haben und bei Patienten mit cHL oder UC. Vorbehandelte Patienten mit NSCLC oder mit malignem Melanom erhalten 2 mg/kg KG Pembrolizumab. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten fortgeführt werden.

Wirksamkeit und Sicherheit für die Indikation Melanom wurden in der 1:1:1-randomisierten, kontrollierten, unverblindeten, multizentrischen Phase-III-Studie P006 (Sponsor: MSD, KEYNOTE-006) nachgewiesen, die den Vergleich zweier Dosierschemata von Pembrolizumab mit Ipilimumab adressiert. Den Inklusionskriterien entsprechend wiesen die Patienten ($n = 811$) ein nicht-resektables Melanom der Stufe III oder IV sowie einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf und erfuhren eine Behandlung im Rahmen einer Erst- oder Zweitlinientherapie. Die Studienmedikation in den Interventionsarmen betrug 10 mg/kg KG Pembrolizumab, das im Abstand von zwei (Q2W) oder drei Wochen (Q3W) verabreicht wurde, oder Ipilimumab in zulassungskonformer Dosierung von 3 mg/kg KG. Die Studie fokussierte primär den Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab hinsichtlich des PFS und des OS. Im Ergebnis der vom pU vorgelegten Interimsanalyse zeigte sich Pembrolizumab der Vergleichsintervention signifikant überlegen. So betrug das PFS unter Pembrolizumab (Q2W) 5,5 Monate, im Q3W-Arm 4,1 Monate, hingegen unter Ipilimumab 2,8 Monate. Das OS lag zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vor, bezogen auf den definierten Zeitraum von zwölf Monaten. Die Auswertung der Ereignisraten für diesen Endpunkt ergab für Q2W 74,1 %, Q3W 68,4 % und Ipilimumab 58,2 %. Auch in der finalen Analyse konnte das mediane OS

nicht abschließend bestimmt werden (CHMP, 2015). Im Vergleich bezogen auf 24 Monate zeigte sich der Vorteil von Pembrolizumab konsistent mit Q2W 55 %, Q3W 55 % und Ipilimumab 43 %. In der Gesamtschau der finalen Subgruppenanalyse verbleiben jedoch Effektunsicherheiten, beispielsweise für PD-1-negative Patienten, Patientinnen oder Teilnehmer mit ECOG-PS 1 (Schachter et al., 2017). Ferner wurden auch die Daten einer Interimsanalyse der randomisierten Phase-II-Studie P002 (Sponsor: MSD, KEYNOTE-002) einbezogen, die den Vergleich zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes untersuchte. Gemäß Studienprotokoll umfasste dies Therapieoptionen mit Carboplatin plus Paclitaxel, Paclitaxel allein, Dacarbazin oder Temozolomid. Die ausgewählten Patienten wiesen ein nicht-resektables Melanom der Stufe III oder ein metastasiertes Melanom auf und waren nach einer Therapie mit Ipilimumab refraktär. Für die beiden Interventions-Arme wurden verschieden Dosierungen mit Pembrolizumab zu 2 mg/kg KG (n = 180) oder 10 mg/kg KG (n = 181) festgelegt, die im Abstand von drei Wochen verabreicht wurden. Die finale Analyse nach 28-monatiger *Follow-up*-Phase ergab lediglich einen numerischen Unterschied hinsichtlich des OS zur Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab lag jedoch bezüglich des PFS vor (2 mg/kg: HR: 0,58 [0,46; 0,73] und 10 mg/kg: HR: 0,47 [0,37; 0,60]. Auch die Ansprechrates waren unter Pembrolizumab ausgeprägter und betrugen 22 % und 28 %, unter Chemotherapie nur 4 %. Auch in diesem Studienkollektiv lag kein gesicherter Vorteil für Patienten mit negativem PD-1-Status vor. Ferner scheint auch der selektierte Vergleich mit Paclitaxel nicht eindeutig (HR > 1). Insgesamt muss die Validität der Ergebnisse vor dem Hintergrund des erlaubten Wechsels aus dem Vergleichs-Arm in eine der beiden Interventions-Arme kritisch gesehen werden (Hamid et al., 2017). Im Vergleich der Studienarme traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger unter Chemotherapie (80,7 %) als unter Pembrolizumab auf (68 % für 2 mg/kg und 74,3 % unter 10 mg/kg KG). Insbesondere UAE Grad 3 bis 5 wurden häufiger um Vergleichsarm registriert (26,3 % vs. 11,2 % (2 mg) vs. 14 % (10 mg)). In der Gesamtschau traten UAE Grad ≥ 3 tendenziell später auf als unter Chemotherapie oder Ipilimumab. Anhand der zusammengeführten Evidenz wurden am häufigsten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (47,7 %), gefolgt von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (46,3 %), des Gastrointestinaltraktes (31,2 %), muskuloskeletale- und Bindegewebsstörungen (23,6 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (14,4 %), Erkrankungen des Nervensystems (14,2 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,2 %) beobachtet (CHMP, 2015).

Wirksamkeit und Sicherheit für die Indikation der Zweitlinientherapie des NSCLC wurden in der multizentrischen, 1:1:1-randomisierten, offenen Phase-II/III-Studie (Sponsor: MSD; KEYNOTE-010) untersucht. Diese Studie schloss Patienten (n = 1034) mit PD-1-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stufe

IIIB und IV ein, die nach Platin-basierter Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten. Die Teilnehmer erhielten entweder 10 mg/kg KG (n = 346) oder 2 mg/kg KG (n = 344) Pembrolizumab oder 75 mg/m² KOF Docetaxel (n = 343). Die Auswertung der Studiendaten ergab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS. Es betrug nach einer medianen Beobachtungsphase von 13,1 Monaten 14,9 Monate mit 2 mg/kg KG, 17,3 Monate mit 10 mg/kg KG und 8,2 Monate unter Docetaxel. Das mediane OS konnte nicht bestimmt werden. Für das PFS liegt nur für Patienten mit hoher PD-1-Expression (TPS $\geq$ 50 %) ein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie vor. So betrug das PFS innerhalb des Stratum im Median 5,2 Monate mit beiden Dosierungen sowie 4,1 Monate für Docetaxel, was einem HR von 0,58 für 2 mg/kg KG und 0,59 für 10 mg/kg KG entsprach. Die Resultate ergaben ferner einen günstigeren Effekt für das ORR, welches 18 % unter 2 mg/kg KG, 18,5 % unter 10 mg/kg KG und 7,9 % mit Docetaxel betrug. Zu den häufigsten UAE zählten Fatigue (25,1 %), verminderter Appetit (24,6 %) und Atemnot (22,9 %); unter Docetaxel traten insbesondere Haarausfall (34,0 %), Fatigue (32,0 %) und Diarrhö (25,9 %) auf (CHMP, 2016b; Herbst et al., 2016). Zulassungsbegründend für das Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie bei NSCLC waren die Resultate der multizentrischen, 1:1-randomisierten, offenen Phase-III-Studie (Sponsor: MSD; KEYNOTE-024), die Patienten mit NSCLC der Stufe IV einschloss, bei denen keine EGFR- oder ALK-Mutation vorlag. Die Teilnehmer erhielten 200 mg Pembrolizumab, das im Abstand von drei Wochen verabreicht wurde oder eine Platin-basierte Kombinations-Chemotherapie. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, welches im Ergebnis in der Interventionsgruppe (10,3 Monate) höher war [6,7; n. b.] als in der Vergleichsgruppe mit 6,0 Monaten [4,2; 6,2] (HR: 0,5 [0,37; 0,68]) (Reck et al., 2016). Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, sodass der Vergleich bezogen auf einen zwölfmonatigen Beobachtungszeitraum durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich die Behandlung mit Pembrolizumab als überlegenere Option (HR: 0,60, p = 0,005; OS: 69,9 % vs. 54,2 %). Ferner konnte unter Pembrolizumab eine höhere Ansprechrate als im Vergleichsarm verzeichnet werden (44,8 % vs. 27,8 %). Effektmifikationen wurden für die Patientengruppe der Frauen als auch die Patienten, die noch nie geraucht haben beobachtet. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Individuen in diesen Subgruppen sah der CHMP keine relevanten Einflüsse (CHMP, 2016a). Ferner untersuchte KEYNOTE-024 im explorativen Vergleich die Änderung der HRQoL nach 15 Wochen ab Behandlungsbeginn. Im Ergebnis verbesserte sich QLQ-C30 GHS/QOL-Score unter Pembrolizumab um 6,9 [3,3; 10,6] Punkte, verschlechterte sich in der Vergleichsgruppe hingegen um -0,9 [-4,8; 3,0] (Brahmer et al., 2017). Der CHMP befand den Auswertungszeitraum jedoch für zu kurz, das Studienergebnis dementsprechend als wenig aussagekräftig (CHMP, 2016a). Im Studienverlauf traten UAE mit einer Inzidenz unter Pembrolizumab von 73,4 % auf, unter Platin-basierter Chemotherapie zu 90,0 %. Ereignisse Grad 3, 4 oder 5 waren im Vergleichsarm

etwa zweimal häufiger (53,3 % vs. 26,6 %), SAE hingegen waren in beiden Gruppen ähnlich präsent (21,4 % vs. 20,7 %). Unter den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, traten am häufigsten die UAE Diarrhö (14,3 %), Fatigue (10,4 %) und Fieber (10,4 %), unter Chemotherapie hingegen Blutarmut (44,0 %), Übelkeit (43,3 %) und Fatigue (28,7 %) auf (Reck et al., 2016).

Für die Indikation der Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach Versagen einer ASZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASZT nicht infrage kommt, legte der pU die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie KEYNOTE 087 (Sponsor: MSD) vor. Das Patientenkollektiv setzte sich aus verschiedenen Kohorten zusammen. Kohorte 1 (n = 69) schloss Patienten nach einer ASZT und nach Versagen einer Behandlung mit BV ein, Kohorte 2 (n = 81) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine ASZT infrage kamen und Kohorte 3 (n = 30) Patienten nach ASZT, die folgend keine Therapie mit BV erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Vergleich des ORR zwischen den drei Kohorten. Um die beobachteten Effekte zu quantifizieren, legte der pU zusätzlich die Ergebnisse einer Literaturrecherche vor, die Informationen zu relevanten Endpunkten unter anderen Therapieoptionen zusammentrug; eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Gesamtschau betrug die ORR 68,1 %: 72,5 % in Kohorte 1, 65,4 % in Kohorte 2 und 66,7 % in Kohorte 3. Die Ergebnisse der Literaturrecherche ergaben Effektdimensionen von 18 % bis 53 % (CHMP, 2016a). Unter Therapie mit BV wurden mit 60 % bis 75 % ORR-Raten beschrieben, die vergleichbar mit den Resultaten aus KEYNOTE-087 waren. Da sich hinsichtlich der Effekte somit kein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab zeigte, beschloss der CHMP diese Gruppe vom Indikationsgebiet auszuschließen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums, der im Median 13 Behandlungszyklen umfasste, gehörten Schilddrüsenunterfunktion (12,4 %) und Fieber (10,5 %) zu den häufigsten behandlungsassoziierten UAE, gefolgt von Diarrhö (8,3 %) und Fatigue (7,1 %) (CHMP, 2017a; Chen et al., 2017).

Die Zulassungserweiterung zur Behandlung des UC umfasste zum einen die Behandlung im Rahmen der Zweitlinientherapie nach Vortherapie, zum anderen die Behandlung von Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Zulassungsbegründend für die Zielpopulation der vorbehandelten Patienten waren die Ergebnisse der 1:1-randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-045 (Sponsor: MSD), die den Vergleich einer Therapie mit 200 mg Pembrolizumab (n = 270) mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (n = 272) evaluierte. Gemäß Studienprotokoll waren dabei Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin erlaubte Behandlungsoptionen. Primär fokussierte KEYNOTE-045 den Vergleich des PFS und OS beider Studienarme. Im Ergebnis überlebten die

Patienten im Pembrolizumab-Arm etwa drei Monate länger als in der Vergleichsgruppe (10,3 Monate vs. 7,4 Monate; HR: 0,73). Dieser günstige Effekt war jedoch nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum konsistent. Innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis. So verstarben im Pembrolizumab-Arm 43, in der Vergleichsgruppe 24 Patienten. Hinsichtlich des PFS zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab von 3,3 [2,3; 3,5] Monaten vs. 2,1 [2,0; 2,2] Monaten unter Therapie nach Maßgabe des Arztes sowie bezüglich der ORR. Diese betrug in der Interventionsgruppe 21,1 % [16,4; 26,5] und in der Vergleichsgruppe 11,4 % [7,9; 15,8] (Bellmunt et al., 2017). Ferner wurde die HRQoL über einen Zeitraum von 15 Wochen erfasst und verglichen. Die Auswertung des QLQ-C30 GHS/QOL zeigte, dass sich der Gesundheitsstatus unter Pembrolizumab signifikant später als in der Vergleichsgruppe (HR: 0,70) verschlechterte (Vaughn et al., 2018). Vor dem Hintergrund des kurzen Auswertungszeitraums sowie des offenen Studiendesigns interpretierte der CHMP dieses Ergebnis mit Zurückhaltung (CHMP, 2017b). Ferner zeigte sich für den Antikörper ein günstigeres Risikoprofil. So betrug die Inzidenz für arzneimittelassoziierte UAE 60,9 % gegenüber 90,2 % in der Vergleichsgruppe. Auch UAE Grad ≥ 3 und SAE traten unter Pembrolizumab seltener auf (52,3 % vs. 62,7 % und 10,2 % vs. 22,4 %). Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UAE wurden jedoch häufiger im Interventionsarm beobachtet (11,0 % vs. 5,6 %). Zu den am häufigsten beobachteten UAE, die während der Behandlung mit Pembrolizumab verzeichnet wurden, gehörten Juckreiz (19,5 %), Fatigue (27,8 %) und Übelkeit (10,9 %).

Für Patienten, die sich nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie eigneten, wurde die einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie KEYNOTE-52 (Sponsor: MSD) herangezogen. Primärer Endpunkt der Studie war die ORR unter Behandlung mit 200 mg Pembrolizumab. Im Ergebnis betrug die ORR der Gesamtpopulation ($n = 370$) 24 % [20; 29] (Balar et al., 2017). In der Gesamtschau war die Evidenz für Patienten in diesem *label* übersichtlich, da zur Quantifizierung des beobachteten Effektes nur ein indirekter Vergleich mittels Literaturrecherche verblieb. Ferner ergaben sich Limitationen durch das Studiendesign. Trotzdem befürwortete der CHMP die Zulassung für diese Indikation vor dem Hintergrund des besonderen Bedarfs neuer Behandlungsmethoden für diese Zielpopulation (CHMP, 2017b). Hinsichtlich des Sicherheitsprofils ergab sich ein ähnliches Bild. Zu den häufigsten beobachteten UAE zählten Fatigue (16,8 %), Juckreiz (14,6 %) und Ausschlag (13,8 %).

Ein besonderer Aspekt der IC-Inhibitoren (ICI), der in diesem Kontext zu nennen ist, sind die mechanistisch bedingten immunologischen Nebenwirkungen. Bereits 2015 veröffentlichten Chen et al. eine Übersichtsarbeit zum Auftreten von Immunsystem-bezogenen UAE, irAE (*immune related Adverse Events*) innerhalb der klini-

schen Studien mit ICI und beschreiben die Notwendigkeit der Implementierung einer standardisierten *Reporting*-Methodik. Um das therapeutische Nutzen-Risiko-Verhältnis präzise evaluieren zu können, müssten insbesondere die Attribute Verträglichkeit, Management und Reversibilität der irAE einbezogen werden. Ferner erschwert die Vielgestaltigkeit dieser UAE ein harmonisiertes Management. Aus den klinischen Studien geht hervor, dass irAE vermehrt innerhalb der ersten Behandlungswochen bis zu drei Monaten auftreten. Darüber hinaus wurden Fälle dokumentiert, bei denen sich nach mehr als einem Jahr irAE zeigten (Haanen et al., 2017). Unter Therapie mit Pembrolizumab wurden am häufigsten sowohl in der klinischen Erprobung als auch nach Markteintritt immunologische Reaktionen der Haut registriert (etwa 34 %). Ferner wurden auch Toxizitäten beobachtet, die das endokrine, gastrointestinale, oder neurologische System betrafen. Auch rheumatische, kardiale, renale und hepatologische Toxizitäten wurden identifiziert (Haanen et al., 2017). Auch das beauftragte Schulungsmaterial (Blaue Hand) beinhaltet eine Informationsbroschüre mit Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte, die besonders auf irAE fokussiert (Blaue Hand, 2018).

Der Antikörper durchlief fünf Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Im Februar 2016 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Indikation Melanom und unterschied dafür drei Patientengruppen. Für **nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** legte der pU keine geeigneten Studien vor, die die vorgegebene zVT mit Vemurafenib berücksichtigten. Ein **Zusatznutzen** war daher **nicht belegt**. Für die **Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** legte der pU die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 006 (Sponsor: MSD) vor, die den Vergleich mit der zVT Ipilimumab adressierte. Der G-BA identifizierte einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**, basierend auf den positiven Effekten hinsichtlich Gesamtüberleben und Nebenwirkungsprofil. Für die Patientengruppe **der Vorbehandelten** wurde nach Analyse der Ergebnisse einer Teilpopulation aus KEYNOTE 006 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes postuliert. Diese Entscheidung wurde insbesondere vor dem Hintergrund der besseren Verträglichkeit der Behandlung getroffen (G-BA, 2016b). Ein Jahr später folgt der Beschluss über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Indikation NSCLC, in dem der Antikörper nach Zulassungserweiterung im Rahmen der Zweitlinientherapie indiziert war. Für Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes auch eine Therapie mit den Wirkstoffen Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab erhalten könnten, ergab der Vergleich mit Docetaxel den **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 010 (Sponsor: MSD) zeigten einen Vorteil im Vergleich zu Docetaxel hinsichtlich OS sowie weniger Therapieabbrüche. Bei Patienten, deren Gesundheitszustand eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab

nicht zulässt, konnte ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber BSC mangels eingereicherter Daten **nicht nachgewiesen** werden (G-BA, 2017a). Im August 2017 veröffentlichte der G-BA den zweiten Beschluss zum Anwendungsgebiet NSCLC, wobei nach vorheriger Zulassungsvariation die Erstlinientherapie bewertet wurde. Für Patienten mit ECOG-PS von 0, 1 oder 2 definierte der G-BA als zVT die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin (nur bei erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen; vgl. Anlage VI Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie) mit einem Drittgenerationszytostatikum (z.B. Vinorelbin) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 konnte alternativ auch die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht gezogen werden. Grundlage für die Bewertung waren die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 024 (Sponsor: MSD), deren Analyse heterogene Effekte für die jeweiligen Endpunkte ergab. Der G-BA identifizierte dennoch einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, den er im Wesentlichen auf die vorteilhaften Resultate bezüglich Gesamtüberleben und Lebensqualität zurückführte (G-BA, 2017b). Das vierte Nutzenbewertungsverfahren beendete der G-BA im November 2017. Der Beschluss bezog sich auf die neue Indikation CHL, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien wurde als angemessene zVT definiert. Der pU legte die Ergebnisse relevanter Kohorten aus verschiedenen Studien vor, bezog dabei jedoch weder aktuellere Datenschnitte noch weitere geeignete Studien ein. Der G-BA kritisierte daher die Unvollständigkeit der vorgelegten Evidenz insbesondere vor dem Hintergrund, dass diese Informationen bereits im Zulassungsverfahren berücksichtigt worden waren. Das Gremium sah daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2017c). Im März 2018 veröffentlichte der G-BA seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für das neue Anwendungsgebiet UC. Für die Gruppe der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, definierte der G-BA als zVT eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Der pU legte keine geeigneten Studien vor, sodass der G-BA **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** erkennen konnte. Für die Teilpopulation der vortherapierten Patienten definierte der G-BA bei Patienten mit Frührezidiv (≤ 6 Monate) eine zVT mit Vinflunin, für Patienten mit Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) mit Vinflunin oder einer erneuten Platin-basierten Chemotherapie. Das Gremium identifizierte einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und begründete seine Entscheidung mit den in der Studie KEYNOTE 045 (Sponsor: MSD) beobachteten vorteilhaften Effekten hinsichtlich Gesamtüberleben und Nebenwirkungsprofil (G-BA, 2018).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 neue Option für die Therapiegebiete mit hohem medizinischen Bedarf (NSCLC, UC)	 Patienten profitieren hinsichtlich OS, PFS, jedoch besteht Informationsbedarf bzgl. Effektmodifikationen durch PD-L1-Status, Vergleichenden Studien zu zVT für einige Subgruppen, irAE	 teurer als zVT

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
A	–	–	Melanom: Nothing new; NSCLC 1stline: Judgement reserved	Sprunginnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab NSCLC	2 mg/kg KG alle 3 Wochen	17	111.271,80 €
Erstlinie, cHL, UC			
Pembrolizumab NSCLC	200 mg alle 3 Wochen	17	111.271,80 €
Zweitlinie, Melanom			
zVT Melanom			
Vemurafenib ¹	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €
Ipilimumab ²	3 mg/kg KG alle 3 Wochen	4	78.466,72 €
Patientenindividuelle Therapie ³	–	–	Patientenindividuell
zVT NSCLC Erstlinie			
Cisplatin	1x 75 – 100 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	1.2941,62 € €
Vinorelbin	2x 25 – 30 mg/m ² KOF pro 3 Wochen-Zyklus	34	4.842,38 – 9.684,76 €
Gemcitabin	2x 1.250 mg/m ² KOF pro 3 Wochen-Zyklus	34	6.984,96 €
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	21.694,72 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
Carboplatin	1x 500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	7.098,69 €
Vinorelbin	1x wöch. 25 – 30 mg/m ² KOF	52	7.920,12 – 10.001,68 €

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Gemcitabin	Tag 1, 8 und 15: 1x 1.000 mg/m ² KOF pro 4 Wochen-Zyklus	39	7.562,10 €
zVT NSCLC Zweitlinie			
Nivolumab	3 mg/kg KG alle 2 Wochen	26	82.584,84 €
Docetaxel	75 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	22.234,13 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	86.130,16 €
BSC ⁴	–	–	Patientenindividuell
Cisplatin	1x 50–120 mg/kg KOF alle 3 – 4 Wochen Alternativ über 5 Tage alle 3 – 4 Wochen	13 – 17 13 – 17	1.739,68 €
zVT cHL			
Patientenindividuelle Therapie	–	–	Patientenindividuell
zVT Urothelkarzinom			
Patientenindividuelle Therapie ⁵	–	–	Patientenindividuell
Vinflunin ^{6, 7}	1x 320 mg/m ² KOF alle 3 Wochen	17	70.448,68 €
Cisplatin ⁷	1x 50–120 mg/kg KOF alle 3 – 4 Wochen oder über 5 Tage alle 3 – 4 Wochen	13 – 17 13 – 17	1.739,68 €
Cisplatin	1x 70 mg/m ² KOF alle 4 Wochen	13	1.386,45 €
+ Gemcitabin ⁷	Tag 1, 8 und 15: 1x 1.000 mg/m ² KOF pro 4 Wochen-Zyklus	39	7.562,10 €
Kombination C + G ⁷			8.948,55 €

¹ Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

² Nicht-vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor

³ Vorbehandelte Patienten

⁴ Wenn o.g. Behandlung(en) nicht angezeigt

⁵ Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie)

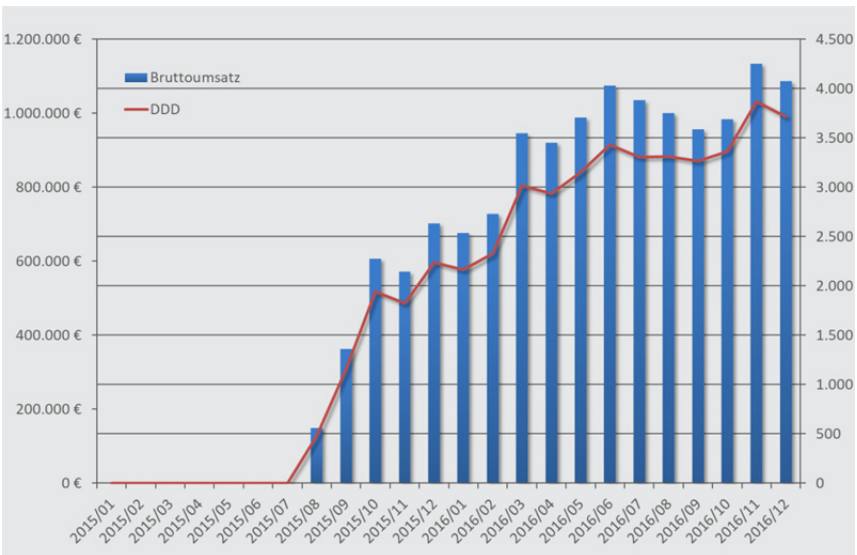
⁶ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Frührezidiv (≤ 6 Monate)

⁷ Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie und Spätrezidiv (> 6 Monate)

Versorgungsanalysen

Innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Verkehrsfähigkeit mit Zulassungserteilung durch die EC am 22. Juli 2015 erhöhen sich die Verordnungsvolumina sukzessiv auf 1.940 DDD im Oktober 2015. Diese Tendenz setzt sich zunächst bis Juni 2016 fort, bis erstmals die Grenze von einem Bruttoumsatz von einer Million überschritten wird. Zeitlich läuft diese Entwicklung mit der im Februar 2016 veröffentlichte Nutzenbewertung des G-BA zur Indikation Melanom parallel, die für zwei der drei Subgruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellte (G-BA, 2016a). Im folgenden Quartal sind die Verordnungen leicht rückläufig, nehmen aber ab Oktober 2016 wieder zu, bis schließlich im November 2016 der Maximalwert von 3.871 DDD erreicht wird. Diese Entwicklung kann ausgelöst sein durch die im August 2016 von der EC erteilten Zulassungserweiterung für NSCLC werden. Ab August 2016 steigen die Bruttoumsätze im Verhältnis zur DDD in geringerem Umfang, was auf die Einführung des Erstattungsbetrages gemäß § 130b SGB V zurückzuführen ist. In der Folge sanken die Umsätze um etwa 6,4 %, von 313 auf 293 € je DDD.

Abbildung 4.67: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Pembrolizumab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Bei Pembrolizumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper vom Immunglobulin-G4κ(IgG4κ)-Isotyp. Zielstruktur ist der *Programmed Death Receptor-1* (PD-1), der auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Natürlichen Killerzellen und Myeloiden Supressorzellen (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*, MDSC) exprimiert wird. In der Folge wird die Bindungsstelle für die physiologischen Liganden des PD-1, PD-L1 und PD-L2 blockiert. Diese Proteine sind sowohl auf der Oberfläche Antigen-präsentierender Zellen als auch vermehrt auf der Oberfläche lokalisiert. Die Bindung der Liganden an PD-1 vermittelt eine Verminderung der T-Zell-Aktivität durch Hemmung der T-Zellaktivierung, der T-Zellproliferation sowie der Zytokinausschüttung. Durch Bindung von Nivolumab an PD-1 unterbelebt das inhibitorische Signal an der T-Zelle und somit die Negativregulation der Immunantwort. Es resultiert eine forcierte T-Zellreaktion, die mit einer verstärkten Tumorabwehrreaktion einhergeht (Kyi & Postow, 2014; Momtaz & Postow, 2014). Das Protein PD-1 zählt zu den Immun-Checkpoint-Molekülen. Dabei handelt es sich um diverse co-inhibitorische oder co-stimulatorische Rezeptoren, die regulative Funktionen innerhalb der Immunohämostase wahrnehmen (Buchbinder & Desai, 2016). Nach intravenöser Applikation unterliegt Pembrolizumab dem für IgG-Antikörper physiologischem Metabolismus. Der Transport und die Regulation der Aktivität von IgG wird maßgeblich durch den neonatalen FC (*Fragment crystallisable*)-Rezeptor (FcRn) gesteuert. Dabei handelt es sich um einen Membranrezeptor mit struktureller Ähnlichkeit zum *Major Histocompatibility Complex class I* (MHC I) (Ward et al., 2015). Die pharmakologischen Kennzahlen aus den klinischen Studien resultieren aus Populations-PK-Analysen. Im Dosisbereich von 0,1 bis 10 mg/kg betrug die mittlere geometrische *Clearance* (CL) bei linearer Pharmakokinetik 8,3 ml/h, für die terminale Halbwertszeit wurden etwa 25 Tage ermittelt (Fachinformation Keytruda®, 2018b).

Zulassung und Präparat

Die EC genehmigte am 17. Juli 2015 die Zulassung von Pembrolizumab zur Monotherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-resektablem oder metastasiertem malignen Melanom (CHMP, 2015), nachdem auch die amerikanische Zulassungsbehörde ein positives Votum ausgesprochen hatte. Ein Jahr später am 29. Juli 2016 wurde ein zweites Verfahren zu einem neuen Anwendungsgebiet abgeschlossen. Diese Zulassungsvariation umfasste die Monotherapie erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*Non Small Cell Lung Carcinoma*, NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie, bei denen ein PD-1-exprimierender Tumor vorliegt. Für Patienten mit Mutationen des EGF-Rezeptors (EGFR) oder der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) sollte der Behandlung mit Pembrolizumab eine für diese Varianten zugelas-

senen Therapie vorausgegangen sein (CHMP, 2016b). Am 27. Januar 2017 genehmigte die EC die Erweiterung der Indikation zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC für erwachsene Patienten mit PD-1 exprimierenden Tumoren (*Tumor Proportion Score* $\geq 50\%$, TPS) ohne Mutationen des EGF-Rezeptors oder der ALK (CHMP, 2016a). Ferner stimmte die EC am 2. Mai 2017 zu, die Zulassung erneut um ein neues Anwendungsgebiet zu erweitern. Dies umfasste die Monotherapie von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (*classical Hodgkin Lymphoma*, cHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASZT nicht in Frage kommt (CHMP, 2017a). Schließlich wurde am 24. August 2017 das vorerst letzte Zulassungsverfahren abgeschlossen, sodass Pembrolizumab ferner für die Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms (*Metastatic Urothelial Carcinoma*, UC) bei erwachsenen Patienten indiziert ist, die nicht für eine Cisplatin-basierte Behandlung geeignet sind. Zudem ist die Therapie im Rahmen der Zweitlinie nach vorheriger Platin-basierter Therapie vorgesehen (CHMP, 2017b). Im Juni 2018 beschloss die EC die Anwendung bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, zu beschränken. Für diese Patientengruppe gilt nun ferner die Spezifikation, dass die Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) von mindestens 10 exprimieren sollten (EMA, 2018; RHB, 2018). Am 4. September 2018 bestätigte die EMA die Therapie von rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (*Head and Neck Squamous Cell Cancer*, HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (Fachinformation Keytruda®, 2018b). Das von der FDA genehmigte Anwendungsspektrum umfasst noch weitere Tumor-Entitäten wie Zervixkarzinom, Magenkrebs oder Tumore mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (*Microsatellite Instability-High*, MSI-H) oder fehlerhaften *Mismatch-Reparatur-Systemen* (*Mismatch Repair Deficiency*, dMMR) (*prescribing information Keytruda*®, 2018). Gemäß Stand der Fachinformation zum Redaktionsschluss wurden 200 mg Pembrolizumab alle drei Wochen über 30 Minuten infundiert, vorbehandelte Patienten mit NSCLC oder mit malignem Melanom erhielten 2 mg/kg KG Pembrolizumab (Fachinformation Keytruda®, 2018a). Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten fortgeführt werden. Für klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung (atypisches Ansprechen) sollte bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Im August 2018 genehmigte die EMA eine Zulassungsvariation für eine Fixdosis von 200 mg für sämtliche Tumorentitäten im Anwendungsgebiet (Fachinformation Keytruda®, 2018b). Die Lauer-Taxe listet zum Redaktionsstand drei Fertigpräparate mit dem Wirkstoff Pembrolizumab. Die Durch-

stechflaschen enthalten ein Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates mit 50 mg Pembrolizumab bzw. mit einer Konzentration von 25 mg/ml nach Rekonstitution (N1). Ferner ist ein Infusionslösungskonzentrat mit einer Konzentration von 25 mg/ml Pembrolizumab verfügbar. Seit Februar 2018 ist auch ein günstigeres Importarzneimittel, das 50 mg Pembrolizumab-Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates enthält, gelistet.

Informationen zum Indikationsgebiet

s. Nivolumab

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Evidenz im Zulassungsverfahren zur Wirksamkeit von Pembrolizumab beim malignen Melanom basiert auf einer zweiten Interimsanalyse der randomisierten Phase-II-Studie P002 (Sponsor: Merck Sharp & Dohme GmbH, 908719/KEYNOTE-002, NCT01704287). Eine Gesamtheit von 510 Patienten wurde im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen kategorisiert, die jeweils unterschiedliche Interventionen erhielten (Ribas et al., 2015). Eine Gruppe wurde mit 2 mg/kg KG (n = 180), die zweite mit 10 mg/kg KG (n = 181) behandelt, das im Abstand von drei Wochen verabreicht wurde. Die Teilnehmer der dritten Gruppe (n = 171) erhielten eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, die gemäß Studienprotokoll die Therapieoptionen Carboplatin plus Paclitaxel, Paclitaxel allein, Dacarbazin oder Temozolomid umfasste. Die ausgewählten Patienten wiesen ein nicht resektables Melanom der Stufe III oder ein metastasiertes Melanom auf und waren nach einer Therapie mit Ipilimumab refraktär. Die Teilnehmer sowie das medizinische Fachpersonal waren hinsichtlich der Art der Intervention nicht verblindet, die Dosierung von Pembrolizumab war jedoch maskiert. Bei Krankheitsprogression war es den Patienten nach der zwölften Woche gestattet, in einen der beiden Pembrolizumab-Arme zu wechseln. Die Zuordnung in die Gruppe mit 2 oder 10 mg/kg KG des PD-1-Antikörpers war bereits im Randomisierungsprozess getroffen worden. Die Studie adressierte den Vergleich der co-primären Endpunkte OS und PFS zwischen Intervention und Komparator. Die Bewertung der klinischen Befunde aus den bildgebenden Verfahren führte ein externer Dienstleister unter Berücksichtigung der RECIST 1.1.-Kriterien durch. Supportiv wurde auch die Einschätzung der behandelnden Ärzte einbezogen. Die Kalkulation des Stichprobenumfangs war OS-Ereignis-gesteuert und erforderte 245 Todesfälle, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. Die erste Datenanalyse erfolgte, sobald die ersten 120 Teilnehmer eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten abgeschlossen hatten. Zielsetzung dieser Auswertung war der Vergleich der Wirksamkeit beider Pembrolizumab-Dosierungen, sodass keine Datenanalyse der Vergleichsgruppe vorgenommen wurde. Im Ergebnis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieanspre-

chens zwischen den verschiedenen Dosierungen, sodass beide Modi fortgeführt wurden. Die Auswertung des medianen PFS zeigte für die drei Gruppen ein ähnliches Ausmaß von 2,9 [2,8; 3,8] Monaten mit 2 mg/kg KG, 2,9 [2,8; 4,7] Monaten unter 10 mg/kg KG Pembrolizumab und 2,7 [2,5; 2,8] Monaten unter Vergleichstherapie. Ein signifikanter Vorteil für Pembrolizumab lag hinsichtlich der PFS-Rate nach sechs Monaten vor (15,6 % vs. 2mg/kg: 34,3 % vs. 10 mg/kg:37,7 %; HR: 0,57 [0,45; 0,73]; HR: 0,50 [0,39; 0,64]). Ferner ergab die Subgruppenanalyse für einige Patientengruppen statistische Effektunsicherheiten bezüglich des PFS. Zu den betroffenen Effektmodifikationen innerhalb des Vergleichs von 2 mg/kg KG Pembrolizumab gehören Alter (≥ 65 Jahre (159 von 359) HR: 0,70 [0,48; 1,01]), Vorliegen einer BRAF-Mutation (85/359) (HR: 0,74 [0,46; 1,18] sowie die Art der Vergleichsintervention mit Carboplatin plus Paclitaxel (83/359) (HR: 0,68 [0,35; 1,20]) oder Paclitaxel allein (70/359) HR: 0,70 [0,40; 1,45]. Für die Dosierung 10 mg/kg KG verbleibt eine Unsicherheit in der Gegenüberstellung des PFS für Patienten mit der Vergleichstherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel (78/360) (HR: 0,60 [0,32; 1,12] (CHMP, 2015a). Die Ergebnisse zum medianen OS ergaben keine signifikanten Unterschiede (11,6 Monate vs. 2mg/kg: 11,4 Monate vs. 10 mg/kg: 12,5 Monate). Ferner wurde die ORR als sekundären Endpunkt bestimmt. Im Vergleich profitierten die Patienten eher von Pembrolizumab mit 21,1 % und 25,4 % unter 2 mg/kg und 10 mg/kg KG gegenüber 4,5 % im Kontroll-Arm. Die mediane Ansprechdauer konnte für die Intervention nicht abschließend bestimmt werden, betrug jedoch unter Chemotherapie 37 Wochen. Zum Zeitpunkt der vorgelegten zweiten Interimsanalyse hatten 86 der 179 Teilnehmer aus der Vergleichsgruppe (48 %) in die Interventionsarme mit Pembrolizumab gewechselt, sodass bei der Interpretation der Ergebnisse ein möglicher Konfundierungseffekt berücksichtigt werden muss. Der CHMP berücksichtigte daher nicht die Ergebnisse zum Endpunkt OS. Angesichts der vorliegenden Subgruppeneffekte forderte der CHMP die Fortführung der Studie im Rahmen einer PAES.

Die randomisierte, kontrollierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie P006 (Sponsor: pU, MK-3475-006/KEYNOTE-006, NCT01866319), die den Vergleich zweier Dosierschemata von Pembrolizumab mit Ipilimumab adressierte. Die eingeschlossenen Patienten wiesen ein nicht resektables Melanom der Stufe III oder IV sowie einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf und wurden in Erst- oder Zweitlinie behandelt. Die Teilnehmer wurden ferner in drei Arme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert, wobei zwei Gruppen Pembrolizumab in einer Stärke von 10 mg/kg KG einmal alle zwei (Q2W) oder drei Wochen (Q3W) erhielten. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten intolerabler Toxizitäten oder einem vollständigen Therapieansprechen fortgeführt. Die dritte Gruppe bekam zulassungsgemäß insgesamt vier Infusionen zu je 3 mg/kg KG Ipilimumab im dreiwöchigen Rhythmus. Ferner wurde das Kollektiv nach Erst- und Zweitlinie, PD-L1-

Expression und ECOG-PS 1 oder 2 stratifiziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. Währenddessen wurden zwischen Woche 12 und 48 alle sechs Wochen, anschließend einmal im Quartal radiologische Scans erstellt, die zum einen durch die Prüfarzte gemäß der *Immune related Response Criteria* (irRC) ausgewertet wurden. Zum anderen war ein spezialisierter Dienstleister mit der unabhängigen Bewertung der radiologischen Befunde unter Berücksichtigung der RECIST1.1.-Kriterien beauftragt. Ferner wurde ein Komitee zur Datenüberwachung (*Data Monitoring committee*, DMC) implementiert, um sicherheitsrelevante Informationen zu überprüfen und gegebenenfalls Empfehlungen zur Fortführung der Studie an den pU zu richten. Die Studie fokussierte primär den Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber Ipilimumab hinsichtlich PFS und OS. Das PFS wurde ermittelt, sobald die Studienteilnehmer eine *Follow-up*-Phase von mindestens sechs Monaten abgeschlossen hatten und eine vordefinierte Ereignisrate erreicht worden war. Im Ergebnis dieser ersten Interimsanalyse war die Therapie mit Pembrolizumab der Vergleichsintervention signifikant überlegen (HR_{Q2W}: 0,58 [0,46; 0,72]; HR_{Q3W}: 0,58 [0,47; 0,72]). Dabei betrug das PFS unter Pembrolizumab (Q2W) 5,5 Monate, im Q3W-Arm 4,1 Monate hingegen unter Ipilimumab 2,8 Monate. Ferner ergab die Subgruppenanalyse statistische Unsicherheiten bei geringer PD-L1-Expression ((95/557) HR_{Q2W}: 0,68 [0,41; 1,14]; (99/555) HR_{Q3W}: 0,78 [0,47; 1,28]) sowie im Q3W-Arm für Patienten der Zweitlinie ((188/555) HR: 0,80 [0,56; 1,14]). Das OS wurde ebenfalls Ereignis-gesteuert in einer zweiten Interimsanalyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten bestimmt. Auch bezüglich dieser Endpunktkategorie zwar Pembrolizumab die überlegenere Therapie (HR_{Q2W}: 0,63, [0,47; 0,83]; HR_{Q3W}: 0,69, [0,52; 0,90]). Das mediane OS wurden nicht erreicht, sodass die Bewertung für einen zwölfmonatigen Zeitraum vorgenommen wurde (Q2W: 74,1 % [68,5 %; 78,9 %], Q3W: 68,4 % [62,5 %; 73,6 %, Ipilimumab: 58,2 % [51,8 %; 64,0 %]). Die Ergebnisse der weiterführenden Analyse zeigten wie bereits für das PFS ebenso statistische Unsicherheiten für einige Patientengruppen. Dazu gehörten Frauen ((234/557), HR_{Q2W}: 0,69 [0,46; 1,04]; (219/555) HR_{Q3W}: 0,78, [0,51; 1,21]), Patienten mit BRAF-Mutation ((205/557), HR_{Q2W}: 0,69 [0,41; 1,16]; (204/555), HR_{Q3W}: 0,74 [0,45; 1,22]) und geringer PD-L1-Expression ((96/557), HR_{Q2W}: 0,91, [0,49; 1,69]; (101/555), HR_{Q3W}: 1,02 [0,56; 1,85]). Vor dem Hintergrund der Effektmodifikationen für PD-L1-Expression und BRAF-Mutation forderte der CHMP die Fortführung der Studie im Rahmen einer PAES. Diese Tendenz zeigt auch die Auswertung zum ORR, die unter Pembrolizumab 33,7 % (Q2W) bis 32,9 % (Q3W) und mit Ipilimumab 11,9 % betrug.

Ferner legte der pU die Ergebnisse der multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I-Studie P001 (Sponsor: Merck Sharp & Dohme GmbH, P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001, NCT01295827), die sowohl der Dosisfindung als auch der Beurteilung der Sicherheit des Wirkstoffs diene. Die Studie kategorisierte drei ver-

schiedene Tumorentitäten und differenzierte ferner Kohorten mit unterschiedlicher Vortherapie oder PD-L1-Expression. Insgesamt wurden 655 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom einbezogen. Eine Gesamtheit von 135 Patienten bildete die Kohorte B1, die insbesondere im Kontext der Dosisfindung behandelt wurde. Dafür wurden die Patienten nicht randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, die unterschiedliche Dosierregimes erhielten. Die Ipilimumab-naiven ($n = 87$) Patienten wurden mit 10 mg/kg KG im zwei- ($n = 41$) oder dreiwöchigen ($n = 24$) Modus behandelt oder mit 2 mg/kg KG alle drei Wochen. Mit Ipilimumab-Vorbehandelte ($n = 48$) erhielten 10 mg/kg KG alle zwei ($n = 15$) oder drei ($n = 32$) Wochen. Ferner wurden die verbliebenen 520 Probanden in drei Kohorten randomisiert, die Ipilimumab-naive (Kohorte D, $n = 103$), Ipilimumab-refraktäre (Kohorte B2, $n = 173$) und Ipilimumab-naive oder –vorbehandelte (Kohorte B3, $n = 224$) Patienten differenzierten. Die Teilnehmer der Kohorten D und B2 wurden mit 2 mg/kg KG oder 10 mg/kg KG im dreiwöchigen Rhythmus behandelt, die Patienten aus der Kohorte B3 erhielten 10 mg/kg KG alle zwei oder drei Wochen. Primärer Endpunkt der Studie bestand in der Analyse des ORR. Die klinischen Befunde wurden zum einen gemäß RECIST1.1.-Kriterien im Rahmen einer unabhängigen Prüfung, zum anderen durch die Prüfarzte nach den Gesichtspunkten der irRC ausgewertet. Im Bewertungsverfahren wurde der Studie eine supportive Bedeutung beigemessen. So bestätigten die Ergebnisse der Kohorte D die Resultate von P006 für die Zielpopulation der Ipilimumab-naiven Patienten. Die Kohorte erreichte ein ORR von 33,3 % unter 2 mg/kg KG und 40,4 mg/kg KG. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde eine Krankheitskontrolle (*Disease Control Rate*, DCR) erreicht. Die Ergebnisse der Kohorte B2 dienten additiv der Beurteilung der Effekte von Pembrolizumab für die Behandlung von Patienten, die nicht auf eine Therapie mit Ipilimumab angesprochen hatten. Die ORR betrug 25,9 % unter 2 mg/kg KG und 26,3 % mit 10 mg/kg KG. Hinsichtlich der Krankheitskontrolle zeigt sich die Behandlung mit Pembrolizumab ähnlich effektiv wie in Kohorte D (DCR_{2mg} : 50,6 %, DCR_{10mg} : 50,0 %). Hinsichtlich der getesteten Dosierungen zeigten sich keine Effektivitätsunterschiede, sodass der CHMP abschließend die Gabe von 2 mg/kg KG Pembrolizumab als ausreichend einschätzte.

Für die Bewertung des Sicherheitsprofils von Pembrolizumab wurden die Ergebnisse von fünf Studien zusammengefasst. Ferner legte der pU Daten über Meldungen zu UAW nach Markteintritt aus den Vereinigten Staaten vor, wo der Wirkstoff bereits seit September 2014 zugelassen wurde. Der Auswertungszeitraum reichte bis zum November 2014 und umfasste 57 Fallmeldungen, wovon 28 den SAE zugeordnet wurden. Zu den numerisch häufigsten SAE zählten Tod (8), bösartiges Melanom (4), unspezifische Ereignisse (3), Krankheitsprogression (2) und metastasiertes Melanom, spezifische Risiken wurden jedoch nicht identifiziert. Im Vergleich der zusammengefassten Daten der Studien P001 und P002 zeigte sich für die Be-

handlung mit 2 mg/kg KG ein vergleichbares Risikoprofil gegenüber 10 mg/kg KG (alle drei Wochen). Bei 79 % der Patienten wurden UAE beobachtet, davon waren 13,5 % vom Schweregrad 3 bis 5. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten am häufigsten auf (47,7 %), gefolgt von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (46,3 %), des Gastrointestinaltraktes (31,2 %), musculoskeletale- und Bindegewebsstörungen (23,6 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (14,4 %), Erkrankungen des Nervensystems (14,2 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,2 %). Schwere AE wurden insbesondere in den Kategorien der gastrointestinalen Störungen (2,7 %), der Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,6 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (1,6 %) beobachtet. Im Vergleich der Studienarme von P002 traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger unter Chemotherapie (80,7 %) als unter Pembrolizumab auf (68 % für 2 mg/kg und 74,3 % unter 10 mg/kg KG). Insbesondere AE Grad 3 bis 5 wurden häufiger im Vergleichsarm registriert (26,3 % vs. 11,2 % (2 mg) vs. 14 % (10 mg)). In der Gesamtschau traten AE Grad ≥ 3 tendenziell später auf als unter Chemotherapie oder Ipilimumab. Anhand der Auswertung zu immunologischen Arzneimittelreaktionen (*immune-related Adverse Drug Reaction*, irADR) identifizierte der CHMP einige wichtige Risiken (*important risks*), die im RMP implementiert wurden. Dazu zählten Schilddrüsenunterfunktion (7,4 %), Pneumonitis (2,6 %), Schilddrüsenüberfunktion (2,4 %), Reaktionen auf die Infusion (2,0 %), Colitis (1,6 %), schwere Hautreaktionen (1,5 %), Thyroiditis (1,1 %), Hypophysitis (1,0 %), Hepatitis (0,8 %), Uveitis (0,8 %), Nephritis (0,4 %), Myositis (0,4 %), Niereninsuffizienz (0,2 %), Pankreatitis (0,2 %), Diabetes mellitus Typ 1 (0,1 %). Nicht zuletzt um Patienten sowie das medizinische Fachpersonal hinsichtlich dieses Aspektes aufzuklären, stellte der CHMP die Erstellung von Schulungsmaterialien (Blaue Hand) als Bedingung an die Zulassung. Patienten mit Autoimmunerkrankungen, HIV oder Hepatitis B oder C wurden nicht in den Studien berücksichtigt, wie auch Patienten, die unter Vortherapie mit Ipilimumab irADR Grad 3 (Intervention mit mehr als zwölf Wochen Glukokortikoiden) oder lebensbedrohliche irADR entwickelt hatten (CHMP, 2015a).

Hauptevidenz im zweiten durch die EC genehmigten Anwendungsgebiet, NSCLC, der Zweitlinientherapie des NSCLC, ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-II/III-Studie (P010, KEYNOTE-010). Diese Studie inkludierte Patienten mit PD-L1-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stufe IIIB und IV, die nach Platin-basierter Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1 in zwei Pembrolizumab-Arme mit den Dosierungen 10 mg/kg KG (n = 346) oder 2 mg/kg KG (n = 344) sowie einen Vergleichsarm mit 75 mg/m² KOF Docetaxel (n = 343) kategorisiert. Die Medikation wurde im Abstand von drei Wochen per Infusion verabreicht. Die

Behandlung sollte über zwei Jahren fortgeführt werden, sofern nicht Toxizitäten, ungenügende Therapietreue oder Schwangerschaft einen vorzeitigen Abbruch der Therapie erforderten. Die Teilnehmer wurden ferner hinsichtlich der PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), des ECOG PS (0 vs. 1) sowie der Region (Ostasien oder nicht Ostasien) stratifiziert. Die Auswertung erfolgte verblindet durch unabhängige Radiologen nach den RECIST1.1-Kriterien, ferner war der PD-L1-Status zweifach maskiert. Primärer Endpunkte der Studie waren das OS und PFS der ITT-Population. Die Bemessung des Zeitpunktes für den Datenschnitt wurde Ereignis-gesteuert festgelegt und durchgeführt, sobald 200 Todesfälle im TPS $\geq 50\%$ -Stratum detektiert worden waren. Hinsichtlich des OS zeigte sich ein Vorteil für beide Dosiermodi von Pembrolizumab gegenüber der Vergleichstherapie mit Docetaxel. Dieser Vorteil wurde sowohl für die Gesamtpopulation (TPS $\geq 1\%$) mit HR_{2mg}: 0,71, p = 0.00076 und HR_{10mg}: 0,61, p < 0,00001 als auch für die Patienten mit PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (HR_{2mg}: 0,54, p = 0,00024 und HR_{10mg}: 0,50, p = 0.00002) registriert. Das OS nach einer medianen Beobachtungsphase von 13,1 Monaten betrug 14,9 Monate mit 2 mg/kg KG, 17,3 Monate mit 10 mg/kg KG und 8,2 Monate unter Docetaxel. Das mediane OS konnte nur für den Vergleichs-arm bestimmt werden. In der Gesamtschau wurde der positive Effekt insbesondere durch die Resultate bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression forciert. In der Auswertung zum PFS wurde nur für die Gruppe der Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$) ein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie identifiziert. So betrug das PFS innerhalb des Stratums im Median 5,2 Monaten mit beiden Dosierungen sowie 4,1 Monate für Docetaxel, was einem HR von 0,58 für 2 mg/kg und 0,59 für 10 mg/kg entspricht.

Wirksamkeit und Sicherheit für die Indikation der Zweitlinientherapie des NSCLC wurden in der multizentrischen, 1:1:1-randomisierten, offenen Phase-II/III-Studie (Sponsor: MSD; KEYNOTE-010) untersucht. Diese Studie schloss Patienten (n = 1034) mit PD-1-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stufe IIIB und IV ein, die nach Platin-basierter Chemotherapie eine Krankheitsprogression verzeichneten. Die Teilnehmer erhielten entweder 10 mg/kg KG (n = 346) oder 2 mg/kg KG (n = 344) Pembrolizumab oder 75 mg/m² KOF Docetaxel (n = 343). Die Auswertung der Studiendaten ergab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des OS. Es betrug nach einer medianen Beobachtungsphase von 13,1 Monaten 14,9 Monate mit 2 mg/kg KG, 17,3 Monate mit 10 mg/kg KG und 8,2 Monate unter Docetaxel. Das mediane OS konnte nicht bestimmt werden. Für das PFS liegt nur für Patienten mit hoher PD-1-Expression (TPS $\geq 50\%$) ein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie vor. So betrug das PFS innerhalb des Stratums im Median 5,2 Monate mit beiden Dosierungen sowie 4,1 Monate für Docetaxel, was einem HR von 0,58 für 2 mg/kg KG und 0,59 für 10 mg/kg KG entsprach. Die Resultate ergaben ferner einen günstigeren Effekt für das ORR, welches 18 % unter

2 mg/kg KG, 18,5 % unter 10 mg/kg KG und 7,9 % mit Docetaxel betrug. Zu den häufigsten UAE zählten Fatigue (25,1 %), verminderter Appetit (24,6 %) und Atemnot (22,9 %); unter Docetaxel traten insbesondere Haarausfall (34,0 %), Fatigue (32,0 %) und Diarrhö (25,9 %) auf (CHMP, 2016b; Herbst et al., 2016). Zulassungsbegründend für das Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie bei NSCLC waren die Resultate der multizentrischen, 1:1-randomisierten, offenen Phase-III-Studie (Sponsor: MSD; KEYNOTE-024), die Patienten mit NSCLC der Stufe IV einschloss, bei denen keine EGFR- oder ALK-Mutation vorlag. Die Teilnehmer erhielten 200 mg Pembrolizumab, das im Abstand von drei Wochen verabreicht wurde oder eine Platin-basierte Kombinations-Chemotherapie. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, welches im Ergebnis in der Interventionsgruppe (10,3 Monate) höher war [6,7; n. b.] als in der Vergleichsgruppe mit 6,0 Monaten [4,2; 6,2] (HR: 0,5, [0,37; 0,68]) (Reck et al., 2016). Das mediane OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht, sodass der Vergleich bezogen auf einen zwölfmonatigen Beobachtungszeitraum durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich die Behandlung mit Pembrolizumab als überlegenere Option (HR: 0,60, $p = 0,005$; OS: 69,9 % vs. 54,2 %). Ferner konnte unter Pembrolizumab eine höhere Ansprechrate als im Vergleichsarm verzeichnet werden (44,8 % vs. 27,8 %). Effektmifikationen wurden für die Patientengruppe der Frauen als auch für die Patienten, die noch nie geraucht haben beobachtet. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Individuen in diesen Subgruppen sah der CHMP keine relevanten Einflüsse (CHMP, 2016a). Ferner untersuchte KEYNOTE-024 im explorativen Vergleich die Änderung der HRQoL nach 15 Wochen ab Behandlungsbeginn. Im Ergebnis verbesserte sich QLQ-C30 GHS/QOL-Score unter Pembrolizumab um 6,9 [3,3; 10,6] Punkte, verschlechterte sich in der Vergleichsgruppe hingegen um -0,9 [-4,8; 3,0] (Brahmer et al., 2017). Der CHMP befand den Auswertungszeitraum jedoch für zu kurz, das Studienergebnis dementsprechend als wenig aussagekräftig (CHMP, 2016a). Im Studienverlauf traten UAE mit einer Inzidenz unter Pembrolizumab von 73,4 % auf, unter Platin-basierter Chemotherapie zu 90,0 %. Ereignisse Grad 3, 4 oder 5 waren im Vergleichsarm etwa zweimal häufiger (53,3 % vs. 26,6 %), SAE hingegen waren in beiden Gruppen ähnlich präsent (21,4 % vs. 20,7 %). Unter den Patienten, die Pembrolizumab erhielten, traten am häufigsten die UAE Diarrhö (14,3 %), Fatigue (10,4 %) und Fieber (10,4 %), unter Chemotherapie hingegen Blutarmut (44,0 %), Übelkeit (43,3 %) und Fatigue (28,7 %) auf (Reck et al., 2016).

Für die Indikation der Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären cHL bei Erwachsenen nach Versagen einer ASZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASZT nicht infrage kommt, legte der pU die einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie KEYNOTE 087 (Sponsor: MSD) vor. Das Patientenkollektiv setzte sich aus verschiedenen Kohorten zusammen. Kohorte 1 ($n = 69$) schloss Patienten nach einer ASZT

und nach Versagen einer Behandlung mit BV ein, Kohorte 2 (n = 81) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine ASZT infrage kamen und Kohorte 3 (n = 30) Patienten nach ASZT, die folgend keine Therapie mit BV erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war der Vergleich des ORR zwischen den drei Kohorten. Um die beobachteten Effekte zu quantifizieren, legte der pU zusätzlich die Ergebnisse einer Literaturrecherche vor, die Informationen zu relevanten Endpunkten unter anderen Therapieoptionen zusammentrug. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. In der Gesamtschau betrug die ORR 68,1 %, 72,5 % in Kohorte 1, 65,4 % in Kohorte 2 und 66,7 % in Kohorte 3. Die Ergebnisse der Literaturrecherche ergaben Effektdimensionen von 18 % bis 53 % (CHMP, 2016a). Unter Therapie mit BV wurden mit 60 % bis 75 % ORR-Raten beschrieben, die vergleichbar mit den Resultaten aus KEYNOTE-087 waren. Da sich hinsichtlich der Effekte somit kein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab zeigte, beschloss der CHMP diese Gruppe vom Indikationsgebiet auszuschließen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums, der im Median 13 Behandlungszyklen umfasste, gehörten Schilddrüsenunterfunktion (12,4 %) und Fieber (10,5 %) zu den häufigsten behandlungsassoziierten UAE, gefolgt von Diarrhö (8,3 %) und Fatigue (7,1 %) (CHMP, 2017a; Chen et al., 2017).

Die Zulassungserweiterung zur Behandlung des UC umfasste zum einen die Behandlung im Rahmen der Zweitlinientherapie nach Vortherapie, zum anderen die Behandlung von Patienten, die nicht für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet waren. Zulassungsbegründend für die Zielpopulation der vorbehandelten Patienten waren die Ergebnisse der 1:1-randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE-045 (Sponsor: MSD), die den Vergleich einer Therapie mit 200 mg Pembrolizumab (n = 270) mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (n = 272) evaluierte. Gemäß Studienprotokoll waren dabei Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin erlaubte Behandlungsoptionen. Primär fokussierte KEYNOTE-045 den Vergleich des PFS und OS beider Studienarme. Im Ergebnis überlebten die Patienten im Pembrolizumab-Arm etwa drei Monate länger als in der Vergleichsgruppe (10,3 Monate vs. 7,4 Monate; HR: 0,73). Dieser günstige Effekt war jedoch nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum konsistent. Innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis. So verstarben im Pembrolizumab-Arm 43, in der Vergleichsgruppe 24 Patienten. Hinsichtlich des PFS zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab von 3,3 [2,3; 3,5] Monaten vs. 2,1 [2,0; 2,2] Monaten unter Therapie nach Maßgabe des Arztes sowie bezüglich der ORR. Diese betrug in der Interventionsgruppe 21,1 % [16,4; 26,5] und in der Vergleichsgruppe 11,4 % [7,9; 15,8] (Bellmunt et al., 2017). Ferner wurde die HRQoL über einen Zeitraum von 15 Wochen erfasst und verglichen. Die Auswertung des QLQ-C30 GHS/QOL zeigte, dass sich der Gesundheitsstatus unter Pembrolizumab signifikant später als in der Vergleichsgruppe

(HR: 0,70) verschlechterte (Vaughn et al., 2018). Vor dem Hintergrund des kurzen Auswertungszeitraums sowie des offenen Studiendesigns interpretierte der CHMP dieses Ergebnis mit Zurückhaltung (CHMP, 2017b). Ferner zeigte sich für den Antikörper ein günstigeres Risikoprofil. So betrug die Inzidenz für arzneimittelassoziierte UAE 60,9 % gegenüber 90,2 % in der Vergleichsgruppe. Auch UAE Grad ≥ 3 und SAE traten unter Pembrolizumab seltener auf (52,3 % vs. 62,7 % und 10,2 % vs. 22,4 %). Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UAE wurden jedoch häufiger im Interventionsarm beobachtet (11,0 % vs. 5,6 %). Zu den am häufigsten beobachteten UAE, die während der Behandlung mit Pembrolizumab verzeichnet wurden, gehörten Juckreiz (19,5 %), Fatigue (27,8 %) und Übelkeit (10,9 %).

Für Patienten, die sich nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie eigneten, wurde die einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie KEYNOTE-52 (Sponsor: MSD) herangezogen. Primärer Endpunkt der Studie war die ORR unter Behandlung mit 200 mg Pembrolizumab. Im Ergebnis betrug die ORR der Gesamtpopulation ($n = 370$) 24 % [20; 29] (Balar et al., 2017). In der Gesamtschau war die Evidenz für Patienten in diesem *label* übersichtlich, da zur Quantifizierung des beobachteten Effektes nur ein indirekter Vergleich mittels Literaturrecherche verblieb. Ferner ergaben sich Limitationen durch das Studiendesign. Trotzdem befürwortete der CHMP die Zulassung für diese Indikation vor dem Hintergrund des besonderen Bedarfs neuer Behandlungsmethoden für diese Zielpopulation (CHMP, 2017b). Hinsichtlich des Sicherheitsprofils ergab sich ein ähnliches Bild. Zu den häufigsten beobachteten UAE zählten Fatigue (16,8 %), Juckreiz (14,6 %) und Ausschlag (13,8 %).

Leitlinienempfehlungen

Melanom

s. Nivolumab

NSCLC

Im Februar 2018 wurde die neue S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge veröffentlicht, die vom Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) erarbeitet wurde. Für Patienten mit **Plattenepithelkarzinom**, deren Tumor eine PD-L1-Expression von $\text{TPS} \geq 50\%$ aufweist, wird die Behandlung mit Pembrolizumab (Empfehlungsgrad A) empfohlen. Bei $\text{TPS} < 50\%$ ist eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie angezeigt. Bei Fortschreiten der Erkrankung befürworten die Autoren die Behandlung mit PD-1-Antikörpern für

Patienten mit ECOG 0 bis 1 (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b). Auch für Patienten mit ECOG 2 wurde dieses Vorgehen jedoch als konsensbasierte Empfehlung (Konsensstärke 81 %) aufgenommen. Eher empfohlen ist die Monotherapie mit Docetaxel. Für die Therapieentscheidung ist bei Patienten mit **Nicht-Plattenepithelkarzinom** zunächst die Testung des Mutationsstatus notwendig. Wenn keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) vorliegen und in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\text{TPS} \geq 50\%$ der Tumorzellen nachgewiesen ist, wird die Behandlung mit Pembrolizumab empfohlen (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 1b). Für Patienten mit $\text{TPS} < 50\%$ und ECOG 0 bis 1 kommt eine Therapie mit PD-1-Antikörpern in der Zweitlinie in Betracht (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b).

Urothelkarzinom

Die S3-Leitlinie über die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms wurde zuletzt im November 2016 aktualisiert. Die Behandlung mit PD-1-Antikörpern ist metastasierten Tumoren vorbehalten, wenn keine Resektion möglich ist. Die Autoren verweisen auf laufende Studien, um Aufschluss darüber zu erhalten, inwieweit eine PD-1-gerichtete Immuntherapie in der Zweitlinie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber den konventionellen Chemotherapeutika einzuordnen ist (AWMF, 2016). Die 2018 aktualisierten Empfehlungen der *European Association of Urology* (EAU) nennen Pembrolizumab oder auch Atezolizumab als Erstlinientherapie für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Behandlung mit Cisplatin nicht infrage kommt. Auch bei Versagen der platinbasierten Chemotherapie ist eine Behandlung mit Pembrolizumab angezeigt (EAU, 2018).

cHL

s. Nivolumab

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte im **Februar 2016** seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für die Behandlung des **für die Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten oder nicht resezierbaren Melanoms bei Erwachsenen** (G-BA, 2016a). Der G-BA identifizierte in Abhängigkeit von Vortherapie und Mutationsstatus des vorliegenden Tumors drei relevante Teilpopulationen. Für **nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor** legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Studien vor, die die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mit Vemurafenib berücksichtigten. Ein **Zusatznutzen** war daher **nicht belegt**. Die Stu-

die Keynote 006 adressierte unter anderem die **Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor** und fokussierte den Vergleich der Effektivität der Behandlung mit Pembrolizumab oder Ipilimumab, was der vorgegebenen zVT für die Indikation entsprach. In der Gegenüberstellung sich bei dieser Teilpopulation eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Vorteile hinsichtlich der Vermeidung schwerer und nicht schwerer Nebenwirkungen (immunvermittelte schwere UE und immunvermittelte UE). Zudem konnten eine Verringerung gewisser Symptome wie Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und ferner eine Verbesserung der Lebensqualität (soziale Funktion) für Pembrolizumab festgestellt werden. Insgesamt sah der G-BA einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Für die Teilpopulation der **vorbehandelten Patienten** determinierte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT. Die im Kontext dazu vom pU vorgelegte Studie KEYNOTE 002 konnte nicht herangezogen werden, da teilweise in Deutschland nicht zugelassene Chemotherapien angewendet wurden. Deshalb wurde für die Bewertung eine mit Ipilimumab vorbehandelte Teilpopulation der KEYNOTE-006-Studie als Vergleich herangezogen. Nur hinsichtlich der Vermeidung schwerer und immunvermittelter schwerer UE sowie des Behandlungsabbruchs infolge von UE konnte der G-BA Vorteile von Pembrolizumab feststellen. Insgesamt wurde für diese Patientengruppe ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** postuliert (G-BA, 2016b).

Mit Beschluss der EC vom **August 2016** war das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab für Patienten **mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie** zum ersten Mal innerhalb kurzer Zeit erweitert worden. Erwachsene NSCLC-Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen konnten Pembrolizumab nunmehr als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erhalten. Im Februar 2017 veröffentlicht der G-BA das Ergebnis des Verfahrens zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab für die neue Indikation (G-BA, 2017a). Für Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes auch eine Therapie mit den Wirkstoffen Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab erhalten könnten, ergab der Vergleich mit Docetaxel den **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab. Grundlage dieser Bewertung war die Auswertung zweier Arme der dreiarmligen Keynote-010-Studie. Pembrolizumab wurde bei PD-L1 positiven NSCLC-Patienten in der Dosierung 2 mg/kg KG mit Docetaxel 75 mg/m² KOF alle 21 Tage verglichen. Es zeigte sich für den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens eine statistisch signifikante Verlängerung unter Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Die mediane Überlebenszeit war um 8,2 Wochen verlängert (45,2 Wochen vs. 37,0 Wochen). Der G-BA identifizierte in diesem Zusammenhang mit dem PD-L1-Status assoziierte Effektmodifikationen. Patienten mit PD-L1 $\geq 50\%$ zeigten unter Pembrolizumab

(64,8 Wochen) eine mediane Verlängerung der Überlebenszeit von 29,1 Wochen, unter Docetaxel hingegen 35,7 Wochen. Keinen statistisch signifikanten Unterschied wiesen Patienten mit PD-L1-Status von 1 bis < 50 % auf (Pembrolizumab 40,9 Wochen vs. Docetaxel 37,4 Wochen). Bezüglich SUE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Hinsichtlich des Auftretens SUE mit CTCAE-Grad ≥ 3 war die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten bei Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel 20,8 Wochen verlängert. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab festgestellt. Nachteile des Pembrolizumab-Arms im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich für die Endpunkte immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Bei Patienten, deren Gesundheitszustand eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht zulässt, konnte ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber Best-Supportive-Care mangels eingereicherter Daten **nicht nachgewiesen** werden (G-BA, 2017b).

Der G-BA bewertete in seinem Beschluss vom August 2017 den Nutzen von Pembrolizumab, nachdem die EC im Januar 2017 einer Erweiterung des Anwendungsgebietes auf die **Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)** mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen zugestimmt hatte (G-BA, 2017c). Für Patienten mit ECOG-PS von 0, 1 oder 2 definierte der G-BA als zVT die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin (nur bei erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen; vgl. Anlage VI Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie), mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 konnte alternativ auch die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht gezogen werden. Die Bewertung wurde anhand der Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation (n = 216) der vom pU vorgelegten randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Zulassungsstudie KEYNOTE 024 vorgenommen. Die Bewertung erfolgte nur anhand einer Teilpopulation, da die Behandlung mit Carboplatin-basierter Chemotherapie nicht gemäß der Vorgaben in Anlage VI, Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie eingeschränkt worden war, reflektierte der Komparator nur teilweise die Gegebenheiten des deutschen Versorgungsalltags. Die ausgewählte Teilpopulation entsprach jedoch annähernd den Vorgaben der *Off-Label* Richtlinie, weil die Eignung der Teilnehmer für eine Carboplatin-basierte Therapie durch einen Prüfarzt bestimmt wurde. In die Untersuchung wurden Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1), mit metastasierendem NSCLC und starker PD-L1-Expression eingeschlossen und in einen Pembrolizumab-Arm (n = 109) oder einen Kontrollarm (n = 107) mit Platin-basierter Kombinations-Chemotherapie kategorisiert. Der Beobachtungszeitraum der prospektiv

angelegten Studie endete mit Erreichen von 175 Ereignissen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben bereits zum Zeitpunkt der zweiten Intimsanalyse aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT. Insbesondere für den Endpunkt des Gesamtüberlebens ergab sich gegenüber der zVT ein signifikanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß (HR: 0,57, [0,36; 0,92], $p = 0,020$). Bezüglich der erfassten Endpunkte zur Symptomatik (z. B. Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit, periphere Neuropathie) konnten Anhaltspunkte für eine Verbesserung der therapiebedingten Morbidität abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Analyse des Gesundheitszustandes der Teilnehmer zeigten keine relevanten Unterschiede zur zVT. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellte der G-BA dagegen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab fest. Die Ergebnisse der Datenauswertung zu den Nebenwirkungen gestalten sich heterogen. Während sich für die Endpunkte SUE und UE bedingtem Therapieabbruch keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, ergab sich für SUE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber der zVT. Gegenätzlich dazu zeigten sich für die immunvermittelten Endpunkte UE, SUE und schwere UE jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, für UE sogar mit beträchtlichem Ausmaß. Daten zu weiteren spezifischen UE wurden nicht für die relevante Teilpopulation vorgelegt. Der G-BA sah in den negativen Effekten bei den immunvermittelten Nebenwirkungen einen Teilaspekt, der die positiven Effekte nicht infrage stellte und konstatierte für den Endpunkt Nebenwirkungen zusammenfassend einen Vorteil für Pembrolizumab gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie. In der Gesamtbewertung stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2017d).

Das vierte Nutzenbewertungsverfahren beendete der G-BA im November 2018. Der Beschluss adressierte die von der EC im Mai 2017 genehmigte neue Indikation als Monotherapie zur Behandlung **des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL)** bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt (G-BA, 2017e). Der G-BA definierte eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien als angemessene zVT. Das Gremium berücksichtigte dabei die in der Versorgungsrealität patientenindividuell stark variierenden Therapieentscheidungen, die mit der auto-SZT sowohl eine kurative jedoch mit bedeutsamen Risiken assoziierte Behandlungsoption, als auch palliative Behandlungsansätze umfasst. Der pU legte die einarmige, offene, multi-zentrische Zulassungsstudie KEYNOTE 087 vor, deren Patientenkollektiv sich aus verschiedenen Kohorten zusammensetzte. Der G-BA identifizierte zwei relevante Kohorten. Kohorte 1 ($n = 69$) schloss Patienten nach einer ASCT und nach Versagen einer Behandlung mit BV ein und Kohorte 2 ($n = 81$) Patienten nach Versagen einer

Therapie mit BV, die nicht für eine ASCT infrage kamen. Für den Vergleich reichte der pU die Ergebnisse der zulassungsrelevanten einarmigen Nivolumab-Studie CheckMate 205. Der G-BA identifizierte die Kohorte B (n = 80) sowie 57 von 100 Patienten der Kohorte C und ferner 12 von 23 Teilnehmern der ebenfalls zulassungsrelevanten Studie CA209-039 als dem Anwendungsgebiet entsprechende Teilpopulationen. Der pU beschränkte sich jedoch auf die Vorlage der Daten der Kohorte B aus CheckMate 205 vom primären Datenschnitt und hinsichtlich der UE ergänzt um die Daten einer folgenden Interimsanalyse. Der G-BA kritisierte die Unvollständigkeit der vorgelegten Daten vor dem Hintergrund, dass bereits im Zulassungsverfahren die Informationen für die identifizierten Teilpopulationen eingereicht worden waren. Das Gremium sah in der Gesamtschau **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA, 2017f).

Im März 2018 veröffentlichte der G-BA den vorerst letzten Beschluss zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab über die im August durch die EC 2017 genehmigte Zulassungserweiterung. Diese umfasste die Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind (Erstlinie), als auch zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen (G-BA, 2018a). Für die Gruppe der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, definierte der G-BA als zVT eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Der pU legte für das Teilanwendungsgebiet die Ergebnisse einarmiger Studien sowie einzelner Studienarme vergleichender Untersuchungen vor, die sich jedoch nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich eigneten. Der G-BA identifizierte daher **keinen Beleg für einen Zusatznutzen**. Die Bewertung für die Teilpopulation der vorthera-pierten Patienten wurde anhand der Studie KEYNOTE 045 vorgenommen. Der G-BA legte für Patienten mit Frührezidiv (≤ 6 Monate) eine zVT mit Vinflunin, für Patienten mit Spätrezidiv ($> 6 - 12$ Monate) mit Vinflunin oder eine erneute Platin-basierte Chemotherapie fest. Die Studie adressierte den Vergleich der Behandlungseffekte von Pembrolizumab (n = 274) und einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (n = 272). Da die Randomisierung nach der Zuteilung zur jeweiligen Chemotherapie durchgeführt wurde, bestimmte der G-BA eine geeignete Teilpopulation von Patienten, die mit Pembrolizumab (n = 82) oder mit Vinflunin (n = 90) behandelt wurden. Ein Zusatznutzen wurde für die Endpunktkategorie Mortalität festgestellt. Die Patienten profitierten unter der Behandlung mit Pembrolizumab von einer Verlängerung der Überlebenszeit von im Median 3,4 Monaten (10,8 Monate vs. 7,4 Monate; HR: 0,60, [0,41; 0,87], p = 0,008). Die Auswertung des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergab hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik signifikante Effekte zugunsten von Pembrolizumab für die Zeit bis zur Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens (HR: 0,49, [0,28;

0,85]), der Dyspnoe (HR: 0,53, [0,31; 0,90]), der Appetitlosigkeit (HR: 0,53, [0,32; 0,87]) und der Verstopfung (HR: 0,41, [0,24; 0,70]). Für weitere Symptomskalen sowie des mittels visueller Analogskala des Fragebogens EQ-5D erfasstem allgemeinem Gesundheitszustand lagen keine Unterschiede vor. Ferner ergab die Auswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 keinen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Lebensqualität. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab liegen sowohl hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad ≥ 3 vor (HR: 0,52, [0,34; 0,78]), als auch hinsichtlich der Gesamtrate der schwerwiegenden UE (HR: 0,56, [0,35; 0,90]) vor. Daten zu immunvermittelten UEs lagen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der Gesamtschau stellte der G-BA einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** fest. Nach Ansicht des Gremiums schmälerte die fehlende Verblindung insbesondere für die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität die Aussagesicherheit der beobachteten Effekte (G-BA, 2018b).

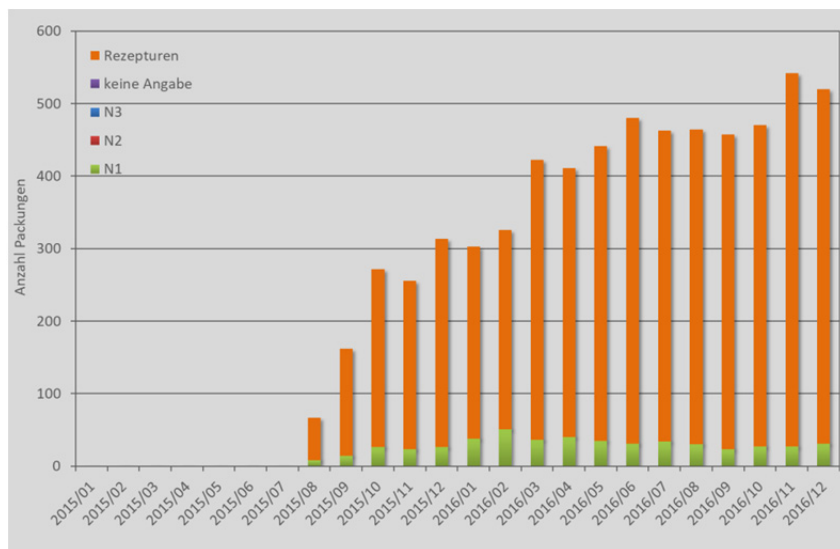
Weitere Versorgungsanalysen

Bei Nivolumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der gewichtsadaptiert dosiert zu 3 mg/kg KG im Abstand von zwei Wochen per Infusion verabreicht wird. Folglich geht der Anwendung die Herstellung einer Individualrezeptur voraus. Dieser Aspekt spiegelt sich auch in der Grafik wieder, so handelt es sich bei den in der Abbildung dargestellten verordneten Packungseinheiten (PE) überwiegend um Rezepturen.

Unmittelbar Zulassungserteilung durch die EC am 19.06.2015 erfolgen die ersten Verordnungen von Nivolumab. Innerhalb von sechs Monaten nach Markteintritt steigt das monatliche Verordnungsvolumen von 4 PE auf 743 in 12/2015. Diese Tendenz schreitet im dargestellten Zeitraum bis 09/2016 fort und mündet erst zum letzten Quartal 2016 in einer Plateau-Phase. Der Maximalwert wird in 11/2016 erreicht. Mit einem Volumen von 2128 PE beträgt dieser das 3,4-Fache des Vorjahreswertes. Dieser Entwicklungsprozess reflektiert zum einen den Stellenwert der neuartigen Therapie im deutschen Versorgungskontext, zum anderen das aufgrund von Zulassungserweiterungen wachsende Patientenkollektiv. So genehmigte die EC bis 12/2016 mehrere Indikationserweiterungen: für SQ-NSCLC (07/2015), für NSQ-NSCLC und RCC (04/2016), Melanom (05/2016) und cHL (11/2016). Ferner wäre auch ein Einfluss der Ergebnisse der Verfahren zur (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auf das Ordnungsverhalten zu erwägen. So wurden im dargestellten Zeitraum vier Bewertungsprozesse abgeschlossen. Der erste Beschluss zur Therapie des Melanoms wurde in 01/2016 veröffentlicht. Die Einschätzung des G-BA differierte zwischen den verschiedenen Subgruppen und identifizierte nur für eine der drei Patientengruppen einen Zusatznutzen gegenüber der zVT. Tatsächlich zeigen die Ordnungsdaten erstmalig seit Markteintritt

einen Rückgang der verordneten Tagesdosen. Ein ähnlicher Effekt ist auch mit dem Abschluss der Bewertungsverfahren zu RCC (10/2016) und zur Kombinationstherapie mit Ipilimumab bei Melanom (12/2016) assoziiert. Im letzteren Beschluss hatte der G-BA für alle drei Subgruppen keinen Beleg für einen Zusatznutzen zuerkannt.

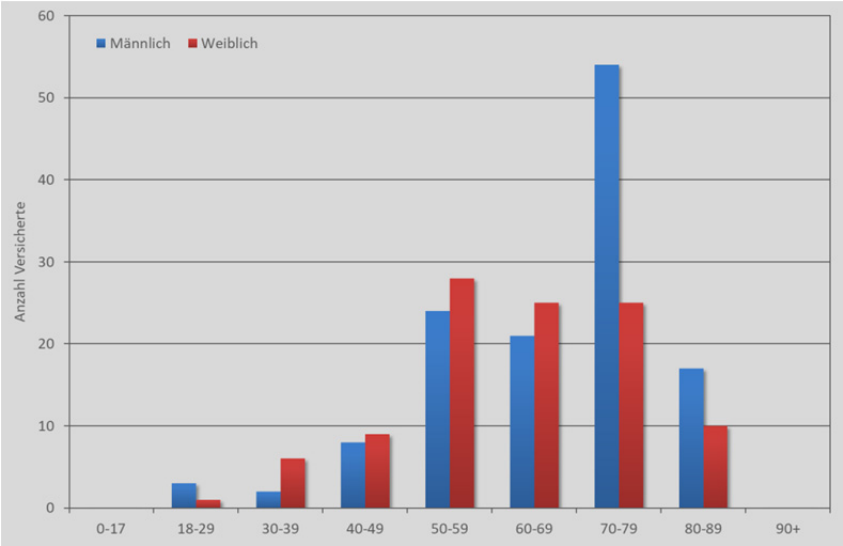
Abbildung 4.68: Anzahl verordneter Packungen Pembrolizumab je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)



Die bis Ende 2016 von der EC genehmigten Indikationsgebiete (Melanom, (N)SQ-NSCLC, RCC, cHL) umfassten verschiedene Tumorentitäten, sodass das Profil des dargestellten Versichertenkollektivs eine Überlagerung verschiedener epidemiologischer Charakteristika reflektiert. Der größte Anteil der 986 Versicherten kann den Altersgruppen 50 bis 59 (20,1 %), 60 bis 69 (32,7 %) und 70 bis 79 (30,7 %) Jahren zugeordnet werden. Diese Tendenz entspricht näherungsweise den altersspezifischen Prävalenzen zulassungsgemäßer Anwendungsgebiete. Weiterhin zeigt die Abbildung geschlechterspezifische Unterschiede innerhalb und zwischen den analysierten Altersgruppen. Unter den Versicherten zwischen 18 und 49 Lebensjahren ist der jeweilige Anteil von Frauen und Männern ähnlich dimensioniert. Mit zunehmendem Lebensalter ergibt sich eine immer deutlicher werdende Diskrepanz, sodass der Anteil der weiblichen Versicherten in der neunten Lebensdekade noch 20,4 % beträgt. Auch diese epidemiologische Modifikation ist für einige Indi-

kationsgebiete bekannt. Bei der ausgewerteten Population handelt es sich jedoch nicht um eine nach spezifischen Kriterien ausgewählte Patientengruppe, sondern um eine lediglich durch relevante Verordnungen determinierte Kohorte.

Abbildung 4.69: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pembrolizumab nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

- atd – arznei-telegramm (2018). Arzneimitteldatenbank-Indikation(en) mit Dosierung(en) zum Wirkstoff Pembrolizumab.
- Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J et al. (2017). First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet. Oncology. 18(11): 1483-1492.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, KEYNOTE-045 Investigators et al. (2017). Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. NEJM 376(11): 1015-1026.
- Blaue Hand (2018). Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte, Arztbroschüre.
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/schulungsmaterial/Keytruda-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-8_Arztbroschuere.pdf?__blob=publicationFile&v=9, letzter Zugriff: 05.09.2018.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, et al. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab vs. chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. The Lancet. Oncology. 18(12): 1600-1609.
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, KEYNOTE-087 et al. (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 35(19): 2125-2132.
- Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR (2015). A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. Annals of Oncology. 26(9): 1824-1829.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Assessment report Keytruda International non-proprietary name: pembrolizuma http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf, letzter Zugriff: 25.07.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016a). Extension of indication variation assessment report (1st line). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016b). Extension of indication variation assessment report NSCLC (2nd line). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017a). Extension of indication variation assessment report (cHL). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500228144.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017b). Extension of indication variation assessment report (UC). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- Fachinformation Keytruda® (2017). Fachinformation Keytruda®. Stand der Information: Januar 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff 01.04.2018.
- Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T (2017). A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. Seminars in Oncology. 44(2): 136-140.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Pembrolizumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2490/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (Melanom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4659/2017-11-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-288_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2018.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, ESMO Guidelines Committee et al. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 28(suppl_4): iv119-iv142.
- Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, et al. (2017). Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab vs. investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer* (Oxford, England : 1990). 86: 37-45.
- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, et al. (2016). Pembrolizumab vs. docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 387(10027): 1540-1550.
- Kobold S, Duweil P, Schnurr M, Subklewe M, Rothenfusser S, Endres S (2015). Immunotherapy in Tumors, Activated T Cells as a New Treatment Modality. *Dtsch Arztebl Int*. 112(48): 809-15.
- Kyi C, Postow MA (2014). Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Letters*. 588(2): 368-376.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/>, letzter Zugriff: 04.01.2018.
- Montaz P, Postow MA (2014). Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 7: 357-65.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *NEJM*. 378(2): 158-168.
- Prescrire Int. (2017). Pembrolizumab and metastatic or inoperable melanoma. *Prescrire Int* 26(182): 118-119.

- Prescrire Int. (2018). Pembrolizumab monotherapy and metastatic or inoperable lung cancer. *Prescrire Int* 27(190): 38-39.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, KEYNOTE-024 Investigators et al. (2016). Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 375(19): 1823-1833.
- Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob J-J, et al.(2017). Pembrolizumab vs. ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390(10105): 1853-1862.
- Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L et al. (2018). Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab vs. Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36(16): 1579-1587.
- Ward ES, Devanaboyina SC, Ober RJ (2015). Targeting FcRn for the modulation of antibody dynamics. *Molecular immunology* 67(2 Pt A).

4.27 Ramucirumab

Handelsname: Cyramza®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Adenokarzinom des Magens, metastasiertes Kolorektalkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Lilly
ATC-Code: L01XC21	Markteinführung: Februar 2015
Darreichungsform: DSF	DDD: 40 mg O mit Widerruf, ▼

Bewertung

Mit Ramucirumab steht eine weitere Option zur Angiogenesehemmung zur Verfügung. Der humane, monoklonale IgG1-Antikörper bindet spezifisch an den VEGF-Rezeptor-2, was die Proliferation und Migration humaner Endothelzellen neutralisiert und die Neubildung von Blutgefäßen hemmt (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs (*Gastro Esophageal Junction Cancer*, GEJ-CA) mit Tumorprogress (*Progressive Disease*, PD) in Kombination mit Paclitaxel nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie erfolgte im Dezember 2014. Sofern Patienten die Kombination nicht vertragen, kann auch eine Monotherapie erfolgen (CHMP, 2015a). Es schließen sich unter Rücknahme des *Orphan*-Arzneimittel-Status zwei Zulassungserweiterungen im Januar 2016 an (EMA, 2018a). Die erste in Kombination mit dem Chemotherapieprotokoll FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) für das metastasierte Kolorektalkarzinom (mKRK) (G-BA, 2016a) für Erwachsene in Zweitlinie, mit der Auflage einer PAES zur Erforschung von Biomarkern bei Teilnehmern der RAISE-Studie (Fachinformation Cyramza®, 2016; CHMP, 2015b) und die zweite Zulassungserweiterung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC mit PD nach Platin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Docetaxel bei Erwachsenen (Fachinformation Cyramza®, 2016; G-BA, 2016b; CHMP, 2016).

Ramucirumab wird nach Prämedikation bei Magenkrebs bzw. mKRK mit 8 mg/kg KG alle 14 bzw. bei NSCLC mit 10 mg/kg KG alle 21 Tage i.v. über 60 Minuten infundiert. Bis zum Auftreten inakzeptabler UAE bzw. Tumorprogression kann die Therapie fortgesetzt werden (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Die erste Zulassung von Ramucirumab (IMC-1121B) beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAINBOW (Sponsor: Lilly), die Ramucirumab (8 mg/kg KG alle 14 Tage) vs. Placebo plus Paclitaxel (80 mg/m² KOF) an 665 Patienten mit Magen- bzw. GEJ-CA verglich (Wilke et al., 2014). Eingeschlossen werden konnten Patienten mit ECOG-PS 0 bzw. 1

bei einem medianen Alter von 61 Jahren (ClinicalTrials.gov, 2010a). Dies wirft die Frage auf, ob die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag möglich ist, da über 60 % der Patienten mit Magenkrebs in Deutschland im Jahre 2014 älter als 65 Jahre waren (ZfKD, 2018a). Stratifiziert wurde nach geographischer Region, Zeit bis zur PD nach Beginn der Erstlinientherapie und Messbarkeit der Erkrankung. Im primären Endpunkt OS konnte eine mediane Verlängerung um 2,2 Monate gezeigt werden (HR: 0,81, KI [0,68; 0,96], $p = 0,0169$). Im Verum-Arm lag das OS bei 9,6 (8,5 bis 10,8) vs. 7,4 (6,3 bis 8,4) Monaten im Kontroll-Arm (ClinicalTrials.gov, 2010a). Im sekundären Endpunkt PFS ergibt sich eine mediane Verlängerung um 1,54 Monate (HR: 0,64, KI [0,54; 0,75], $p = 0,0001$), wobei die Operationalisierung dieses Endpunktes mittels Bildgebung erfolgte (Wilke et al., 2014). Daten zur Morbidität sowie zur HRQoL wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D erfasst, wobei allerdings die Rücklaufquote nicht ausreichte und methodische Mängel (Definition der klinischen Relevanzschwelle, *Minimal Important Difference*, MID) vorlagen. Insgesamt geht der G-BA davon aus, dass die Daten mit großer Unsicherheit behaftet seien und keine Rückschlüsse erlaubten. Im Kontext der UAE wurden die unterschiedliche Therapiedauer in Verum- und Kontroll-Arm (Median 18,9 vs. 12,1 Wochen) berücksichtigt und mittels TTE-Analysen zu kompensieren versucht. Als häufigste UAE mit CTCAE Grad ≥ 3 wurden im Verum- vs. Kontroll-Arm Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonie (14,1 vs. 2,4 %) bzw. PD (14,4 vs. 17,9 %) berichtet. In den TTE-Analysen zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der schweren UAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Verum. UAE von besonderem Interesse, wie Hypertonie, „Blutungen/Hämorrhagien“ oder Proteinurie, traten unter Verum häufiger auf, sodass der G-BA in der Gesamtschau aller UAE-Endpunkte einen Nachteil für die Kombination von Ramucirumab plus Paclitaxel im Vergleich zum Kontroll-Arm ableitete (G-BA, 2016c).

Die Zulassung zur Monotherapie von Adenokarzinomen des Magens bzw. GEJ beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie REGARD (Sponsor: Lilly), welche die Gabe von 8 mg/kg KG Ramucirumab alle 14 Tage vs. BSC an 355 Patienten verglich (Fuchs et al., 2014). Einschlusskriterien waren unter anderem das Vorliegen nicht-resektabler Metastasen bzw. lokaler PD, eine Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen sowie ein ECOG-PS von 0 bis 1. Im primären Endpunkt OS konnte eine mediane Verlängerung um 1,4 Monate (HR: 0,776, KI [0,603; 0,998], $p = 0,0473$) unter Ramucirumab (4,4 bis 5,7 Monate) vs. BSC (2,8 bis 4,7 Monate) und im sekundären Endpunkt PFS unter Verum eine Verlängerung um 0,8 Monate (HR: 0,483, KI [0,376; 0,620], $p < 0,0001$) gezeigt werden (ClinicalTrials.gov, 2009). Die Aussagekraft der REGARD-Studie wird von mehreren Institutionen kritisch hinterfragt. Die Sachverständigengruppe ERG des NICE bemängelt Missverhältnisse bei der Randomisierung histologischer Subtypen, des

Anteils peritonealer Metastasen und der Anzahl aller Metastasen sowie der Vortherapie zugunsten des Ramucirumab-Armes. Die ERG merkt an, dass die Einschlusskriterien der Studien REGARD und RAINBOW ähnlich waren, für die mit BSC behandelten Patienten hätte Paclitaxel also eine Option darstellen können (NICE, 2016). Zudem weist der G-BA die Studie REGARD aufgrund der unzureichend definierten Einschlusskriterien der für eine Therapie mit Paclitaxel ungeeigneten Patientenpopulation in seinem vierten Beschluss ab. Nach Studienende erhielt rund ein Drittel (Verum-Arm 29 % vs. BSC 38 %) eine Drittlinien-Chemotherapie und hätte demnach bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Zweitlinientherapie erhalten können bzw. müssen (G-BA, 2016c). Neun Mitglieder des CHMP begründen ihr Minderheitsvotum gegen eine Zulassung von Ramucirumab zur Monotherapie mit diesem Sachverhalt (CHMP, 2015a).

Im Anwendungsgebiet mKRK basiert die Zulassung auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAISE (Sponsor: Lilly), welche die zusätzliche Gabe von Ramucirumab (8 mg/kg KG 14-tägig) zum Chemotherapieprotokoll FOLFIRI vs. Placebo plus FOLFIRI verglich (Tabernero et al., 2015). Aufgrund der Einschlusskriterien (mKRK-Patienten im Stadium IV mit ECOG-PS 0 bzw. 1), ergibt sich auch in dieser Indikation die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Versorgungsalltag, da in RAISE das Alter der Patienten median bei 62 Jahren lag (ClinicalTrials.gov, 2010b), in Deutschland jedoch 69 % der mKRK-Patienten älter als 65 Jahre sind (ZfKD, 2018b). Eine Stratifizierung erfolgt nach Region, Treibermutation sowie nach Zeit bis zur PD nach Erstlinientherapie (Tabernero et al., 2015). Im primären Endpunkt OS konnte eine statistisch signifikante Verlängerung im Median um 1,6 Monate gezeigt werden (HR: 0,84, KI [0,73; 0,98], $p = 0,022$) (Verum 13,3 vs. 11,7 Monate im Kontroll-Arm). Dem G-BA fiel eine Effektmodifikation (Interaktionstest; $p = 0,049$) bei Frauen auf, die ein OS von 2,0 Monaten zeigen (G-BA, 2016a). Im sekundären Endpunkt PFS, der mittels Bildgebung erhoben wurde, wird eine statistisch signifikante Verlängerung von im Median um 1,2 (5,7 vs. 4,5) Monaten (HR: 0,79, KI [0,70; 0,90], $p < 0,001$) zugunsten von Ramucirumab berichtet (ClinicalTrials.gov, 2010b). Daten zur Morbidität wurden mittels EORTC QLQ-C30 bei einer Rücklaufquote von unter 70 % erfasst und ergaben für Ramucirumab plus FOLFIRI einen statistisch signifikanten Nachteil bei Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung (Tabernero et al., 2015). Auswertungen zur HRQoL mittels Funktionsskalen ergaben einen statistisch signifikanten Nachteil für die Kombination von Ramucirumab plus FOLFIRI für den globalen Gesundheitsstatus, die körperliche Funktion, die Rollenfunktion sowie für die emotionale Funktion. Der G-BA verweist bei den genannten Parametern auf eine statistisch signifikante Verschlechterung bei Männern; für kognitive oder soziale Funktionen zeigte sich dieser Unterschied allerdings nicht. UAE wurden in RAISE bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfasst, mit abweichenden

der medianer Behandlungsdauer von Verum- vs. Kontroll-Arm (19 vs. 18 Wochen). UAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 treten unter Verum 1,7 Monate früher auf (HR: 1,55; KI [1,34; 1,80]; $p < 0,001$). Die Gesamtrate der schweren UAE liegt höher (Verum 79 % vs. 62 % Kontrolle), auffallend sind Neutropenie (21,7 % vs. 11,2 %), niedrigere Neutrophilenzahl (17,4 % vs. 12,1 %) und Hypertonie (10,8 % vs. 2,8 %). Die Rate der Therapieabbrüche (29,1 % vs. 13,3 %) liegt unter Verum signifikant höher (HR: 2,38; KI [1,79; 3,16]; $p < 0,001$). Auch spezifische UAE kommen unter Verum statistisch signifikant häufiger vor, insbesondere gastrointestinale Blutungen, periphere Ödeme, Hand-Fuß-Syndrom oder Kopfschmerz (G-BA, 2016d).

Das CHMP bemängelt fehlende Dosisfindungsstudien im Rahmen der Indikationserweiterung und fordert die Durchführung weiterer Subgruppenanalysen zu Biomarkern (CHMP, 2015b). Tabernero und Kollegen konnten im Anschluss der RAISE-Studie in einer Analyse als potenziellen Biomarker den VEGF-Subtyp D (VEGF-D) identifizieren, der in der *High*-VEGF-D Population (*Cut-off* 115 pg/ml) ein im Median um 2,4 Monate verlängertes OS zugunsten von Ramucirumab plus FOLFIRI zeigte, bei *Low*-VEGF-D hingegen nur eine mediane Differenz von 15 Tagen zugunsten der Kontrolle (Tabernero et al., 2017).

Die Zulassung für das fortgeschrittene NSCLC beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie REVEL (Sponsor: Lilly). Verglichen wurde die Gabe von Ramucirumab (10 mg/kg KG alle 21 Tage) plus Docetaxel (75 mg/m² KOF) vs. Placebo plus Docetaxel an 1.253 Patienten mit NSCLC in Stadium IV (ClinicalTrials.gov, 2010c). Die Stratifizierung erfolgte nach ECOG-PS 0 bzw. 1, Geschlecht, Vortherapie und Region. Im primären Endpunkt OS konnte unter Verum eine mediane Verlängerung von 1,38 Monaten (HR: 0,86; KI [0,75; 0,98]; $p = 0,023$) gezeigt werden (Verum 10,51 vs. 9,13 Monate im Kontroll-Arm) (Garon et al., 2014). Der G-BA bemerkte eine Effektmodifikation für das Merkmal „Lebensalter“ ($p = 0,004$). Teilnehmer unter 65 Jahren wiesen unter Verum ein OS von 11,33 vs. 8,90 Monaten (HR: 0,74 [0,62; 0,87], $p < 0,001$) auf, d.h. sie lebten im Median um 2,43 Monate länger. Bei einem Lebensalter ≥ 65 Jahren kehrte sich dieser Trend um: Im Kontroll-Arm überlebten diese mit 9,26 Monaten ([8,54; 10,97] etwas länger als 9,20 Monate [7,62; 10,32] im Verum-Arm (HR: 1,10 [0,89; 1,36]; $p = 0,939$) (G-BA, 2016b). Eine Publikation von Mitarbeitern der FDA verweist auf diesen Aspekt, rät bei Vorliegen von Treibermutationen zu einer zielgerichteten Arzneitherapie und stellt den Wirksamkeitsnachweis für Patienten ≥ 65 Lebensjahre hinsichtlich OS oder PFS infrage (Larkins et al., 2015). Im sekundären Endpunkt PFS konnte eine Verlängerung um 1,48 Monate (HR: 0,76 [0,68; 0,86]; $p < 0,001$) berichtet werden. Auch hier stellte der G-BA eine Effektmodifikation beim Lebensalter fest (G-BA, 2016e). Weitere Daten zur Morbidität wurden mittels Fragebogen *Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS erhoben und erga-

ben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zur Erfassung der HRQoL wurde der EQ-5D-Fragebogen genutzt, mangels Rücklaufquote jedoch nicht als valide eingestuft, was auch die Validierung der Daten des LCSS-Gesamtscores betrifft (G-BA, 2016e). Bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation wurden UAE erfasst. Die Therapie dauerte im Verum-Arm median 15 vs. zwölf Wochen unter Kontrolle. Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings bemerkte der G-BA eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter ($p < 0,001$) zuungunsten von Ramucirumab, da SUE früher bei Patienten ≥ 65 Lebensjahre auftraten (HR: 1,54 [1,17; 20,3]; $p = 0,001$). UAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten unter Verum statistisch signifikant häufiger auf; ebenso brachen im Verum-Arm mehr Studienteilnehmer die Therapie ab. Die spezifischen UAE-Endpunkte mit CTCAE-Grad ≥ 3 wie Stomatitis, febrile Neutropenie bzw. „Blutungen/Hämorrhagien“ traten unter Verum häufiger und früher auf. Zu beachten sind in diesem Kontext auch der Ausschluss von NSCLC-Patienten mit Tumorkavitation, Tumorinvasion oder Infiltration großer Blutgefäße (G-BA, 2016e). Mok und Loong stellten Zielgruppe und Nutzen von Ramucirumab im klinischen Alltag infrage, da sich in der Population der REVEL-Studie Patienten mit relativ gutem Allgemeinzustand und niedrigem Lebensalter befanden (Mok & Loong, 2014).

Ein umfangreiches Forschungsprogramm zu Ramucirumab konnte bisher (April 2018, Redaktionsschluss) zu keiner Zulassungserweiterung führen. Bewertungen dieser klinischen Prüfungen der Phase-III (ClinicalTrials.gov, 2018a) befinden sich in der Online-Fassung des Innovationsreports 2018.

Der G-BA führte zu Ramucirumab vier Nutzenbewertungsverfahren durch, wobei der erste Beschluss als *Orphan*-Arzneimittel vom vierten im Rahmen eines regulären Bewertungsverfahrens abgelöst wurde. Im Beschluss vom 20.10.2016 attestierte der G-BA Ramucirumab nur für die Kombinationstherapie der Adenokarzinome des Magens bzw. GEJ-CA einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (G-BA, 2016f) basierend auf den Daten der RAINBOW-Studie, insbesondere zu OS, PFS und HRQoL bei negativ zu wertenden UAE. Die vom pU vorgelegten Daten der REGARD-Studie berücksichtigt der G-BA analog zum Minderheitenvotum der neun Mitglieder des CHMP der EMA nicht (G-BA, 2016c).

Im Anwendungsgebiet mKRK stellt der G-BA in seinem Beschluss vom 01.09.2016 einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** fest (G-BA, 2016a) und begründet dies in der Gesamtschau mit einem negativen Nutzen-Risiko-Profil: Obwohl das OS im Median um 1,6 Monate verlängert werden konnte, blieben Unsicherheiten aufgrund nachgewiesener Effektmodifikationen bei Mortalität, Morbidität und HRQoL, bei ungünstigen Ergebnissen der schweren UAE CTCAE-Grad ≥ 3 (G-BA, 2016d).

Auch im Anwendungsgebiet NSCLC sieht der G-BA im Beschluss vom 01.09.2016 Ramucirumab gegenüber zVT, basierend auf der REVEL-Studie, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an (G-BA, 2016b). Er begründet dies mit relevanten Nachteilen bei UAE sowie dem Fehlen valider Daten zur HRQoL, auch wenn eine geringe Verlängerung des medianen OS gezeigt werden konnte. Zudem bezweifelt der G-BA die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag in Deutschland (G-BA, 2016e).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 VEGFR2-Antagonist; erste zugelassene Option beim AdenoCA des Magens bzw. GEJ-CA; weitere Option bei NSCLC und bei mKRRK	 AdenoCA Magen: Anhaltspunkt für geringen ZN, mKRRK und NSCLC: kein ZN belegt	 Markteintritt als <i>Orphan</i> -Arzneimittel, Kostenvergleich da Rücknahme des <i>Orphan</i> -Arzneimittel-Status; trotz verhandelter Erstattungsbeträge weiterhin hochpreisig, teils günstiger als zVT (NSCLC)

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	—	—	Nothing new	Schrittinnovation

Bewertungen von Fricke et al. und Prescrire: Magen- bzw. GEJ-CA, PZ: alle 3 Indikationen

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab	8 mg/kg KG	26	101.514,66 €
+ Paclitaxel	80 mg/m ² KOF	39	23.091,90 €
			124.606,56 €
zVT			
Patientenindividuelle Therapie			Patientenindividuell
zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab mKRRK	8 mg/kg KG	26	101.514,66 €
+ FOLFIRI (CT-Protokoll)		26	27.348,36 €
			128.863,02 €
zVT			
FOLFIRI			27.348,36 €
zu bewertendes Arzneimittel			
Ramucirumab NSCLC	10 mg/kg KG	17	58.880,52 €
+ Docetaxel	75 mg/m ² KOF	17	22.406,34 €
			81.286,86 €

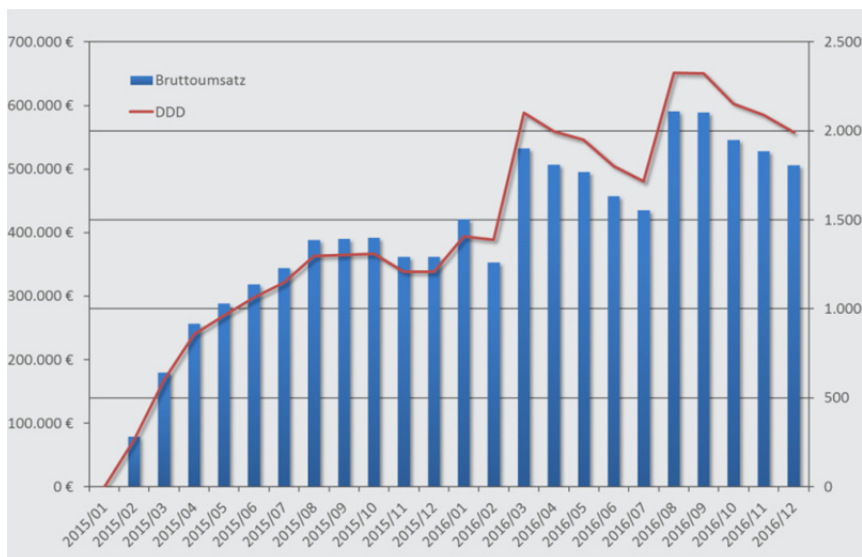
zVT			
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	17	22.406,34 €
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	17	86.130,16 €
Gefitinib	1x tgl. 250 mg	365	42.080,12 €
Erlotinib	1x tgl. 150 mg	365	35.133,32 €
Crizotinib	2x tgl. 250 mg	365	66.967,77 €

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Mit Aufnahme von Ramucirumab in die Lauer-Taxe im Februar 2015 steigen Ab- und Umsatz bis April 2015 auf 899 DDD zu 268.673 € an. Der erste Erstattungsbetrag mit einer Preisreduktion um 15 % wird im Februar 2016 deutlich sichtbar (Lauer-Fischer, 2018). Mit Indikationserweiterung auf mKRK sowie NSCLC steigen Ab- und Umsatz deutlich an. Im August 2016 liegt das Maximum des Analysezeitraumes mit 2.328 DDD zu 591.036 €. Nicht abgebildet ist, dass eine erneute Preissenkung zum 01.09.2017 erfolgte und der Apothekenverkaufspreis um 43 % niedriger als zum Zeitpunkt der Markteinführung liegt (Lauer-Fischer, 2018). Auf nicht-therapiegerechte Packungsgrößen und einen daraus resultierenden Verwurf für Ramucirumab (6,7 % bei 70 kg KG) geht die Zeitschrift arznei-telegramm ein (a-t, 2016).

Abbildung 4.70: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Ramucirumab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Bei Ramucirumab handelt es sich um einen humanen, monoklonalen Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor 2 (VEGFR-2) bindet und das Andocken von VEGF-A, -C und -D verhindert. Hierdurch wird der nachfolgende Signalweg (p44/p42 mitogen aktivierter Proteinkinasen) blockiert und die Proliferation sowie Migration humaner Endothelzellen neutralisiert, was zur Hemmung der Angiogenese führt (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Im ersten zugelassenen Anwendungsgebiet Adenokarzinom des Magens bzw. GEJ wird Ramucirumab in zweiter Therapielinie, d.h. bei Tumorprogression nach vorausgegangener Chemotherapie mit Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, mit 8 mg/kg KG alle 14 Tage (Tage 1 und 15 des 28-Tage-Zyklus) vor Paclitaxel (80 mg/m²) als Infusion verabreicht. Sofern Patienten nicht für eine Chemotherapie mit Taxan in Frage kommen, werden 8 mg/kg KG Ramucirumab alle 14 Tage als Monotherapie verabreicht. Auch in der zweiten Indikation mKRRK mit Tumorprogression nach vorheriger Chemotherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin, erfolgt eine zweiwöchentliche Gabe von Ramucirumab in der Dosierung 8 mg/kg KG in Kombination mit dem Chemotherapieprotokoll FOLFIRI. Im dritten zugelassenen Anwendungsgebiet metastasiertes NSCLC mit Tumorprogression nach vorheriger Platin-haltiger Chemotherapie, erfolgt eine Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²), wobei Ramucirumab hier mit 10 mg/kg KG alle 21 Tage gegeben wird.

Die Therapie mit Ramucirumab in Zweitlinientherapie soll bis zum Auftreten von erneuter Tumorprogression erfolgen oder bei Auftreten inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden.

Die Besonderheiten der jeweiligen Chemotherapieprotokolle sind zu beachten, d.h. Kontrolle entsprechender Laborwerte vor Applikation sowie ggf. Dosisreduktion oder Therapiepause. Als Prämedikation von Ramucirumab wird zur Gabe eines Histamin-H₁-Antagonisten wie z.B. Diphenhydramin geraten, weiterhin, Auftreten infusionsbedingter Reaktion von Grad 1 oder 2 im Wiederholungsfall, eine Eskalation auf Dexamethason bzw. äquivalentes Glucocorticoid zur Prämedikation. Flankierend hierzu soll die Infusionsrate um 50 % reduziert werden, sofern infusionsbedingte Reaktionen von Grad 1 oder 2 auftreten, bei Ausmaß von Grad 3 oder 4 soll ein endgültiger Therapieabbruch erfolgen. Als Gruppeneffekt der VEGF-Hemmer ist die Hypertonie bekannt, sofern keine adäquate Kontrolle erfolgen kann, ist die Therapie mit Ramucirumab auch in diesen Fällen zu beenden. Zudem kann eine Proteinurie eine Dosisreduktion bzw. einen Therapieabbruch bedingen. Auf einen zeitlichen Abstand von vier Wochen vor geplanten Operationen ist zu achten. Als weitere Gründe für einen Therapieabbruch werden schwere arterielle

thromboembolische Ereignisse, gastrointestinale Perforationen, schwere Blutungen bzw. die spontane Entwicklung von Fisteln genannt. Bedingt durch die Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Studien liegen nur limitierte Daten für Patienten ≥ 65 Lebensjahre vor. Bei eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion wurden keine formalen Studien durchgeführt, sodass hierzu lediglich Daten aus dem klinischen Alltag vorliegen (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Zulassung und Präparat

Die Erstzulassung von Ramucirumab im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder GEJ erfolgte seitens der EC zum 19.12.2014 als Mittel für seltene Leiden (*Orphan*-Arzneimittel) (CHMP, 2015a).

Als seltenes Leiden wird eine Erkrankung definiert, wenn weniger als fünf Menschen je 10.000 Einwohner der EU hiervon betroffen sind. Um die Pharmakotherapie für diese Patienten zu verbessern, erhält der pU weitreichende Vorteile wie gebührenfreie wissenschaftliche Beratung der EMA und Unterstützung beim Zulassungsantrag, Protokoll-Assistenz sowie zehn Jahre Marktexklusivität, bei Zulassung einer Kinderindikation sogar zwölf Jahre (Dingermann, 2013).

Aufgrund des Wirkmechanismus der VEGFR-Hemmung ist eine Anwendung von Ramucirumab bei einer Vielzahl solider Tumore denkbar. In 81 klinischen Studien, hiervon 13 der Phase III bzw. einer Phase IV, erfolgte die Erprobung des Wirkstoffes (ClinicalTrials.gov, 2018a). In diesem Kontext wirft die Einstufung und Erstzulassung von Ramucirumab als *Orphan*-Arzneimittel die Frage auf, ob nicht im Sinne von Windeler und Kollegen ein so genanntes „*Slicing*“ vorliegen könnte (Windeler et al., 2010), d.h. zunächst wird eine Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel unter Nutzung der gesetzlich garantierten Vergünstigungen beantragt und anschließend folgen Indikationserweiterungen (bisher: mKRK und NSCLC) mit Rücknahme des *Orphan*-Arzneimittel Status.

Die vom pU beantragte Indikation für Ramucirumab „als Einzelsubstanz ... für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder GEJ nach vorheriger Chemotherapie“ (CHMP, 2015a, S. 6, eigene Übersetzung) wurde vom CHMP der EMA eingeschränkt auf nachfolgende Fälle:

Als Kombinationstherapie mit Paclitaxel zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder GEJ mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Sofern eine Taxan-haltige Therapie nicht erfolgen kann, ist die auch in Monotherapie mit Ramucirumab möglich (Fachinformation Cyramza®, 2016).

Die Zulassung der Monotherapie erfolgte im Kontext eines Mehrheitsvotums, die hiervon abweichende, ablehnende Haltung von neun Mitgliedern des CHMP ist im Anhang des EPAR (CHMP, 2015a, S. 101) dokumentiert. Da in der Studie REGARD 33 % der Teilnehmer eine Drittlinien- Chemotherapie nach Studienende erhielten, ist davon auszugehen, dass diese auch bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Zweitlinienchemotherapie hätten erhalten können und somit eine Untertherapie gegeben ist. Dies stellt wiederum die Evidenz der REGARD-Studie aufgrund inkonsequent umgesetzter Einschlusskriterien in Frage. Als Zulassungsaufgabe wird eine weitere Studie (14T-MC-JVDB) zur Dosisoptimierung gefordert (CHMP, 2015a).

Zum 25.01.2016 kamen die Anwendungsgebiete mCRC und NSCLC hinzu, wobei seitens des pU der *Orphan*-Arzneimittel Status zurückgenommen werden musste, da es sich bei den beiden neuen Indikationen nicht um seltene Leiden handelt. Zudem wurde als Zulassungsaufgabe die Übermittlung weiterer Studiendaten zur Dosisoptimierung seitens der EMA gefordert, für mKRK auch die retrospektive Analyse bestimmter Biomarker (CHMP, 2015a; CHMP, 2016).

Seitens der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA erfolgte die Zulassung zum 21.04.2014 im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens sowie GEJ in zweiter Therapielinie in Mono- bzw. zum 05.11.2014 in Kombinationstherapie mit Paclitaxel, zum 12.12.2014 in Kombination mit Docetaxel bei metastasiertem NSCLC, wobei die Therapie mit Ramucirumab bei Vorliegen von Treibermutationen EGFR(+) bzw. ALK(+) nicht empfohlen wird sowie seit 24.04.2015 bei mKRK nach Tumorprogression oder nach Vortherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin sowie Fluoropyrimidin in Kombination mit FOLFIRI (FDA, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

Bösartige Gewebsneubildungen des Magens (ICD-10: C16) (DIMDI, 2018) treten in den westlichen Industrienationen mit einer Inzidenz von 20-25 Fällen je 100.000 Einwohner und Jahr mit rückläufiger Tendenz auf, wobei hohe Inzidenzen in Japan, Südostasien, Finnland bzw. Chile auffallen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr, weiterhin fällt ein Verhältnis von 3:2 zwischen Männern und Frauen auf (Berger & Mertelsmann, 2017). Im Jahr 2014 waren 10.233 Patienten an einem Magenkarzinom in Deutschland erkrankt, hiervon 3.963 Frauen und 6.269 Männer (ZfKD RKI, 2018).

Im Jahr 2015 starben 9.258 Personen in Deutschland an Magenkrebs, was 4 % der an Krebs verstorbenen Patienten entspricht (DESTATIS, 2018d). Im Jahr 2016 wurden 4.233 Patienten mit Diagnose Magenkrebs vollstationär behandelt, was die achthäufigste aller Krebsdiagnosen darstellt (DESTATIS, 2018c). Unter diesen Patienten befanden sich 2.544 Männer, d.h. es handelt sich beim Magenkrebs um die

siebthäufigste Krebsart mit vollstationärer Behandlung nach Prostata-, Lungen- und Bronchial-, Kolon-, Harnblasen-, Nieren- sowie Rektumkrebs (DESTATIS, 2018b). Im gleichen Jahr wurden 1.689 Frauen vollstationär mit Magenkrebs behandelt, was die achthäufigste der vollstationär behandelten Krebserkrankungen ausmacht nach Mamma-, Kolon-, Bronchien- und Lungen-, Ovarial-, Corpus uteri-, Nieren- und Rektumkrebs (DESTATIS, 2018a).

Als exogene Risikofaktoren kennt man einen hohen Nitratgehalt in geräucherten bzw. gesalzenen Speisen, Ethanol- bzw. Nikotinabusus sowie eine Infektion mit *Helicobacter pylori*, die als vermeidbar bzw. therapierbar gelten. Als endogene Risikofaktoren zählen die Blutgruppe A, rezidivierende *Ulcer* *ventriculi*, chronisch-atrophische Gastritis Typ A, perniziöse Anämie, Achlorhydrie, adenomatöse Magenpolypen (Karzinominzidenz bis zu 20 %), Morbus Ménétrier (Karzinominzidenz bis zu 10 %), Zustand nach Magenteilresektion (insbesondere Billroth II) und familiäre Prädisposition (HNPCC-Syndrom, Mutationen des E-Cadherin-Gens) (Claus et al., 2017).

Eine Klassifikation der Magenkarzinome kann nach Laurén erfolgen (intestinaler (54 %), diffuser (32 %) oder unbestimmbarer Typ (15 %)) (Lordick et al., 2017). Die WHO differenziert Magenkarzinome in Adenokarzinome (95 %) (tubulär, papillär, muzinös oder gering kohäsiv (inkl. Siegelringzellkarzinom)), adenosquamöse Karzinome (4 %) sowie weitere Karzinome (1 %), die in andere undifferenzierte bzw. Plattenepithelkarzinome unterteilt werden (Claus et al., 2017).

Eine molekulare Klassifikation in vier Subtypen (CIN, EBV, GS, MSI) kann gemäß *The Cancer Genome Atlas Research Network, TCGA* erfolgen (TCGA, 2014).

Fernmetastasen des Magenkarzinoms finden sich häufig in Leber, Lunge bzw. Skelettsystem. Eine Diagnose des Magenkarzinoms wird zumeist erst in einem späten Stadium der Erkrankung gestellt, sodass ab AJCC Stadium IIIB von einer Fünfjahresüberlebensrate von unter 20 % auszugehen ist, in Stadium IIIC <10 % bzw. in Stadium IV <1 % (Berger & Mertelsmann, 2017).

mKRR

Bösartige epitheliale Tumoren des Kolons und Rektums (ICD-10 GM: C18-C20) (DIMDI, 2018) weisen in Europa eine Inzidenz von 30 bis 40 Fällen je 100.000 Einwohner und Jahr auf, wobei geographische Unterschiede gegeben sind (Fritsch & Zirlik, 2017). Bei den krebisbedingten Todesfällen wurden im Jahr 2015 16.672 Patienten mit Kolon- sowie 7.702 mit Rektumkarzinom gezählt, was 7,1 % bzw. 3,3 % aller krebisbedingten Todesfällen ausmacht (DESTATIS, 2018d). Vollstationär wurden im Jahr 2016 in Deutschland 10.714 Patienten mit Kolon-, hierunter 5.218

Männer (DESTATIS, 2018b) und 5.496 Frauen (DESTATIS, 2018a), sowie 6.134 mit Rektumkrebs, hierbei 3.687 Männer (DESTATIS, 2018b) und 2.447 Frauen (DESTATIS, 2018a) therapiert, was die dritt- bzw. sechsthäufigste Krebserkrankung des Jahres 2016 darstellt (DESTATIS, 2018c). Somit entfallen in etwa 13 % aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland auf Kolorektalkarzinome. Ein 5 %iges Lebenszeitrisko ist gegeben, bei einer Verteilung von 4:3 von Männern zu Frauen mit steigender Inzidenz in höherem Lebensalter, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 70 bis 75 Lebensjahren und rund 10 % der Fälle vor dem 50. Lebensjahr sowie seltenem Auftreten vor dem 40. Lebensjahr (Fritsch & Zirlik, 2017).

Als Lebensstil präventable Risikofaktoren sind ballaststoffarme Kost, Fettkonsum, Verzehr von rotem Fleisch, Adipositas, Bewegungsmangel sowie langjähriger Nikotin bzw. Alkoholabusus bekannt. Weiterhin bedingen eine vorherige Bestrahlung des Abdomens, das Vorliegen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder auch Morbus Crohn, kolorektale Adenome oder Karzinome in der Eigen- und Familienanamnese ein erhöhtes Risiko für Kolorektalkarzinome. Molekulargenetisch können verschiedene tumoraktivierende Mutationen unterschieden werden. So liegt in 50 bis 60 % der Fälle eine KRAS- oder NRAS-Mutation vor, die sich auch auf die Wahl der Therapie auswirkt, d.h. dass eine Resistenz gegen eine anti-EGFR-Therapie gegeben ist. Bei 5 bis 15 % liegt eine BRAF-Mutation vor, die einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt.

Histologisch liegt in 90 bis 95 % der Fälle ein Adenokarzinom, in 2 bis 7 % ein Karzinoid vor. Kolorektalkarzinome betreffen zu 50 % Sigma bzw. Rektum sowie je zu einem Viertel Coecum bzw. Kolon ascendens und Kolon transversum bzw. descendens. Metastasen liegen bereits bei 20 % der Erstdiagnosen vor, betroffen sind Lymphknoten, Bauchfell, Leber, Lunge, Knochen bzw. ZNS. Die Fünfjahresüberlebensraten liegen im Stadium II über 60 %, in Stadium III bei 30 bis 50 % und IV bei über 10 %.

Durch einen gesunden Lebensstil (ausreichend Bewegung, angepasste Ernährung, Vermeidung von Noxen) sowie regelmäßiger Koloskopien ab dem 55. Lebensjahr kann das individuelle Risiko für Kolorektalkarzinome reduziert werden (Fritsch & Zirlik, 2017).

Eine ausführliche Darstellung des metastasierten NSCLC befindet sich im Wirkstoffportrait 4.20 Nintedanib.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

GEJ

Die Zulassung von Ramucirumab (IMC-1121B) seitens der EC zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel beruht auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAINBOW (Sponsor: Eli Lilly, NCT 01170663), welche die Gabe von Ramucirumab mit 8 mg/kg KG alle 14 Tage (Tag 1 und 15) gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Therapie mit Paclitaxel mit 80 mg/m² Körperoberfläche nach DuBois, KOF (Tage 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklusses) an 665 Patienten verglich (Wilke et al., 2014b). Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand, d.h. mit ECOG-PS 0 bis 1 wurden eingeschlossen, das Alter der Patienten lag im Median bei 61 Jahren (ClinicalTrials.gov, 2010b). Da über 60 % der Patienten mit Magenkrebs in Deutschland im Jahre 2014 mehr als 65 Lebensjahre aufwiesen (ZfKD, 2018a) stellt sich somit die Frage, inwiefern die Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag übertragen werden können. Für den ECOG-PS 0 bis 1 ergibt sich die gleiche Frage.

Eine Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (1: Australien, Europa, Israel bzw. USA; 2: Argentinien, Brasilien, Chile bzw. Mexiko; 3: Hong Kong, Japan, Südkorea, Singapur bzw. Taiwan), nach Zeit bis zum Beginn der Progression seit Beginn der Erstlinientherapie (< 6 Monate bzw. ≥ 6 Monate) sowie nach Messbarkeit der Erkrankung. Im Bewertungsbericht des NICE wird auf regionale Unterschiede in Folge von Dritt- und Viertlinientherapie mit längerem PFS in Region 3, Asien hingewiesen, desgleichen auf ein systematisches Screening auf Magenkrebs in Region 3, was im Kontext der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den lokalen Versorgungskontext zu berücksichtigen ist (NICE, 2016a).

Im primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der ITT-Population (n = 655 Patienten) bis zum Datenschnitt unter der Kombination von Paclitaxel und Ramucirumab ein Überleben von im Median 9,6 Monaten (8,5 bis 10,8) gegenüber 7,4 (6,3 bis 8,4) unter Paclitaxel plus Placebo, was einer Lebensverlängerung von 2,2 Monaten entspricht, einem HR: 0,807 bei (95% KI) [0,678; 0,962] sowie p = 0,0169 (ClinicalTrials.gov, 2010a).

Weiterhin wurden 13 sekundäre Endpunkte erhoben, beim progressionsfreien Überleben ergab sich eine mediane Verlängerung um 1,54 Monate (HR: 0,64; KI [0,54; 0,75] p = 0,0001), d.h. 4,40 Monate unter Verum gegenüber 2,86 Monate unter Placebo, wobei es sich um einen kombinierten Endpunkt handelte, der mittels Bildgebung bestimmt wurde (Wilke et al., 2014).

Daten zur Morbidität wurden mittels der Fragebögen der EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) bzw. EQ-5D (EuroQol Group, 2017) erhoben, was seitens des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung kritisch hinterfragt wurde, da bereits beim 3. Erhebungszeitpunkt (4. Zyklus der Chemotherapie) eine geringe Rücklaufquote (53 % bzw. 37 %) gegeben war und methodisch ein Schwellenwert für einen *minimal important difference* für Magenkrebs abschließend nicht beurteilbar war. Zur Symptomatik lässt sich laut G-BA weder ein Vor- noch ein Nachteil ableiten, desgleichen für den Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS. Auch die zur HRQoL erhobenen Daten unterliegen dieser Problematik, einzig aus der Skala zur emotionalen Funktion geht ein statistisch signifikanter, für Ramucirumab plus Paclitaxel vorteilhafter Unterschied hervor. Für die übrigen Skalen des EQ-5D zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. In der Gesamtschau geht der G-BA von mit großer Unsicherheit behafteter Daten aus (G-BA, 2016e). Bei der Analyse der UE sind unterschiedliche Therapiedauern, d.h. eine unterschiedliche Anzahl von Chemotherapiezyklen, von Ramucirumab plus Paclitaxel (im Median 18,9 Wochen) bzw. Placebo plus Paclitaxel (im Median 12,1 Wochen) zu berücksichtigen, was mittels TTE Analysen zu kompensieren versucht wurde. Als häufigste UE CTCAE-Grad ≥ 3 (DKFZ, 2016) wurden für die Kombination Ramucirumab plus Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo häufiger Neutropenien (40,7 vs. 18,8 %), Leukopenien (17,4 vs. 6,7 %), Hypertonie (14,1 vs. 2,4 %) bzw. Tumorprogression (14,4 vs. 17,9 %) berichtet. Die TTE-Analysen ergaben eine statistisch signifikante Zunahme schwerer UE gemäß CTCAE-Grad ≥ 3 bei Kombinationstherapie mit Ramucirumab und Paclitaxel, die ergänzende, zeitgewichtete Analyse, *mean cumulative function*, MCF bestätigte ebendies. Die UE von besonderem Interesse, Hypertonie, Blutungen/Hämorrhagien bzw. Proteinurien, traten unter Ramucirumab plus Paclitaxel häufiger im Vergleich zu Paclitaxel plus Placebo auf, sodass in Gesamtschau aller UE-Endpunkte ein Nachteil für die Kombination von Ramucirumab plus Paclitaxel gegenüber Paclitaxel plus Placebo seitens des G-BA abgeleitet wurde (G-BA, 2016e).

GEJ Monotherapie REGARD

Die Zulassung seitens der EC zur Monotherapie mit Ramucirumab bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens bzw. GEJ mit Tumorprogression nach Vortherapie mit Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht erfolgen kann, basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten Phase-III-Studie REGARD (Sponsor: Eli Lilly, NCT 00917384), welche die Gabe von 8 mg/kg KG Ramucirumab alle zwei Wochen zusätzlich zu BSC gegenüber Placebo plus BSC an 355 Patienten verglich (Fuchs et al., 2014). Eingeschlossen werden konnten Patienten mit Metastasen oder lokaler Progression, welche nicht resektabel waren, mit einer Lebenserwar-

tung von ≥ 12 Wochen sowie ECOG-PS 0 oder 1. Im primären Endpunkt OS zeigte sich eine mediane Verlängerung um 1,4 Monaten (HR: 0,776; KI [0,603; 0,998] $p = 0,0473$) zugunsten Ramucirumab (4,4 bis 5,7 Monate) gegenüber BSC plus Placebo (2,8 bis 4,7 Monate). Weiterhin wurden acht sekundäre Endpunkte definiert, im PFS ergab sich eine mediane Verlängerung um 0,8 Monate (HR: 0,483; KI [0,376; 0,620] $p < 0,0001$) (ClinicalTrials.gov, 2009).

Die *Evidence Review Group* (ERG) des NICE führt zur REGARD-Studie nachfolgende Kritikpunkte an: Missverhältnisse bei der Randomisierung betreffs histologischer Subtypen, Anteil peritonealer Metastasen, Anzahl der Metastasen sowie Vorthherapie zu Gunsten des Studienarmes mit Ramucirumab. Besonders hebt die ERG die mangelnde Spezifikation der Einschlusskriterien der REGARD-Studie in Bezug auf Eignung der Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel hervor, da die Einschlusskriterien von REGARD und RAINBOW-Studie annähernd gleich waren, woraus die ERG schließt, dass alle Studienteilnehmer der REGARD-Studie auch Paclitaxel hätten erhalten können (NICE, 2016a). Gleichfalls bemängeln der G-BA und neun Mitglieder des CHMP der EMA die Eignung der Einschlusskriterien der REGARD-Studie zur Ableitung einer Aussage zur Monotherapie mit Ramucirumab im nunmehr zugelassenen Anwendungsgebiet, da rund 33 % der Patienten im Anschluss an REGARD eine Drittlinienchemotherapie erhielten und somit auch zum Zeitpunkt der Randomisierung für eine Zweitlinientherapie mit Paclitaxel geeignet gewesen wären (CHMP, 2015a; G-BA, 2016e).

mKRR

Die Zulassung von Ramucirumab im Anwendungsgebiet mKRR mit Tumorprogress während oder nach vorheriger Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin in Kombination mit dem Therapieprotokoll FOLFIRI basiert auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAISE (Sponsor: Eli Lilly, NCT 01183780), welche die zusätzliche Gabe von Ramucirumab mit 8 mg/kg KG zur Kombination FOLFIRI (Irinotecan 80 g/m², Folinsäure 400 mg/m² und 5-Fluorouracil, 5-FU 400 mg/m² Bolus sowie 2.400 mg/m² als Dauerinfusion über 46 bis 48 Stunden) gegenüber FOLFIRI plus Placebo alle 14 Tage verglich (Taberero et al., 2015).

Eingeschlossen werden konnten Patienten mit mKRR in Stadium IV mit ECOG-PS 0 bis 1 sowie weiteren 18 Ein- und 25 Ausschlusskriterien. Hierbei fällt auf, dass das mediane Alter mit 62 Jahren in der Studie RAISE (ClinicalTrials.gov, 2010b) von dem der im klinischen Alltag betroffenen Patienten abweicht, welche zu 69 % älter als 65 Jahre sind (ZfKD, 2018b). Dies wirft Fragen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation in Deutschland auf.

Die Stratifizierung erfolgte nach geographischer Region (1: Nordamerika, 2: Europa, 3: weitere Regionen), KRAS-Status (Wildtyp bzw. Mutation) sowie nach Zeit bis zum Progress nach Erstlinientherapie (<6 bzw. ≥6 Monate nach Erstlinientherapie) (Tabernero et al., 2015).

Im primären Endpunkt OS zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung um im Median 1,6 Monate (HR: 0,84; KI [0,73; 0,98]; $p = 0,022$), d.h. OS 13,3 [12,4; 14,5] Monate unter Verum vs. 11,7 [10,8; 12,7] Monate unter FOLFIRI plus Placebo. Der G-BA geht auf eine statistisch signifikante Effektmodifikation ein, indem der Interaktionstest ($p = 0,049$) beim Merkmal Geschlecht für Frauen eine mediane Verlängerung des OS um 2,0 Monate (12,7 [11,6; 15,1] vs. 10,7 [9,1; 11,7]) gezeigt werden konnte (HR: 0,74; KI [0,59; 0,91]; $p = 0,005$), für Männer hingegen nicht (13,8 [12,6; 15,4] vs. 12,4 [11,5; 13,9] Monate, im Median plus 1,4 Monate Verlängerung des OS (HR: 0,95 KI [0,78; 1,14]; $p = 0,570$) (G-BA, 2016a).

Weiterhin wurden sechs sekundäre Endpunkte (PFS, *objective response rate*, EORTC QLQ-C30, EQ-5D, Bildung von Antikörpern gegen Ramucirumab, *anti-drug-antibodies* (ADA), $C_{\min}$ bzw. $C_{\max}$) erhoben. Beim PFS, das per Bildgebung nach RECIST-Kriterien bestimmt wurde, zeigte sich eine statistisch signifikante, mediane Verlängerung um 1,2 Monate (5,7 vs. 4,5 Monate) (HR: 0,79; KI [0,70; 0,90]; $p < 0,001$) (ClinicalTrials.gov, 2010b).

Mittels Symptomskalen des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 wurde die Symptomatik in Form einer Responderanalyse (≥ 10 Punkte Zunahme des Scores im Vergleich zum Ausgangswert) erfasst. Hierbei zeigte sich für die Kombination aus FOLFIRI plus Ramucirumab ein statistisch signifikanter Nachteil bei Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung. Für Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit sowie Diarrhoe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FOLFIRI bzw. FOLFIRI plus Ramucirumab (Tabernero et al., 2015).

Daten zum Gesundheitszustand, welche mittels EQ-5D Fragebogen erhoben wurden, lagen bedingt durch eine Rücklaufquote unter 70 % nicht vollständig vor (G-BA, 2016d).

Informationen zur HRQoL wurden mittels Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in Form einer Responderanalyse erfasst. Hierbei zeigte sich für den globalen Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie emotionale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI. Kein statistisch signifikanter Unterschied lag bei kognitiver Funktion bzw. sozialer Funktion vor. Die Analyse des IQWiG zeigte eine Effektmodifikation, indem bei Männern statistisch signifikant früher eine Verschlechterung von globalem

Gesundheitsstatus, körperlicher Funktion, Rollenfunktion bzw. emotionaler Funktion auftraten (G-BA, 2016d).

Bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation in RAISE wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, wobei zu beachten ist, dass sich die mediane Behandlungsdauer im Verum-Arm über 19, im Kontrollarm über 18 Wochen erstreckte. Im Studienendpunkt schwerwiegende UE zeigte sich kein Unterschied zwischen FOLFIRI plus Placebo bzw. Ramucirumab, jedoch ergaben sich bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ramucirumab plus FOLFIRI (1,7 Monate Nachteil; HR: 1,55; KI [1,34; 1,80]; $p < 0,001$), die Gesamtrate dieser schweren UE lag unter Verum bei 79% im Kontrollarm bei 62%, besonders fielen Neutropenien (21,7% vs. 11,2%), erniedrigte Neutrophilenzahl (17,4% vs. 12,1%) sowie Hypertonie (10,8% vs. 2,8%) hierbei auf. Ebenfalls kam es unter Verum auch häufiger zu Therapieabbrüchen (29,1% vs. 13,3%) (HR: 2,38; KI [1,79; 3,16]; $p < 0,001$). Bei spezifischen UE ergab sich wiederum ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Ramucirumab plus FOLFIRI, d.h. bei gastrointestinalen Blutungen (HR: 2,15 KI [1,73; 2,69]; $p < 0,001$) vs. Placebo plus FOLFIRI (HR: 1,77; KI [1,17; 2,65]; $p = 0,006$), bei peripheren Ödemen (RR: 2,25; KI [1,63; 3,09]; $p < 0,001$), Hand-Fuß-Syndrom (R: 2,34; KI [1,54; 3,55]; $p < 0,001$) sowie Kopfschmerz (RR: 1,90; KI [1,33; 2,72]; $p < 0,001$) (G-BA, 2016d).

Das CHMP der EMA geht im EPAR im Kontext der neuen Indikation auf fehlende Dosisfindungsstudien ein, bemängelt hierbei die Extrapolation der Dosierung von der Indikation Magen-CA auf mKRK sowie eine Korrelation mit Neutropenien. Zudem werden weitere Subgruppenanalysen zur Vorlage bei der EMA bis 30.09.2016 im Hinblick auf Treibermutationen bzw. Biomarker gefordert (CHMP, 2015b).

Tabernero und Kollegen konnten in einer Subgruppen-Analyse der RAISE-Studie VEGF-D als potenziellen Biomarker zur Vorhersage der klinischen Effektivität einer Zweitlinien-Therapie mit Ramucirumab bei mKRK ermitteln. Bei einem *cut-off* von 115 pg/ml zeigten sich für die Subgruppe VEGF-D *high* (>115 pg/ml) statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich eines im Median um 2,4 Monate verlängerten OS unter Ramucirumab plus FOLFIRI vs. Placebo plus FOLFIRI, wohingegen in der Subgruppe VEGF-D *low* (<115 pg/ml) eine Differenz des medianen OS von 15 Tagen zu Gunsten des Placebo-Armes gezeigt wurde. Testmethoden für den breiten Einsatz im klinischen Alltag werden derzeit entwickelt. Auf VEGF-A wurde nicht getestet, da die Probensammlung in heparinisierten Entnahmeröhrchen erfolgte, welche dieses Testverfahren stören (Tabernero et al., 2017). Das französische Transparenzkomitee der *Haute Autorité de Santé*, HAS bemängelt bei der Anwendung von Ramucirumab im Indikationsgebiet mKRK einen fehlenden Vergleich mit

zielgerichteten Therapien wie den klinisch relevanten Wirkstoffen Bevacizumab oder Cetuximab. Als Ergebnis der Bewertung seitens des HAS wird *no clinical added value*, (kein klinisch zusätzlicher Nutzen, eigene Übersetzung) attestiert, d.h. Kategorie V (HAS, 2016).

NSCLC

Im Anwendungsgebiet NSCLC beruht die Zulassung auf der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie REVEL (Sponsor: Eli Lilly; NCT 01168973), welche die Gabe von Ramucirumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 21 Tage in Kombination mit Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² gegenüber Placebo plus Docetaxel an n = 1.253 Patienten mit NSCLC im Stadium IV verglich, d.h. palliativ nach vorheriger Platin-haltiger Erstlinienchemotherapie (ClinicalTrials.gov, 2010c). Eingeschlossen werden konnten Patienten unter Krankheitsprogression während Erstlinientherapie bei ECOG-PS 0 bis 1. Eine Stratifizierung erfolgte nach ECOG-PS, Geschlecht, Vorthherapie (ja/nein) sowie geographischer Region (Taiwan, Südkorea oder andere). Eine Testung auf Treibermutationen vor Therapiebeginn wie EGFR(+) oder ALK1(+) erfolgte nicht, desgleichen wurde auch nicht nach Tumorphistologie stratifiziert. Als primärer Endpunkt wurde OS als Tod jeglicher Ursache zwischen Randomisierung und bis zu 34 Monate später operationalisiert, weiterhin sieben sekundäre Endpunkte wie PFS, ORR, *disease control rate*, DCR, *lung cancer symptom scale*, LCSS, EQ-5D, C_{max} bzw. C_{min}, ADA erfasst (ClinicalTrials.gov, 2010d). Im primären Endpunkt zeigte die Kombination von Ramucirumab plus Docetaxel eine Verlängerung des OS im Median um 1,38 Monate (HR: 0,86; KI [0,75; 0,98]; p = 0,023), d.h. im Verum-Arm 10,51 Monate (KI [9,53; 11,24]) vs. 9,13 Monate (KI [8,44; 10,02]) im Kontrollarm (Garon et al., 2014). Der G-BA weist im Beschluss der Nutzenbewertung auf eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal „Lebensalter“ (p = 0,004) hin, indem Patienten unter 65 Jahre im Verum-Arm median 11,33 Monate [10,28; 12,55] überlebten, im Kontrollarm nur 8,90 [7,36; 10,18], was ein HR von 0,74 [0,62; 0,87] bei p<0,001 sowie einer Verlängerung des medianen OS dieser Subgruppe um 2,43 Monate unter Verum entspricht. Für die Subgruppe ≥65 Lebensjahre beträgt das mediane OS im Verum-Arm 9,20 [7,62; 10,32] Monate vs. 9,26 [8,54; 10,97] Monate im Kontrollarm, was einer HR von 1,10 [0,89; 1,36] p = 0,939 entspricht (G-BA, 2016b).

Mitarbeiter der FDA widmen diesem Umstand eine eigene Publikation. Sie raten von einer Anwendung von Ramucirumab bei EGFR(+)- bzw. ALK(+)-Tumoren zugunsten einer jeweils zielgerichteten Therapie nach molekularbiologischer Testung, desgleichen merken sie den potenziell fehlenden Wirksamkeitsnachweis bei Patienten ≥65 Lebensjahren an (Larkins et al., 2015).

Daten zur Morbidität wurden in Form der sekundären Endpunkte operationalisiert, wobei durch die Definition des PFS als kombinierter Endpunkt für die „Zeit bis zur Progression nach RECIST-Kriterien“ oder „Tod jeglicher Ursache“ eine Doppelerfassung vorliegt. Im Verum-Arm konnte ein PFS von 4,5 [4,21; 5,36], im Kontrollarm 3,02 [2,79; 3,94] Monaten gezeigt werden, was einer medianen Verlängerung von 1,48 Monaten entspricht, HR: 0,76 [0,68; 0,86]; $p < 0,001$. Auch beim PFS stellte das IQWiG eine Effektmodifikation in Folge des Merkmals „Lebensalter“ ($p < 0,004$) fest, d.h. bei Patienten < 65 Jahren konnte eine Verlängerung des PFS um 2,04 (HR: 0,68 [0,59; 0,79]; $p < 0,001$) gezeigt werden, bei Patienten ≥ 65 Lebensjahren kam es zur Trendumkehr, d.h. im Verum-Arm lag das PFS bei 4,37 [3,98; 4,86] vs. 4,14 [3,22; 4,57] Monaten im Kontrollarm, was mit $p = 0,824$ nicht mehr statistisch signifikant ist (HR: 0,98 [0,81; 1,19]) (G-BA, 2016f). Zur Prüfung der Symptomatik im Kontext der Morbidität wurde die LCSS genutzt. Aus den sechs Symptomskalen kann ein Mittelwert, der sogenannte *Average Symptom Burden Index*, ASBI, berechnet werden, welcher in der REVEL-Studie jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (G-BA, 2016f). Daten zum Gesundheitszustand, welcher mittels EQ-5D-Fragebogen erfasst wurde, können nicht als valide angesehen werden, da nur ein Rücklauf von 70 % gegeben war (G-BA, 2016e). Mangels Validierung des LCSS-Gesamtscores akzeptierte der G-BA die vom pU vorgelegten Daten nicht, genauso wenig wie die Daten der VAS des EQ-5D, welche bereits zur Endpunktkategorie Morbidität genutzt wurden (G-BA, 2016f).

Eine Erfassung UE erfolgte bis zu 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation, wobei im Verum-Arm die mediane Behandlungsdauer bei 15 Wochen, im Kontrollarm bei 12 Wochen lag. Bei schwerwiegenden UE oder SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm, jedoch ergaben Subgruppenanalysen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Lebensalter“ (Interaktionstest: $p < 0,001$), indem bei Patienten < 65 Jahre nach einer längeren Zeit SUE erstmalig auftreten (HR: 0,70; KI [0,56; 0,87]; $p = 0,001$), wohingegen sich bei Patienten ≥ 65 Lebensjahren ein negativer Einfluss der Kombination aus Ramucirumab und Docetaxel durch frühzeitigeres erstmaliges Auftreten von SUE zeigte (HR: 1,54; KI [1,17; 2,03]; $p = 0,002$). Desgleichen ergab sich für den Endpunkt schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 (HR: 1,21; [1,06; 1,38]; $p = 0,004$) sowie Therapieabbruch wegen UE, d.h. im Verum-Arm brachen mehr Patienten die Therapie ab als im Kontrollarm (RR: 1,79; KI [1,18; 2,71]; $p = 0,006$) (G-BA, 2016e). Bei den für VEGF-Hemmern spezifischen UE fielen im Verum-Arm fast doppelt so häufig Blutungen/Hämorrhagien auf (HR: 1,90; [1,48; 2,44]; $p < 0,001$), weiterhin häufiger Stomatitis CTCAE-Grad ≥ 3 (HR: 2,59; [1,26; 5,36]; $p = 0,008$) sowie febrile Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3 (HR: 1,55 [1,13; 2,13]; $p = 0,006$) (G-BA, 2016e).

Mok und Loong werfen in einem kritischen Kommentar der Originalpublikation von Garon und Kollegen (Garon et al., 2014) die Frage auf, welche Patienten im klinischen Alltag tatsächlich von einer Therapie mit Ramucirumab profitieren könnten. Die Autoren geben zu bedenken, dass relativ junge Patienten in für eine Zweitlinientherapie guten Allgemeinzustand ECOG-PS 0 bis 1 eingeschlossen wurden. Zudem mahnen sie, in Zeiten möglicher Analyse prädiktiver Biomarker wie EGFR bzw. ALK, Studien mit kleineren Patientenpopulationen durchzuführen in der Hoffnung auf zielgerichtete Therapien mit größeren Unterschieden (d.h. längerem OS). Auch auf die nach Ende der Zweitlinientherapie erfolgte Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und mögliche Effekte auf die Ergebnisse der REVEL-Studie gehen sie ein (Mok & Loong, 2014).

Derzeit sind im Register Clinicaltrials.gov 81 Studien zu Ramucirumab gelistet, hierunter 13 Phase-III und eine Phase-IV-Studie, eine Zulassungserweiterung über Magen- bzw. GEJ-CA, mKRK oder NSCLC hinaus erfolgte bis Redaktionsschluss nicht. Untersucht werden die Anwendungsgebiete Magenkrebs bzw. GEJ in Erstlinientherapie, Brustkrebs, Hautkrebs (Melanom), Hepatozelluläres Karzinom (HCC) sowie Urothelialkrebs (ClinicalTrials.gov, 2018a).

HCC

In der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie REACH (Sponsor: Eli Lilly; NCT 01140347) wurde Ramucirumab in der Dosierung von 8mg/kg KG alle 14 Tage vs. BSC an 565 Patienten mit HCC der Stufe C bzw. B nach *Barcelona Clinic for Liver Cancer* (BCLC) nach Progress unter Sorafenib bei ECOG-PS 0 bis 1 sowie Leberfunktion nach *Child-Pugh A* getestet (ClinicalTrials.gov, 2010d). Obgleich im primären Endpunkt OS keine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo gezeigt werden konnte (mediane Verlängerung des OS um 1,55 (9,17 vs. 7,62) Monate (HR: 0,866; [0,717; 1,046]; $p = 0,1391$) (Zhu et al., 2015), gehen mehrere Publikationen auf Subgruppenanalysen der Studie ein. Es werden die Ergebnisse der japanischen Subgruppe (Kudo, 2017), zur HRQoL (Chau et al., 2017) oder der Subgruppen mit unterschiedlicher Leberfunktion nach Child-Pugh-Score dargestellt (Zhu et al., 2017). In der aktuell laufenden multizentrischen, doppelblinden, 2:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie REACH2 (Sponsor: Eli Lilly; NCT 02435433) werden nur noch Patienten mit einem Tumormarker α -Fetoprotein ≥ 400 ng/ml, BCLC C bzw. B, ECOG-PS 0 bis 1 bzw. *Child-Pugh A* eingeschlossen (ClinicalTrials.gov, 2015e).

Urothelial CA

In der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RANGE (Sponsor: Eli Lilly, NCT 02426125) prüfte man die Gabe von

10 mg/kg KG Ramucirumab vs. Placebo *add-on* zu 75 mg/m² KOF Docetaxel (in Japan, Korea bzw. Taiwan nur 60 mg/m²) alle 21 Tage an 473 Patienten mit Urothelialkarzinom unter Progression nach Vortherapie mit Platin-basierter Chemotherapie sowie ECOG-PS 0 bis 1 (ClinicalTrials.gov, 2015b). Daten zum sekundären Endpunkt OS wurden bisher nicht publiziert, bis zum Datenschnitt am 21.04.2017 zeigte sich im kombinierten primären Endpunkt PFS, operationalisiert als Zeit bis zum radiologischen Progress oder Tod jeglicher Ursache, eine Verlängerung von 1,29 Monaten im Median (Verum 4,07 [2,96; 4,47] vs. Kontrollarm 2,76 [2,60; 2,96] HR: 0,757; [0,607; 0,943]; p = 0,0118) (Petrylak, 2017). Die Ergebnisse der Studie werden ab Juni 2019 vorliegen (ClinicalTrials.gov, 2015b).

Erstlinientherapie von Magen/GEJ-Karzinomen

In der multizentrischen, doppelblinden, 1:1-randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RAINFALL (Sponsor: Eli Lilly, NCT 02314117) wurde Ramucirumab in der Dosierung von 10 mg/kg KG vs. Placebo *add-on* zu 80 mg/m² Cisplatin plus 1.000 mg Capecitabin zweimal täglich (an den Tagen eins bis 14 des dreiwöchigen Zyklusses) bzw. bei Patienten mit Schluckstörungen als 5-FU-Infusion mit 800 mg/m² (an den Tagen eins bis fünf des dreiwöchigen Zyklusses) in der First-Line-Therapie an 645 Patienten mit Magenkarzinom bei ECOG-PS 0 bis 1 (gastric/stomach) bzw. GEJ geprüft (ClinicalTrials.gov, 2014). Im primären Endpunkt PFS konnte eine Verlängerung um im Median 0,3 Monate (5,7 unter Verum vs. 5,4 Monate im Kontrollarm; HR: 0,75; KI [0,61; 0,94]; p = 0,011 statistisch signifikant gezeigt werden. Im sekundären Endpunkt OS konnte kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (11,2 vs. 10,7 Monate; HR: 0,96; KI [0,80; 1,16]; p = 0,68) (Fuchs et al., 2018). Bei der Diskussion der Studienergebnisse auf dem Gastrointestinal Cancer Symposium 2018 wurde die marginale Verlängerung des OS im Kontext der Therapiekosten kritisch gewürdigt (Nyberg, 2018).

Brustkrebs

In der multizentrischen, doppelblinden, 2:1 randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ROSE/TRIO-012 (Sponsor: Eli Lilly, NCT 00703326) wurde Ramucirumab (IMC-1121B) in der Dosierung von 10 mg/kg KG vs. Placebo *add-on* zu Docetaxel mit 75 mg/m² KG alle 21 Tage an 1.144 Patientinnen mit HER2-negativem, unresektablem, regional rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht (ClinicalTrials.gov, 2008b). Das PFS, in dieser Studie primärer Endpunkt, lag unter Verum im Median bei 9,5 [8,3; 9,8] Monaten und in der Kontrollgruppe bei 8,2 [7,1; 8,5], was eine statistisch nicht signifikante Verlängerung des PFS um 1,3 Monate darstellt (HR: 0,88; p = 0,077). Im sekundären Endpunkt OS ergab sich unter Verum eine Zeit von 27,3 Monaten gegenüber Kontrollarm von 27,2 Monaten, d.h. eine statistisch nicht signifikante Verlängerung des OS von 0,1 Monaten

(HR: 1,01; $p = 0,915$). Die Autoren berichten von einer statistisch signifikant höheren Toxizität unter Verum, d.h. vermehrt febriler Neutropenie, Hand-Fuß-Syndrom, Fatigue, Bluthochdruck sowie Stomatitis (Mackey et al., 2015).

Melanom

Als eine von vielen zielgerichteten Therapieoptionen wird auch Ramucirumab oder Cabozantinib bei KDR-Mutation vom australischen Hautkrebsinstitut zur Therapie von metastasierten Melanomen in Stadium III bzw. IV nach Ermittlung der Treibermutationen geprüft, Ergebnisse sollen im Jahr 2021 vorliegen (Sponsor: Melanoma Institut Australia, NCT 02645149).

Leitlinienempfehlungen

Magen-/GEJ-CA

Operative Verfahren stellen die Methode der Wahl bei Magenkarzinomen dar. In den Stadien IB bis III empfiehlt die aktuelle Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom zudem Prä- und Postoperative Chemotherapie sowie im Stadium IV medikamentöse Tumorthherapie und/oder BSC (Lordick et al., 2017). Eine Strahlentherapie wird limitiert durch eine geringe Fixation des Magens, die notwendige Strahlendosis (60 bis 70 Gray, Gy) sowie die hohe Strahlensensibilität benachbarter Gewebe (Darm, Leber, Lunge, Nieren). Da Magenkarzinome chemosensibel reagieren, kommen die Therapieprotokolle „FLOT“ (5-FU, Leukovorin, Oxliplatin, Docetaxel), „TOGA“ (Trastuzumab, Cisplatin, 5-FU), „FOLFIRI“ (Irinotecan, Folinsäure, 5-FU) sowie Paclitaxel/Ramucirumab zum Einsatz (Claus, Höppner, Zirlik, 2017). Lordick und Kollegen stellen in der Onkopedia-Leitlinie Vor- und Nachteile von Doublet- bzw. Triplet-Chemotherapien gegenüber, d.h. eine höhere Wirksamkeit auf Kosten von mehr unerwünschten Arzneimittelwirkungen, weiterhin vergleichen sie die Toxizitätsprofile von Cis- (Emesis, Nephrotoxizität) bzw. Oxaliplatin (Neuropathien). Zudem wird die Option dargelegt, 5-FU in Form von Capecitabin als orale CT zu verabreichen. Auf die Unterrepräsentanz älterer Patienten in klinischen Studien zum Magenkarzinom gehen Lordick und Kollegen explizit ein. Sofern *Human Epidermal growth factor Receptor 2*, HER2-positive Magenkarzinome vorliegen, was in 10 bis 15 % der Fälle vorkommt, empfiehlt sich die Therapie mit Protokoll „TOGA“. Lapatinib (ClinicalTrials.gov, 2007; ClinicalTrials.gov, 2008a) bzw. Trastuzumab-Emtansin (TDM-1) (ClinicalTrials.gov, 2012) konnten in klinischer Prüfung im Anwendungsgebiet Magenkarzinom bisher nicht überzeugen, auch für Pertuzumab (ClinicalTrials.gov, 2013) liegen nach Lordick und Kollegen bisher nur Dosisfindungsstudien vor, sodass diese Wirkstoffe außerhalb von klinischen Studien nicht eingesetzt werden sollten (Lordick et al., 2017).

In Zweitlinientherapie, d.h. nach Rezidiv bzw. unter Progress nach Erstlinientherapie, empfehlen Lordick und Kollegen Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel in Monotherapie bzw. die Kombination von Ramucirumab plus Paclitaxel oder bei Taxan-Unverträglichkeit Ramucirumab in Monotherapie, alternativ bei Patienten mit Progress nach mehr als drei Monaten nach Ende der Erstlinien-Chemotherapie eine Reexposition mit Erstlinienprotokoll (Lordick et al., 2017). Zu beachten ist hierbei, dass nur für Ramucirumab eine Zulassung zur Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms vorliegt, für bereits länger angewendeten Wirkstoffe Docetaxel, Irinotecan bzw. Paclitaxel hingegen nicht, sodass de facto ein „*off-label-use*“ seitens der Leitlinie empfohlen wird.

Als dritte Therapielinie werden PD(L)-1-Inhibitoren wie Nivolumab (Kang et al., 2017), Pembrolizumab (ClinicalTrials.gov, 2015a; ClinicalTrials.gov, 2015f) bzw. Avelumab (ClinicalTrials.gov, 2015d; ClinicalTrials.gov, 2015c; ClinicalTrials.gov, 2018b) diskutiert, wobei aktuell keine Zulassungen zur Anwendung beim Magenkarzinom vorliegen und somit ein *off-label-use* gegeben ist, insbesondere die Arzthaftung ist hierbei zu beachten (Lordick et al., 2017).

Laut NICE sollte im britischen Gesundheitswesen Ramucirumab nicht als Zweitlinientherapie bei metastasiertem Adenokarzinom des Magens bzw. GEJ zulassungskonform angewendet werden (NICE, 2016a; NICE, 2018).

Im schottischen Gesundheitswesen (*nhs scotland*) wird Ramucirumab in keiner zugelassenen Indikation eingesetzt, da der pU keine Unterlagen zur Bewertung einreichte (SMC, 2016a; SMC, 2016b; SMC, 2016c).

Die europäische Gesellschaft für klinische Onkologie (*European society for medical oncology*, ESMO) empfiehlt in der aktuellen Leitlinie „*Gastric cancer - ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*“ den Einsatz eines Taxans (Docetaxel bzw. Paclitaxel) oder Irinotecan oder Ramucirumab in Zweitlinientherapie als Monotherapie bzw. in Kombination mit Paclitaxel für Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel I. Weiterhin wird auf vergleichbare klinische Effizienz von Paclitaxel und Irinotecan hingewiesen (I, A). Alternativ wird bei einem Rezidiv >3 Monate nach Ende der Erstlinientherapie eine erneute Gabe dieser angeraten (IV, C) (Smyth et al., 2016).

Seitens der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften, AWMF, ist die Publikation einer S3-Leitlinie – Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs zum 30.09.2018 geplant (Möhler, 2016).

mKRRK

Die Behandlung kolorektaler Karzinome erfolgt primär operativ. Als adjuvantes Chemotherapie-Protokoll kommt „mFOLFOX6“, bestehend aus Oxaliplatin, Folsäure sowie 5-FU zum Einsatz. In palliativer Situation wird ggf. „mFOLFOX6 + Panitumumab“, d.h. Panitumumab, Oxaliplatin, Folsäure und 5-FU angewendet, aber auch „FOLFIRI + Bevacizumab“, d.h. Bevacizumab, Irinotecan, Folsäure und 5-FU, „FOLFOXIRI“, d.h. Irinotecan, Oxaliplatin, Folsäure und 5-FU oder „Capecitabin“ (Fritsch & Zirlik, 2017).

In der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2.0 2017 wird unter 9.10.2 auf die anti-VEGF- bzw. anti-VEGFR-Substanzen Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab hingewiesen, die allesamt das mediane OS um ein bis zwei Monate nur moderat verlängern können (AWMF, 2017a).

Die Onkopedia Leitlinie Kolonkarzinom empfiehlt unter 6.1.4.3.3 zur Wahl einer Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie ein individuelles Vorgehen, welches die Wirkstoffe der Vortherapie, den RAS-Status (Wildtyp oder mutiert) sowie das Therapieziel (kurativ oder palliativ) berücksichtigt. Kam Irinotecan in erster Linie zum Einsatz, sollte in zweiter Linie Oxaliplatin mit Fluoropyrimidin kombiniert werden und vice versa. Auf Irinotecan in erster Linie sollte FOLFOX plus Bevacizumab in zweiter folgen, sofern Bevacizumab nicht in erster Linie appliziert wurde. Bevacizumab sollte nach Progress in Erstlinientherapie zwecks Überlebensverlängerung in zweiter Linie weiter gegeben werden. Bei RAS Wildtyp in erster Therapielinie ohne EGFR-Antikörper können in zweiter Therapielinie bei Remissionsdruck EGFR-Antikörper mit Chemotherapie kombiniert werden, wobei Cetuximab und Panitumumab als äquieffektiv gelten. Ein *cross-over* der EGFR-Antikörper nach Versagen sollte nicht erfolgen. Bei Oxaliplatin-haltiger Erstlinientherapie kann in zweiter Linie FOLFIRI mit den Angiogeneshemmer Aflibercept kombiniert werden. Als weitere Therapieoption wird die Kombination von Ramucirumab plus „FOLFIRI“ in zweiter Linie genannt, sofern eine Vorbehandlung mit Oxaliplatin- und Bevacizumab erfolgte. Sofern alle etablierten Chemotherapieprotokolle versagten, werden Regorafenib bzw. TAS102 als Alternativen genannt. Bei einer BRAF-Treibermutation wird die Kombination von Vemurafenib, Cetuximab und Irinotecan, bei MSI Pembrolizumab oder Nivolumab und bei HER-2 positiven Tumoren Trastuzumab/Lapatinib empfohlen (Hofheinz et al., 2017).

Die ESMO nennt Ramucirumab in Kombination mit dem Chemotherapieprotokoll „FOLFIRI“ als Therapieoption für Patienten mit Progression nach Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Fluoropyrimidin und Oxaliplatin und vergibt einen Score von 3 nach eigener *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, MCBS Wertung (van Cutsem et al., 2016).

Mangels Vorlage von Unterlagen seitens des pU wird Ramucirumab bei mKRK nicht in Schottland eingesetzt (SMC, 2016a).

NSCLC

Weitere Informationen zur leitlinienkonformen Therapie des NSCLC befinden sich im Wirkstoffportrait 4.20 Nintedanib.

Das britische NICE rät vom indikationsgerechten Einsatz von Ramucirumab bei NSCLC ab, lediglich Patienten, die bereits vor Inkrafttreten der Empfehlung mit Ramucirumab behandelt wurden, dürfen die Therapie fortsetzen. Im Kontext der Bewertung fiel dem NICE auf, dass nur 25 % der NSCLC-Patienten nach Platinhaltiger Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie erhalten, diese Patienten im klinischen Versorgungsalltag zumeist älter und in schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS >1) im Vergleich zur in der REVEL-Studie untersuchten Population sind. Obgleich unter der Kombination von Ramucirumab plus Docetaxel gegenüber Monotherapie mit Docetaxel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um median 1,4 Monate gezeigt werden konnte, ergibt sich in der Gesamtschau mangels Kosteneffizienz keine Empfehlung zur indikationsgerechten Anwendung zu Lasten des britischen Gesundheitswesens, *National Health Services*, NHS (NICE, 2016b).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mit Markteinführung von Ramucirumab als *Orphan*-Arzneimittel erfolgte zum 16.07.2015 die erste Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens bzw. gastro-ösophagealen Übergangs in Kombination mit Paclitaxel bzw. in Monotherapie, sofern Patienten keine Taxan-haltige Therapie erhalten können. Arzneimittel mit *Orphan*-Arzneimittel Status erhalten automatisch einen Zusatznutzen zuerkannt, lediglich Ausmaß des Zusatznutzen und Anzahl der in der GKV in Frage kommenden Patienten (hier: 5.900 bis 7.900) werden bewertet bzw. ermittelt. Im **ersten Beschluss** stellte der G-BA noch einen **geringen Zusatznutzen** fest (G-BA, 2015). Nach Rücknahme des *Orphan*-Arzneimittel Status seitens des pU und nunmehr regulärem Nutzenbewertungsverfahren wurde im vierten G-BA Beschluss zu Ramucirumab vom 20.10.2016 nur für die Kombinationstherapie ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie zVT attestiert. Als zVT definierte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Da Leitlinien als Zweitlinientherapie Paclitaxel, Docetaxel bzw. Irinotecan zur Therapie empfehlen, die jedoch allesamt nicht hierfür zugelassen sind, zugelassene Arzneimittel jedoch in Leitlinien nicht mehr empfohlen werden, akzeptierte der G-BA ausnahmsweise die Daten RAINBOW-Studie im Kontext der Nutzenbewertung. In der Gesamtschau werden die statistisch signifikante

Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die Effekte auf die HRQoL positiv gewürdigt, die unerwünschten Effekte der Kombination von Ramucirumab und Paclitaxel gegenüber Paclitaxel plus Placebo negativ berücksichtigt, sodass für die „bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung“ ein **geringer Zusatznutzen** festgestellt wird (G-BA, 2016e, S. 11).

Für die **Monotherapie** mit Ramucirumab, bei Kontraindikationen einer Chemotherapie, gilt ein **Zusatznutzen** gegenüber BSC als **nicht belegt**, da der pU hierzu lediglich Daten der REGARD-Studie vorlegte. Deren Einschlusskriterien beinhalteten jedoch keine Kontraindikationen für eine Therapie mit Paclitaxel bzw. gaben einen reduzierten Allgemeinzustand nicht vor, welcher eine Chemotherapie ausgeschlossen hätte. Zudem erhielten 29 % des Ramucirumab-Armes bzw. 38 % des BSC-Armes eine Drittlinientherapie, sodass für diese Patienten eine Eignung zur Chemotherapie gegeben war. Zusätzlich weist der G-BA auf die im Anhang des EPAR dokumentierte abweichende Meinung von neun Mitgliedern des Komitees für Humanarzneimittel der EMA hin, welche ausdrücklich davor warnen, die Ergebnisse der REGARD-Studie auf die zugelassene Patientenpopulation zu übertragen, da deren Anteil unbekannt, jedoch bestenfalls bei < 66 % liege (G-BA, 2016c; CHMP, 2015a).

mKRK

In der Indikation **metastasiertes Kolorektalkarzinom** sah der G-BA im Beschluss vom 01.09.2016 einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an (G-BA, 2016a). Begründet wird dies in der Gesamtschau mit einem negativen Nutzen-Risiko-Profil, wobei die Verlängerung des OS um median 1,6 Monate von Unsicherheiten in Form von Effektmodifikationen bei Mortalität, Morbidität sowie HRQoL, für die Verumgruppe ungünstigen Ergebnissen bei schweren UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbrüchen wegen UE, spezifischer UE Hämorrhagie, Krankheitssymptomen Fatigue, Appetitverlust, Verstopfung, globalem Gesundheitsstatus, körperlicher Funktion, Rollenfunktion sowie emotionaler Funktion überlagert werden. Letztendlich bleibt die Übertragbarkeit der Daten der RAISE-Studie auf den Versorgungsalltag fraglich, da in der Studien die Patienten median 62 Jahre alt waren, Frauen median mit 72 und Männer median mit 75 Jahren in Deutschland an mKRK erkranken und Daten zu Patienten mit ECOG-PS >1 nicht vorliegen, obgleich Patienten in Stadium IV eingeschlossen wurden (G-BA, 2016d).

NSCLC

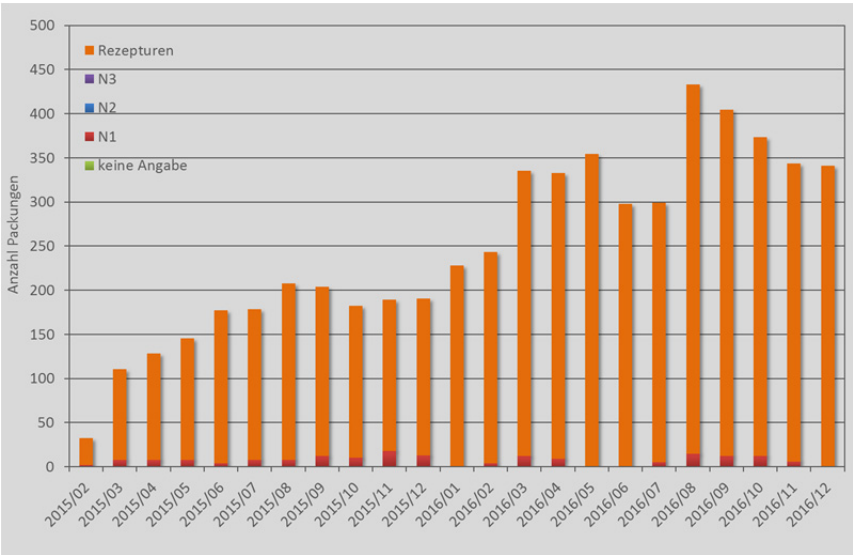
Im Anwendungsgebiet **NSCLC** kommt der G-BA in seinem Beschluss vom 01.09.2016 zum Ergebnis, dass basierend auf der vom pU vorgelegten REVEL-Studie ein **Zusatznutzen** gegenüber zVT Docetaxel oder Pemetrexed (bei überwie-

gend plattenepithelialer Histologie) bzw. bei Vorliegen der Treibermutation EGFR(+) Gefitinib oder Erlotinib, sofern nicht in Erstlinientherapie Afatinib, Gefitinib oder Erlotinib bereits eingesetzt wurden bzw. bei Vorliegen der Treibermutation ALK(+) für die Kombination von Ramucirumab plus Docetaxel **nicht belegt** ist. Im Einzelnen begründet der G-BA dies mit einerseits einer geringen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens, andererseits jedoch relevanten Nachteilen in Form der Nebenwirkungen. Weiterhin liegen keine validen Daten zur HRQoL vor und die Übertragbarkeit der Ergebnisse der REVEL-Studie auf den klinischen Versorgungsalltag in Deutschland wird aufgrund abweichenden Lebensalters (statistisch signifikante Effektmodifikationen) sowie Gesundheitszustandes (ECOG-PS 0 bis 1) angezweifelt (G-BA, 2016e).

Weitere Versorgungsanalysen

Die monatlich abgerechneten Rezepturen mit Ramucirumab verlaufen analog der DDD der zuvor interpretierten ersten Versorgungsanalyse.

Abbildung 4.71: Anzahl verordneter Packungen Ramucirumab je Monat nach Packungsgrößen (2015 – 2016)

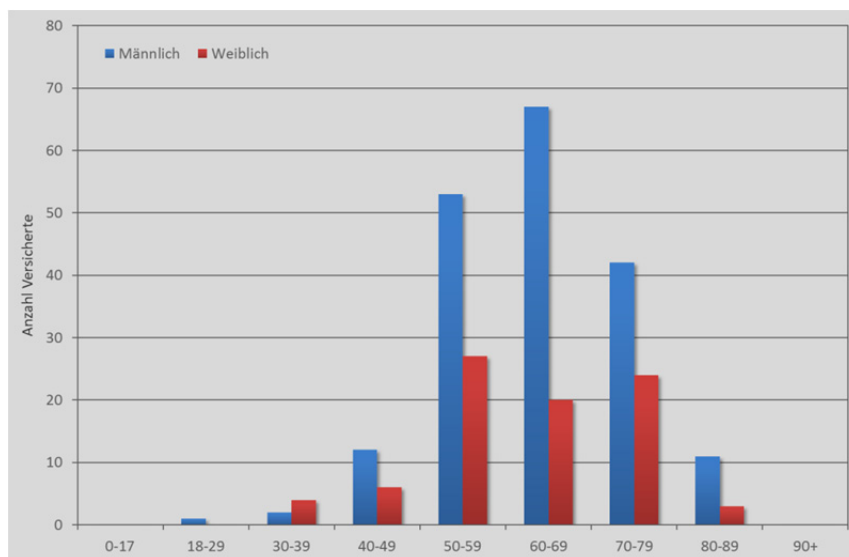


Die Darstellung der mit Ramucirumab behandelten Patienten umfasst drei Indikationsgebiete, Magenkarzinom bzw. GEJ, mKRK sowie NSCLC. Während in der Altersgruppe 18 bis 29 ein Mann betroffen ist, sind es in der Altersgruppe 30 bis 39

bereits zwei Männer und vier Frauen, in der Gruppe der 40 bis 49-Jährigen kehrt sich das Verhältnis um, d.h. es sind zwölf Männer und sechs Frauen betroffen, dies entspricht einem Verhältnis von zwei zu eins. Im höheren Lebensalter sind deutlich mehr Personen mit Ramucirumab behandelt worden, in der Gruppe der 50 bis 59-Jährigen 53 Männer und 27 Frauen, bei den 60 bis 69-Jährigen 67 Männer und 20 Frauen, d.h. hier liegt ein Verhältnis von 3:1 vor. Bei der Altersgruppe der 70 bis 79-Jährigen liegt das Verhältnis wiederum unter 2:1, d.h. 42 Männer und 24 Frauen waren betroffen, bei den 80 bis 89-Jährigen gar 4:1, d.h. elf Männer und drei Frauen waren erkrankt.

Die häufigeren Verordnungen an ältere Versicherte erstaunen umso mehr, da sowohl FDA-Mitarbeiter (Larkins et al., 2015) als auch der G-BA (G-BA, 2016b; G-BA, 2016e) die Datenlage bei Patienten mit einem Lebensalter über 65 insbesondere bei NSCLC bemängelten.

Abbildung 4.72: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ramucirumab nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J National Cancer Inst.* 85(5): 365-76.
- AMB – Der Arzneimittelbrief (2015). Ramucirumab - Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. *Der Arzneimittelbrief* 49 (10): 79b
- a-t – arznei-telegramm (2016). Onkologika in übergroßen Injektionsfläschchen* ... verursachen Abfall für Millionen Euro. https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=402_01&artikel=1603402_01, letzter Zugriff: 11.04.2018.
- atd – arznei-telegramm Datenbank (2018). Ramucirumab. Wirkstoffbezogene Auskünfte. 2018. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01akb.php3?&knr=&such=Ramucirumab>, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (2017). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AMF Registernummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am 05.04.2018]
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (2018). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Zugriff am: 05.04.2018).
- Berger DP, Mertelsmann R (2017). Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie Landsberg am Lech: ecomed MEDIZIN.
- Büttner R, Wolf J (2017). Treibermutationen beim Lungenkrebs. <http://lungcancergroup.de/molekularpathologie/#molekulare-testung>, letzter Zugriff: 23.01.2018.
- Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO et al. (2017). Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib. *European journal of cancer.* 81 (8): 17-25.
- CHMP – European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Cyramza: EPAR- Public assessment report. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- CHMP – European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human (2015b). Cyramza-H-C-2829-II-0004: EPAR - Assessment Report - Variation (mCRC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203170.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- CHMP – European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human (2016). Cyramza-H-C-2829-II-0003: EPAR - Assessment Report - Variation (NSCLC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203169.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- Claus R, Höppner J, Zirlik K (2017). 8.3.2. Magenkarzinom. in Berger. Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. Landsberg am Lech: ecomed MEDIZIN: 903-913.
- ClinicalTrials.gov (2007). Lapatinib in Combination with weekly Paclitaxel in Patients with ErbB2 amplified advanced gastric cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00486954?sect=X870156&term=lapatinib&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=1#outcome2>, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2008a). LOGIC - Lapatinib optimization study in ErbB2 (HER2) Positive Gastric Cancer: A phase III global, blinded study designed to evaluate clinical endpoints and safety of chemotherapy plus Lapatinib.

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00680901?sect=X70156&term=lapatinib&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=2#outcome1>, letzter Zugriff: 07.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2008b). Phase III study of Docetaxel + Ramucirumab or Placebo in Breast Cancer.

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00703326?term=ramucirumab&phase=23&rank=11>, letzter Zugriff: 15.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2009). Study of IMC-1121B (Ramucirumab) with best supportive care in participants with gastric cancer and adenocarcinoma (REGARD). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00917384?sect=X70156&term=ramucirumab&cond=Gastric+Cancer&phase=23&rank=2#outcome1>, letzter Zugriff: 12.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2010a). A Study of Paclitaxel with or without ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinomas (RAINBOW). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170663?term=ramucirumab&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=1>, letzter Zugriff: 08.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2010b). A Study in Second Line Metastatic Colorectal Cancer (RAISE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01183780?term=ramucirumab&cond=Colo-rectal+Cancer&phase=23&rank=1>, letzter Zugriff: 14.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2010c). REVEL - a study of chemotherapy and ramucirumab versus chemotherapy alone in second line non-small cell lung cancer (NSCLC) participants who received prior first line Platinum-based Chemotherapy. 2010. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01168973?term=ramucirumab&phase=23&rank=7>, letzter Zugriff: 15.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2010d). A study of ramucirumab (IMC-1121B) drug product (DP) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC as 2nd-Line Treatment in participants with hepatocellular Carcinoma after 1st-line Therapy with Sorafenib (REACH). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01140347?term=ramucirumab&phase=23&rank=8>, letzter Zugriff: 15.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2012). A study of Trastuzumab Emtansine versus taxan in participants with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641939?sect=X70156&term=trastuzumab+emtansine&cond=Gastric+Cancer&rank=1#outcome1>, letzter Zugriff: 07.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2013). A study of Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in Patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-Positive metastatic gastroesophageal Junction or Gastric Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01774786?sect=X70156&term=pertuzumab&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=1#outcome1>, letzter Zugriff: 07.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2014). RAINFALL - a study of ramucirumab (LY3009806) in combination with capecitabine and cisplatin in participants with stomach cancer (RAINFALL). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02314117?term=ramucirumab&phase=23&rank=4>, letzter Zugriff: 15.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2015a). A study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel for participants with advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma that progressed after therapy with Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02370498?term=pembrolizumab&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 07.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2015b). A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus Docetaxel in Participants With Urothelial Cancer (RANGE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426125?term=ramucirumab&phase=23&rank=3>, letzter Zugriff: 27.03.2018.

ClinicalTrials.gov (2015c). Avelumab in First-Line Maintenance Gastric Cancer (JAVELIN Gastric 100). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02625610?term=avelumab&cond=Gastric+Cancer&phase=12&rank=3>, letzter Zugriff: 07.03.2018.

- ClinicalTrials.gov (2015d). Avelumab in third-line gastric cancer (JAVELIN Gastric 300).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02625623?term=avelumab&cond=Gastric+Cancer&phase=12&rank=1>, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2015e). REACH-2 - a study of ramucirumab (LY3009806) versus placebo in participants with hepatocellular carcinoma and elevated baseline alpha-Fetoprotein (REACH-2).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02435433?term=ramucirumab&phase=23&rank=1>, letzter Zugriff: 15.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2015f). Study of Pembrolizumab (MK-3475) as first-line Monotherapy and combination therapy for treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02494583?term=pembrolizumab&cond=Gastric+Cancer&phase=2&rank=3>, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2016). Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with metastatic Melanoma (MatchMel).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02645149?term=ramucirumab&phase=23&rank=14>, letzter Zugriff: 29.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018a). Datenbankabfrage - "Ramucirumab" "Phase3""Phase4". 2018. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ramucirumab&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&phase=3&Search=Apply, letzter Zugriff: 22.03.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018b). Study Title: Peri-operative Immuno-Chemotherapy in Operable Oesophageal and Gastric Cancer (ICONIC).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03399071?term=avelumab&cond=Gastric+Cancer&phase=12&rank=2>, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- DESTATIS (2018a). Die 10 häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/KrebsWeiblich.html>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- DESTATIS (2018b). Die 10 häufigsten Krebserkrankungen bei Männern.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/KrebsMaennlich.html>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- DESTATIS (2018c). Die 10 häufigsten Krebserkrankungen insgesamt.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/KrebsInsgesamt.html>, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- DESTATIS (2018d). Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs.
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle_KrebsInsgesamt.html, letzter Zugriff: 06.03.2018.
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2018). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 German Version – ICD-10-GM Version 2018.
<http://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c73-c75.htm>, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- Dingermann T (2013). Orphan Drugs - Alles andere als Waisenknaben. Pharmazeutische Zeitung 158(22): 30-37.
- DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.
www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_juni_2016_02_final.pdf, letzter Zugriff: 13.03.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018a). Cymaza - Ramucirumab Assessment history. www.ema.europa.eu/ema/index.js?curl=pages/medicines/human/medicines/002829/human_med_001825.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 06.04.2018.

- EMA – European Medicines Agency (2018b). Cyramza Ramucirumab Authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002829/human_med_001825.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 06.04.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). EPAR- Public assessment report Cyramza. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002829/WC500180726.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). Cyramza-H-C-2829-II-0004: EPAR - Assessment Report - Variation (mCRC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203170.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2016). Cyramza-H-C-2829-II-0003: EPAR - Assessment Report - Variation (NSCLC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203169.pdf, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- EuroQoL Group (2017). EQ-5D/ About EQ-5D. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, letzter Zugriff: 13.03.2018.
- Fachinformation Cyramza® (2016). Fachinformation Cyramza® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2016. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020486>, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- FDA – Food and Drug Administration (2015). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products Biologic License Application (BLA): 125477. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 04.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe, U, Paffrath, D (Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer: 49-134.
- Fritsch R, Zirikli K (2017). Kolorektales Karzinom. In: Berger et al. Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie. Landsberg am Lech: ecomed MEDIZIN: 918-925.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. (2014). Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD). *Lancet* 383(9911): 31-39.
- Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, van Cutsem E (2018). RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.5#affiliationsContainer, letzter Zugriff: 29.03.2018.
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. (2014). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 384(9944): 665-673.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Beschluss - Ramucirumab - Magenkrebs. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Beschluss - Ramucirumab - mCRC - neues Anwendungsgebiet. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2693/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss - Ramucirumab NSCLC - (neues Anwendungsgebiet). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Tragende Gründe - Ramucirumab [MagenCA - Aufhebung orphan drug status]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016d). Ramucirumab - mCRC - Tragende Gründe. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3954/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016e). Tragenden Gründe - Ramucirumab NSCLC. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016f). Beschluss - Ramucirumab[Aufhebung des orphan drug status - MagenCA]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2732/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- HAS – Haute Autorité de Santé (2016). Brief summary of the transparency committee opinion. Cytarabine (cytarabine), monoclonal antibody. https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2777552, letzter Zugriff: 06.02.2018.
- Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. (2017). onkopedia leitlinien Kolonkarzinom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@view/pdf/index.pdf?filename=kolonkarzinom.pdf>, letzter Zugriff: 04.04.2018.
- Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K et al. (2017). Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). *Lancet* 390 (10111): 2461-2471.
- Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, Fujii H, Masumoto A, Furuse J et al. (2017). Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma - Japanese subgroup analysis of the REACH trial. *Journal of gastroenterology* 52(4): 494-503.
- Larkins E, Sceupra B, Blumenthal GM, Bloomquist E, Tang S, Biabie M et al. (2015). U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Ramucirumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *The Oncologist*. 20(11): 1320-1325.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <https://webapo-info.lauer-fischer.de/Infosystem140901/>, letzter Zugriff: 01.04.2018.
- Lordick F, Arnold D, Borner M, Bruns CJ, Eisterer W, Faber G et al. (2017). DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ÖGHO – Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, SSMO – Schweizer Gesellschaft für Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@view/html/index.html>, letzter Zugriff: 05.03.2018.
- Mackey JR, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, McCarthy N, Krasnozhan D, Semiglazov V et al. (2015). Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology* 33(2): 141-148.
- Möhler M (2016). AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften. Angemeldetes Leitlinienvorhaben - S3-Leitlinie - Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/032-009OL.html>, letzter Zugriff: 30.09.2018.
- Mok TSK, Loong HH (2014). A REVELation in non-small-cell lung cancer treatment? *Lancet* 384(9944): 640-642.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2016a). Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378>, letzter Zugriff: 29.03.2018.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2016b). Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403/history>, letzter Zugriff: 29.03.2018.

- NICE – National Institute for Health and Care Excellence (2018). Palliative management for people with oesophageal and gastric cancer. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/oesophageal-and-gastric-cancer/palliative-management-for-people-with-oesophageal-and-gastric-cancer#content=view-node%3Anodes-second-line-palliative-chemotherapy>, letzter Zugriff: 09.03.2018.
- Nyberg C (2018). Rainfall meets primary Endpoint, but ramucirumab will not be pursued for a first-line indication in G-GEJ Cancer. 2018. <https://gicasy.m.org/daily-news/rainfall-meets-primary-endpoint-ramucirumab-will-not-be-pursued-first-line-indication-g>, letzter Zugriff: 29.03.2018.
- Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, Drakaki A, Sternberg CN, Nishiyama H et al. (2017). Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE). *Lancet* 390(10109): 2266-2277.
- Prescrire Int. (2016). Ramucirumab (Cyramza) Gastric cancer: very little efficacy. *Prescrire Int* 25(171): 126.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Ramucirumab|Cyramza®|86|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=56821>, letzter Zugriff: 27.06.2018.
- RKI – Robert Koch-Institut (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: im Eigenverlag.
- Rothschild SI (2015). Das fortgeschrittene Bronchialkarzinom - was gibt es Neues in der Diagnostik und Therapie? *Praxis* 104(14): 745-750.
- SMC – Scottish Medicines Consortium (2016a). Advice ramucirumab (Cyramza) mCRC. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1156_16_ramucirumab_Cyramza/ramucirumab_Cyramza, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- SMC – Scottish Medicines Consortium (2016b). ramucirumab (Cyramza) +/- paclitaxel 2nd line advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1176_16_ramucirumab_Cyramza/ramucirumab_Cyramza, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- SMC – Scottish Medicines Consortium (2016c). ramucirumab (Cyramza) Advice - metastatic NSCLC. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1165_16_ramucirumab_Cyramza/ramucirumab_Cyramza, letzter Zugriff: 07.03.2018.
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D (2016). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Gastric cancer. *Annals of oncology* 27(suppl 5): v38-49.
- Statistisches Bundesamt (2017). Todesursachenstatistik 2016. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile, letzter Zugriff: 17.01.2018.
- Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R et al. (2015). Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE). *Lancet Oncology* 16(5): 499-508.
- Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, Cohn A, Obermannova R, Bodoky G et al. (2017). Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Annals of Oncology*. 29(3): 602-609.
- TCGA – The Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513(7517): 202-209.

- van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arndold D. (2016). eUpdate - Metastatic Colorectal Cancer Treatment Recommendations. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Metastatic-Colorectal-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations>, letzter Zugriff: 04.04.2018.
- Wilke H, Muro K, van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. RAINBOW Study Group (2014). Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 15(11): 1224-1235.
- Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD, (2010). Zu guter Letzt ist alles selten. *Deutsches Ärzteblatt* 107(42): 2023-2034.
- Wolf J (2017). BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Dialog - Vortrag vom 20.11.2017: Neue Studiendesigns in der Onkologie. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Termine-und-Veranstaltungen/dialogveranstaltungen/dialog_2017/171120/2_wolf.pdf?__blob=publicationFile&v=6, letzter Zugriff: 07.02.2018.
- Wörmann B, Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W et al. (2017). DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, OeGHO – Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, SSMO – Schweizer Gesellschaft für Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>, letzter Zugriff: 22.01.2018.
- ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten (2018a). Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, letzter Zugriff: 08.03.2018.
- ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten (2018b). ZfKD-Datenbankabfrage - C18 bis C21 Darmkrebs Prävalenz 2014 nach Altersgruppen. https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, letzter Zugriff: 14.03.2018.
- Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D et al. REACH Trial Investigators (2015). Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jul;16(7):859-70.
- Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P, Kudo M, Kawazoe S, Pezet D et al. (2016). Ramucirumab as Second-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Analysis of REACH Trial Results by Child-Pugh Score. *JAMA Oncol* 3(2): 235-243.

4.28 Safinamid

Handelsname: Xadago®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom	Zambon
ATC-Code: N04BD03	Markteinführung: Mai 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 75 mg ▼

Bewertung

Safinamid ist ein hoch-selektiver und reversibler Hemmstoff der Monoaminoxidase B (MAO-B) und seit der Markteinführung im Mai 2015 der dritte Vertreter dieser Wirkstoffklasse. Das Enzym MAO-B baut biogene Amine ab, eine Enzymhemmung erhöht deshalb die extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum (Fachinformation Xadago®, 2017).

Safinamid wurde im Februar 2015 von der europäischen Kommission als Zusatztherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen zugelassen, die bereits eine stabile Dosis L-Dopa als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln erhalten (EMA, 2015).

Das Präparat steht in Form von Filmtabletten mit einer Dosierung von 50 mg beziehungsweise 100 mg zur Verfügung. Zu Therapiebeginn liegt die Dosis bei 50 mg täglich und kann bei Bedarf auf bis zu 100 mg pro Tag erhöht werden (Fachinformation Xadago®, 2017).

Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei herstellergesponsorten doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien. Dabei kam Safinamid als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von L-Dopa mit oder ohne andere Parkinson-Arzneimittel zum Einsatz (EMA, 2015).

An der ersten Studie nahmen ursprünglich 669 Patienten teil, die seit mindestens drei Jahren an einem idiopathischen Morbus Parkinson litten und bei denen die Phasen mit deutlichen Einschränkungen der Beweglichkeit (*Off*-Phasen) mehr als 1,5 Stunden pro Tag dauerten. Die Teilnehmer wurden randomisiert drei Gruppen zugeteilt: Die erste erhielt täglich 50 mg Safinamid, die zweite täglich 100 mg Safinamid, die dritte Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zunahme der Zeiten mit guter Beweglichkeit (*On*-Phasen ohne oder mit nur geringfügigen Dyskinesien), die die Patienten täglich über einen Zeitraum von 18 Stunden in einem Tagebuch aufzeichneten. Der Endpunkt wurde nach 24 Wochen erhoben und mit den Werten zu Beginn der Studie verglichen. In der Gruppe mit der 50 mg-

Dosierung nahm die *On*-Zeit im Vergleich zu Placebo um 0,51 Stunden zu, mit der 100 mg-Dosierung um 0,55 Stunden. Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (Borghain et al., 2014a).

In der Erweiterungsphase dieser Studie wurde die Randomisierung in die ursprünglichen Gruppen beibehalten, allerdings nahmen nur 544 Patienten weiter an der Studie teil. Als primärer Endpunkt wurden die Veränderungen in einer Bewertungsskala für Dyskinesien (*Dyskinesia Rating Scale*, DRS) während der *On*-Phasen ausgewertet. Dazu wurden die Werte nach insgesamt 18 Monaten mit denen zu Beginn der ersten Studie verglichen. Am Ende der Studie fand sich für den primären Endpunkt in keiner der Dosierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Als einer der sekundären Endpunkte wurde zusätzlich die Dauer der *On*-Zeit ausgewertet, die mit 50 mg Safinamid um 0,67 Stunden und mit 100 mg um 0,83 Stunden länger war als mit Placebo. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant (Borghain et al., 2014b; EMA, 2015).

In die SETTLE-Studie wurden 549 Teilnehmer eingeschlossen, die seit mehr als drei Jahren an idiopathischem Morbus Parkinson erkrankt waren und bei denen die *Off*-Phasen mehr als 1,5 Stunden am Tag dauerten. Die Patienten wurden auf zwei Behandlungsarme randomisiert: Die erste Gruppe erhielt täglich eine Dosis von 50 mg Safinamid, die bei guter Verträglichkeit nach zwei Wochen auf 100 mg pro Tag erhöht wurde, die zweite Gruppe nahm Placebo ein. Die Patienten protokollierten täglich über 18 Stunden die *on*-Phasen ohne beziehungsweise mit nur geringfügigen Dyskinesien in einem Tagebuch. Nach 24 Wochen lag der Unterschied zwischen Safinamid und Placebo im Mittel bei 0,93 Stunden und war statistisch signifikant (Schapira et al., 2017).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben.

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Schlaflosigkeit, Dyskinesien, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Verschlechterung eines bestehenden Morbus Parkinson, Katarakt, orthostatische Hypotonie, Übelkeit und Stürze (EMA, 2015).

Für die frühe Nutzenbewertung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich zu L-Dopa und einem Decarboxylase-Hemmer verschiedene Wirkstoffgruppen festgelegt: einen Non-Ergot-Dopaminagonisten, einen Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer oder einen MAO-B-Hemmer. In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) als zweckmäßige Vergleichstherapie den COMT-Hemmer Entacapon gewählt. Da keine Studien mit direkten Vergleichen vorliegen, sollte der Beleg eines Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich erfolgen. In

der Bewertung der Daten und unter Berücksichtigung der Unsicherheit von indirekten Vergleichen ließ sich für keinen der Nutzen-Endpunkte ein Zusatznutzen für Safinamid gegenüber Entacapon feststellen. Nach der IQWiG-Bewertung legte der pU zwar für einige Nebenwirkungen Daten vor, die für den Endpunkt Diarrhö auch zugunsten von Safinamid ausfielen. Allerdings fehlten für einen relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen Informationen, so dass das Gutachten keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen konnte (IQWiG, 2015a, 2015b).

Auf der Grundlage dieser Bewertung kam der G-BA im November 2015 zu dem Schluss, dass für Safinamid im zugelassenen Indikationsgebiet ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2015).

Im November 2016 hat der G-BA beschlossen, Safinamid einer Festbetragsgruppe (Monoaminoxidase-B-Hemmer, Gruppe 1, Stufe 3) zuzuordnen, der Beschluss ist im Januar 2017 in Kraft getreten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 dritter selektiver MAO-B-Inhibitor  	 Zusatznutzen nicht belegt  	 teils günstiger als zVT (Festbetrag Stufe 3)  

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Safinamid als Zusatztherapie zur Basistherapie:	1x tgl. 50 – 100 mg	365	1.045,21 €
Levodopa	4x tgl. 100 – 200 mg	365	
+ Benserazid	4x tgl. 25 – 50mg	365	383,83 – 549,51 €
+/- Retardform	1 – 2x tgl. 100/25 mg	365	158,45 – 316,89 €
oder			
Levodopa	3 – 4x tgl. 100 – 200 mg	365	231,87 – 309,16 €
+ Carbidopa	3 – 4x tgl. 25 mg	365	
+/- Retardform	1 – 2x tgl. 100/25 – 200/50 mg	365	110,18 – 374,53 €
Gesamtkosten min – max			1.277,08 – 1.728,90 €
zVT			
Basistherapie (s.o.)			231,87 – 866,40 €
plus			
Non-Ergot-Dopaminagonisten			
+ Ropinirol	3x tgl. 1 mg – 6x tgl. 4 mg	365	591,43 – 4.952,75 €
+ Ropinirol Retardform	1x tgl. 4 – 24 mg	365	620,46 – 3.507,13 €
+ Pramipexol	3x tgl. 0,5 – 1,5 mg	365	383,36 – 1.024,37 €
+ Pramipexol Retardform	1x tgl. 1,5 – 4,5 mg	365	542,39 – 1.505,55 €
+ Piribedil	3x tgl. 50 mg (TMD 250 mg)	365	3.205,39 – 5.342,32 €
+ Rotigotin (TTS)	1x tgl. 4 – 16 mg	365	3.245,28 – 8.217,98 €
Monoamin-Oxidase-B-Hemmer			
+ Selegilin	1 – 2x tgl. 5 mg	365	153,99 – 277,77 €
+ Rasagilin	1x tgl. 1 mg	365	910,31 €
Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer			
+ Entacapon	3 – 4x tgl. 200 mg	365	717,44 – 956,59 €
+ Entacapon/ L-Dopa/Carbidopa (inkl. Basistherapie)	3 – 4x tgl. 200/200/50 mg	365	932,44 – 1.243,25 €

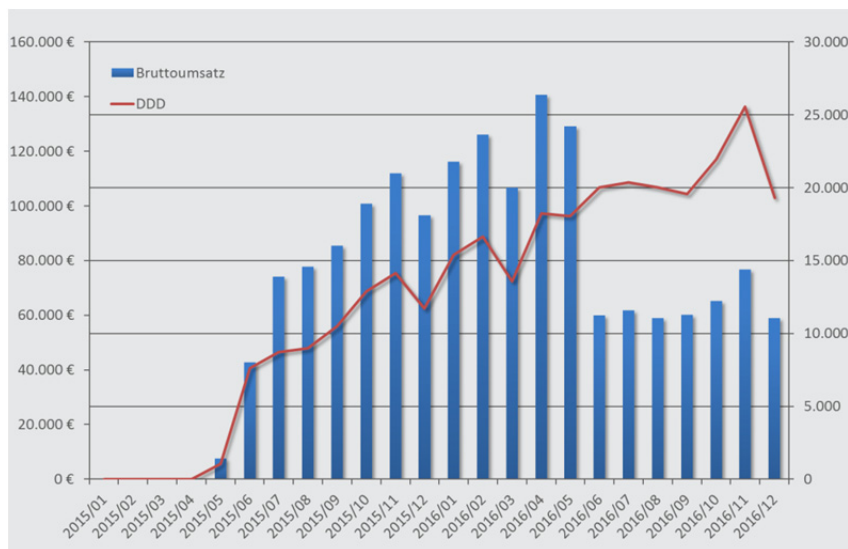
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Mai 2015 steigen die verordneten Tagesdosen im Wesentlichen kontinuierlich an und erreichen im betrachteten Zeitraum im November 2016 mit einem Wert von 25.000 DDD ein Maximum, das im Folgemonat leicht abfällt. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im November 2015 geht mit einem leichten Verordnungsrückgang im Dezember 2015 einher, der kurz darauf aber überkompensiert wird. Der Bruttoumsatz entwickelt sich bis zum Mai 2016 weitestgehend parallel zu den verordneten DDD. Ende Mai 2016 vereinbar-

ten der pU und der GKV-Spitzenverband einen Erstattungsbetrag, der – gemessen am Verhältnis von DDD und Bruttoumsatz – um fast zwei Drittel niedriger als der ursprüngliche Preis ist. Da die Festbetragsregelung von Safinamid erst im Januar 2017 in Kraft getreten ist, spiegelt sie sich im betrachteten Zeitraum noch nicht in den Umsatzzahlen wider.

Abbildung 4.73: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Safinamid nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Safinamid ist ein hoch-selektiver und reversibler Hemmstoff der Monoaminoxidase B (MAO-B) und seit der Markteinführung im Mai 2015 der dritte Vertreter dieser Wirkstoffklasse. Das Enzym baut biogene Amine ab, eine Enzymhemmung erhöht deshalb die extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum. Daneben werden Safinamid auch nicht-dopaminerge Wirkungen zugeschrieben, etwa eine zustandsabhängige Hemmung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen und eine Modulation der stimulierten Freisetzung von Glutamat. Allerdings ist es unklar, ob und in welchem Umfang diese Mechanismen zur pharmakologischen Wirkung von Safinamid beitragen (Fachinformation Xadago®, 2017).

Zulassung und Präparat

Safinamid wurde im Februar 2015 von der europäischen Kommission als Zusatztherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen zugelassen, die bereits eine stabile Dosis L-Dopa als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln erhalten.

Das Präparat steht in Form von Filmtabletten mit einer Dosierung von 50 mg beziehungsweise 100 mg zur Verfügung. Die Dosis liegt zu Therapiebeginn bei 50 mg täglich und kann bei Bedarf auf bis zu 100 mg pro Tag erhöht werden. Die Einnahme ist mit oder ohne Nahrung möglich. Als neuer Wirkstoff unterliegt Safinamid zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (Fachinformation Xadago®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Das Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der dopaminerge Neurone in der Substantia nigra compacta zugrunde gehen. In der Folge entsteht ein Dopamin-Mangel, der zu den bekannten motorischen Symptomen führt. Als Kardinalsymptome gelten Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität, die im Anfangsstadium der Erkrankung in der Regel gut auf eine Pharmakotherapie, meist mit L-Dopa oder Dopaminagonisten, ansprechen.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich oft Wirkungsschwankungen und in der Folge motorische Komplikationen mit Phasen von guter Beweglichkeit (*On*-Phasen), deutlich eingeschränkten Bewegungsmöglichkeiten (*Off*-Phasen) und Dyskinesien mit überschießenden Bewegungen. Die Probleme bei der Beweglichkeit fördern Stürze und in der Folge Frakturen. Außer der Motorik können weitere Bereiche betroffen sein, etwa die Sensorik, sowie vegetative Probleme auftreten, etwa Harninkontinenz oder Obstipation. Außerdem können sich psychische und kognitive Symptome entwickeln, etwa eine Demenz oder Psychose. In vielen Fällen sind Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium pflegebedürftig.

Das Parkinson-Syndrom kann verschiedene Ursachen haben, zu denen Erkrankungen des Nervensystems, Entzündungen, Tumore oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln gehören. Am häufigsten ist jedoch das idiopathische Parkinson-Syndrom. In Deutschland leben schätzungsweise rund 220.000 Menschen mit dem Parkinson-Syndrom. Männer sind etwa 1,5-mal so häufig betroffen wie Frauen (DGN, 2016; Kalia & Lang, 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Der pU reichte bei der EMA ursprünglich für zwei Indikationen Unterlagen für die Bewertung ein: als Zusatztherapie bei Patienten mit Morbus Parkinson im frühen Stadium ohne Fluktuationen sowie als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit oder ohne andere Parkinson-Arzneimittel bei Patienten mit Morbus Parkinson im Spätstadium mit Fluktuationen. Da das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) in der Bewertung jedoch zu dem Schluss kam, dass die Studien für das frühe Krankheitsstadium keinen relevanten Nutzen belegen können, verzichtete der pU für diese Indikation auf den Zulassungsantrag.

Die Zulassung für Morbus Parkinson im Spätstadium mit Fluktuationen beruht im Wesentlichen auf zwei pivotalen herstellergesponsorten, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien. Dabei kam Safinamid als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis von L-Dopa mit oder ohne andere Parkinson-Arzneimittel zum Einsatz (EMA, 2015).

An der ersten Studie nahmen ursprünglich 669 Patienten teil, die seit mindestens drei Jahren an einem idiopathischen Morbus Parkinson litten und bei denen die Phasen mit deutlicher Einschränkungen der Beweglichkeit (*Off*-Phasen) mehr als 1,5 Stunden pro Tag dauerten. Die Teilnehmer wurden randomisiert drei Gruppen zugeteilt: Die erste erhielt täglich 50 mg Safinamid, die zweite täglich 100 mg Safinamid, die dritte Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zunahme der Zeiten mit guter Beweglichkeit (*On*-Phasen ohne oder mit nur geringfügigen Dyskinesien), die die Patienten täglich über einen Zeitraum von 18 Stunden in einem Tagebuch aufzeichneten. Der Endpunkt wurde nach 24 Wochen erhoben und mit den Werten zu Beginn der Studie verglichen. In der Gruppe mit der 50 mg-Dosierung nahm die *On*-Zeit im Vergleich zu Placebo um 0,51 Stunden zu, mit der 100 mg-Dosierung um 0,55 Stunden. Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (Borghain et al., 2014a).

In der Erweiterungsphase dieser Studie wurde die Randomisierung in die ursprünglichen Gruppen beibehalten, allerdings nahmen nur 544 Patienten weiter an der Studie teil. Als primärer Endpunkt wurden die Veränderungen in einer Bewertungsskala für Dyskinesien (*Dyskinesia Rating Scale*, DRS) während der *On*-Phasen ausgewertet. Dazu wurden die Werte nach insgesamt 18 Monaten mit denen zu Beginn der ersten Studie verglichen. Am Ende der Studie fand sich für den primären Endpunkt jedoch in keiner der Dosierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo. Als einer der sekundären Endpunkte wurde zusätzlich die Dauer der *On*-Zeit ausgewertet, die mit 50 mg Safinamid um 0,67 Stunden länger war als mit Placebo, mit 100 mg um 0,83 Stunden. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant (Borghain et al., 2014b; EMA, 2015).

In die SETTLE-Studie wurden 549 Teilnehmer eingeschlossen, die seit mehr als drei Jahren an idiopathischem Morbus Parkinson erkrankt waren und bei denen die *Off*-Phasen mehr als 1,5 Stunden am Tag dauerten. Die Patienten wurden auf zwei Behandlungsarme randomisiert: Die erste Gruppe erhielt täglich eine Dosis von 50 mg Safinamid, die bei guter Verträglichkeit nach zwei Wochen auf 100 mg pro Tag erhöht wurde. Die zweite Gruppe nahm Placebo ein. Die Patienten protokollierten täglich über 18 Stunden die *On*-Phasen ohne beziehungsweise mit nur geringfügigen Dyskinesien in einem Tagebuch. Nach 24 Wochen lag der Unterschied zwischen Safinamid und Placebo im Mittel bei 0,93 Stunden und war statistisch signifikant (Schapira et al., 2017).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erhoben.

Der europäische Beurteilungsbericht merkt an, dass die Größenordnung des Therapieeffekts in den beiden Studien deutlich variierte und dass die Verwendung einer aktiven Kontrolle statt Placebo die Einschätzung der klinischen Relevanz deutlich erleichtert hätte (EMA, 2015).

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignissen in den Zulassungsstudien gehörten Schlaflosigkeit, Dyskinesien, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Verschlechterung eines bestehenden Morbus Parkinson, Katarakt, orthostatische Hypotonie, Übelkeit und Stürze (EMA, 2015).

Leitlinienempfehlungen

Die deutsche Leitlinie enthält eine starke Empfehlung für den MAO-B-Hemmer Rasagilin in Kombination mit L-Dopa bei motorischen Fluktuationen zur Verkürzung der *Off*-Zeiten. Safinamid findet in der 2016 veröffentlichten Leitlinie keine Erwähnung (DGN, 2016).

Die britische NICE-Guideline zur Behandlung des Parkinson-Syndroms empfiehlt bei Dyskinesien oder Wirkungsfluktuationen gleichwertig Nicht-Ergot-Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmer oder COMT-Inhibitoren und weist darauf hin, dass in die konkrete Entscheidung die klinischen Eigenschaften des Patienten, Nutzen und Risiken der jeweiligen Arzneimittel sowie die Wünsche und Präferenzen des Patienten einfließen sollten (NICE, 2017a). In diesem Rahmen steht auch Safinamid zur Auswahl, allerdings weist die Leitlinie auf den deutlich höheren Preis im Vergleich zu anderen MAO-B-Hemmern hin (NICE, 2017b).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für die frühe Nutzenbewertung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie zusätzlich zu L-Dopa und einem Decarboxylase-Hemmer verschiedene Wirkstoffgruppen festgelegt: einen Non-Ergot-Dopaminagonisten, einen COMT-Hemmer oder einen MAO-B-Hemmer (G-BA, 2015).

In seinem Dossier hat der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie den COMT-Hemmer Entacapon gewählt. Da keine Studien mit direkten Vergleichen vorliegen, sollte der Beleg eines Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich erfolgen. Das IQWiG konstatierte auf der Basis der vorgelegten Unterlagen, dass der Studienpool nicht vollständig sei. Im Laufe des Stellungnahmeverfahrens stellte sich jedoch heraus, dass ein fehlerhafter Eintrag des pU in einem Studienregister zu dieser Schlussfolgerung geführt hatte. Die Korrektur führte jedoch nicht zur Erweiterung der Datenbasis, da die zuvor fehlende Studie nicht die Einschlusskriterien für das IQWiG-Gutachten erfüllte.

In der Bewertung der Daten und unter Berücksichtigung der Unsicherheit von indirekten Vergleichen ließ sich für keinen der Nutzen-Endpunkte ein Zusatznutzen für Safinamid gegenüber Entacapon feststellen. Nach der IQWiG-Bewertung legte der pU zwar für einige Nebenwirkungen Daten vor, die für den Endpunkt Diarrhoen auch zugunsten von Safinamid ausfielen. Allerdings fehlen für einen relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen Informationen, so dass das Gutachten keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen konnte (IQWiG, 2015a, 2015b).

Auf der Grundlage dieser Bewertung kam der G-BA im November 2015 zu dem Schluss, dass für Safinamid im zugelassenen Indikationsgebiet ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist (G-BA, 2015).

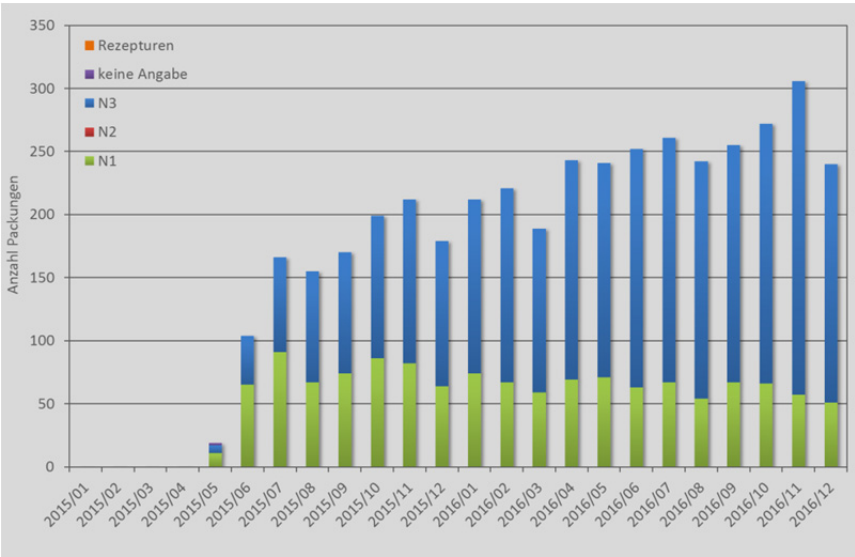
Im November 2016 hat der G-BA beschlossen, Safinamid einer Festbetragsgruppe zuzuordnen (Monoaminoxidase-B-Hemmer, Gruppe 1, Stufe 3). Der Beschluss ist im Januar 2017 in Kraft getreten (G-BA, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

Im betrachteten Zeitraum wurden ausschließlich N1- und N3-Packungen verordnet, da keine N2-Packungen verfügbar sind. Seit der Markteinführung im Mai 2015 steigt die Anzahl an und erreicht im November 2016 mit rund 300 verordneten Packungen ein Maximum. Ab August 2015 überwiegen die N3-Packungen erstmals die N1-Größe. Diese Entwicklung hält bis zum Ende des betrachteten Zeitraums im Dezember 2016 an. Das deutet darauf hin, dass zunehmend mehr Patienten Safinamid als Dauertherapie erhalten. Der G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewer-

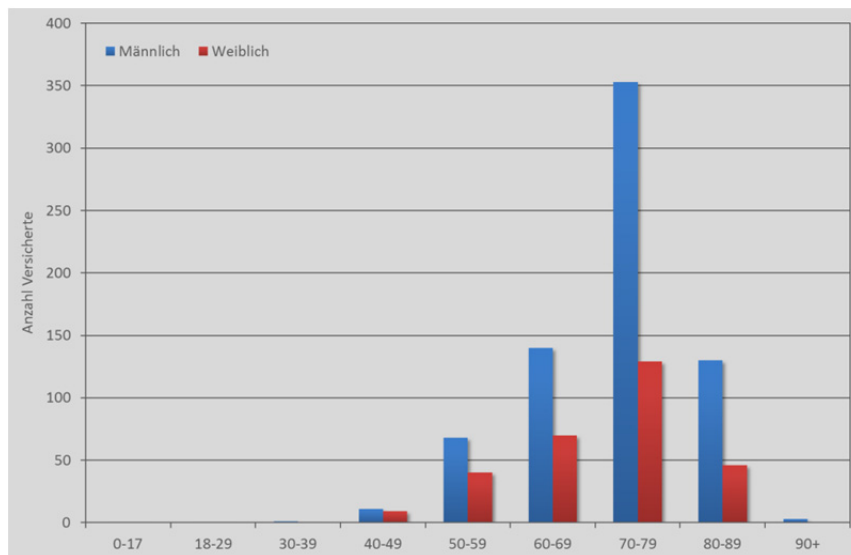
tung im November 2015 führt nicht zu einem wesentlichen Rückgang der verordneten Packungen.

Abbildung 4.74: Anzahl verordneter Packungen Safinamid je Monat nach Packungsgröße (2015-2016)



Entsprechend der Altersverteilung des Parkinson-Syndroms ist der überwiegende Anteil der Versicherten mit mindestens einer Safinamid-Verordnung 70 Jahre oder älter. Nur wenige Versicherte mit Safinamid-Verordnung sind unter 50 Jahre alt. Dies lässt sich durch den meist späteren Beginn der Erkrankung und den Einsatz von Safinamid bei fortgeschrittenem Krankheitsbild erklären. Männer sind überrepräsentiert, was der Geschlechtsverteilung bei der Prävalenz der Erkrankung entspricht.

Abbildung 4.75: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Safinamid nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). arznei-telegramm Datenbank: Bewertung Safinamid. Stand der Information: Juli 2017. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php3?&knr=&art=mono&nummer=Safinamid&ord=uaw>, letzter Zugriff: 26.01.2018.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P et al. (2014a). Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders*. 29(2): 229-237.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Study 018 Investigators et al. (2014b). Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 29(10): 1273-1280.

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Stand Januar 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html>, letzter Zugriff: 26.01.2018.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Xadago. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002396/human_med_001847.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 26.01.2018.

Fachinformation Xadago® (2017). Fachinformation Xadago® 50/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021504>, letzter Zugriff: 24.09.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.

- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Safinamid. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/171/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X: Festbetragsgruppenbildung und Aktualisierung von Vergleichsgrößen – Monoaminoxidase-B-Hemmer, Gruppe 1, in Stufe 3. Beschluss vom 24.11.2016. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2756/>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-18] Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2015/a15-18-safinamid-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-dossierbewertung.6733.html>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). [A15-41] Safinamid (Addendum zum Auftrag A15-18). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2015/a15-41-safinamid-addendum-zum-auftrag-a15-18.7041.html>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Kalia L V, Lang AE (2015). Parkinson's disease. The Lancet. 386(9996): 896–912.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017). Parkinson's disease with motor fluctuations: safinamide. <https://www.nice.org.uk/advice/es6/chapter/Key-points>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2017). Guideline NG71: Parkinson's disease in adults (July 2017). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Prescrire Int. (2017). Safinamide (xadago®) and Parkinson's disease with motor fluctuations Just another MAO-B inhibitor with no proven advantages. Prescrire Int 26(184): 173-176.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Safinamid | Xadago®. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58327>, letzter Zugriff: 26.01.2018.
- Schapira AH V., Fox SH, Hauser RA et al. (2017). Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. JAMA Neurology. 74(2): 216.
- Prescrire Int (2017). Safinamide (xadago ®) and Parkinson's disease with motor fluctuations Just another MAO-B inhibitor with no proven advantages. Prescrire Int. 26(184): 173–176.

4.29 Sebelipase alfa

Handelsname: Kanuma®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation:	Alexion Pharma
Mangel an lysosomaler saurer Lipase	
ATC-Code: A16AB14	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Konzentrat zur	
Herstellung einer Infusionslösung	DDD: 5 mg; 2 mg Kinder O, ▼, 

Bewertung

Sebelipase alfa ist eine rekombinante Form der humanen lysosomalen sauren Lipase (*Lysosomal Acid Lipase*, LAL), die im August 2015 von der Europäischen Kommission in einem beschleunigten Verfahren als langfristige Enzymersatztherapie für Patienten mit einem LAL-Mangel aller Altersgruppen zugelassen wurde. Sebelipase alfa katalysiert die lysosomale Hydrolyse von Cholesterolestern und Triglyzeriden, die bei Enzymmangel unzureichend funktioniert und zu Folgekomplikationen wie Leberschäden und erhöhtem kardiovaskulären Risiko führt. Bei Enzymmangel im Säuglingsalter dominieren neben der Leberschädigung Gedeihstörungen und Malabsorption, die Mortalität ist unbehandelt sehr hoch (EMA, 2015).

Der als *Orphan*-Arzneimittel ausgewiesene Wirkstoff ist mit dem Logo der Blauen Hand gekennzeichnet. Das behördlich angeordnete Schulungsmaterial für Angehörige der Heilberufe beschreibt die Risiken der Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff und mögliche Hypersensitivitätsreaktionen sowie die jeweiligen Vorichtsmaßnahmen. Patienten mit LAL-Mangel sollen in ein spezielles Register aufgenommen werden (EMA, 2015).

Sebelipase alfa liegt als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Bei Säuglingen unter sechs Monaten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegt die empfohlene Dosis bei 1 mg/kg KG einmal wöchentlich. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 3 mg/kg KG pro Woche erhöht werden. Bei Kindern und Erwachsenen werden 1 mg/kg alle zwei Wochen empfohlen (Fachinformation Kanuma®, 2015).

Die Zulassung von Sebelipase alfa beruht auf zwei zulassungsbegründenden Studien. In eine unkontrollierte Studie wurden neun Säuglinge mit einem medianen Alter von drei Monaten eingeschlossen. Nach zwölf Monaten waren noch 67 % der Teilnehmer am Leben. In einer historischen Kontrolle mit 21 Patienten war das bei keinem Teilnehmer der Fall (EMA, 2015; Jones et al., 2017).

In die randomisierte ARISE-Studie wurden 66 Patienten mit erhöhten Werten der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Zeichen einer Leberschädigung im Alter von mindestens vier Jahren, im Median 13 Jahren eingeschlossen, bei denen sich die Erkrankung im Median mit vier Jahren manifestiert hatte. Patienten nach einer Lebertransplantation oder mit schweren Leberfunktionsstörungen waren ausgeschlossen. Den primären Endpunkt, eine Normalisierung der ALT-Werte, erreichten 31 % der Teilnehmer mit Verum, aber nur 7 % mit Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit verschiedenen Fragebögen erfasst, es fand sich aber kein deutlicher Behandlungseffekt (Burton et al., 2015; EMA, 2015).

Die Sicherheitsbewertung zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte auf den Daten von insgesamt 106 Patienten. In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse bei etwa 3 % der Patienten schwere allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie auf. Insbesondere bei Kindern wurden auch Antikörper gegen den Arzneistoff beobachtet. Ob und inwieweit die Antikörperbildung zu einer verringerten Wirksamkeit des Arzneistoffs führt, ist bisher nicht ausreichend geklärt (EMA, 2015).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat das Ausmaß des Zusatznutzens für zwei Patientengruppen getrennt bewertet: für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (unter sechs Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel sowie für Patienten mit LAL-Mangel, die nicht unter diese Definition fallen.

Für beide Subgruppen konnte der G-BA nur einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** feststellen. Zwar schien in der Zulassungsstudie an Patienten im Säuglingsalter im Vergleich zu historischen Kontrollen die Sterblichkeit im ersten Lebensjahr geringer zu sein, doch ließ sich der Effekt wegen der kleinen Fallzahl und ungleichen Ausgangsbedingungen nicht sicher quantifizieren. Für die zweite Subgruppe schätzte der G-BA den primären Endpunkt „Veränderungen der ALT-Werte“ als nicht patientenrelevant ein. In den Morbiditäts-Endpunkten Fatigue sowie bei Lebensqualität und Sicherheit wurde in der ARISE-Studie kein deutlicher Unterschied gegenüber Placebo festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet. Der pU wurde beauftragt, zusätzlich zu dem von der Zulassungsbehörde geforderten Register ein klinisches Register für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten einzurichten (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 erste verfügbare Enzymersatztherapie bei LAL-Mangel	 Zusatznutzen nicht quantifizierbar	 keine Kostenbewertung, da <i>Orphan</i> -Arzneimittel

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

Wie bewerten andere?

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

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Sebelipase alfa	1x wöch. 1 – 3 mg/kg KG	52	378.279,20 – 4.539.350,40 €
	1 mg/kg KG	26	189.139,60 – 756.558,40 €
	alle 2 Wochen		

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

Versorgungsanalysen

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

Wirkstoff und Pharmakologie

Sebelipase alfa ist eine rekombinante humane lysosomale saure Lipase. Das Glykoprotein wird im Eiklar von transgenen Hühnern exprimiert und durch Aufreinigung isoliert. Nach der Bindung an Rezeptoren an der Zelloberfläche wird Sebelipase alfa in die Lysosomen aufgenommen und katalysiert dort die Hydrolyse von Cholesterolestern und Triglyceriden zu Cholesterol, Glycerol und freien Fettsäuren. Durch die Substitution von Sebelipase alfa bei Patienten mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (*Lysosomal Acid Lipase*, LAL) sinken die Spiegel von LDL-Cholesterol, Non-HDL-Cholesterol und Triglyceriden, die Werte für HDL-Cholesterol steigen an (EMA, 2015; Fachinformation Kanuma, 2015).

Zulassung und Präparat

Sebelipase alfa ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten aller Altersgruppen mit LAL-Mangel zugelassen. Als Fertigarzneimittel mit diesem Wirkstoff liegt ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Darin ist Sebelipase alfa in einer Konzentration von 2 mg/ml enthalten. Vor der Anwendung muss das Konzentrat mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Das Volumen richtet sich dabei nach dem Körpergewicht des Patienten. Das Konzentrat muss im Kühlschrank aufbewahrt werden, vor der Herstellung der Infusionslösung sollte es Raumtemperatur angenommen haben.

Bei Säuglingen unter sechs Monaten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegt die empfohlene Dosis bei 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf bis zu 3 mg/kg Körpergewicht pro Woche erhöht werden. Bei Kindern und Erwachsenen werden 1 mg/kg alle zwei Wochen empfohlen. Die Infusion wird in der Regel über etwa zwei Stunden verabreicht. Für die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor (Fachinformation Kanuma, 2015).

Sebelipase alfa wurde im August 2015 von der Europäischen Kommission zentral als *Orphan*-Arzneimittel in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Als neuer Wirkstoff unterliegt Sebelipase alfa zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet. Der pU erhielt die Auflage, einen Leitfaden für Angehörige der Heilberufe zu erstellen. Das Schulungsmaterial enthält einen Hinweis auf das Register, in das alle Patienten mit LAL-Mangel eingeschlossen werden sollen. Zusätzlich werden die Risiken der Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff und mögliche Hypersensitivitätsreaktionen sowie die jeweiligen Vorsichtsmaßnahmen beschrieben (EMA, 2015).

Informationen zum Indikationsgebiet

LAL-Mangel gehört zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten und wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei Mutationen des Gens, das für die LAL codiert, entsteht ein Krankheitsbild, das durch den Mangel des Enzyms geprägt ist. Da die LAL an der Hydrolyse von Cholesterolestern und Triglyceriden beteiligt ist, reichern sich bei einem Enzymmangel Lipide an verschiedenen Stellen des Körpers an, etwa Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und in Makrophagen.

Allerdings ist der Phänotyp variabel und hängt stark davon ab, ob noch eine Restaktivität der LAL vorhanden ist. Ob es einen Zusammenhang zwischen dem Phänotyp und bestimmten genetischen Varianten gibt, ist bisher unzureichend

untersucht. Bei Krankheitsbeginn im Säuglingsalter (auch Wolman-Krankheit genannt) liegt keine oder nur eine sehr geringe Enzymaktivität vor, üblicherweise unter 1 %. Typische Symptome sind eine Vergrößerung der Leber, Gedeihstörungen, Durchfall, Erbrechen, Malabsorption und Leberversagen. Unbehandelt ist die Mortalität bei diesem Krankheitsbild sehr hoch, die Lebenserwartung liegt bei unter vier Monaten. Experten schätzen, dass diese extreme Form des LAL-Mangels bei etwa einer von 500.000 Lebendgeburten auftritt.

Bei weniger stark ausgeprägtem Enzymmangel mit einer Restaktivität von bis zu 12 % manifestiert sich die Erkrankung oft erst im Kindes- oder sogar Erwachsenenalter (früher auch als Cholesterolester-Speicherkrankheit bezeichnet). Die Inzidenz dieser Krankheitsform liegt schätzungsweise bei 1:40.000. Fachleute gehen aber von einer relativ großen Dunkelziffer aus, da ähnliche Symptome auch bei anderen Krankheitsbildern auftreten und möglicherweise nicht alle Patienten die korrekte Diagnose erhalten haben. Die Betroffenen leiden häufig an einer Vergrößerung der Leber, Gasansammlungen im Magen-Darm-Trakt, Fettstoffwechselstörungen, erhöhten Leberwerten und Magen-Darm-Beschwerden. Im Extremfall können Ikterus und Multiorganversagen bis hin zum Tod resultieren.

Bevor eine Enzymersatztherapie verfügbar war, bestanden die Behandlungsoptionen lediglich in supportiven Therapien. Dazu gehören parenterale Ernährung ohne veresterte Fette im Säuglingsalter, bei älteren Patienten Diäten mit geringem Fettanteil und Cholesterolsenker. Ob sich die Verschlechterung der Leberfunktion damit nachhaltig verlangsamen lässt, ist allerdings nicht klar. Letzte Option in solchen Fällen bildet eine Lebertransplantation. Der Stellenwert einer Stammzelltransplantation ist bisher nicht ausreichend untersucht (Pericleous, Kelly, Wang, Livingstone, & Ala, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Sebelipase alfa beruht auf zwei pivotalen Studien. In eine unkontrollierte Studie wurden neun Säuglinge mit einem medianen Alter von drei Monaten eingeschlossen. Sie erhielten zu Beginn eine Dosis von 0,35 mg/kg Körpergewicht, die später auf 1 mg/kg, maximal aber auf 3 mg/kg pro Woche gesteigert wurde. Nach zwölf Monaten waren noch 67 % der Teilnehmer am Leben. In einer historischen Kontrolle mit 21 Patienten war das bei keinem Teilnehmer der Fall. Alle überlebenden sechs Teilnehmer traten in die Erweiterungsphase ein, fünf von ihnen waren auch nach 24 Monaten noch am Leben. Die Studie wird voraussichtlich noch bis April 2018 weitergeführt (EMA, 2015; Jones et al., 2017).

In die randomisierte ARISE-Studie wurden 66 Patienten mit erhöhten Werten der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Zeichen einer Leberschädigung im Alter von

mindestens 4 Jahren, im Median 13 Jahren eingeschlossen, bei denen sich die Erkrankung im Median mit vier Jahren manifestiert hatte. Patienten nach einer Lebertransplantation oder mit schweren Leberfunktionsstörungen waren ausgeschlossen. Über einen Zeitraum von 20 Wochen erhielten sie entweder Sebelipase alfa in einer Dosis von 1 mg/kg alle zwei Wochen oder Placebo. Den primären Endpunkt, eine Normalisierung der ALT-Werte, erreichten 31 % der Teilnehmer mit Verum, aber nur 7 % mit Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit verschiedenen Fragebögen erfasst, es fand sich aber kein deutlicher Behandlungseffekt. In der offenen, derzeit noch laufenden Erweiterungsphase der Studie erhalten alle Teilnehmer Sebelipase alfa. Publiziert sind die Daten derzeit bis zu einer Behandlungsdauer von 36 Wochen. Bei den ursprünglich auf Sebelipase alfa randomisierten Patienten blieben in diesem Zeitraum die ALT-Werte stabil. Nach dem Wechsel der ursprünglich mit Placebo behandelten Patienten auf Sebelipase alfa sanken die ALT-Werte auch in dieser Gruppe und erreichten in etwa das gleiche Niveau wie in der anderen Gruppe. Der Abschluss der Erweiterungsphase wird für Januar 2019 erwartet (Burton et al., 2015; EMA, 2015).

Die Sicherheitsbewertung zum Zeitpunkt der Zulassung beruhte auf den Daten von insgesamt 106 Patienten. In den Zulassungsstudien traten als häufigste unerwünschte Arzneimittelereignisse bei etwa 3 % der Patienten schwere allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie auf. Insbesondere bei Kindern wurden auch Antikörper gegen den Arzneistoff beobachtet. Ob und inwieweit die Antikörperbildung zu einer verringerten Wirksamkeit des Arzneistoffs führt, ist bisher nicht ausreichend geklärt (EMA, 2015).

Der pU wurde beauftragt, ein Register für Patienten mit LAL-Mangel einzurichten, um weitere Informationen zum natürlichen Krankheitsverlauf sowie langfristige Daten zu Nutzen und Risiken von Sebelipase alfa zu gewinnen. Ebenso muss er weitere Daten aus noch laufenden unkontrollierten Studien vorlegen.

Leitlinienempfehlungen

Eine Literaturrecherche konnte weder nationale noch internationale Leitlinien zur Therapie des LAL-Mangels identifizieren.

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den pU nachzuweisen. Der G-BA hat das Ausmaß des Zusatznutzens für zwei Patientengruppen getrennt bewertet: für Patienten mit bereits im Säuglings-

alter (unter sechs Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel sowie für Patienten mit LAL-Mangel, die nicht unter diese Definition fallen.

Für beide Subgruppen konnte der G-BA jedoch nur einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** feststellen. Zwar schien in der Zulassungsstudie an Patienten im Säuglingsalter im Vergleich zu historischen Kontrollen die Sterblichkeit im ersten Lebensjahr geringer zu sein, doch ließ sich der Effekt wegen der kleinen Fallzahl und ungleichen Ausgangsbedingungen nicht sicher quantifizieren. Für die zweite Subgruppe schätzte der G-BA den primären Endpunkt Veränderungen der ALT-Werte als nicht patientenrelevant ein. In den Morbiditäts-Endpunkten Fatigue sowie bei Lebensqualität und Sicherheit wurde in der ARISE-Studie jedoch kein deutlicher Unterschied gegenüber Placebo festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet. Der pU wurde beauftragt, zusätzlich zu dem von der Zulassungsbehörde geforderten Register ein klinisches Register für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten einzurichten (G-BA, 2016).

Weitere Versorgungsanalysen

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

Quellen

Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. (2015). A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. NEJM 373(11): 1010-1020.

EMA – European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report Kanuma. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004004/human_med_001896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 16.02.2018.

Fachinformation Kanuma® (2015). Fachinformation Kanuma®. Stand der Information: Oktober 2015. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020839>, letzter Zugriff: 25.09.2018.

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/196/>, letzter Zugriff: 16.02.2018.

Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG et al. (2017). Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 12(1): 25.

Pericleous M, Kelly C, Wang T et al. (2017). Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2(9): 670–679.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Sebelipase alfa | Kanuma® | 40 | 2015.
<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60599>, letzter Zugriff: 16.02.2018.

4.30 Secukinumab

Handelsname: Cosentyx®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis	Novartis Pharma
ATC-Code: L04AC10	Markteinführung: Juni 2015
Darreichungsform: Injektionslösung	DDD: 10 mg ▼

Bewertung

Secukinumab ist ein gegen das proinflammatorische Interleukin-17A gerichteter, rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler Antikörper. Er gehört zur IgG1/k-Klasse und wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert (Fachinformation Cosentyx®, 2017). Secukinumab wurde im Januar 2015 von der EC für die Indikation mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen, wenn eine systemische Therapie angezeigt ist (CHMP, 2015a). Secukinumab erweitert damit die inzwischen lange Liste von biologisch hergestellten Arzneimitteln für die Indikation Plaque-Psoriasis – neben drei TNF-alpha-Hemmern sind mittlerweile mehrere Interleukin-Antagonisten verfügbar (Ustekinumab, Ixekizumab, Brodalumab und Guselkumab) (Feldmann, 2017). Im Oktober 2015 folgte die Zulassung für zwei weitere Indikationen: zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine Therapie mit *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) angesprochen haben, sowie für Erwachsene mit ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew), wenn eine herkömmliche Therapie unzureichend war (CHMP, 2015b).

Secukinumab gibt es als Fertipen oder -spritze zur Selbstapplikation in einer Dosierung von 150 mg. Bei Plaque-Psoriasis wird in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 300 mg des Wirkstoffs, das heißt jeweils zwei Injektionen, von den Patienten selbst unter die Haut gespritzt. Bei Psoriasis-Arthritis – ohne gleichzeitig vorliegende Plaque-Psoriasis – und ankylosierender Spondylitis wird in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 150 mg des Wirkstoffs subkutan gespritzt. Bei der Psoriasis-Arthritis kann Secukinumab alleine oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (Fachinformation Cosentyx®, 2017).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in den vier vom pU finanzierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen, untersucht (Langley et al., 2014; Gottlieb et al., 2016; Paul et al., 2015; Lacour et al., 2017). In der FIXTURE-Studie wurde zusätzlich zu dem primären

Vergleich mit Placebo bei den sekundären Endpunkten auch ein Vergleich mit Etanercept durchgeführt. Die Bewertung der Hautsymptome erfolgte mittels des *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), der die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt (Nast et al., 2017a). Neben dem primären Endpunkt einer mindestens 75%igen Verbesserung des PASI (PASI 75-Ansprechen) wurde als zweiter primärer Endpunkt „klares oder nahezu klares Hautbild“ erhoben, definiert als Kategorie eins oder zwei auf der fünf Kategorien umfassenden *modified Investigator's Global Assessment* (IGA mod)-Skala.

In diesen Zulassungsstudien erreichten 79 % der Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, nach zwölf Wochen eine mindestens 75%ige Reduktion ihres PASI-Wertes, im Vergleich zu 4 % in den Placebogruppen und 44 % in der Etanercept-Gruppe. Beim zweiten primären Endpunkt zeigten 65 % der Patienten unter Secukinumab ein klares oder nahezu klares Hautbild, im Vergleich zu 2 % unter Placebo und 27 % unter Etanercept (EMA, 2016). Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde auf Basis standardisierter Fragebögen (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) als sekundärer Endpunkt ermittelt. Der Anteil der Patienten ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI 0 oder 1) war nach zwölf Wochen unter Secukinumab signifikant höher als unter Placebo und dies wurde in der Verlängerungsphase der Studien ERASURE und FIXTURE über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten (Korman et al., 2017).

Es liegt jeweils eine direkte Vergleichsstudie (*head-to-head*-Studie) mit einem anderen systemischen Wirkstoff für die systemische Erst- und Zweitlinientherapie bei Plaque-Psoriasis vor: Zum einen die PRIME-Studie mit oralen Fumarsäureestern (Fumaderm®) als Vergleich (Sticherling et al., 2017) und zum anderen die CLEAR-Studie mit Ustekinumab, einem subkutan verabreichten IgG1k-Antikörper gegen Interleukin (IL)-12 und IL-23 (Thaci et al., 2015).

Die randomisierte, einfachblinde PRIME-Studie wurde an 33 Studienzentren in Deutschland über einen Zeitraum von 24 Wochen durchgeführt. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten und die topisch unzureichend therapiert werden konnten. Nach 24 Wochen erreichten 89,5 % unter Secukinumab ein PASI 75-Ansprechen im Vergleich 33,7 % unter Fumarsäureestern ($p < 0,001$). Studienabbrüche erfolgten überwiegend aufgrund von unerwünschten Arzneimittelereignissen und diese waren in der Fumarsäureestergruppe deutlich häufiger (1,9 % vs. 33,7 %). Unter Secukinumab gaben 71 % der Behandelten an, ihre Le-

bensqualität sei aufgrund der Erkrankung nicht mehr eingeschränkt im Vergleich zu 25 % in der Fumarsäureestergruppe.

In der randomisierten, doppelblinden CLEAR-Studie, die weltweit an 134 Studienzentren durchgeführt wurde und an der insgesamt 676 Patienten mit oder ohne systemische Vorbehandlung teilnahmen, war der primäre Endpunkt eine mindestens 90%ige Verbesserung des PASI nach 16 Wochen. Das PASI 90-Ansprechen könnte zukünftig für die neuen Therapien in den Studien der pU das PASI 75-Ansprechen ablösen, da hier noch ein Unterschied dargestellt werden kann. Die Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab wurde beim primären Endpunkt nachgewiesen (79 % vs. 57 %). Auch bei den sekundären Endpunkten Schnelligkeit des Erreichens eines PASI 75-Ansprechens nach vier Wochen (50 % vs. 21 %) sowie langanhaltendes PASI 90-Ansprechen in Woche 52 (75 % vs. 61 %) war Secukinumab Ustekinumab signifikant überlegen (Thaci et al., 2015). Diese Unterschiede können auch nach einem Jahr noch bestätigt werden (Blauvelt et al., 2017).

Auch wenn inzwischen Daten aus der Verlängerung der Phase II/III-Studien vorliegen, die eine Wirksamkeit bis fünf Jahre zeigen, ohne dass neue Verträglichkeitsprobleme aufgetreten sind (Bissonnette et al., 2018), fehlen derzeit für Secukinumab ausreichende Erfahrungen in der Langzeitanwendung und hinsichtlich seltener, aber schwerer unerwünschter Wirkungen. Dies ist angesichts des chronischen Verlaufs der Plaque-Psoriasis von erheblicher Bedeutung. Auch gibt es keine direkten Vergleichsstudien mit den Wirkstoffen Acitretin, Ciclosporin oder Methotrexat, die ebenfalls in der systemischen Erstlinientherapie zum Einsatz kommen. Nach Markteinführung wurden im Rahmen der regelmäßigen Vorlage von aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) Fälle von Candida-Infektionen registriert, die in seltenen Fällen auch schwerwiegend waren (CHMP, 2017).

In der gerade aktualisierten Fassung der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, federführend erarbeitet durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), wird Secukinumab zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (Nast et al., 2017a).

Seit Markteintritt wurde Secukinumab vom G-BA für die Indikation Plaque-Psoriasis zweimal bewertet, jeweils differenziert für zwei Patientenpopulationen. Im ersten Verfahren wurde ein Zusatznutzen nur für bestimmte Patienten anerkannt. Für Patienten, für die auch andere systemische Therapien oder eine Phototherapie infrage kommen (Patientenpopulation A) fehlten zum damaligen Zeit-

punkt vergleichende Studien mit einer zVT und es wurde **zunächst kein Zusatznutzen** festgestellt. Als zVT für Patientenpopulation A wurde eine patientenindividuell optimierte Therapie mit entweder Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie definiert. Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien erfolglos blieben, unverträglich oder kontraindiziert waren (Patientenpopulation B), wurde abhängig von der Art der Vortherapie zum einen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten, die zuvor erfolglos mit Biologika vorbehandelt worden waren (Patientenpopulation B1) und zum anderen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt worden waren (Patientenpopulation B2) anerkannt. Für die Patientenpopulation B war die CLEAR-Studie mit Ustekinumab als zVT relevant, allerdings nur die Studienteilpopulation, bei der mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte (G-BA, 2015).

Nach Abschluss der PRIME-Studie reichte der pU Unterlagen zur erneuten Nutzenbewertung ein. Im zweiten G-BA-Beschluss vom 17. August 2017 wurde für die Patientenpopulation A nun ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester festgestellt (G-BA, 2017).

Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) ist ein **Zusatznutzen** laut G-BA **nicht belegt**. Der pU hatte für diese Anwendungsgebiete lediglich placebokontrollierte Studien vorgelegt (G-BA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres gentechnisch hergestelltes Biopharmazeutikum für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Therapie benötigen	 zwei G-BA Beschlüsse, Hinweis auf beträchtlichen ZN, Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien vorteilhaft,  Langzeitverträglichkeit aber noch unklar	 höhere Kosten als zVT akzeptabel 

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescribe	PZ
B	—	—	Plaque-Psoriasis: Possibly helpful; Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis: Nothing new	Schrittinnovation

Kosten

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Secukinumab			
Plaque-Psoriasis	1x monatl. 300 mg¹	12	21.111,32 €
Psoriasis-Arthritis²	1x monatl. 150 oder 300 mg¹	12	10.555,66 – 21.111,32 €
Ankylosierende Spondylitis	1x monatl. 150 mg¹	12	10.555,66 €
zVT Plaque-Psoriasis			
Fumarsäureester ³	1x tgl. 120 – 720 mg	365	1.139,13 – 6.834,77 €
Ciclosporin ³	1x tgl. 2,5 – 5 mg/kg KG	365	3.448,96 – 6.768,41 €
Methotrexat ³	1x wöch. 7,5 – 15 mg	52	62,78 – 114,90 €
Adalimumab ⁴	1x 14-tägig 40 mg	26	22.804,12 €
Infliximab ⁴	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 € ⁵
Ustekinumab ³	45 mg alle 12 Wochen	4,3	25.107,05 €
zVT Psoriasis-Arthritis/ Ankylosierende Spondylitis			
Etanercept	1x wöch. 50 mg	52	18.371,52 – 22.707,44 € ⁵
	2x wöch. 25 mg	104	
Adalimumab	1x 14-tägig 40 mg	26	22.804,12 €
Infliximab ²	5 mg/kg KG alle 8 Wochen	6,5	11.978,55 – 18.991,26 € ⁵
Golimumab ²	1x monatl. 50 mg	12	21.235,88 €

¹ Im ersten Monat wird Secukinumab 1x wöch. verabreicht

² Für PsA in Kombination mit MTX, sofern angezeigt

³ Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

⁴ Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt

⁵ Preisspanne ergibt sich aus Einbeziehung Biosimilars und Original

Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018.

Versorgungsanalysen

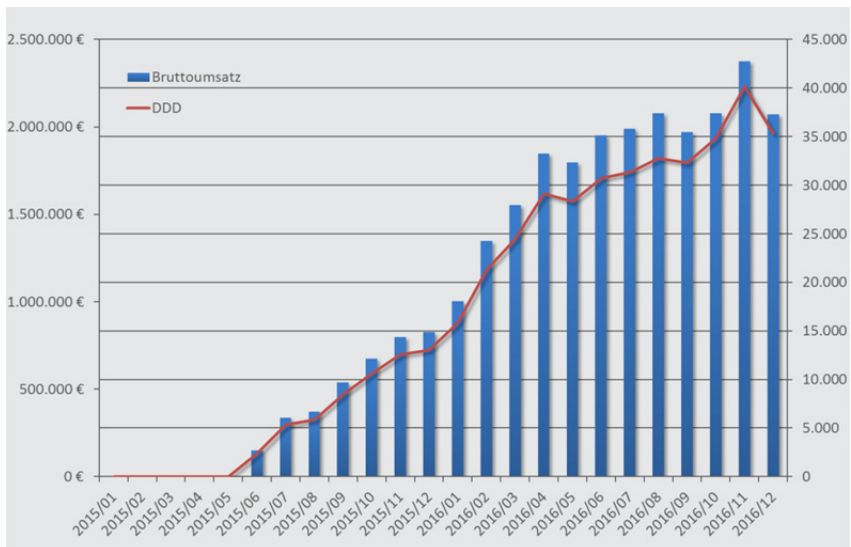
Seit Markteinführung im Juni 2015 stiegen die Bruttoumsätze und die verordneten Tagesdosen von Secukinumab mit kleineren Fluktuationen stetig an (Abb. 4.26). Nach der Veröffentlichung des ersten G-BA-Beschlusses vom 27. November 2015, der einen Zusatznutzen für systemisch vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis feststellte, vervierfachte sich der Umsatz innerhalb von fünf Monaten. In der zweiten Jahreshälfte 2016 pendelten sich die Ver-

ordnungen auf einem Niveau von rund 35.000 bis 37.000 DDD und Kosten von rund 2,1 Mio. € ein, mit der Ausnahme, dass im November 2016 ein deutliches Maximum mit ca. 40.000 DDD und Kosten von rund 2,4 Mio. € erreicht wurde.

Kleinere Spitzen bei den DDD-Verordnungen rühren daher, dass bei Neueinstellung bei der Indikation Plaque-Psoriasis im ersten Monat acht Spritzen benötigt werden, in der Folge dann nur noch zwei Spritzen pro Monat.

Der Anstieg setzt sich auch 2017 weiter fort (nicht abgebildet); bereits in den ersten drei Quartalen 2017 wurde Secukinumab etwa zwanzigmal häufiger verordnet als 2015 (Pieloth & Moos, 2017). Nach Veröffentlichung des zweiten G-BA-Beschlusses, in dem im August 2017 auch für nicht systemisch vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wurde, wird sich der Anstieg der Verordnungen vermutlich fortsetzen.

Abbildung 4.76: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Secukinumab nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Ursache der Plaque-Psoriasis ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion, die durch eine gestörte Interaktion zwischen angeborenen und erworbenen Komponenten des Immunsystems mit den Zellen der Haut entsteht. Als Angriffspunkt für neue Wirkstoffe dient die Signaltransduktionsachse von Interleukin-23 und den sogenannten Th17-Zellen, die nach dem von ihnen produzierten Interleukin-17 benannt sind. Diese durch Interleukin-23 aktivierten T-Zellen (Th17-Zellen) wandern in das Gewebe der Haut ein, wo sie unter anderem über das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17 eine Hyperproliferation der Keratinozyten und die Ausbildung von Plaque-Psoriasis bewirken. Interleukin-17 ist normalerweise für die extrazelluläre Immunabwehr von Bakterien und Pilzen verantwortlich. Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ist es in den betroffenen Hautarealen hochreguliert, ebenso im synovialen Gewebe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis und im subchondralen Knochenmark der Facettengelenke von Patienten mit ankylosierender Spondylitis (Boehncke und Schön, 2015; Lønnberg et al., 2014).

Secukinumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG1K-Antikörper, der durch Expression in einer rekombinanten Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters gewonnen wird. Er bindet selektiv an das proinflammatorische Interleukin-17 und verhindert dessen Bindung an seinen spezifischen IL-17-Rezeptor, der beispielsweise auf Keratinozyten exprimiert wird. Als Folge wird die dem Rezeptor nachgeschaltete Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren reduziert, und es kommt zu einer Verminderung der bei Plaque-Psoriasis-Herden vorliegenden Erytheme, Entzündungen, Verhärtungen und Schuppungen. Innerhalb von ein bis zwei Behandlungswochen wird in den erkrankten Hautregionen durch Secukinumab eine signifikante Reduktion infiltrierender, epidermaler, neutrophilen und neutrophilen-assoziiierter Marker erreicht (Fachinformation Cosentyx®, 2017).

Zulassung und Präparat

Secukinumab wurde im Januar 2015 von der europäischen Kommission (*European Commission*, EC) für die Indikation „mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis, wenn eine systemische Therapie angezeigt ist“ zugelassen und zum 1. Juni 2015 in den Verkehr gebracht. Im Oktober 2015 folgte die Zulassung für die Indikationen aktive Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine Therapie mit klassischen *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) angesprochen haben, sowie für ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew), wenn eine herkömmliche Therapie unzureichend war (EMA, 2014 und 2015). Bei Psoriasis-Arthritis ist auch die Kombinationstherapie mit Methotrexat zugelassen.

Secukinumab wird mit einem Fertigen oder einer Fertigspritze von den Patienten selbst subkutan injiziert. Die empfohlene Dosis bei Plaque-Psoriasis von 300 mg pro Behandlung ist auf zwei Spritzen, die jeweils 150 mg enthalten, verteilt, so dass zu einem Zeitpunkt zwei Spritzen appliziert werden müssen. Bei Plaque-Psoriasis erfolgen die Injektionen in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich, danach einmal monatlich. Bei Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis wird in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich, danach einmal monatlich 150 mg des Wirkstoffs unter die Haut gespritzt. Die Dosis wird auf 300 mg verdoppelt, wenn bei Psoriasis-Arthritis gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis vorliegt oder TNF- α -Antagonisten nicht ausreichend wirken. Secukinumab wird bei der Psoriasis-Arthritis allein oder in Kombination mit Methotrexat angewendet.

Der Erfolg der Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden. Zeigt sich nach 16 Wochen keine Besserung, wird in der Regel empfohlen, die Therapie zu beenden.

Informationen zum Indikationsgebiet

Die Plaque-Psoriasis ist mit einer Prävalenz von ca. 2 % bis 3 % in der europäischen Bevölkerung eine häufige Hauterkrankung. Bei über 90 % kommt es zu einem chronischen Verlauf. Es handelt sich um eine entzündliche Erkrankung, die sich durch rötlich erhabene Hautläsionen mit silberig-weißer Schuppung bemerkbar macht. Häufig juckt die erkrankte Haut auch. Betroffen sind oft Kopf, Ellbogen, Knie und Rücken. Auch hinter den Ohren, an Händen, Füßen oder am Bauchnabel bilden sich häufig Plaques. Die Erkrankung verläuft typischerweise in Schüben. Phasen ausgeprägter Symptome wechseln sich mit Phasen ab, in denen die Erkrankung kaum Probleme macht. Heilbar ist die Autoimmunerkrankung mit erblicher Komponente bisher nicht, die zur Verfügung stehenden Behandlungen können lediglich die Symptome lindern (Boehncke & Schön, 2015). Bei bis zu 30 % der Patienten mit Plaque-Psoriasis entwickelt sich im Laufe der Zeit auch eine Psoriasis-Arthritis, dabei betrifft die Entzündung neben der Haut noch andere Teile des Körpers. Häufig betroffen sind die peripheren distalen Gelenke, die Wirbelsäule, Sehnen (z.B. die Achillessehne), Finger oder Zehen als Ganzes (Daktylitis) und die Finger- oder Fußnägeln (Ritchlin et al., 2017).

Bei der überwiegenden Mehrheit der Psoriasis-Patienten (70 bis 80 %) ist die Erkrankung lediglich leicht ausgeprägt und die Symptome können durch eine topische Therapie mit Glukokortikoiden oder Vitamin D-Analoga ausreichend behandelt werden (Boehncke & Schön, 2015). Bei mittelschweren bis schweren Formen wird auch die UVA-Bestrahlung (Phototherapie) oder die Photochemotherapie (PUVA) eingesetzt. Die systemische Therapie bleibt schweren, therapieresistenten Formen der Psoriasis vorbehalten. Neben der klassischen systemischen Therapie

(Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Retinoide) stehen verschiedene Biopharmazeutika zur Verfügung. Neben den schon länger verfügbaren TNF-alpha-Hemmstoffen Etanercept, Infliximab und Adalimumab stehen inzwischen auch Interleukin-Hemmstoffe zur Verfügung. Neben Secukinumab sind dies Ustekinumab (IL-12 und 23-Antagonist), Ixekizumab (IL-17A-Antagonist), Brodalumab (IL-17A-Antagonist) und Guselkumab (IL-23-Antagonist) (UpToDate, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde für die Indikation Plaque-Psoriasis in den vier vom pU finanzierten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien ERASURE, FIXTURE, FEATURE und JUNCTURE an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen, untersucht (Langley et al., 2014; Gottlieb et al., 2016; Paul et al., 2015; Lacour et al., 2017). Zur Bewertung der Hautsymptome wurde der *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) verwendet, der die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt (Nast et al., 2017a). Eine mindestens 75%ige Verbesserung des PASI (PASI 75-Ansprechen) gilt als klinisch anzustrebendes Therapieziel und war überwiegend als primärer Endpunkt definiert. Als zweiter primärer Endpunkt wurde „klares oder nahezu klares Hautbild“ untersucht, definiert als Kategorie eins oder zwei auf der fünf Kategorien umfassenden *modified Investigator's Global Assessment* (IGA mod) Skala. In der FIXTURE-Studie wurde zusätzlich als sekundäre Endpunkte ein Vergleich mit Etanercept durchgeführt. Als Fertigspritze für die Selbstapplikation wurde Secukinumab in der FEATURE-Studie untersucht; in der JUNCTURE-Studie war die Darreichungsform ein Fertipen, ebenfalls zur Selbstverabreichung.

In diesen Zulassungsstudien erreichten 79 % der Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, nach zwölf Wochen eine 75%ige Reduktion ihres PASI-Wertes, im Vergleich zu 4 % in den Placebogruppen und 44 % in der Etanercept-Gruppe. Beim zweiten primären Endpunkt zeigten 65 % der Patienten unter Secukinumab ein klares oder nahezu klares Hautbild, im Vergleich zu 2 % unter Placebo und 27 % unter Etanercept (EMA, 2016). Die überlegene Wirksamkeit von Secukinumab beim Therapieansprechen (PASI 75 und IGA mod) und bei Lebensqualitätsparametern wurde über den Zeitraum von einem Jahr im Vergleich zu Etanercept als sekundärer Endpunkt nachgewiesen (Strober et al., 2017). Etanercept ist allerdings vom G-BA nicht als zVT anerkannt, da sich anhand der vorliegenden Evidenz für Etanercept hinsichtlich der Wirksamkeit eine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika zeigt (G-BA, 2015).

Der Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den zulassungsbe gründenden Studien als sekundärer Endpunkt untersucht. Dabei wurde die krank heitsspezifische Lebensqualität auf Basis standardisierter Fragebögen (*Dermatolo gy Life Quality Index*, DLQI) ermittelt. Anzustreben ist unter der Therapie möglichst ein DLQI von 0 oder 1, der anzeigt, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung (mehr) vorliegt (Nast et al., 2017a). Der Anteil der Pati enten mit DLQI 0 oder 1 war nach zwölf Wochen unter Secukinumab signifikant höher als unter Placebo. Die durchschnittliche Verbesserung im DLQI betrug unter Secukinumab 300 mg rund 10 bis 11,5 Punkte im Vergleich zu rund 1 bis 2 Punkten unter Placebo bei Ausgangswerten zwischen 12,0 und 13,9. Diese Verbesserungen wurden in der Verlängerungsphase der Studien ERASURE und FIXTURE über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten (Korman et al., 2017).

In drei weiteren placebokontrollierten Studien war Secukinumab bei Nagel-Psoriasis (ClinicalTrials.gov, 2017), bei palmoplantarer Plaque-Psoriasis (Gottlieb et al., 2017) sowie bei Kopfhaut-Psoriasis (Bagel et al., 2017) dem Placebo signifikant überlegen.

Darüber hinaus liegt für die Indikation Plaque-Psoriasis jeweils eine direkte Ver gleichsstudie (*Head-to-head-Studie*) mit einer Behandlungsalternative für die systemische Erst- und Zweitlinientherapie vor: Zum einen ein Vergleich mit oralen Fumarsäureestern (Fumaderm®) (PRIME-Studie, Sticherling et al., 2017) und zum anderen ein Vergleich mit Ustekinumab, einem subkutan verabreichten IgG1k-Antikörper gegen Interleukin IL-12 und IL-23 (CLEAR-Studie, Thaci et al., 2015). In der PRIME-Studie wurden ausschließlich Patienten mit mittelschwerer bis schwe rer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten und durch vorhergehende Behandlungen mit topischen Therapien nur unzureichend therapiert worden waren. In der CLEAR-Studie wurden sowohl Pati enten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten, als auch Patienten, die schon eine systemische Therapie erhalten hatten. Für die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde allerdings nur die Studien-Teilpopulation ausgewertet, bei der mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte.

Die randomisierte, einfachblinde PRIME-Studie wurde an 33 Studienzentren in Deutschland über 24 Wochen durchgeführt. Die Dosis der oralen Fumarsäu reestertherapie wurde bis zum Erreichen eines vorab definierten Therapieziels titriert. Primärer Endpunkt war das PASI 75-Ansprechen in Woche 24. Von 202 randomisierten Patienten wurden 200 ausgewertet; zwei Patienten der Fumarsäu reestergruppe erhielten wegen fehlender Compliance keine Studiendosis. Nach 24 Wochen konnte der primäre Endpunkt für 147 Studienteilnehmer direkt ermittelt

werden. Aufgrund der hohen Raten an Therapieabbrüchern und den daraus resultierenden unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden für 53 Studienteilnehmer die fehlenden Daten mittels multipler Imputation ersetzt. Während in der Secukinumab-Gruppe nur 5,7 % der Patientendaten ersetzt werden mussten, waren es in der Fumarsäureester-Gruppe 49,5 %. Studienabbrüche erfolgten überwiegend aufgrund von unerwünschten Arzneimittelereignissen und diese waren in der Fumarsäureestergruppe deutlich häufiger (1,9 % vs. 33,7%). Signifikant mehr Patienten, die Secukinumab erhalten hatten, erreichten in Woche 24 ein PASI 75-Ansprechen im Vergleich zu den Patienten der Fumarsäureestergruppe (89,5 % vs. 33,7 %, $p < 0.001$). Auch bei allen sekundären Endpunkten wie beispielsweise dem PASI 90-Ansprechen (81,0 % vs. 28,4 %, $p < 0.001$) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQX 0 oder 1) (71,4 % vs. 25,3 %, $p < 0.001$) war Secukinumab signifikant überlegen.

In der randomisierten, doppelblinden CLEAR-Studie, die weltweit an 134 Studienzentren durchgeführt wurde und an der insgesamt 676 Patienten mit oder ohne systemische Vorbehandlung teilnahmen, war der primäre Endpunkt eine mindestens 90%ige Verbesserung des PASI nach 16 Wochen. Das PASI 90-Ansprechen könnte zukünftig für die neuen Therapien in den Studien der pU das PASI 75-Ansprechen ablösen, da hier noch ein Unterschied dargestellt werden kann. Die Überlegenheit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab wurde beim primären Endpunkt nachgewiesen (79 % vs. 57 %). Auch bei den sekundären Endpunkten Schnelligkeit des Erreichens des PASI 75-Ansprechens nach vier Wochen (50 % vs. 21 %) sowie langanhaltendes PASI 90-Ansprechen nach 52 Wochen (75 % vs. 61 %) war Secukinumab Ustekinumab signifikant überlegen (Thaci et al, 2015). Diese Unterschiede können auch nach einem Jahr noch bestätigt werden (Blauvelt et al., 2017).

In der SCULPTURE-Studie konnte bei Patienten, die nach zwölf Wochen ein mindestens 75%iges Ansprechen erreicht hatten, nicht bestätigt werden, dass eine Wiederholungsbehandlung nach Bedarf bis Woche 52 einem kontinuierlichen Behandlungsregime nicht unterlegen ist (Mrowietz et al., 2015).

Insgesamt ist die Wirksamkeit von Secukinumab in der Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie bis zu 13 Monaten ausreichend nachgewiesen. Inzwischen liegen zudem Daten aus Verlängerungen der Phase II/III-Studien vor, die eine Wirksamkeit bis fünf Jahre zeigen, ohne dass neue Verträglichkeitsprobleme aufgetreten sind (Bissonnette et al., 2018). Es fehlen derzeit aber noch ausreichende Erfahrungen in der Langzeitanwendung, was angesichts des chronischen Verlaufs der Plaque-Psoriasis von großer Relevanz ist. Direkte Vergleichsstudien mit den

Wirkstoffen Acitretin, Ciclosporin oder Methotrexat, die ebenfalls in der systemischen Erstlinientherapie zum Einsatz kommen, liegen nicht vor.

Für die Indikation Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis liegen jeweils zwei vom pU finanzierte, zulassungsbegründende, placebokontrollierte Studien vor. Primärer Endpunkt bei der Psoriasis-Arthritis war in den FUTURE-Studien der Anteil der Patienten mit einem mindestens 20%igen Ansprechen nach den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR 20) nach 24 Wochen; Auswertungen liegen auch nach 52 Wochen und zwei Jahren vor (Mease et al., 2015; Strand et al., 2017; Kavanaugh et al., 2017; McInnes et al., 2017). Für die Indikation ankylosierende Spondylitis wurde die MEASURE 1-Studie, eine zweijährige Studie mit Extension bis drei Jahre, und die fünfjährige MEASURE 2-Studie durchgeführt (MEASURE 1 und 2: Baeten et al., 2015; Deodhar et al., 2016; Braun et al., 2017). Primärer Endpunkt war eine mindestens 20%ige Verbesserung gemäß dem *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS 20) nach 16 Wochen. In diesen Studien wurde die höhere Ansprechrate mit Secukinumab im Vergleich zum Placebo nachgewiesen, Vergleiche mit anderen Therapeutika fehlen jedoch. Zwar wurde in der FIXTURE-Studie, die darauf ausgerichtet war, Patienten mit Plaque-Psoriasis zu untersuchen, auch das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis dokumentiert und neben einer Placebo- auch eine Etanercept-Gruppe untersucht. Die Studie war aber nicht darauf ausgerichtet, Patienten mit spezifischen Symptomen der Psoriasis-Arthritis zu untersuchen.

Der Beurteilung der klinischen Sicherheit wurde im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EMA, 2014) eine Analyse der gepoolten Daten von knapp 4.000 Psoriasis-Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien bis zu 52 Wochen Secukinumab erhalten hatten, zugrunde gelegt. Secukinumab war in den Zulassungsstudien gut verträglich; allerdings können in derartigen Studien Risiken, die nur sehr selten auftreten oder erst nach längerer Anwendung, nicht ausreichend erfasst werden. Häufiger als unter Placebo waren folgende unerwünschte Arzneimittelereignisse, die überwiegend leicht bis mittelschwer waren und nicht zum Therapieabbruch führten: Infektionen der oberen Atemwege, Candida-Infektionen von Haut und Schleimhaut, Entzündungen des äußeren Gehörgangs, Herpes-Infektionen, Konjunktivitis, Magen-Darm-Beschwerden (in erster Linie Durchfall) und leichte, vorübergehende Neutropenien. Nach zwölf Wochen war bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab eine Infektion aufgetreten im Vergleich zu 18,9 % unter Placebo, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen überwiegend durch leichte bis mittelschwere Atemwegsinfektionen bedingt war (EMA, 2014). Reaktionen an der Injektionsstelle wie Rötung, Schwellung, Juckreiz und Schmerz waren nur geringfügig häufiger als unter Placebo. Die Expositions-adjustierten Raten für maligne oder nicht spezifizierte Tumorerkrankungen ergab eine höhere

Inzidenz für die Placebo-Gruppe als für die Secukinumab-Gruppe (1,49 für Placebo im Vergleich zu 0,96 für Secukinumab). In den Phase-III Studien waren unter Secukinumab drei Fälle von Morbus Crohn aufgetreten, wobei es sich bei zwei Fällen um Exazerbationen von bereits bestehendem Morbus Crohn handelte. Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte Secukinumab deshalb nur nach besonders sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (Fachinformation Cosentyx®, 2017; Nast et al. 2017a und 2017b).

Insgesamt wird das Verträglichkeitsprofil, auch im Vergleich zu anderen systemischen Therapien, als vorteilhaft angesehen (EMA, 2014). Potenzielle Langzeitrisiken sind derzeit aber unzureichend einzuschätzen (Sbidian et al., 2017).

Im Rahmen eines *Periodic Safety Update Report* (PSUR), der den Zeitraum von Dezember 2015 bis Juni 2016 umfasste, wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmakovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der EMA festgestellt, dass Candida-Infektionen als unerwünschte Arzneimittelereignisse in die Fachinformation aufgenommen werden sollen. In den allermeisten Fällen handelte es sich um orale und vulvovaginale Infektionen, die problemlos therapiert werden konnten. Im Rahmen von klinischen Studien, Spontanberichterstattung und Postmarketing-Überwachung waren allerdings auch einige schwere Fälle (u.a. ösophageale Candidose) aufgetreten, die sich nach Absetzen des Wirkstoffs besserten; in einem Fall trat die Pilzinfektion nach Wiedersetzen erneut auf (EMA, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Dem Krankheitsverlauf und den Leitlinien entsprechend erfolgt die Behandlung einer leichten Plaque-Psoriasis mit topischen Wirkstoffen (UptoDate, 2017). Bei mittelschwer bis schwer ausgeprägter Psoriasis, ist – meist zusätzlich zu einer topischen Basistherapie, die generell als Therapieteil angesehen wird – eine Phototherapie oder systemische Therapie angezeigt. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für die Behandlung der Psoriasis vulgaris kann kein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen erstellt werden, da die Kriterien zur Auswahl der Therapie vielschichtig sind und die Entscheidung für oder gegen eine Therapie unter Abwägung individueller Gegebenheiten erfolgt (Nast et al., 2017a).

Bei der systemischen Therapie wird zwischen der konventionellen Therapie mit den Wirkstoffen Acitretin, Fumarsäureester, Ciclosporin und Methotrexat und der Therapie mit neueren Wirkstoffen unterschieden. Zusätzlich erfolgt die Einteilung nach Erst- und Zweitlinientherapeutika.

Zahlreiche Neuzulassungen von Interleukin-Hemmern für die Indikation mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis – neben Secukinumab sind die Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab und Ustekinumab verfügbar – haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass die Aktualisierung der Leitlinien dieser Entwicklung hinterherhinkt. Auch in der gerade aktualisierten Fassung der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, federführend erarbeitet durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), werden einige Therapieoptionen, die während der Entwicklung der Leitlinie zugelassen wurden, erst bei der nächsten Aktualisierung berücksichtigt (Nast et al., 2017a).

In der grafischen Übersicht der beurteilten Therapieoptionen sind bei indizierter systemischer Therapie oder Phototherapie als Erstwahlmittel neben den klassischen Wirkstoffen Acitretin, Ciclosporin, Fumarsäureester und Methotrexat auch der TNF- α -Hemmer Adalimumab und Secukinumab genannt, die beiden letzteren aber mit der Einschränkung „wenn konventionelle *First-Line*-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen“. Als Zweitwahlmittel, wenn mit Erstwahlmitteln kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wurde oder diese kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden, sind der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast die TNF- α -Hemmer Etanercept und Infliximab und der Interleukin 12/13-Hemmer Ustekinumab aufgeführt.

Secukinumab wird evidenz- und konsensusbasiert mit hoher Empfehlungsstärke zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (Nast et al., 2017a).

Ein Update der europäischen S3-Leitlinie zur systemischen Behandlung der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2015 wurde 2017 um Secukinumab und Apremilast ergänzt (Nast et al. 2015, 2017b). Darin wird Secukinumab sowohl zur Induktions- als auch zur Erhaltungstherapie empfohlen. Ob es allerdings als systemisches Erstwahl- oder Zweitwahlmittel eingesetzt wird, soll gemäß „individueller Gegebenheiten und regionaler Vorgaben“ entschieden werden. Die *British Association of Dermatologists* veröffentlichte ebenfalls Leitlinien zur systemischen Therapie mit Biopharmazeutika (Smith et al., 2017). Danach soll eine Therapie mit Biopharmazeutika für Patienten mit Psoriasis, die eine systemische Therapie benötigen, erst dann in Betracht kommen, wenn Methotrexat und Ciclosporin kontraindiziert sind oder nicht ausreichend wirksam oder nicht verträglich waren, und wenn durch die Psoriasis die Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist. Als Biologika der ersten Wahl werden Adalimumab, Secukinumab und Ustekinumab genannt.

In der evidenzbasierten S3- Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und weiterer medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften werden für Patienten, die unter der Standardtherapie weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, TNF- α -Hemmer als Behandlungsalternative genannt. Für weitere Biologika spricht die aus dem Jahr 2013 stammende Leitlinie keine Empfehlung aus (DGRh, 2013).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Secukinumab wurde vom G-BA für die Indikation Plaque-Psoriasis zweimal bewertet; erstmals im Jahr 2015 und erneut im Jahr 2017. Hierfür wurden drei Patientenpopulationen definiert (A, B1, B2). Bei Patientenpopulation A handelt es sich um ein Ersttherapie-Kollektiv mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für das eine systemische und/oder Phototherapie geeignet ist. Als zVT wurde eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie mit Fumarsäureestern, Ciclosporin, Methotrexat oder Phototherapie festgelegt. Aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien für diese Patientenpopulation A wurde vom pU im Jahr 2015 lediglich ein indirekter Vergleich von Secukinumab mit Methotrexat mit dem Brückenkompator Placebo durchgeführt (G-BA, 2015). Der G-BA sah keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Auf Antrag des pU wurde Anfang 2017 ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren eingeleitet, wofür die Ergebnisse der PRIME-Studie vorgelegt wurden. Im zweiten G-BA Beschluss vom 17. August 2017 wurde für die Patientenpopulation A nun ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT Fumarsäureester festgestellt (G-BA, 2017). Nach Einschätzung des G-BA begründet sich dies aus den sehr großen Effekten bei den Endpunkten Remission (PASI 100), Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen, Auftreten bestimmter unerwünschter Wirkungen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Hitzegefühl) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Patienten, bei denen andere systemische Therapien erfolglos blieben, unverträglich oder kontraindiziert waren (Patientenpopulation B), wurde abhängig von der Art der Vortherapie zum einen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei Patienten, die zuvor erfolglos mit Biologika vorbehandelt worden waren (Patientenpopulation B1) und zum anderen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt worden waren (Patientenpopulation B2) anerkannt. Für die Patientenpopulation B war die CLEAR-Studie mit Ustekinumab als zVT relevant, allerdings nur die Studienteilpopulation, bei der mindestens eine vorherige systemische Therapie versagt hatte (G-BA, 2015).

Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) ist ein **Zusatznutzen** laut G-BA **nicht belegt**. Der pU hatte für die Zulassung lediglich placebokontrollierte Studien vorgelegt. Als zVt sind TNF- α -Hemmer – bei Psoriasis-Arthritis gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat – vorgesehen (G-BA, 2016).

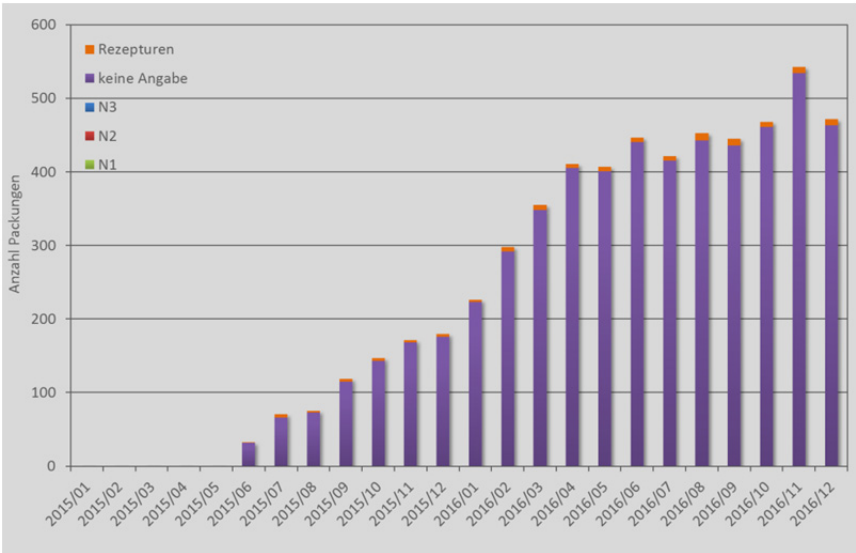
Weitere Versorgungsanalysen

Es stehen keine normierten Packungseinheiten zur Verfügung. Alle Packungsgrößen sind ohne N-Kennzeichnung im Handel und es muss deshalb immer stückzahlgenau verordnet werden (DeutschesArztPortal, 2018).

Seit Markteinführung im Juni 2015 stieg die Anzahl der verordneten Packungen mit kleineren Fluktuationen stetig an. Nach der Veröffentlichung des ersten G-BA-Beschlusses vom 27. November 2015, der einen Zusatznutzen für systemisch vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis feststellte, verdoppelte sich die Menge der abgegebenen Packungen innerhalb von fünf Monaten. In der zweiten Jahreshälfte 2016 pendelte sich die Anzahl der abgegebenen Packungen bei etwa 450 pro Monat ein, mit der Ausnahme, dass im November 2016 ein deutliches Maximum mit über 500 abgegebenen Packungen erreicht wurde.

Nach Veröffentlichung des zweiten G-BA-Beschlusses am 17. August 2017, in dem auch für nicht systemisch vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wurde, wird es vermutlich zu einem weiteren Anstieg kommen (nicht abgebildet).

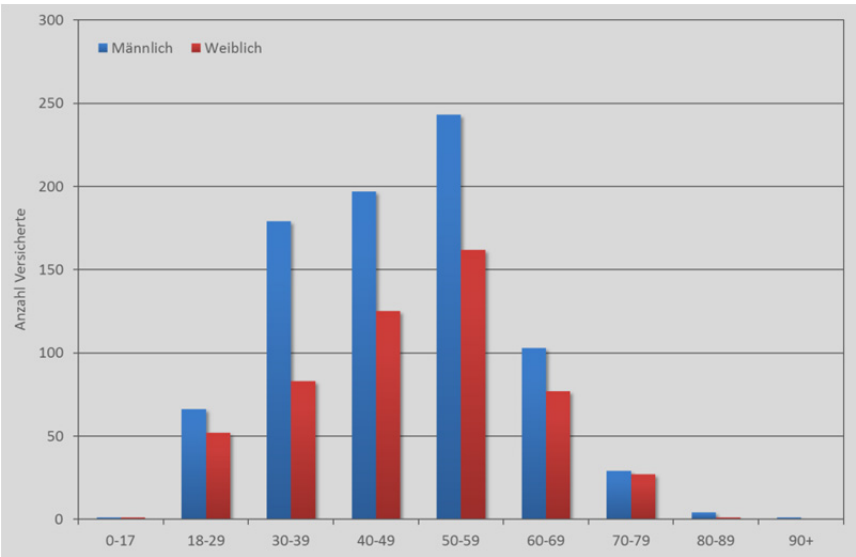
Abbildung 4.77: Anzahl verordneter Packungen Secukinumab je Monat nach Packungsgrößen (2015 -2016)



In Abb. 4.77 sind die meisten Versicherten mit Secukinumab-Verordnung zwischen 30 und 59 Jahre alt. Am häufigsten wird Secukinumab 50- bis 59-Jährigen verordnet. Diese Verteilung reflektiert nur teilweise die epidemiologische Realität, denn die Prävalenz nimmt mit dem Lebensalter annähernd linear zu (Boehncke und Schön, 2015).

Insgesamt wird Secukinumab deutlich häufiger Männern verordnet. Psoriasis tritt zwar bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf, allerdings ist die Ausprägung bei Männer meist schwerwiegender (Boehncke und Schön, 2015).

Abbildung 4.78: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Secukinumab nach Alter und Geschlecht



Quellen

Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group et al. (2015). Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 373: 2534-48.

Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia et al. (2018). Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 32(9): 1507-1514.

Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K et al. (2017). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol 76: 60-69.e9.

Boehncke WH, Schön MP (2015). Psoriasis. Lancet 386: 983-94.

Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, MEASURE 1 study group et al. (2017). Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis 76: 1070-1077.

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015a). Assessment report. Cosentyx. International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729. Ref. No. EMA/CHMP/389874/2014. 20 November 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf, letzter Zugriff: 11.02.2018.

- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015b). Assessment report. Cosentyx. International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0001/G. Ref. No. EMA/CHMP/665427/2015. October 2015. [www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/003729/WC500199573.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199573.pdf), letzter Zugriff: 11.02.2018.
- CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Active substance(s): secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010341/201606. Ref. No. EMA/123498/2017. [www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Scientific Conclusion/human/003729/WC500224556.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003729/WC500224556.pdf), letzter Zugriff: 04.12.2017.
- ClinicalTrials.gov. (2017). Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Secukinumab in Subjects With Moderate to Severe Nail Psoriasis (TRANSFIGURE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01807520>, letzter Zugriff: 28.12.2017.
- Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A et al. (2016). Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol* 68: 2901-2910.
- DeutschesArztPortal (2018). <https://www.deutschesarztportal.de/div/amnews/erstes-biological-als-erstlinientherapie-bei-psoriasis-zugelassen/>, letzter Zugriff: 23.02.2018.
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und weitere medizinische Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen (2013). AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003. Stand November 2013. file:///C:/00_Birgit/Innovationseport%202018/Secukinumab/060_003_S3_Axiale_Spondyloarthritis_Morbus_Bechterew_2013-11.pdf, letzter Zugriff: 18.02.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Cosentyx. International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729. Ref. No. EMA/CHMP/389874/2014. 20 November 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/003729/WC500183131.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf), letzter Zugriff: 27.11.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2015). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Cosentyx. International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0001/G. Ref. No. EMA/CHMP/665427/2015. 22 October 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/003729/WC500199573.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199573.pdf), letzter Zugriff: 27.11.2017.
- EMA – European Medicines Agency (2016). EPAR summary of the public. Cosentyx. Secukinumab. EMA/780949/2015 EMEA/H/C/003729. [www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Summary for the public/human/003729/WC500183132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003729/WC500183132.pdf), letzter Zugriff: 11.02.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Active substance(s): secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010341/201606. Period covered by the PSUR: 26 December 2015 to 25 June 2016. DocRef.: EMA/123498/2017. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Scientific Conclusion/human/003729/WC500224556.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003729/WC500224556.pdf), letzter Zugriff: 4.12.2017.
- Fachinformation Cosentyx® (2017). Fachinformation Cosentyx®. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 04.12.2017.
- Feldmann SR (2017). Treatment of psoriasis in adults. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>, letzter Zugriff: 28.06.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report* 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln

mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab vom 27. November 2015. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf, letzter Zugriff: 17.02.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 2. Juni 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf, letzter Zugriff: 18.02.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 02. Juni 2016, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_TrG.pdf, letzter Zugriff: 03.12.2017.

Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J et al. (2016). Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *J Drugs Dermatol*; 15: 1226-1234.

Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, Kubanov A, You R, Parneix A et al. (2017). Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 76: 70-80.

Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, FUTURE-1 Study Group et al. (2017). Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Follow-up From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69: 347-355.

Korman NJ, Sofen H, Fretzin S, Rich P, Zhao Y, Herrera V et al. (2017). Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 28: 384-389.

Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J et al. (2017). Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31: 847-856.

Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group et al. (2014). Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 371: 326-38.

Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L (2014). Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7: 251-9.

McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B et al. (2017). Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)* 56: 1993-2003.

Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, FUTURE 1 Study Group et al. (2015). Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 373: 1329-39.

Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, SCULPTURE Study Group et al. (2015). Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 73: 27-36.e1.

Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Tälme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N (2015). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29: 2277-94.

- Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M et al. (2017a). S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. AWMF-Register Nr. 013/001. Stand 10/2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf, letzter Zugriff: 17.02.2018.
- Nast A, Spuls PJ, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD et al. (2017b). European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 31: 1951-1963.
- Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S et al. (2015). Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 29: 1082-90.
- Pieloth K, Moos M (2017). Psoriasis – Mehr Möglichkeiten durch Biologika. Monitor Versorgungsforschung 6: 10-11.
- Prescrire Int. (2017). Secukinumab (Cosentyx®) and plaque psoriasis. An alternative to TNF-alpha antagonists for patients with severe skin lesions. Prescrire Int 26 (180): 62.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2018). Arzneistoffe Secukinumab Cosentyx® 06/2015., <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58678>, letzter Zugriff: 31.01.2018.
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD (2017). Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 376: 2095-6.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C et al. (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 12: CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC et al. (2017). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol 177: 628.
- Sticherling M, Mrowietz U, Augustin M, Thaçi D, Melzer N, Hentschke C et al. (2017). Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. Br J Dermatol 177: 1024-1032.
- Strand V, Mease P, Gossec L, Elkayam O, van den Bosch F, FUTURE 1 study group et al. (2017). Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). Ann Rheum Dis 76: 203-207.
- Strober B, Gottlieb AB, Sherif B, Mollon P, Gilletteau I, McLeod L et al. (2017). Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept. J Am Acad Dermatol 76: 655-661.
- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K et al. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 73: 400-9.

4.31 Trametinib

Handelsname: Mekinist®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: BRAF-V600 (+) Melanom, NSCLC	Novartis Pharma (zuvor GSK)
ATC-Code: L01XE25	Markteinführung: Oktober 2015
Darreichungsform: Filmtabletten	DDD: 2 mg ▼

Bewertung

Bei einigen Melanomen und anderen soliden Tumoren ist der MAPK-Signalweiterleitungsweg überaktiv. Ursache hierfür sind Mutationen des Gens, welches das Enzym BRAF codiert (Ross et al., 2016). An Position 600 finden sich anstatt Valin andere Aminosäuren, häufig (90 %) Glutaminsäure (E) oder seltener Lysin (K) (Eigentler, 2018). Mit Vemurafenib (EMA, 2012) bzw. Dabrafenib (EMA, 2018a) stehen bereits BRAF-Inhibitoren zur Therapie von Patienten mit BRAF-V600 (+) Tumoren zur Verfügung, welche aber nach sechs bis acht Monaten Wirkungsverluste in Folge von Resistenzentwicklungen aufweisen. Als weitere Angriffspunkte für Arzneimittel im MAPK-Signalweiterleitungsweg wurden die in der Kinase-Kaskade der BRAF nachfolgenden Enzyme MEK 1 bzw. MEK 2 identifiziert. Trametinib (Handelsname: Mekinist®) hemmt reversibel, hochselektiv sowie allosterisch die Aktivierung der MEK 1 sowie MEK 2 (Fachinformation Mekinist®, 2018) und wurde seitens der EC als erster MEK-Inhibitor im Juni 2014 zur Behandlung von nicht-resezierbarem oder metastasiertem, malignem Melanom als Mono- und Kombinationstherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib zugelassen (EMA, 2018b). Die hiesige Markteinführung erfolgte erst im Oktober 2015 (Lauer-Fischer, 2018). Zu beachten ist, dass eine Monotherapie mit Trametinib nach Tumorprogression unter BRAF-Inhibitor keine klinische Aktivität zeigte (Fachinformation Mekinist®, 2018). Im März 2017 wurde die Zulassung von der EC um die Indikation fortgeschrittenes NSCLC mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation in Kombinationstherapie mit Dabrafenib erweitert (G-BA, 2017c). Basierend auf dem Wirkungsmechanismus und der Erkenntnis, dass BRAF-V600 (+) als Treibermutation bei weiteren soliden Tumoren vorliegt (Ross et al., 2016), ist mit Zulassungserweiterungen zu rechnen, wobei das Design entsprechender Studien eine zunehmende Herausforderung darstellt (BfArM, 2017). Im Handel befinden sich Filmtabletten mit 2 oder 0,5 mg Trametinib als „Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1)“, welche eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden sollten. Zumeist erfolgt eine Therapie in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in der Dosierung 2x tgl. 150 mg, solange für Patienten ein Nutzen der Therapie gegeben ist oder bis UAE zu Dosisreduktion oder Therapieabbruch führen. Vor Therapiebeginn ist eine Testung auf Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation essentiell (Fachinformation Mekinist®, 2018).

Die Zulassung von Trametinib bei fortgeschrittenem BRAF-V600 (+) Melanom beruht auf zwei Phase-III- (COMBI-d bzw. -v) sowie einer Phase-II-Studie (METRIC) (ClinicalTrials.gov, 2018), die Indikationserweiterung auf BRAF-V600 (+) NSCLC auf zwei Kohorten der Phase-II-Studie BRF113928 mit nur 93 Patienten (ClinicalTrials.gov, 2018). Die Bewertung der Studien COMBI-d und METRIC befinden sich in der Langversion des Innovationsreportes 2018 online.

In der multizentrischen, offenen, 1:1-randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-v bzw. MEK116513 (Sponsor: GSK) wurde an 704 Melanom-Patienten mit nachgewiesener BRAF-V600E (+) bzw. V600K (+) Mutation die Kombinationstherapie aus Trametinib (täglich 2 mg) plus Dabrafenib (2x täglich 150 mg) vs. BRAF-Inhibitor Vemurafenib (2x täglich 960 mg) verglichen (Robert, 2015). Als Endpunkte wurden neben dem primären OS, die sekundären PFS, ORR sowie DoR erhoben. Teilnehmen konnten Erwachsene mit Melanom in Stadium IIIc oder IV sowie mit ECOG-PS 0 oder 1 (Oken et al., 1982). Ausgeschlossen waren Patienten mit BRAF- oder MEK-Inhibitor als Vortherapie, HI-, Hepatitis-B- oder -C-Virus-Infektion (mit Ausnahme chronischer oder therapierter), ZNS-Metastasen (mit definierten Ausnahmen), kardiovaskulären Risiken, retinalem Venenverschluss oder Retinopathie (ClinicalTrials.gov, 2012). Die Studie COMBI-v wurde aufgrund der guten Wirksamkeit der Kombination von Dabrafenib plus Trametinib abgebrochen. Neben dem Datenschnitt vom 17.04.2014 liegt ein zweiter vom 13.03.2015 auf Initiative der EMA vor, wobei 8 % der Patienten des Vemurafenib-Arms in den Kombinations-Arm wechselten. Bei der Interpretation der Studie sind die unterschiedlichen Behandlungsdauern, d.h. median zehn Monate unter Kombination vs. 6 Monate mit Vemurafenib zu beachten. Im primären Endpunkt OS konnte zum zweiten Datenschnitt eine absolute Verlängerung um 7,6 Monate gezeigt werden, d.h. unter Verum lag das OS bei median 25,6 vs. 18,0 Monaten unter Vemurafenib (HR: 0,66, KI [0,53; 0,81], $p < 0,001$ (G-BA, 2016a). Beim PFS, welches als kombinierter Endpunkt als „Tod jeglicher Ursache“ oder als Progress nach RECIST mittels Bildgebung erhoben wurde (Eisenhauer et al., 2009), zeigte die Kombination bereits zum ersten Datenschnitt ein PFS von median 11,4 vs. 7,3 Monaten unter Vemurafenib (Robert, 2015). Eine Subgruppenanalyse des G-BA ergab hierbei einen Vorteil für Frauen mit medianem PFS von 15,6 vs. 9,5 Monate bei Männern (G-BA, 2016a). Daten zur HRQoL wurden in der Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (EORTC, 2018) sowie EQ-5D erhoben (EuroQol Group, 2018). Im EORTC QLQ-C30 zeigte die Kombinationstherapie in allen sechs Funktionsskalen einen statistisch signifikanten Vorteil in der Operationalisierung als TTD um ≥ 10 Punkte, genauso wie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitverlust bzw. Diarrhö. Auch beim mittels VAS des EQ-5D Fragebogens (EuroQol Group, 2018) erfassten Gesundheitszustand konnte ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie gezeigt werden (G-BA, 2016a). Zum ersten Datenschnitt ergibt sich bei den Endpunkten zu UAE ein Vorteil für

Dabrafenib plus Trametinib, wobei die unterschiedlichen Beobachtungsdauern mittels TTE-Analyse zu kompensieren versucht wurde. Bei schwerwiegenden UAE sowie Therapieabbruch wegen UAE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zugunsten der Kombination fielen die Endpunkte schwere UAE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 (DKFZ, 2016) und die spezifischen UAE „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus, zuungunsten wurden „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und die spezifischen UAE Fieber und Schüttelfrost berichtet.

In Gesamtschau unter Würdigung des *unmet medical need* zeigte die Kombination aus Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei fortgeschrittenem BRAF-V600 (+) Melanom eine signifikante Verlängerung von OS und PFS bei verbesserter HRQoL und günstigerem UAE-Spektrum.

Die Zulassungserweiterung der Kombination von Dabrafenib mit Trametinib auf fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600 (+) Mutation beruht auf der multizentrischen, offenen, einarmigen, Phase-II-Studie BRF 113928 (Sponsor: zuerst GSK, dann Novartis), welche drei Kohorten mit NSCLC-Patienten im Stadium IV und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation umfasste. Kohorte A untersuchte die Monotherapie mit Dabrafenib (Planchard et al., 2016a), Kohorte B die Zweitlinientherapie der Kombination von Dabrafenib (zweimal täglich 150 mg) und Trametinib (einmal täglich 2 mg) (Planchard et al., 2016b) und Kohorte C die Erstlinientherapie dieser Kombination (Planchard et al., 2017). Kohorte B umfasste 57 erwachsene Patienten mit Platin-haltiger Vortherapie, wobei Patienten mit vorheriger Gabe von BRAF- oder MEK-Inhibitor, instabilen Hirnmetastasen bzw. mit ECOG-PS > 2 sowie kardialen Risikofaktoren ausgeschlossen waren (ClinicalTrials.gov, 2011), in Kohorte C wurden 36 Patienten eingeschlossen (Planchard et al., 2017). Als primäre Endpunkte der Kohorten B und C wurde die ORR nach RECIST, als sekundäre die Ansprechrates, PFS, DoR, OS, Sicherheit und Pharmakokinetik erhoben, wobei zur Qualitätssicherung ein IRC die Einschätzung der Prüfarzte (IA) erneut validierte (Planchard et al., 2016b; Planchard et al., 2017). Beim ORR in Kohorte B stimmten IRC und IA bei 36 Patienten, d.h. 63 % (KI [49 %; 76 %]) überein, desgleichen bei DoR von median 9,0 (IA: [6,9; 18,3]; IRC: [5,8; 17,6]) Monaten. Beim PFS berichtete das IA 9,7 [6,9; 19,6] vs. IRC 8,6 [5,2; 19,1] Monate (Planchard et al., 2016b). Bis zum August 2016 wurde ein medianes OS von 18,2 [14,3; NE] dokumentiert (Fachinformation Mekinist®, 2018). Daten zur HRQoL wurden nicht publiziert. UAE bedingt reduzierten 35 % der Teilnehmer die Dosierung, unterbrachen 61 % der Studienpopulation die Therapie bzw. brachen zu 12 % die Studie ab. 98 % der Teilnehmer hatten mindestens eine UAE sowie 49 % mehr als eine UAE CTCAE

Grad ≥ 3 . Häufig traten Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö auf (Planchard et al., 2016b).

In Kohorte C stimmen IA und IRC in der Bewertung des primären Endpunktes ORR überein, d.h. 22 Patienten entsprechend im Median 61 % [43,5 %; 76,9 %] zum August 2016. Die mediane DoR war NE, wobei IA NE [8,3; NE] und IRC NE [6,9; NE], das OS median 24,6 [11,7; NE] Monate (Fachinformation Mekinist®, 2018).

In der Gesamtschau konnte die Kombination von Dabrafenib mit Trametinib bei BRAF-V600E (+) NSCLC in Stadium IV sowohl in Zweit- als auch in Erstlinientherapie ein ORR >60 % sowie PFS von rund 9 Monaten zeigen. Das CHMP merkt im EPAR an, dass aus Registerdaten (Barlesi, 2016) ein längeres OS, 15,2 bis 17,2 Monate bei BRAF-V600 (+) im Vergleich zum Wildtyp, 11,8 Monate, bekannt ist und im Kontext der Kombination von Dabrafenib plus Trametinib weiterer Forschungsbedarf besteht (EMA CHMP, 2017).

Zu Trametinib liegen zwei abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren des G-BA vor. In der ersten Indikation, nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-(+) bei Erwachsenen, unterschied der G-BA im Beschluss vom 17.03.2016 die **Monotherapie**, für die ein **Zusatznutzen** gegenüber zVT Vemurafenib **nicht belegt** werden konnte, von der **Kombinationstherapie** Trametinib plus Dabrafenib mit gleicher zVT, bei der ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden konnte (G-BA, 2016b). Der G-BA begründet den Beschluss zur Monotherapie mit fehlenden, direkt-vergleichenden Studien einer Monotherapie von Trametinib vs. Vemurafenib und erkannte den vom pU zur Nutzenbewertung vorgelegten indirekten Vergleich mangels einheitlichem Brückenkomparator in den Studien METRIC (Paclitaxel oder Dacarbazin) bzw. BRIM 3 (Dacarbazin) nicht an (G-BA, 2016a). Den Beschluss zur Kombination Dabrafenib plus Trametinib begründet der G-BA mit den Ergebnissen der COMBI-v Studie, welche einen direkten Vergleich mit der zVT Vemurafenib ermöglicht. Basierend auf der therapeutischen Situation des fortgeschrittenen BRAF-V600 (+) Melanoms attestiert der G-BA in der Gesamtschau der Endpunkte Mortalität, Morbidität, HRQoL sowie UAE eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer als auch eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der krankheitsbedingten Symptomatik, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen zugrunde liegt.“ (G-BA, 2016a, S. 12).

Im zweiten Beschluss vom 19.10.2017 sah der G-BA für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei BRAF-V600 (+) NSCLC-Patienten in den Subgruppen sowohl mit als auch ohne Vortherapie vs. zVT **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** (G-BA,

2017a). Er begründet dies mit dem nicht erbrachten indirekten Nachweis gegenüber zVT in Folge zu unterschiedlicher Kohorten, insbesondere hinsichtlich eines unbekannten bzw. höheren ECOG-PS in den vom pU zum indirekten Vergleich gewählten (G-BA, 2017b, S. 7) Studienarmen (G-BA, 2017c).

Nach Erstzulassung wurden Fach- und Gebrauchsinformationen mehrfach ergänzt: Im April 2015 um die Nebenwirkung Phototoxizität sowie den Wechsel des pU von Glaxo-Smith-Kline zu Novartis, im August 2015 um Warnhinweise zu tiefen Venenthrombosen, pulmonalen Embolien oder hämorrhagischen Ereignissen, im März 2016 um zusätzliche Hinweise zu möglichen Interaktionen und im August 2016 zu Bradykardie (EMA, 2018c). Die MHRA warnte im März 2016 vor dem Risiko von gastrointestinalen Perforationen sowie Kolitis unter Mono- bzw. Kombinationstherapie mit Trametinib (MHRA, 2016).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 Erster MEK-Inhibitor	 BRAF-V600-Melanom: Hinweis auf beträchtlichen ZN NSCLC: Kein Beleg für ZN	 Trotz verhandeltem Erstattungsbetrag wesentlich höhere Kosten i. Vgl. zu Alternativen. bei NSCLC, beim Melanom ungefähr gleich.

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
A	–	–	BRAF-V600 (+) Melanom: Offers an advantage NSCLC: Not acceptable	Schrittinnovation

Kosten metastasiertes Melanom BRAF-V600-Mutation

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trametinib	1x tgl. 2 mg	365	60.603,38 €
+ Dabrafenib	2x tgl. 150 mg	365	90.556,50 €
			151.159,88 €
zVT			
Vemurafenib Monotherapie	2x tgl. 960 mg	365	77.814,35 €

Kosten fortgeschrittenes BRAF-V600 (+) NSCLC

Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
zu bewertendes Arzneimittel			
Trametinib	1x tgl. 2 mg	365	60.603,38 €
+ Dabrafenib	2x tgl. 150 mg	365	90.556,50 €
			151.159,88 €
zVT			
Gemcitabin Monotherapie	1.000 mg/m ² KOF	39	5.788,38 €
Vinorelbin Monotherapie	25 – 30 mg/m ² KOF	52	7.920,12 – 10.001,68 €
Docetaxel Monotherapie*	75 mg/m ² KOF	17	22.234,13 €
Pemetrexed Monotherapie*	500 mg/m ² KOF	17	86.130,16 €
Cisplatin + Vinorelbin			7.276,85 – 9.132,40 €
Cisplatin + Gemcitabin			9.086,67 – 9.557,80 €
Cisplatin + Docetaxel			24.335,84 – 24.826,97 €
Cisplatin + Paclitaxel			23.796,43 – 24.287,56 €
Cisplatin + Pemetrexed			88.231,87 – 88.723,00 €
Carboplatin + Vinorelbin			13.680,24 – 15.044,66 €
Carboplatin + Gemcitabin			15.490,06 €
Carboplatin + Docetaxel			30.739,23 €
Carboplatin + Paclitaxel			30.199,82 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel			50.892,22 €
Carboplatin + Pemetrexed			94.635,26 €

*Patienten mit Vorbehandlung, ggf. patientenindividuell BSC

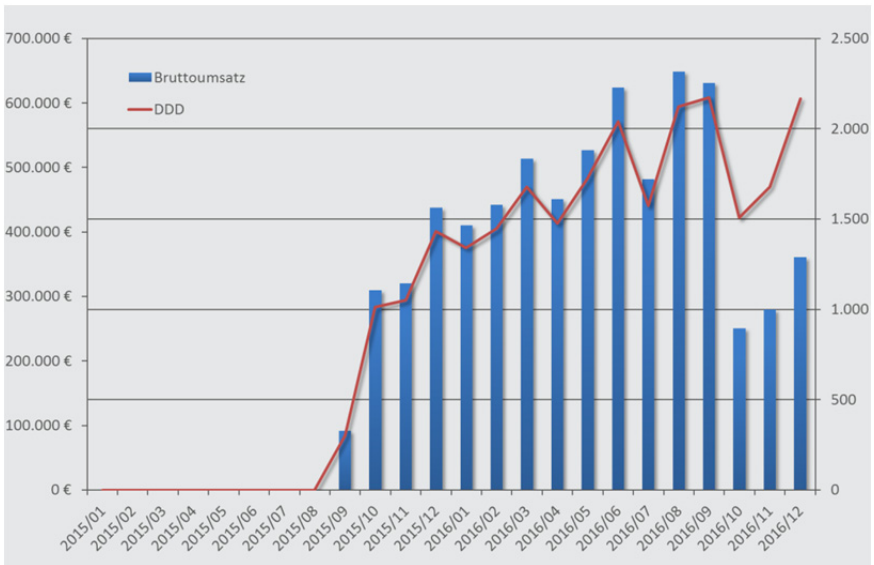
Jahrestherapiekosten Stand Lauer 01.04.2018

vgl. 4.7 Cobimetinib

Versorgungsanalysen

Noch vor Aufnahme von Trametinib in die Lauer-Taxe (Lauer-Fischer, 2018) wurden im September 2015 bereits 300 DDD zu Bruttoausgaben in Höhe von 91.556 € abgerechnet. Mit Vorliegen der Bewertung des IQWiG im Januar 2016 lagen Ab- und Umsatz bei 1.343 DDD bzw. 409.888 €. Weiterhin ist ein sägezahnförmiger Trend des Anstiegs von Ab- und Umsatz von Januar bis Dezember 2016 erkennbar, d.h. nach jedem Quartal nehmen Ab- und Umsatz ab, um sodann über drei Monate erneut anzusteigen. Wurden im September 2016 noch 2.175 DDD bei Bruttoausgaben in Höhe von 631.225 € verordnet, so ist der Erstattungsbetrag ab Oktober 2016 bei 1.508 DDD bei Bruttoausgaben von nunmehr 250.477 € deutlich erkennbar. Kostete eine Packung mit Trametinib à 2 mg mit 30 Filmtabletten im September 2016 noch 9.157 €, so bewirkte der Erstattungsbetrag eine Preisreduktion um 45,6 % auf 4.981 € im Oktober 2016 (Lauer-Fischer, 2018).

Abbildung 4.79: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Trametinib nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Vortioxetin ist ein Antidepressivum, das an verschiedenen Stellen in den Serotonin-Stoffwechsel eingreift. Wie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) hemmt der Wirkstoff den Serotonin-Transporter und erhöht damit die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt. Zusätzlich beeinflusst Vortioxetin auch post-synaptische Serotonin-Rezeptoren: Der Wirkstoff wirkt auf einige Subtypen des Serotonin-Rezeptors agonistisch, auf andere jedoch antagonistisch. Möglicherweise werden dadurch auch weitere Neurotransmitter-Systeme beeinflusst. Inwiefern die verschiedenen Wirkungsmechanismen mit bestimmten klinischen Effekten zusammenhängen, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (Fachinformation Brintellix®, 2017). Die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression ordnet Vortioxetin deshalb den SSRI zu (NVL, 2017).

Zulassung und Präparat

Vortioxetin wurde im Dezember 2013 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen, kam in Deutschland aber erst im Mai 2015 auf den Markt. Da der Hersteller mit der frühen Nutzenbewertung und den anschließenden Preisverhandlungen nicht zufrieden war, stellte er den Vertrieb von Fertigarzneimitteln mit

diesem Wirkstoff im August 2016 in Deutschland ein. Vortioxetin ist daher nur durch Import zu beziehen, die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen muss gesondert beantragt werden.

Vortioxetin ist zugelassen zur Behandlung von Episoden einer *Major Depression* bei Erwachsenen. Für Kinder und Jugendliche liegen keine ausreichenden Daten vor. Gleiches gilt auch für die Behandlung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Vor der Marktrücknahme stand Vortioxetin in Form von Filmtabletten in Deutschland in Dosierungen von 5 mg, 10 mg und 20 mg zur Verfügung, außerdem auch in Form von Tropfen zum Einnehmen in einer Konzentration von 20 mg/ml. Zugelassen ist außerdem eine Dosierung von 15 mg pro Filmtablette, die jedoch nur in einzelnen Ländern vertrieben wird.

Die Fachinformation empfiehlt bei Erwachsenen unter 65 Jahren eine Dosis von 10 mg täglich, die je nach klinischem Ansprechen auf bis zu 20 mg pro Tag gesteigert oder auf bis zu 5 mg pro Tag gesenkt werden kann. Bei Erwachsenen ab 65 Jahren sollte die Dosis zu Beginn 5 mg betragen. In dieser Altersgruppe liegen nur spärliche Daten für Dosierungen über 10 mg vor. Die Dosis wird einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Nach dem Abklingen der depressiven Symptome wird zur Stabilisierung eine weitere Behandlung über sechs Monate empfohlen.

Als neues Arzneimittel unterliegt Vortioxetin zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (Fachinformation Brintellix®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Zu den Hauptsymptomen einer Depression (*Major Depression*) zählen gedrückte Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebslosigkeit über einen längeren Zeitraum, in der Regel über mindestens zwei Wochen. Weitere psychische und körperliche Beschwerden können hinzu kommen. Die Erkrankung beeinträchtigt die gesamte Lebensführung der Betroffenen und kann auch die Mortalität erhöhen: So soll die Suizidrate bei depressiven Patienten rund 30-Mal höher liegen als in der Allgemeinbevölkerung.

Wie und warum sich eine Depression entwickelt, ist bis heute nicht umfassend geklärt. Experten gehen von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem biologische und psychosoziale Faktoren interagieren. Die individuelle Ausprägung kann dabei sehr stark variieren.

Typischerweise tritt eine Depression in Episoden von begrenzter zeitlicher Dauer auf. Danach kann sich die Krankheit vollständig zurückbilden oder eine Restsymptomatik bestehen bleiben. In diesem Fall steigt das Risiko für eine erneute depressive Episode. Allerdings sind auch andere Verläufe bekannt, etwa das Persistieren einer depressiven Episode über einen längeren Zeitraum. Bei mindestens der Hälfte der betroffenen Patienten ist nach der Erstmanifestation im Laufe des Lebens mit mindestens einer weiteren depressiven Episode zu rechnen.

Der Schweregrad einer depressiven Episode wird in der Regel in leicht, mittelgradig oder schwer unterteilt, je nachdem wieviele Haupt- und Zusatzsymptome nach ICD-10 vorliegen. Symptomschwere und Erkrankungsverlauf wirken sich neben den Patientenpräferenzen auch auf die Wahl der Behandlung aus. Als grundsätzliche Optionen gelten aktiv-abwartende Begleitung, eine medikamentöse Behandlung, eine Psychotherapie oder eine Kombination aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung. Leichte Depressionen werden zuerst mit aktiv-abwartender Begleitung behandelt. Auch falls die depressive Symptomatik weiter bestehen bleibt, wird bei leichten Depressionen nicht generell zu einem Antidepressivum geraten. Bei mittelgradigen Episoden kommen Antidepressiva oder Psychotherapie zum Einsatz. Bei schweren Episoden wird die Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie empfohlen, somit wird nur bei diesem Schweregrad eine grundsätzliche Empfehlung für ein Antidepressivum ausgesprochen. Ziel der Therapie ist es, die Symptome der Depression zu verringern und im Idealfall eine vollständige Remission zu erreichen. Die Behandlung soll außerdem die Mortalität verringern. Allerdings können Antidepressiva Suizidversuche und Suizide nicht verhindern - so legen es die Daten mehrerer großer Metaanalysen nahe. Weiteres Behandlungsziel ist es, die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederherstellen und das Risiko für einen Rückfall oder Wiedererkrankung senken (NVL, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Vortioxetin beruht auf mehreren randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-2- bzw. Phase-3-Hauptstudien sowie weiteren unverblindeten einarmigen Erweiterungsstudien.

Zwölf der Studien testeten die antidepressive Wirkung von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen. Dabei kamen Dosierungen zwischen 1 mg und 20 mg zum Einsatz, meist wurden zwei Dosierungen in der gleichen Studie geprüft. Die Studien umfassten insgesamt rund 6.700 Patienten, eine der Studien schloss nur Patienten ab 65 Jahren ein. Die Teilnehmer litten meist unter moderaten bis schweren Depressionen, ausgeschlossen waren jedoch Patienten mit behandlungsresistenten Depressionen, erhöhtem Suizidrisi-

ko, begleitender Psychotherapie und/oder anderen psychischen beziehungsweise schwerwiegenden somatischen Erkrankungen. In sechs dieser Studien gab es zusätzlich einen weiteren Behandlungsarm mit einer aktiven Kontrolle, die in einem Fall in Venlafaxin 225 mg pro Tag und in fünf Fällen in Duloxetin 60 mg pro Tag bestand. Die Auswertung der Wirksamkeit erfolgte jedoch nur gegenüber Placebo. Der primäre Endpunkt in den Studien war jeweils die Punktzahl auf einer Depressions-Rating-Skala (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS, oder *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS). In den meisten Studien galt ein Rückgang des Scores auf mindestens 50 % des Ausgangswert als Ansprechen, ein Score von höchstens zehn Punkten als Remission der Erkrankung.

In der Einzelbetrachtung war nicht in allen Studien eine Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo nachweisbar. In der gepoolten Auswertung von elf dieser Studien (nicht eingeschlossen war die Untersuchung an älteren Patienten) fand der europäische Beurteilungsbericht für die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 20 mg Vortioxetin einen signifikanten Unterschied zu Placebo, der als moderat, aber klinisch relevant bezeichnet wird (EMA, 2014). Ein Cochrane-Review zur Akutbehandlung von depressiven Episoden stellte für Vortioxetin im Vergleich zu Placebo einen kleinen signifikanten Effekt fest, bezweifelte jedoch die klinische Relevanz der Größenordnung (Koesters et al., 2017). In den offenen einarmigen Erweiterungsstudien wurde der Behandlungseffekt über 52 Wochen aufrecht erhalten (EMA, 2014).

Die Auswirkungen auf die kognitive Funktion bei depressiven Patienten wurde in einigen Studien untersucht, allerdings wurden die Effekte im europäischen Beurteilungsbericht als nicht ausreichend eingestuft, um eine Wirksamkeit auf die Kognition über die Linderung depressiver Symptome hinaus postulieren zu können. Einige der Zulassungsstudien untersuchten auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Aus den Ergebnissen lässt sich die klinische Relevanz jedoch nicht klar abschätzen (EMA, 2014).

Die Wirksamkeit von Vortioxetin (10 bis 20 mg täglich) wurden außerdem mit der von Agomelatin (25 bis 50 mg pro Tag) bei knapp 500 Patienten verglichen. Nach acht Wochen zeigte sich Vortioxetin Agomelatin im Hinblick auf den Rückgang des MADRS als nicht-unterlegen und auch knapp überlegen (Montgomery et al., 2014). Der europäische Beurteilungsbericht bewertet den Unterschied als klinisch relevant. Der pU hatte die Population dieser Studie ursprünglich als „nicht ausreichend auf SSRI-Monotherapie ansprechend“ beschrieben, der europäische Beurteilungsbericht schloss sich diesem Urteil jedoch nicht an (EMA, 2014).

Eine weitere Studie untersuchte den Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo zur Prävention von Rückfällen bei rund 400 Patienten. Innerhalb von 24 Wo-

chen kam es unter Vortioxetin bei 13 % der Teilnehmer zu einem Rückfall, unter Placebo bei 26 % (Boulenger et al., 2012).

Als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis trat in den Zulassungsstudien bei mehr als 10 % der Teilnehmer unter Vortioxetin Übelkeit auf, meist in den ersten beiden Wochen der Behandlung. Die Beschwerden waren in der Regel leicht bis mittelschwer und kurzfristig. Andere häufige Beschwerden, die mit Vortioxetin häufiger auftraten als mit Placebo, waren Durchfall, Schwindel und Verstopfung. Die Fachinformation weist außerdem explizit auch auf die Risiken eines Serotonin-Syndroms, malignen neuroleptischen Syndroms sowie einer Hyponatriämie hin, die bei Einnahme von Vortioxetin auftreten können. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich jedoch nicht sicher quantifizieren (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Mit der Zulassung wurde der pU beauftragt, eine Sicherheitsstudie zu Suizidgedanken und Suizidalität durchzuführen. Die Fachinformation weist darauf hin, dass das Suizidrisiko besonders in den ersten Behandlungswochen sowie nach einer Dosisänderung erhöht ist. Eine entsprechende engmaschige Überwachung der Patienten wird empfohlen (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression gibt keine konkrete Empfehlung für bestimmte Antidepressiva, wenn eine medikamentöse Therapie indiziert ist. Vielmehr weist sie darauf hin, dass bei vergleichbarer antidepressiver Wirksamkeit die Entscheidung für einen bestimmten Wirkstoff von einer Reihe von Faktoren abhängt, etwa die Verträglichkeitsprofile im Kontext patientenindividueller Charakteristika. Als mögliches Antidepressivum wird auch Vortioxetin erwähnt (NVL, 2017).

Die britische NICE-Guideline zur antidepressiven Behandlung von Erwachsenen empfiehlt Vortioxetin als Behandlungsoption bei Patienten, die innerhalb der gleichen depressiven Episode unzureichend auf zwei andere Antidepressiva angesprochen haben (Drittlinien-Behandlung) (NICE, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für die frühe Nutzenbewertung von Vortioxetin hatte der G-BA im Vorfeld die zweckmäßige Vergleichstherapie für drei verschiedene Patientengruppen festgelegt: Bei leichten Episoden einer *Major Depression* keine Arzneimitteltherapie, bei mittelschweren Episoden ein SSRI und bei schweren Episoden ein SSRI und das

Angebot einer Psychotherapie. Unterschieden wurde ebenfalls die Akuttherapie sowie die Rückfallprävention.

Das Gutachten des IQWiG konnte für keine Patientengruppe oder Fragestellung einen Zusatznutzen feststellen. Danach hatte der pU für die Behandlung von schweren Episoden nur Studien vorgelegt, bei denen die Anwendung von Psychotherapie explizit ausgeschlossen waren. Für die anderen Patientengruppen führte der pU einen indirekten Vergleich durch, der nach der IQWiG-Bewertung allerdings die vorliegende Evidenz nicht vollständig berücksichtigte. Für die Fragestellung „Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie“ legte der pU keine Daten vor (IQWiG, 2015a).

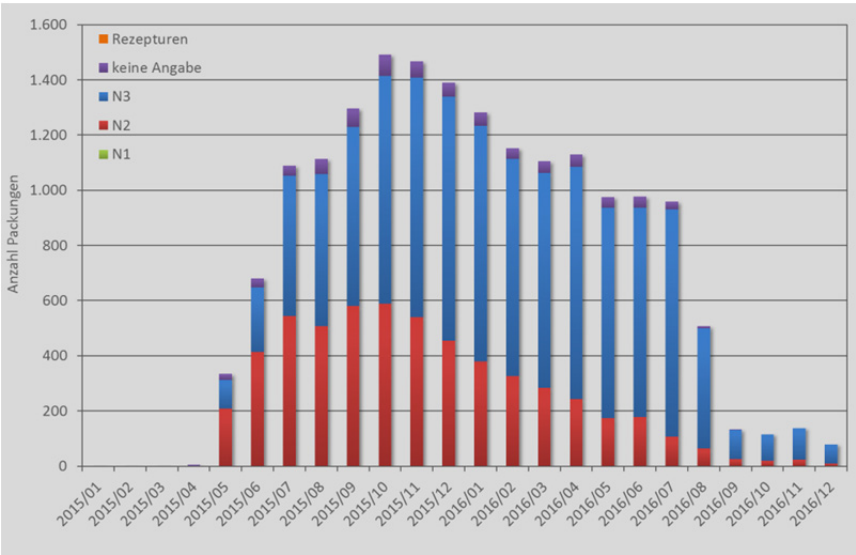
Nach dem ersten IQWiG-Gutachten lieferte der pU weitere Daten nach, die die grundsätzlichen Mängel der Analyse jedoch nicht beheben konnten. Auch das Addendum zu dem ursprünglichen Gutachten kam deshalb zu keinem anderen Ergebnis (IQWiG, 2015b).

Der G-BA schloss sich der Bewertung des IQWiG an und kam im Oktober 2015 zu dem Schluss, dass für alle betrachteten Patientengruppen und Fragestellungen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Weitere Versorgungsanalysen

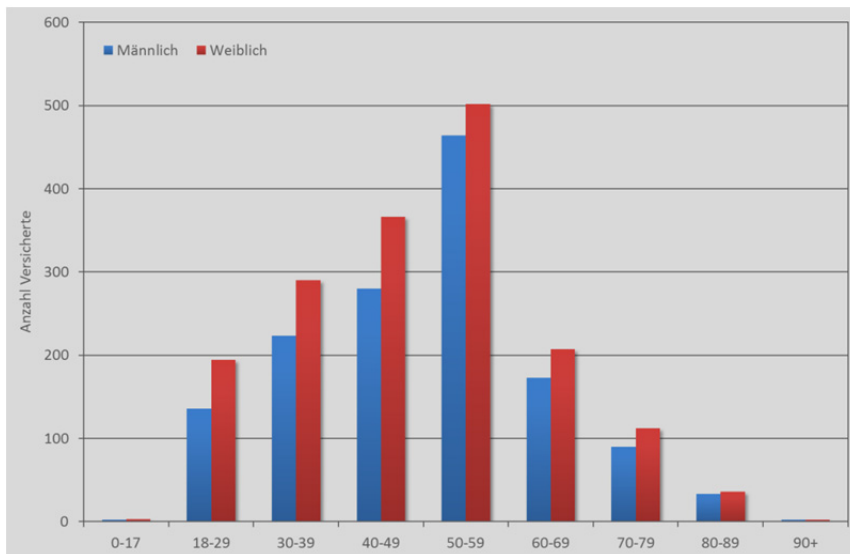
Im betrachteten Zeitraum werden ausschließlich N2- und N3-Packungen verordnet. Überwiegen in den ersten drei Monaten seit der Markteinführung im Mai 2015 die N1-Packungen, dominieren ab August 2015 die N3-Packungen. Das deutet darauf hin, dass Patienten relativ bald nach Markteinführung Vortioxetin als Dauertherapie erhalten. Die Anzahl der verordneten Packungen erreicht im Oktober 2015 ihren höchsten Wert. Vermutlich bedingt durch die Veröffentlichung des Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA im Oktober 2015 nehmen die Verordnungszahlen danach kontinuierlich ab. Ab September 2016 bricht die Anzahl der verordneten Packungen deutlich ein und liegt nur noch bei etwa einem Zehntel der höchsten Verordnungszahlen im betrachteten Zeitraum. Das spricht dafür, dass nach der Marktrücknahme im August 2016 die Mehrzahl der Patienten auf andere Antidepressiva umgestellt wurden.

Abbildung 4.80: Anzahl verordneter Packungen Vortioxetin je Monat nach Packungsgröße (2015-2016)



Entsprechend der Zulassung von Vortioxetin werden fast ausschließlich erwachsene Versicherte in allen Altersgruppen mit dem Antidepressivum behandelt. Die meisten Verordnungen finden sich für die Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen. Entsprechend der Geschlechterverteilung bei der Diagnosestellung einer Depression erhalten in allen Altersgruppen mehr Frauen als Männer Vortioxetin.

Abbildung 4.81: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vortioxetin nach Alter und Geschlecht (2016).



Quellen

AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (2018a) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom>, letzter Zugriff: 14.05.2018.

AWMF – Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (2018b) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>, letzter Zugriff: 16.05.2018.

Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. (2016). Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet*. 387(10026): 1415-1426.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2017). BfArM im Dialog: Komplexe Studiendesigns - Umbrella-Studien, Basket-Studien und andere komplexe Studienansätze - eine Herausforderung für alle Beteiligten. Veranstaltung am 20. November 2017. <https://www.bfarm.de/DE/Service/Veranstaltungen/Dialogveranstaltungen/2017/171120-StudDesigns.html>, letzter Zugriff: 23.05.2018.

ClinicalTrials.gov (2010). GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245062?term=NCT01245062&rank=1>, letzter Zugriff: 22.05.2018.

- ClinicalTrials.gov (2011). Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination with Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336634?term=01336634&rank=1>, letzter Zugriff: 22.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2012a). Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma (COMBI-v). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597908?term=trametinib&phase=2&rank=4>, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2012b). A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584648?term=01584648&rank=1>, letzter Zugriff: 22.05.2018.
- ClinicalTrials.gov (2018). Datenbankabfrage "Trametinib". <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Trametinib&cntry=&state=&city=&dist=>, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. (2018). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 German Version – ICD-10-GM Version 2018. <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-c73-c75.htm>, letzter Zugriff: 23.04.2018.
- DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum (2016). Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2016. www.tumorzentrum.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf, letzter Zugriff: 13.03.2018.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L H, Sargent D, Ford R, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer 45(2): 228-247.
- EMA – European Medicines Agency (2012). Vemurafenib Zelboraf Authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2014). Trametinib - Mekinist. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002643/human_med_001772.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 13.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2017). Assessment report NSCLC Trametinib Dabrafenib. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500228943.pdf, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018a). Dabrafenib Tafinlar Authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 17.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018b). European public assessment reports (EPAR). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=M&keyword=&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics, letzter Zugriff: 13.05.2018.
- EMA – European Medicines Agency (2018c). Mekinist: EPAR- Procedural steps taken and scientific information after authorisation. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002643/WC500181828.pdf, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018). EORTC QLQ-C30. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, letzter Zugriff: 08.05.2018.

- EuroQoL Group (2018). EQ-5D. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- Fachinformation Mekinist® (2017). Fachinformation Mekinist® Filmtabletten. Stand der Information: August 2017. <https://www.fachinfo.de/suche/stoff/125244>, letzter Zugriff: 13.05.2018.
- FDA – U.S. Food and Drug Administration (2018). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. (2012). Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine* 367(2): 107-114.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Arzneimittel 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer: 49-134.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a). Tragende Gründe Trametinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b). Beschluss Trametinib. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 14.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c). Mündliche Anhörung hier: Wirkstoff Dabrafenib nAWG und Trametinib. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-197/2016-02-08_Wortprotokoll_Trametinib_Dabrafenib-nAWG.pdf, letzter Zugriff: 13.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017a). Beschluss - Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3095/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017b). Mündliche Anhörung hier: Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib - neue Anwendungsgebiete. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-288/2017_09_12_Wortprotokoll_Trametinib_D-284.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2018.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017c). Tragende Gründe - Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4605/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284_TrG.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2018.
- Lauer-Fischer (2018). WEBAPO® Infosystem, LAUER-TAXE online. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/>, letzter Zugriff: 01.05.2018.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, Braud F de, Larkin J, et al. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma. *The Lancet* 386(9992): 444-451.
- Meiß F, Andrlova H, Zeiser R (2017). 8.8.1 Melanom. In: Berger, DP, Mertelsmann, R (Hrsg.) *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. 6. Auflage. ISBN 978-3-609-51221-1. Heidelberg: Verlagsgruppe Hühig Jehle Rehm: 1101–1112.
- MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2016). Trametinib (Mekinist): risk of gastrointestinal perforation and colitis. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/trametinib-mekinist-risk-of-gastrointestinal-perforation-and-colitis#fnref:1>, letzter Zugriff: 16.05.2018.
- Modak S, Asante-Korang A, Steinherz LJ, Grana N. (2015). Trametinib-induced Left Ventricular Dysfunction in a Child With Relapsed Neuroblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology* 37(6): e381-383.

- Odogwu L, Mathieu L, Blumenthal G, Larkins E, Goldberg KB, Griffin N, et al. (2018). FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. The Oncologist 23(2): 1-6.
- Oken MM, Creech R H, Tormey D C, Horton J, Davis T E, McFadden E T et al.(1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology 5(6): 649-655.
- Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F et al. (2016a). Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncol 17(5): 642-650.
- Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS et al. (2016b). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. The Lancet Oncology. 17(7): 984-993.
- Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A et al. (2017). Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 18(10): 1307-1316.
- Prescrire Int (2016). trametinib mekinist - Metastatic or inoperable BRAF V600 positive melanoma a few extra months of life. Prescrire Int. 25(177): 285-288.
- PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). Neue Arzneistoffe: Trametinib |Mekinist®| 86| 2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=60601#>, letzter Zugriff: 09.05.2018.
- Rawluk J, Waller CF (2017). 8.2.1.2 Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. In: Berger, DP, Mertelsmann, R (Hrsg.) Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie. 6. Auflage. ISBN 978-3-609-51221-1. Heidelberg: Verlagsgruppe Hühig Jehle Rehm: 875-882.
- revue prescrire (2018). dabrafenib (Tafinlar®) and trametinib (Mekinist®) combined for certain types of lung cancer. no proven impact on survival, and often severe adverse effects. revue prescrire 38(412): 123.
- RKI – Robert Koch-Institut (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Atroiaowski D et al. (2015). Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. The New England journal of medicine 372(1): 30-39.
- Ross JS, Wang K, Chmielecki J, Gay L, Johnson A et al. (2016). The distribution of BRAF gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy. International Journal of Cancer. 138(4): 881-90.
- Schadendorf D, Amonkar MM, Mihem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P et al. (2014). Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 25(3): 700-706.
- Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, Braud F de et al. (2015). Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. European journal of cancer 51(7): 833-840.

4.32 Vortioxetin

Handelsname: Brintellix®	Pharmazeutischer Unternehmer:
Indikation: Major Depression	Lundbeck
ATC-Code: N06AX26	Markteinführung: Mai 2015
Darreichungsform: Filmtabletten/ Tropfen zum Einnehmen	Marktrücknahme: August 2016
	DDD: 10 mg ▼

Bewertung

Das Antidepressivum Vortioxetin wurde im Dezember 2013 von der EC zentral zugelassen, kam in Deutschland aber erst im Mai 2015 auf den Markt. Da der Hersteller mit der frühen Nutzenbewertung und den anschließenden Preisverhandlungen nicht zufrieden war, stellte er den Vertrieb in Deutschland im August 2016 ein. Der Wirkstoff greift an verschiedenen Stellen in den Serotonin-Stoffwechsel ein und ist zugelassen zur Behandlung von Episoden einer *Major Depression* bei Erwachsenen (Fachinformation Brintellix®, 2017).

Die tägliche Dosis liegt bei Erwachsenen unter 65 Jahren bei 10 mg, die je nach klinischem Ansprechen auf bis zu 20 mg pro Tag gesteigert oder auf bis zu 5 mg pro Tag gesenkt werden kann. Bei Erwachsenen ab 65 Jahren sollte die Dosis zu Beginn 5 mg betragen. In dieser Altersgruppe liegen nur spärliche Daten für Dosierungen über 10 mg vor. Die Dosis wird einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Nach dem Abklingen der depressiven Symptome wird zur Stabilisierung eine weitere Behandlung über sechs Monate empfohlen. Als Importarzneimittel können Filmtabletten und Tropfen zum Einnehmen bezogen werden.

Die Zulassung von Vortioxetin beruht im Wesentlichen auf mehreren randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-2- bzw. Phase-3-Hauptstudien. In elf Studien, die die Wirksamkeit von Vortioxetin mit Placebo über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen verglichen, fand sich in der gepoolten Auswertung, aber nicht in jeder Einzelstudie für die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 20 mg ein signifikanter Rückgang der depressiven Symptome, der sich in offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen aufrecht erhalten ließ. Die klinische Relevanz des Unterschiedes ist jedoch umstritten (Koesters et al., 2017). Gleiches gilt auch für die Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten, die über die Linderung depressiver Symptome hinausgehen, sind nicht zweifelsfrei belegt (EMA, 2014).

Diese Studien umfassten insgesamt rund 6.700 Patienten, eine der Studien schloss nur Patienten ab 65 Jahren ein. Die Teilnehmer litten meist unter moderaten bis schweren Depressionen, ausgeschlossen waren jedoch Patienten mit behandlungs-

resistenten Depressionen, erhöhtem Suizidrisiko, begleitender Psychotherapie und/oder anderen psychischen bzw. schwerwiegenden somatischen Erkrankungen (EMA, 2014).

Die Wirksamkeit von Vortioxetin (10 bis 20 mg täglich) wurden außerdem mit der von Agomelatin (25 bis 50 mg pro Tag) bei knapp 500 Patienten verglichen. Nach acht Wochen zeigte sich Vortioxetin Agomelatin im Hinblick auf den Rückgang der depressiven Symptome als nicht-unterlegen und auch knapp überlegen (Montgomery et al., 2014). Der europäische Beurteilungsbericht bewertet den Unterschied als klinisch relevant. Der pU hatte die Population dieser Studie ursprünglich als „nicht ausreichend auf SSRI-Monotherapie ansprechend“ beschrieben, der europäische Beurteilungsbericht schloss sich diesem Urteil jedoch nicht an. In sechs der placebokontrollierten Studien gab es zusätzlich einen weiteren Behandlungsarm mit einer aktiven Kontrolle, die in einem Fall in Venlafaxin 225 mg pro Tag und in fünf Fällen in Duloxetin 60 mg pro Tag bestand. Die Auswertung der Wirksamkeit erfolgte jedoch nur gegenüber Placebo (EMA, 2014).

Eine weitere Studie untersuchte den Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo zur Prävention von Rückfällen bei rund 400 Patienten. Innerhalb von 24 Wochen kam es unter Vortioxetin bei 13 % der Teilnehmer zu einem Rückfall, unter Placebo bei 26 % (Boulenger et al., 2012).

Als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis trat in den Zulassungsstudien bei mehr als 10 % der Teilnehmer unter Vortioxetin Übelkeit auf, meist in den ersten beiden Wochen der Behandlung. Die Beschwerden waren in der Regel leicht bis mittelschwer und kurzfristig. Andere häufige Beschwerden, die mit Vortioxetin häufiger auftraten als unter Placebo, waren Durchfall, Schwindel und Verstopfung. Zu beachten sind weiterhin die Risiken eines Serotonin-Syndroms, malignen neuroleptischen Syndroms sowie einer Hyponatriämie (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Mit der Zulassung wurde der pU beauftragt, eine Sicherheitsstudie zu Suizidgedanken und Suizidalität durchzuführen. Die Fachinformation weist darauf hin, dass das Suizidrisiko besonders in den ersten Behandlungswochen sowie nach einer Dosisänderung erhöht ist. Eine entsprechende engmaschige Überwachung der Patienten wird empfohlen (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Bei der frühen Nutzenbewertung kam der G-BA im Oktober 2015 zu dem Beschluss, dass bei den im Vorfeld festgelegten Patientengruppen (verschiedene Schweregrade der depressiven Episoden) beziehungsweise Fragestellungen (Akuttherapie oder Rückfallprävention) für Vortioxetin **kein Zusatznutzen belegt** ist (G-BA, 2015). Damit schloss sich der G-BA der Bewertung des IQWiG an, die sich

auch nach der Vorlage weiterer Daten durch den pU nicht änderte. Wichtigster Kritikpunkt war, dass der pU für die vorgelegten Vergleiche die vorhandene Evidenz nicht vollständig berücksichtigt hatte (IQWiG, 2015a, 2015b).

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten
 weiteres Antidepressivum  	 kein Zusatznutzen belegt  	 ohne Kostenbewertung, da Vertrieb in D eingestellt, Importpräparat kostet ca. das 10fache des damals zu erwartenden Festbetrags  

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke et al.	a-t-Bewertung	AMB	Prescrire	PZ
C	Variante ohne besonderen Stellenwert	–	–	Schrittinnovation

Kosten

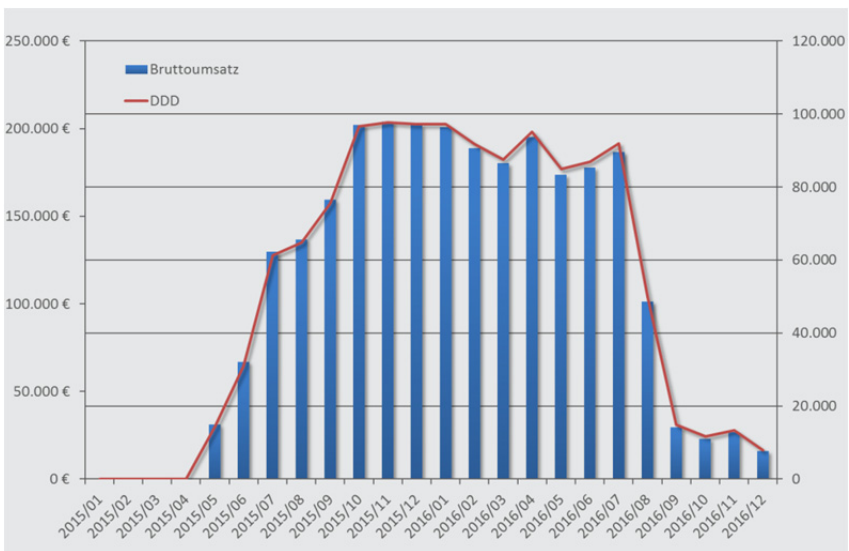
Wirkstoff	Behandlungsmodus	Behandlungstage	Jahrestherapiekosten
Arzneimittel			
Vortioxetin vor Einstellung des Vertriebs in Deutschland	kontinuierlich 1x tgl. 5 – 20 mg	365	409,69 – 1.381,79 €
Import aus Österreich	kontinuierlich 1x tgl. 20 mg	365	1.117,35 €
ehemalige zVT			94,83 – 256,16 €
(jeweils in der Höchstdosis)			
Citalopram	kontinuierlich 1x tgl. 40 mg	365	94,83 €
Escitalopram	kontinuierlich 1x tgl. 20 mg	365	123,19 €
Fluoxetin	kontinuierlich 1x tgl. 60 mg	365	229,95 €
Fluvoxamin	kontinuierlich 1x tgl. 300 mg	365	280,21 €
Paroxetin	kontinuierlich 1x tgl. 50 mg	365	214,11 €
Sertralin	kontinuierlich 1x tgl. 200 mg	365	256,16 €

Jahrestherapiekosten Vortioxetin: lt. tel. Anfrage bei internationalen Apotheken, zVT: Lauer, beides Stand 01.04.2018

Versorgungsanalysen

Seit der Markteinführung im Mai 2015 steigen die verordneten Tagesdosen im Wesentlichen kontinuierlich an und erreichen im betrachteten Zeitraum im November 2015 mit einem Wert von knapp 98.000 DDD ein Maximum. Parallel entwickeln sich auch die Bruttoumsätze. Mit dem G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung im November 2015 stagnieren verordnete DDD und Bruttoumsätze zunächst und gehen ab Februar 2016 tendenziell zurück. Nach den Erstattungsverhandlungen im Juli 2016 und der Marktrücknahme im August 2016 brechen wie bei der Anzahl der verordneten Packungen auch die DDD und die Bruttoumsätze deutlich ein.

Abbildung 4.82: Verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze von Vortioxetin nach Monaten (2015 – 2016)



Wirkstoff und Pharmakologie

Vortioxetin ist ein Antidepressivum, das an verschiedenen Stellen in den Serotonin-Stoffwechsel eingreift. Wie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) hemmt der Wirkstoff den Serotonin-Transporter und erhöht damit die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt. Zusätzlich beeinflusst Vortioxetin auch post-synaptische Serotonin-Rezeptoren: Der Wirkstoff wirkt auf einige Subtypen des Serotonin-Rezeptors agonistisch, auf andere jedoch antagonistisch. Möglicherweise werden dadurch auch weitere Neurotransmitter-Systeme beeinflusst. Inwie-

fern die verschiedenen Wirkungsmechanismen mit bestimmten klinischen Effekten zusammenhängen, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (Fachinformation Brintellix®, 2017). Die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression ordnet Vortioxetin deshalb den SSRI zu (NVL, 2017).

Zulassung und Präparat

Vortioxetin wurde im Dezember 2013 von der Europäischen Kommission zentral zugelassen, kam in Deutschland aber erst im Mai 2015 auf den Markt. Da der Hersteller mit der frühen Nutzenbewertung und den anschließenden Preisverhandlungen nicht zufrieden war, stellte er den Vertrieb von Fertigarzneimitteln mit diesem Wirkstoff im August 2016 in Deutschland ein. Vortioxetin ist daher nur durch Import zu beziehen, die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen muss gesondert beantragt werden.

Vortioxetin ist zugelassen zur Behandlung von Episoden einer *Major Depression* bei Erwachsenen. Für Kinder und Jugendliche liegen keine ausreichenden Daten vor. Gleiches gilt auch für die Behandlung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Vor der Marktrücknahme stand Vortioxetin in Form von Filmtabletten in Deutschland in Dosierungen von 5 mg, 10 mg und 20 mg zur Verfügung, außerdem auch in Form von Tropfen zum Einnehmen in einer Konzentration von 20 mg/ml. Zugelassen ist außerdem eine Dosierung von 15 mg pro Filmtablette, die jedoch nur in einzelnen Ländern vertrieben wird.

Die Fachinformation empfiehlt bei Erwachsenen unter 65 Jahren eine Dosis von 10 mg täglich, die je nach klinischem Ansprechen auf bis zu 20 mg pro Tag gesteigert oder auf bis zu 5 mg pro Tag gesenkt werden kann. Bei Erwachsenen ab 65 Jahren sollte die Dosis zu Beginn 5 mg betragen. In dieser Altersgruppe liegen nur spärliche Daten für Dosierungen über 10 mg vor. Die Dosis wird einmal täglich mit oder ohne Nahrung eingenommen. Nach dem Abklingen der depressiven Symptome wird zur Stabilisierung eine weitere Behandlung über sechs Monate empfohlen.

Als neues Arzneimittel unterliegt Vortioxetin zusätzlicher Überwachung und ist entsprechend mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet (Fachinformation Brintellix®, 2017).

Informationen zum Indikationsgebiet

Zu den Hauptsymptomen einer Depression (*Major Depression*) zählen gedrückte Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebslosigkeit über einen längeren Zeitraum, in der Regel über mindestens zwei Wochen. Weitere psychische und körperliche

Beschwerden können hinzu kommen. Die Erkrankung beeinträchtigt die gesamte Lebensführung der Betroffenen und kann auch die Mortalität erhöhen: So soll die Suizidrate bei depressiven Patienten rund 30-Mal höher liegen als in der Allgemeinbevölkerung.

Wie und warum sich eine Depression entwickelt, ist bis heute nicht umfassend geklärt. Experten gehen von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei dem biologische und psychosoziale Faktoren interagieren. Die individuelle Ausprägung kann dabei sehr stark variieren.

Typischerweise tritt eine Depression in Episoden von begrenzter zeitlicher Dauer auf. Danach kann sich die Krankheit vollständig zurückbilden oder eine Restsymptomatik bestehen bleiben. In diesem Fall steigt das Risiko für eine erneute depressive Episode. Allerdings sind auch andere Verläufe bekannt, etwa das Persistieren einer depressiven Episode über einen längeren Zeitraum. Bei mindestens der Hälfte der betroffenen Patienten ist nach der Erstmanifestation im Laufe des Lebens mit mindestens einer weiteren depressiven Episode zu rechnen.

Der Schweregrad einer depressiven Episode wird in der Regel in leicht, mittelgradig oder schwer unterteilt, je nachdem wieviele Haupt- und Zusatzsymptome nach ICD-10 vorliegen. Symptomschwere und Erkrankungsverlauf wirken sich neben den Patientenpräferenzen auch auf die Wahl der Behandlung aus. Als grundsätzliche Optionen gelten aktiv-abwartende Begleitung, eine medikamentöse Behandlung, eine Psychotherapie oder eine Kombination aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung. Leichte Depressionen werden zuerst mit aktiv-abwartender Begleitung behandelt. Auch falls die depressive Symptomatik weiter bestehen bleibt, wird bei leichten Depressionen nicht generell zu einem Antidepressivum geraten. Bei mittelgradigen Episoden kommen Antidepressiva oder Psychotherapie zum Einsatz. Bei schweren Episoden wird die Kombination von Antidepressiva und Psychotherapie empfohlen, somit wird nur bei diesem Schweregrad eine grundsätzliche Empfehlung für ein Antidepressivum ausgesprochen. Ziel der Therapie ist es, die Symptome der Depression zu verringern und im Idealfall eine vollständige Remission zu erreichen. Die Behandlung soll außerdem die Mortalität verringern. Allerdings können Antidepressiva Suizidversuche und Suizide nicht verhindern – so legen es die Daten mehrerer großer Metaanalysen nah. Weiteres Behandlungsziel ist es, die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederherstellen und das Risiko für einen Rückfall oder Wiedererkrankung senken (NVL, 2017).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Vortioxetin beruht auf mehreren randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-2- bzw. Phase-3-Hauptstudien sowie weiteren unverblindeten einarmigen Erweiterungsstudien.

Zwölf der Studien testeten die antidepressive Wirkung von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen. Dabei kamen Dosierungen zwischen 1 mg und 20 mg zum Einsatz, meist wurden zwei Dosierungen in der gleichen Studie geprüft. Die Studien umfassten insgesamt rund 6.700 Patienten, eine der Studien schloss nur Patienten ab 65 Jahren ein. Die Teilnehmer litten meist unter moderaten bis schweren Depressionen, ausgeschlossen waren jedoch Patienten mit behandlungsresistenten Depressionen, erhöhtem Suizidrisiko, begleitender Psychotherapie und/oder anderen psychischen beziehungsweise schwerwiegenden somatischen Erkrankungen. In sechs dieser Studien gab es zusätzlich einen weiteren Behandlungsarm mit einer aktiven Kontrolle, die in einem Fall in Venlafaxin 225 mg pro Tag und in fünf Fällen in Duloxetin 60 mg pro Tag bestand. Die Auswertung der Wirksamkeit erfolgte jedoch nur gegenüber Placebo. Der primäre Endpunkt in den Studien war jeweils die Punktzahl auf einer Depressions-Rating-Skala (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS, oder *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS). In den meisten Studien galt ein Rückgang des Scores auf mindestens 50 % des Ausgangswert als Ansprechen, ein Score von höchstens zehn Punkten als Remission der Erkrankung.

In der Einzelbetrachtung war nicht in allen Studien eine Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Placebo nachweisbar. In der gepoolten Auswertung von elf dieser Studien (nicht eingeschlossen war die Untersuchung an älteren Patienten) fand der europäische Beurteilungsbericht für die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 20 mg Vortioxetin einen signifikanten Unterschied zu Placebo, der als moderat, aber klinisch relevant bezeichnet wird (EMA, 2014). Ein Cochrane-Review zur Akutbehandlung von depressiven Episoden stellte für Vortioxetin im Vergleich zu Placebo einen kleinen signifikanten Effekt fest, bezweifelte jedoch die klinische Relevanz der Größenordnung (Koesters et al., 2017). In den offenen einarmigen Erweiterungsstudien wurde der Behandlungseffekt über 52 Wochen aufrecht erhalten (EMA, 2014).

Die Auswirkungen auf die kognitive Funktion bei depressiven Patienten wurde in einigen Studien untersucht, allerdings wurden die Effekte im europäischen Beurteilungsbericht als nicht ausreichend eingestuft, um eine Wirksamkeit auf die Kognition über die Linderung depressiver Symptome hinaus postulieren zu können. Einige der Zulassungsstudien untersuchten auch die gesundheitsbezogene

Lebensqualität. Aus den Ergebnissen lässt sich die klinische Relevanz jedoch nicht klar abschätzen (EMA, 2014).

Die Wirksamkeit von Vortioxetin (10 bis 20 mg täglich) wurden außerdem mit der von Agomelatin (25 bis 50 mg pro Tag) bei knapp 500 Patienten verglichen. Nach acht Wochen zeigte sich Vortioxetin Agomelatin im Hinblick auf den Rückgang des MADRS als nicht-unterlegen und auch knapp überlegen (Montgomery et al., 2014). Der europäische Beurteilungsbericht bewertet den Unterschied als klinisch relevant. Der pU hatte die Population dieser Studie ursprünglich als „nicht ausreichend auf SSRI-Monotherapie ansprechend“ beschrieben, der europäische Beurteilungsbericht schloss sich diesem Urteil jedoch nicht an (EMA, 2014).

Eine weitere Studie untersuchte den Nutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Placebo zur Prävention von Rückfällen bei rund 400 Patienten. Innerhalb von 24 Wochen kam es unter Vortioxetin bei 13 % der Teilnehmer zu einem Rückfall, unter Placebo bei 26 % (Boulenger et al., 2012).

Als häufigstes unerwünschtes Arzneimittelereignis trat in den Zulassungsstudien bei mehr als 10 % der Teilnehmer unter Vortioxetin Übelkeit auf, meist in den ersten beiden Wochen der Behandlung. Die Beschwerden waren in der Regel leicht bis mittelschwer und kurzfristig. Andere häufige Beschwerden, die mit Vortioxetin häufiger auftraten als mit Placebo, waren Durchfall, Schwindel und Verstopfung. Die Fachinformation weist außerdem explizit auch auf die Risiken eines Serotonin-Syndroms, malignen neuroleptischen Syndroms sowie einer Hyponatriämie hin, die bei Einnahme von Vortioxetin auftreten können. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich jedoch nicht sicher quantifizieren (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Mit der Zulassung wurde der pU beauftragt, eine Sicherheitsstudie zu Suizidgedanken und Suizidalität durchzuführen. Die Fachinformation weist darauf hin, dass das Suizidrisiko besonders in den ersten Behandlungswochen sowie nach einer Dosisänderung erhöht ist. Eine entsprechende engmaschige Überwachung der Patienten wird empfohlen (EMA, 2014; Fachinformation Brintellix®, 2017).

Leitlinienempfehlungen

Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression gibt keine konkrete Empfehlung für bestimmte Antidepressiva, wenn eine medikamentöse Therapie indiziert ist. Vielmehr weist sie darauf hin, dass bei vergleichbarer antidepressiver Wirksamkeit die Entscheidung für einen bestimmten Wirkstoff von einer Reihe von Faktoren abhängt, etwa die Verträglichkeitsprofile im Kontext patientenindividuel-

ler Charakteristika. Als mögliches Antidepressivum wird auch Vortioxetin erwähnt (NVL, 2017).

Die britische NICE-Guideline zur antidepressiven Behandlung von Erwachsenen empfiehlt Vortioxetin als Behandlungsoption bei Patienten, die innerhalb der gleichen depressiven Episode unzureichend auf zwei andere Antidepressiva angesprochen haben (Drittlinien-Behandlung) (NICE, 2016).

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Für die frühe Nutzenbewertung von Vortioxetin hatte der G-BA im Vorfeld die zweckmäßige Vergleichstherapie für drei verschiedene Patientengruppen festgelegt: Bei leichten Episoden einer *Major Depression* keine Arzneimitteltherapie, bei mittelschweren Episoden ein SSRI und bei schweren Episoden ein SSRI und das Angebot einer Psychotherapie. Unterschieden wurde ebenfalls die Akuttherapie sowie die Rückfallprävention.

Das Gutachten des IQWiG konnte für keine Patientengruppe oder Fragestellung einen Zusatznutzen feststellen. Danach hatte der pU für die Behandlung von schweren Episoden nur Studien vorgelegt, bei denen die Anwendung von Psychotherapie explizit ausgeschlossen waren. Für die anderen Patientengruppen führte der pU einen indirekten Vergleich durch, der nach der IQWiG-Bewertung allerdings die vorliegende Evidenz nicht vollständig berücksichtigte. Für die Fragestellung „Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie“ legte der pU keine Daten vor (IQWiG, 2015a).

Nach dem ersten IQWiG-Gutachten lieferte der pU weitere Daten nach, die die grundsätzlichen Mängel der Analyse jedoch nicht beheben konnten. Auch das Addendum zu dem ursprünglichen Gutachten kam deshalb zu keinem anderen Ergebnis (IQWiG, 2015b).

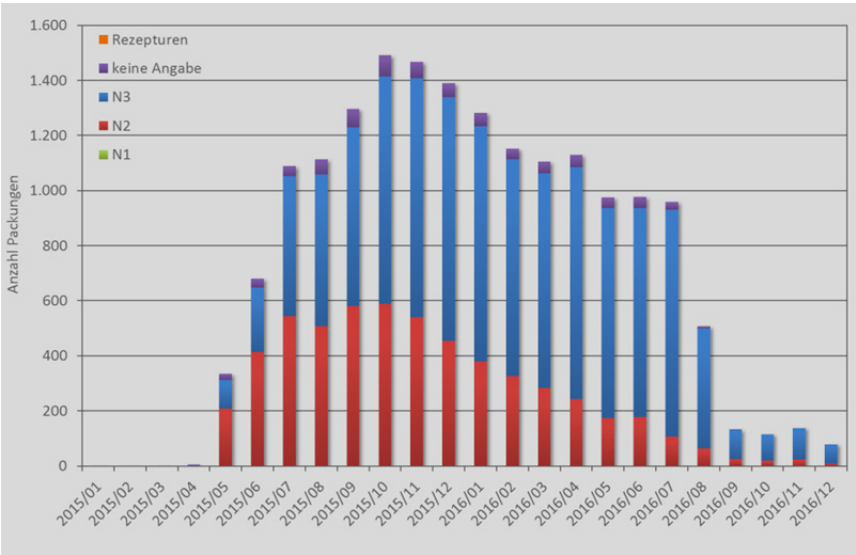
Der G-BA schloss sich der Bewertung des IQWiG an und kam im Oktober 2015 zu dem Schluss, dass für alle betrachteten Patientengruppen und Fragestellungen ein **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Weitere Versorgungsanalysen

Im betrachteten Zeitraum werden ausschließlich N2- und N3-Packungen verordnet. Überwiegen in den ersten drei Monaten seit der Markteinführung im Mai 2015 die N1-Packungen, dominieren ab August 2015 die N3-Packungen. Das deutet darauf hin, dass Patienten relativ bald nach Markteinführung Vortioxetin als Dauertherapie erhalten. Die Anzahl der verordneten Packungen erreicht im Oktober 2015 ihren höchsten Wert. Vermutlich bedingt durch die Veröffentlichung des

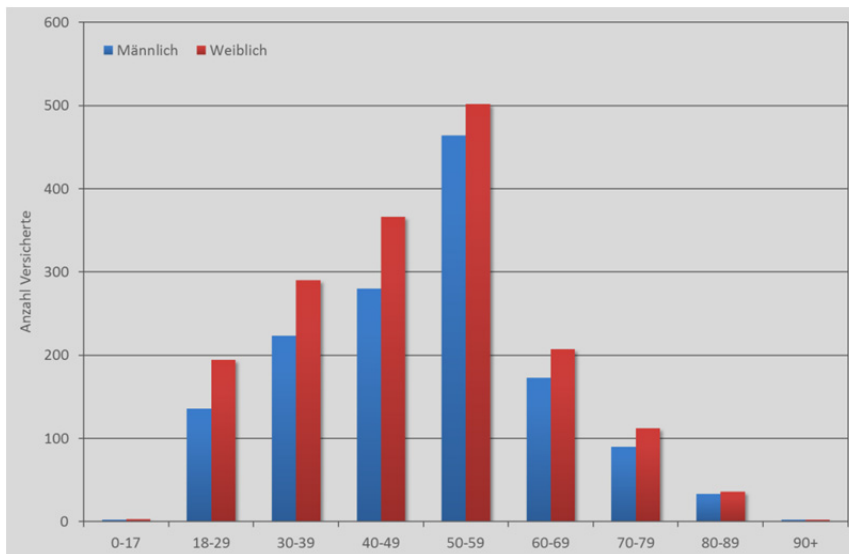
Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA im Oktober 2015 nehmen die Verordnungszahlen danach kontinuierlich ab. Ab September 2016 bricht die Anzahl der verordneten Packungen deutlich ein und liegt nur noch bei etwa einem Zehntel der höchsten Verordnungszahlen im betrachteten Zeitraum. Das spricht dafür, dass nach der Marktrücknahme im August 2016 die Mehrzahl der Patienten auf andere Antidepressiva umgestellt wurden.

Abbildung 4.83: Anzahl verordneter Packungen Vortioxetin je Monat nach Packungsgröße (2015-2016)



Entsprechend der Zulassung von Vortioxetin werden fast ausschließlich erwachsene Versicherte in allen Altersgruppen mit dem Antidepressivum behandelt. Die meisten Verordnungen finden sich für die Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen. Entsprechend der Geschlechterverteilung bei der Diagnosestellung einer Depression erhalten in allen Altersgruppen mehr Frauen als Männer Vortioxetin.

Abbildung 4.84: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Vortioxetin nach Alter und Geschlecht (2016)



Quellen

- atd – arznei-telegramm Datenbank (2017). Bewertung Vortioxetin. <https://www.arznei-telegramm.de/db/01wkstxt.php?3?&knr=&art=mono&nummer=Vortioxetin&ord=uaw&ah=ah>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Boulenger J-P, Loft H, Florea I (2012). A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 26(11): 1408-1416.
- EMA – European Medicines Agency (2014). European Public Assessment Report Brintellix. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002717/human_med_001714.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fachinformation Brintellix® (2017). Fachinformation Brintellix®, Stand der Information: Juli 2017. <https://www.fachinfo.de/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vortioxetin. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/>, letzter Zugriff: 19.04.2018.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015a). [A15-16] Vortioxetin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/de/projekte>.

[ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-16-vortioxetin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6723.html](https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-16-vortioxetin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6723.html), letzter Zugriff: 19.04.2018.

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015b). [A15-37] Vortioxetin (Addendum zum Auftrag A15-16). <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-37-vortioxetin-addendum-zum-auftrag-a15-16.6925.html>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G et al. (2017). Vortioxetine for depression in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 7: CD011520.

Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L (2014). A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelat. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 29(5): 470-482.

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (2016). Depression in adults: recognition and management. NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

NVL – Nationale Versorgungsleitlinie (2017). Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

PZ – Pharmazeutische Zeitung online (2016). –Neue Arzneistoffe: Vortioxetin|Brintellix®|71|2015. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=58340>, letzter Zugriff: 19.04.2018.

5 Diskussion

Gerd Glaeske

Insgesamt wurden in den Innovationsreport 2018 32 neue Wirkstoffe in 35 Anwendungsgebieten aufgenommen (Edoxaban, Lenvatinib und Nintedanib werden in jeweils zwei Indikationen angeboten). Nach den Daten des Arzneiverordnungs-Reportes 2016 (Schwabe & Paffrath, 2016, S. 49) wurden im Jahre 2015 insgesamt 37 neue Arzneimittel angeboten. Dass in diesem Innovationsreport nur 32 der neuen Mittel genannt und bewertet werden, hat damit zu tun, dass vier der Mittel, für die keine Bewertung durch den G-BA vorliegt (Cangrelor (Kengrexal®), Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®), Tedizolid (Sivextro®) und Hornhautepithelzellen (Holoclar®)), in diesem Report unberücksichtigt blieben und dass ein Wirkstoff als Diagnostikum und nicht zu therapeutischen Zwecken eingeführt wurde (Gaxilose (Lac-Test®)). Die überwiegende Anzahl der neuen Arzneimittel wurden im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens der EMA zugelassen. Nur eines der aufgeführten Mittel, nämlich Ivermectin, erhielt eine nationale Zulassung durch das BfArM. Ein Drittel der neuen Arzneimittel entfiel auf die Gruppe der Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten, unter denen nach der europäischen Definition nicht mehr als fünf Menschen pro 10.000 Einwohnern leiden.

Der methodische Ansatz dieses Innovationsreportes ist aber nicht in erster Linie, neue Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung zu bewerten – dies ist eher die Aufgabe des IQWiG und vor allem des G-BA im Rahmen des AMNOG-Verfahrens. Stattdessen werden einige Verordnungsscharakteristika in den ersten Vermarktungsjahren beobachtet und ausgewertet. Insofern folgt der Innovationsreport nicht einer Querschnitts-, sondern einer Längsschnittbetrachtung in den zwei bis drei Jahren nach der Zulassung. Diese Versorgungsforschung deckt somit Entwicklungen auf, die für Ärzte, aber vor allem für die Patienten von besonderer Bedeutung sind. Einerseits kann es hier zu Empfehlungen in Leitlinien oder zu Therapie-vorschlägen kommen, andererseits aber auch zur Entdeckung von bisher nicht bekannten unerwünschten Ereignissen, Wirkungen und Interaktionen, die im Sinne der Patientensicherheit und des Patientennutzens Beachtung finden sollten. Es ist nämlich seit vielen Jahren unübersehbar, dass die beste verfügbare Evidenz zu neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Zulassung häufig unbefriedigend ist, was sich durch folgende Überlegungen begründen lässt:

- In den Zulassungsstudien spielt der richtige Zeitpunkt des Beginns einer Therapie nur eine untergeordnete Rolle,
- die geeignete Dosierung ist oft noch unklar,

- die Anwendungssequenz bzw. die möglichen Kombinationen von Wirkstoffen sind in Zulassungsstudien nur selten ein Untersuchungsaspekt,
- die Berücksichtigung und Erhebung von PROs inklusive von Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomkontrolle spielen nur in den seltensten Fällen eine Rolle und
- adäquate gesundheitsökonomische Aspekte für das jeweilige Gesundheitssystem fehlen in der Regel vollständig.

Diese Fragen sollten daher nach der Zulassung in versorgungsnahen Studien und im Vergleich zu den bisher verwendeten Therapieoptionen beantwortet werden. Während die klinischen Studien die Wirksamkeit eines Arzneimittels im Rahmen von engen Ein- und Ausschlusskriterien testen (*efficacy*), untersuchen Studien im Versorgungsgeschehen den Nachweis der Wirksamkeit und die Sicherheit im Versorgungsalltag (*effectiveness*), also an heterogenen Patientengruppen mit breiten Ein- und Ausschlusskriterien (Glaeske, 2012; Glaeske et al., 2017).

Sowohl in den USA als auch in Europa haben die zuständigen regulatorischen Behörden in den letzten Jahren verschiedene Verfahren eingeführt, die eine Beschleunigung der Zulassung neuer Arzneimittel erlauben, um Patienten mit schweren oder seltenen Erkrankungen (z.B. in der Onkologie) einen rascheren Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen (Ludwig, 2017). Für neue Arzneimittel, die nach beschleunigten Verfahren zugelassen wurden, liegen aber meist nur sehr begrenzte Erkenntnisse zu ihrer Wirksamkeit und Sicherheit vor. Hierüber müssen Ärzte und Patienten rechtzeitig informiert werden. Außerdem sollte nach beschleunigter Zulassung verstärkt – vor allem von den Zulassungsbehörden – darauf geachtet werden, dass randomisierte kontrollierte Studien oder zumindest prospektive vergleichende Kohortenstudien zu Nutzen und Risiken rechtzeitig begonnen und auch abgeschlossen werden.

Das AMNOG hinterlässt positive Spuren...

In den vergangenen Jahren waren die Ergebnisse der Innovationsreporte eher deprimierend – kaum eines der Arzneimittel konnte mit einer „grünen“ Gesamtampel bewertet werden. Dies hat sich nun bei den **34 neuen Arzneimitteln des Jahres 2015** (inkl. Lenvima® und Ofev®) – also vier Jahre nach der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 erkennbar verändert, immerhin konnte für **vier der 21 Nicht-Orphan- und für drei der elf Orphan-Arzneimittel eine „grüne“ Gesamtampel** vergeben werden (siehe auch die Tabellen 5.4. und 5.5).

Dennoch: Auch der Innovationsreport 2018 zeigt erneut, wie notwendig eine sorgfältige Beobachtung neuer Arzneimittel im Versorgungsalltag nach der Zulassung ist (siehe Tabelle 5.1). Für insgesamt **sechs Arzneimittel wurden „Rote-Hand-**

Briefe“ verschickt, die auf bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen der neuen Arzneimittel hinweisen, für immerhin **acht Arzneimittel wurden „Blaue-Hand-Briefe“** mit neuen Informationen für Ärzte und Patienten verfasst. Beide Maßnahmen dienen der Verbesserung der Therapiesicherheit und damit der Adhärenz bei einer Behandlung. Veränderungen haben sich auch bei weiteren drei Arzneimitteln ergeben, sie sind schon nicht mehr auf dem Markt verfügbar, bei zweien wurden Verordnungseinschränkungen nach AM-RL Anlage III verfügt. Trotz all dieser Interventionen nach der Zulassung wurde der größte Anteil der neuen Arzneimittel in Leitlinien aufgenommen, nur bei vier Arzneimitteln oder Anwendungsgebieten fehlen solche oftmals verordnungsfördernden Hinweise. Damit ergibt sich bei vielen Arzneimitteln ein nicht zu übersehender Widerspruch zwischen risikobezogenen Interventionen einerseits und der durchaus positiv konnotierten Aufnahme in Leitlinien andererseits.

Tabelle 5.1 fasst die im Innovationsreport 2018 getroffenen Bewertungen nach dem im Report genutzten Ampelschema zusammen.

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen (neue Wirkstoffe des Jahres 2015) nach dem im Report genutzten Ampelschema

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Alirocumab	Sanofi-Aventis	●○○	●○○	●○○	ESC/EAS, AACE, ACC, NICE	Verordnungseinschr. AM-RL Anlage III
Apremilast	Celgene	○○●	●○○	○●○	DDG, NICE, EULAR	Rote-Hand-Brief (RHB)
Asfotase alfa (O)	Alexion	○○●	○●○	○○○		Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dezember 2018
Blinatumomab (O)	Amgen	○○●	○○●	○○○	DGHO, ESMO, NCCN	RHB
Carfilzomib (O _{ex})	Amgen	○●○	○○●	○●○	ESMO, NCCN	Orphan-Status aufgehoben: 50 Mio.-€ Grenze überschritten
Ceritinib	Novartis	○●○	○○●	○●○	AWMF (S3)	neues Anwendungsgebiet
Cobimetinib	Roche	○●○	○○●	●○○	AWMF (S3)	RHB
Dasabuvir	AbbVie	○●○	○●○	○○○	DGVS	RHB, Außer Handel
Dulaglutid	Lilly	●○○	○●○	○●○	NVL	
Edoxaban (Schlaganfall)	Daiichi Sankyo	●○○	○●○	○●○	ESC, AkdÄ, NICE, DGA	Blaue Hand
Eliglustat (O)	Genzyme	○●○	○●○	○○○	HAS	Blaue Hand, Patientenregister
Evolocumab	Amgen	○●○	●○○	●○○	NICE, ESC/EAS, AACE, ACC	Verordnungseinschr. AM-RL Anlage III
Idebenon (O)	Santhera	○○●	●○○	○○○	AWMF (S1)	Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis September 2020
Isavuconazol (O)	Basilea	●○○	○●○	○○○	IDSA, ESCMID-ECMM-ERS	
Ivermectin	Galderma	●○○	●○○	○●○		
Lenvatinib Kispplx®	Eisai	○●○	○●○	●○○	ESMO, NICE, Onkopedia	
Lumacaftor/ Ivacaftor (O _{ex})	Vertex	○○●	○○●	○○○	ECFS	Verzicht auf Orphan-Status Dezember 2015 Zulassungserweiterung für Kinder ab August 2018

Wirkstoff	pU	Bewertung			Eingang in Leitlinien (nur bei mind. einer positiven Empfehlung)	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Naloxegol	AstraZeneca	●○○○	●○○○	○○●○	DGSS	keine frühe Nutzenbewertung
Netupitant/ Palonosetron	Riemser	●○○○	○●○○	○○●○	AWMF, ASCO, MASCC/ESMO	
Nintedanib Vargatef®	Boehringer Ingelheim	●○○○	○●○○	○○●○	AWMF (S3, S2k), NICE	
Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	○●○○	○●○○	○●○○	Melanom: AWMF (S3) NSCLC: AWMF (S3) RCC: AWMF (S3), Onkopedia UC: AWMF (S3), NCCN cHL: AWMF (S3) SCCHN: NICE	Blaue Hand, 5 neue Anwendungsgebiete bis April 2018
Nonacog gamma	Baxter/Baxalta	●○○○	●○○○	○○●○		keine frühe Nutzenbewertung
Olaparib (O _{ex})	AstraZeneca	○○●○	●○○○	○○○○	AWMF (S3), NCCN	RHB, Orphan-Status bis März 2018
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	AbbVie	○○●○	○●○○	○○○○	DGVS	RHB, Außer Handel
Panobinostat (O)	Novartis Pharma	○○●○	○●○○	○○○○	ESMO, NCCN	Blaue Hand
Pembrolizumab	MSD	○●○○	○●○○	●○○○	Melanom: AWMF (S3) NSCLC: AWMF (S3) UC: AWMF (S3), NCCN cHL: AWMF (S3)	Blaue Hand, 4 neue Anwendungsgebiete bis April 2018
Ramucirumab (O _{ex})	Lilly	○●○○	○●○○	○●○○	Magen-/GEJ-CA: NICE, Onkopedia, ESMO mKRR: AWMF (S3), Onkopedia, ESMO NSCLC: AWMF (S3)	Orphan-Widerruf Oktober 2015
Safinamid	Zambon	●○○○	●○○○	○○●○	NICE	Festbetrag
Sebelipase alfa (O)	Alexion	○○●○	○●○○	○○○○		Blaue Hand, Patientenregister, G-BA-Beschluss befristet bis Dez.2018
Secukinumab	Novartis Pharma	●○○○	○○●○	○●○○	AWMF (S3), BAD	2 neue Anwendungsgebiete bis April 2018
Trametinib	Novartis Pharma	○○●○	○●○○	○●○○	AWMF (S3) NSCLC: AWMF (S3)	neues Anwendungsgebiet
Vortioxetin	Lundbeck	●○○○	●○○○	○○○○	NCVL, NICE	Marktrücknahme in D August 2016

Orphan-Arzneimittel sind grundsätzlich ohne Kostenbewertung, es sei denn, der *Orphan*-Status wurde (z.B. durch Überschreiten der 50 Mio.-Grenze) aufgehoben (ex). Mittel, die nicht mehr im Markt verfügbar sind, haben keine Kostenbewertung. Mittel mit mehreren Indikationsansprüchen werden in der Hauptindikation bewertet, andere werden allenfalls genannt.

Bei den bewerteten Mitteln zeigt sich erneut eine deutliche Dominanz der Arzneimittel, die bei Krebserkrankungen eingesetzt werden – mit zwölf Wirkstoffen entfallen knapp 40 % auf diese Gruppe, die restlichen 20 Wirkstoffe entfallen auf weitere 15 ATC-Indikationsgruppen (siehe Tabelle 5.2). Ob die Anwendung der Mittel bei Krebserkrankungen allerdings einen Nutzen für die Patienten im Sinne einer Lebensverlängerung bei erkennbar guter Lebensqualität mit sich bringen, bleibt zumindest unklar bis fraglich. Nur wenigen dieser Wirkstoffe wird ein möglicher therapeutischer und ökonomischer Vorteil gegenüber den bisher bereits angewendeten Wirkstoffen zugesprochen (siehe Tabellen 5.4 und 5.5).

Tabelle 5.2: Untersuchte ATC-Gruppen nach Häufigkeit

Untersuchte ATC-3-Gruppen		Anzahl Wirkstoffe nach Häufigkeit
L01	Antineoplastische Mittel	12
A16	Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	3
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	2
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	2
L04	Immunsuppressiva	2
A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	1
A06	Mittel gegen Obstipation	1
A10	Antidiabetika, exkl. Insuline	1
B01	Antithrombotische Mittel	1
B02	Antihämorrhagika	1
D11	Andere Dermatika	1
J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung	1
N04	Antiparkinsonmittel	1
N06	Psychoanaleptika	1
R07	Andere Mittel für den Respirationstrakt	1
S01	Ophthalmika	1
Gesamt		32

Dazu gehört an erster Stelle der Wirkstoff Ceritinib, der bei fortgeschrittenem Lungenkrebs auch nach Daten, die nach der Zulassung publiziert wurden, einen erkennbaren Nutzen für die Patienten hat. Daher ist Ceritinib, neben Cobimetinib, Secukinumab und Trametinib, auch einer der vier Nicht-*Orphan*-Wirkstoffe, der eine „grüne“ Ampel in der Gesamtbewertung erhält.

Bei allen anderen Mitteln sind zumindest Einschränkungen des patientenorientierten Nutzens und der Wirtschaftlichkeit festzustellen, daher wird für insgesamt zehn Nicht-*Orphan*-Wirkstoffe eine „gelbe“ Gesamtampel vergeben, bei sieben kommt es zu einer „roten“ Gesamtampel. Die Verteilung bei den zahlenmäßig mit elf Nennungen „stark“ vertretenen *Orphan*-Arzneimitteln ist im Gegensatz dazu von gleich vielen roten und grünen Gesamtampeln geprägt. Das als *Orphan* zugelassene Kyprolis® (Carfilzomib) hat in der Zwischenzeit die 50 Mio. €-Grenze überschritten und wurde genauso wie Ramucirumab mit neuen Anwendungsgebieten im AMNOG-Prozess erneut bewertet. Bei anderen Wirkstoffen endete die Zulassung als *Orphan*-Arzneimittel (z.B. bei Olaparib und der Kombination Lumacaftor/Ivacaftor), ohne dass bisher eine neue Nutzenbewertung durch den G-BA beschlossen wurde. Im Gesamt-Score (Tabelle 5.5) wurden elf *Orphan*-Wirkstoffe in die Gesamtbewertung einbezogen: Dreimal konnte die „grüne“ Ampel vergeben werden, fünfmal die „gelbe“ und dreimal die „rote“. Bei zweien der Wirkstoffe, nämlich bei Nintedanib und Lenvatinib, gibt es einen „Zwitter“-Status, sie werden als Arzneimittel in Indikationen mit und ohne *Orphan*-Status angeboten, nur die Arzneimittel der Haupt-Indikationen wurden bewertet und sind in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5.3: Gesamtüberblick der Ampeln

	Grün	Gelb	Rot
Wirkstoffe mit <i>Orphan</i>-Zulassung n = 11 (erneut bewertet n = 2)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
Nicht-<i>Orphan</i>-Wirkstoffe n = 21	4 (19,1 %)	10 (47,6 %)	7 (33,3 %)
Gesamt n = 32	7 (21,9 %)	15 (46,9 %)	10 (31,3%)

Tabelle 5.4: Gesamt-Score Innovationsbewertung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Alirocumab Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Ivermectin Naloxegol Netupitant/Palono- setron Nintedanib (Vargatef®) Nonacog gamma Safinamid Secukinumab Vortioxetin	Alirocumab Apremilast Evolocumab Ivermectin Naloxegol Nonacog gamma Safinamid Vortioxetin	Alirocumab Cobimetinib Evolocumab Lenvatinib (Kisplyx®) Pembrolizumab	Alirocumab (0) Evolocumab (1) Ivermectin (1) Naloxegol (2) Nonacog gamma (1) Safinamid (1) Vortioxetin (0)
Ceritinib Cobimetinib Dasabuvir Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Evolocumab Lenvatinib (Kisplyx®) Nivolumab Ombitasvir/Parita- previr/Ritonavir Pembrolizumab	Dasabuvir Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Lenvatinib (Kisplyx®) Netupitant/Palono- setron Nintedanib (Vargatef®) Nivolumab Ombitasvir/Parita- previr/Ritonavir Pembrolizumab Trametinib	Apremilast Ceritinib Dulaglutid Edoxaban Schlaganfall Ivermectin Nintedanib (Vargatef®) Nivolumab Nonacog gamma Safinamid Secukinumab Trametinib	Apremilast (3) Dasabuvir (3) Dulaglutid (3) Edoxaban Schlaganfall (3) Lenvatinib (Kis- plyx®) (3) Netupitant/Palono- setron (4) Nintedanib (Varga- tef®) (3) Nivolumab (4) Ombitasvir/Parita- previr/Ritonavir (3) Pembrolizumab (3)
Apremilast Trametinib	Ceritinib Cobimetinib Secukinumab	Naloxegol Netupitant/Palono- setron	Ceritinib (6) Cobimetinib (5) Secukinumab (5) Trametinib (5)

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

Tabelle 5.5: Gesamt-Score Innovationsbewertung Arzneimittel mit *Orphan*-Zulassung

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamt-Score
Isavuconazol	Idebenon Olaparib (O _{ex})		Idebenon (2) Isavuconazol (2) Olaparib (O _{ex}) (2)
Carfilzomib (O _{ex}) Eliglustat Panobinostat Ramucirumab (O _{ex})	Asfotase alfa Eliglustat Isavuconazol Panobinostat Ramucirumab (O _{ex}) Sebelipase alfa	Carfilzomib (O _{ex}) Ramucirumab (O _{ex})	Asfotase alfa (4) Eliglustat (3) Panobinostat (3) Ramucirumab (O _{ex})(4) Sebelipase alfa (4)
Asfotase alfa Blinatumomab Idebenon Lumacaftor/Ivacaftor (O _{ex}) Olaparib (O _{ex}) Sebelipase alfa	Blinatumomab Carfilzomib (O _{ex}) Lumacaftor/Ivacaftor (O _{ex})		Blinatumomab (6) Carfilzomib (O _{ex}) (6) Lumacaftor/Ivacaftor (O _{ex})(6)

Score-Erläuterung: Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, der patientenrelevante Zusatznutzen erhielt das größte Gewicht. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **(Zusatz-)Nutzen:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 2 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte **Kosten:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **Gesamt:** rote Ampel = höchstens 2 Punkte, gelbe Ampel = 3 oder 4 Punkte, grüne Ampel = 5 Punkte und mehr. Wirkstoffe ohne Kostenbewertung erhalten einen Gesamt-Score aus Verfügbaren Therapien und (Zusatz-)Nutzen. O_{ex}: aufgehobener *Orphan*-Status.

Das gesamte Ergebnis fällt zwar positiver aus als in den vergangenen Jahren, allerdings zeigt ein Gesamtoutcome von rund 22 % mit „grün“ zu bewertenden neuen Arzneimitteln des Jahres 2015 gegenüber 31,3 % negativen Ergebnissen, dass sich die „AMNOG-Zulassungskriterien“ noch immer nicht durchgängig positiv auf das Arzneimittelrepertoire ausgewirkt haben. Dieses Ergebnis betont erneut die Wichtigkeit einer erneuten „Spätbewertung“ nach zwei bis drei Jahren der Arzneimittelanwendung in der Patientenversorgung. Eine solche Spätbewertung sollte unter Berücksichtigung von nach der Zulassung generierten Studien- und Versorgungsdaten durchgeführt werden. Nur so kann die Anfangsbewertung, die auf der Basis von Zulassungsstudien vorgenommen wurde, überprüft werden und eine Beurteilung ergänzen, die auch Erfahrungen aus dem Alltag der Patientenversorgung mit einbezieht (Glaeske et al., 2017).

Das Irritierende ist allerdings nach wie vor, dass auch Arzneimittel mit einer negativen Bewertung des Zusatznutzens in der Patientenversorgung zur Anwendung kommen. In diesem Zusammenhang sind – absteigend – die Bundesländer Saarland, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen, Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz zu nennen (Abb. 5.1). Am geringsten ist die Verordnungsquote in Hessen und Baden-Württemberg. Diese auffällig unterschiedliche Verteilung kann durch viele Einflussfaktoren bestimmt sein, die vom Morbiditätsgrad der Patienten über die Einflussnahme der pU auf das Verordnungsverhalten der Ärzte bishin zum Kenntnisstand der Verordner durch entsprechende Fortbildungen und Interventionsaktivitäten der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen im Hinblick auf Prüfungen der Unwirtschaftlichkeit abhängen kann.

Abbildung 5.1: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe des Jahres 2015 ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) für TK-Versicherte in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2016)

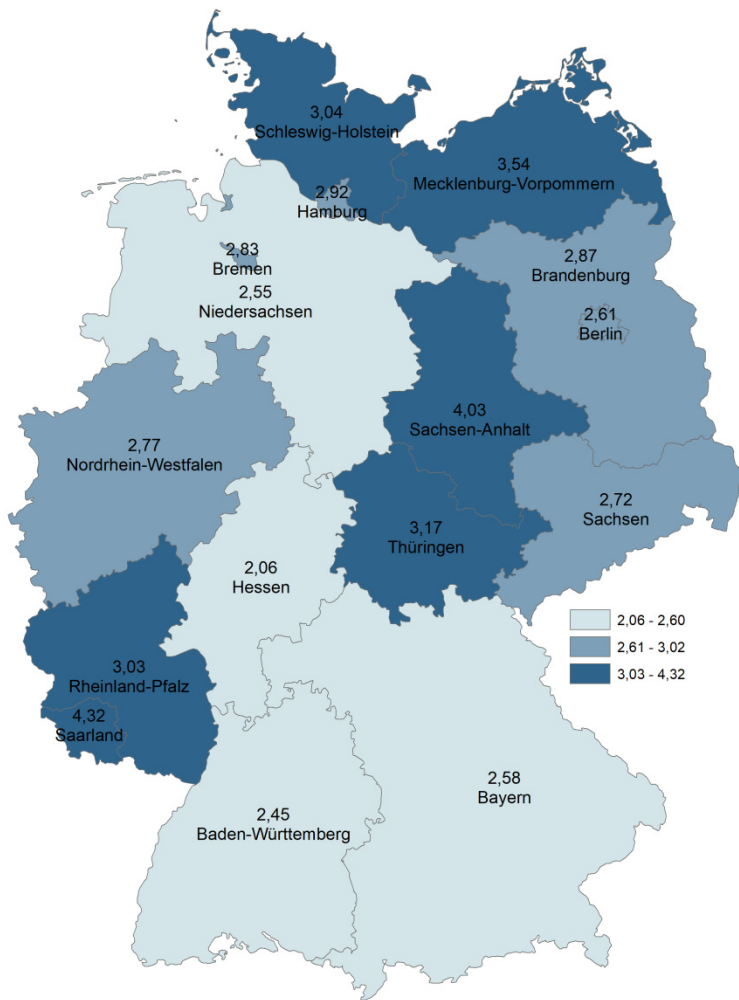


Tabelle 5.6: Zusammenfassung Gesamt-Score und G-BA-Nutzenbewertung

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Alirocumab	Fettstoffwechselstörungen	  	ZN nicht belegt (3/3)
Apremilast	Psoriasis	  	ZN nicht belegt (2/2)
Asfotase alfa (O)	Hypophosphatasie	  	ZN nicht quantifizierbar (2/2)
Blinatumomab (O)	Akute lymphatische Leukämie	  	ZN beträchtlich (1/1)
Carfilzomib (O_{ex})	Multiples Myelom	  	Anhaltspunkt f. beträchtlichen ZN (2/2)
Ceritinib	ALK-positives, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	  	nach Crizotinib: Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/3) bzw. ZN nicht belegt (1/3); 1st-Line: ZN nicht belegt (1/3)
Cobimetinib	Malignes Melanom	  	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/1)
Dasabuvir	Chronische Hepatitis C	  	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/5) Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/5) Anhaltspkt. f. geringer ZN (3/5)
Dulaglutid	Diabetes mellitus Typ 2	  	Anhaltspkt. f. geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (4/5)
Edoxaban	Schlaganfallprophylaxe	  	Hinweis auf geringen ZN (1/2)
Eliglustat (O)	Morbus Gaucher Typ 1	  	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Evolocumab	Fettstoffwechselstörungen	  	ZN nicht belegt (6/6)
Idebenon (O)	Lebersche hereditäre Optikusneuropathie	  	ZN nicht quantifizierbar (1/1)
Isavuconazol (O)	Invasive Aspergillose und Mukormykose	  	ZN nicht quantifizierbar (2/2)
Ivermectin	Rosazea	  	ZN nicht belegt (1/1)
Lenvatinib Kispix[®]	Nierenzell-CA	  	RCC: geringer ZNA (1/2)
Lumacaftor/ Ivacaftor (O_{ex})	Zystische Fibrose	  	ab 12 Jahren: Hinweis auf beträchtlichen ZN (1/2), ab 6 Jahren: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren ZN (1/2)
Naloxegol	Opioid-induzierte Obstipation	  	Keine Bewertung
Netupitant/ Palonosetron	Prävention von Chemotherapie-induziertem Erbrechen	  	ZN nicht belegt (2/2)
Nintedanib Vargatef[®]	NSCLC (Adenokarzinom)	  	Hinweis auf einen geringen ZN (1/2)
Nivolumab	Melanom, sq/nsq NSCLC, RCC, SCCHN, UC, cHL	  	Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/16) Hinweis auf beträchtl. ZN (4/16) ZN nicht belegt (11/16)
Nonacog gamma	Hämophilie B	  	Keine Bewertung
Olaparib (O_{ex})	Ovarialkarzinom	  	ZN nicht quantifizierbar (1/1)

Wirkstoff	Indikation	Gesamt-Score	G-BA Nutzenbewertung
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Chronische Hepatitis C	○●○	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/7) Anhaltspkt. f. beträchtl. ZN (1/7) Anhaltspkt. f. geringen ZN (4/7) ZN nicht belegt (1/7)
Panobinostat (O)	Multiples Myelom	○●○	ZN nicht quantifizierbar (1/9)
Pembrolizumab	Melanom, NSCLC 1st/2nd, UC, cHL	○●○	Anhaltspkt f. beträchtl. ZN (1/9) Hinweis auf beträchtl. ZN (4/9) ZN nicht belegt (4/9)
Ramucirumab (O_{ex})	GEJ-CA, mKRR, NSCLC	○●○	Anhaltspkt. f. geringen ZN (1/4) ZN nicht belegt (3/4)
Safinamid	Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom	●○○	ZN nicht belegt (1/1)
Sebelipase alfa (O)	Mangel an lysosomaler saurer Lipase	○●○	ZN nicht quantifizierbar (2/2)
Secukinumab	Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis	○○●	Hinweis auf beträchtl. ZN (2/5) Hinweis auf geringen ZN (1/5) ZN nicht belegt (2/5)
Trametinib	BRAF-V600(+) Melanome, NSCLC	○○●	Hinweis auf beträchtl. ZN (1/5) ZN nicht belegt (4/5)
Vortioxetin	Major Depression	●○○	ZN nicht belegt (3/3)

Der Gesamt-Score der *Orphan*-Arzneimittel wurde grundsätzlich ohne Kostenbewertung erstellt, es sei denn, der *Orphan*-Status wurde z.B. durch Überschreiten der 50 Mio.-Grenze aufgehoben (ex). Ebenfalls ohne Kostenbewertung sind die Marktrücknahmen. Mittel mit mehreren Indikationsansprüchen werden in der Hauptindikation bewertet, andere werden allenfalls genannt. (X/Y)=Subgruppen mit entsprechender Bewertung/gesamte Anzahl der bewerteten Subgruppen

Alles in allem war das Innovationsjahr 2015 geprägt von Arzneimitteln, die als „mit Einschränkungen geeignet“ bezüglich des Patientennutzens und der Wirtschaftlichkeit zu bewerten waren. Bei den Ergebnissen überwog die „gelbe“ Ampel, für etwa 31 % der Mittel wurde eine „rote“ Ampel vergeben, für nur etwa 22 % eine „grüne“. Dieses Ergebnis ist zwar, verglichen mit dem Jahr zuvor, besser einzuschätzen. Aber auch Mittel mit einer „roten“ Gesamtampel werden den Patienten verschrieben. Es sollte aber erreicht werden, dass Mittel mit einem unbestimmten Patientennutzen, mit bekannt gewordenen Risiken (Rote-Hand-Briefe) und mit Zweifeln ihrer Wirtschaftlichkeit möglichst gar nicht mehr verordnet werden und damit auch für den pU keinen Gewinn „einfahren“. Dieses Ziel sollte durch entsprechend aufbereitete und für den Verordnungsalltag nützliche und verständliche Informationen für Ärzte verfolgt werden. Die Bewertungstexte des Innovationsreportes 2018 und die Hinweise zu Alternativen und Preisvergleichen sollen hierzu einen Beitrag leisten.

Quellen

- Ludwig WD (2017). Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg. 33-35.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2016. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Glaeske G (2012). The Dilemma Between Efficacy as Defined by Regulatory Bodies and Effectiveness in Clinical Practice. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(7): 115-6.
- Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017). Pflicht zu später Nutzenbewertung. Deutsch Arztebl 114 (45): A2086-2092.

6 Alzheimerdemenz

Gerd Glaeske, Peter Berlit

Definition

Die Demenzerkrankung ist ein klinisches Syndrom, welches durch Störungen des Gedächtnisses, der Konzentration sowie der Orientierung charakterisiert und mit Beeinträchtigungen der gewohnten Lebensführung verbunden ist (Deuschl et al., 2016). Das demenzielle Syndrom kann je nach Ursache auch vorübergehend sein. So können infektiöse, metabolische oder traumatische Ursachen zu potentiell reversibler Demenz führen (Kurz, 2002).

Nach den ICD-10-Kriterien der WHO liegt eine Demenzerkrankung dann vor, wenn die beschriebenen Symptome länger als sechs Monate bestehen und mindestens eine weitere kognitive Störung wie Apraxie, Aphasie, Agnosie oder Störung der Exekutivfunktionen vorliegt (DIMDI, 2014; Schulz et al., 2016).

Einer Demenzerkrankung liegen neuropathologische Prozesse zugrunde, durch die Nervenzellpopulationen zugrunde gehen (Neurodegeneration) und Behinderungen der Kommunikation der Nervenzellen untereinander resultieren. Amyloid-Plaques und Neurofibrillen sind charakteristisch für die Alzheimer-Krankheit; Durchblutungsstörungen mit arteriosklerotischer Schädigung der großen und kleinen Hirnarterien führen bei der vaskulären Form zur Zellschädigung und Demenz (Haberstroh et al., 2016). Neurodegenerative und vaskuläre Ursachen erklären bis zu 90 % der Demenzen, wobei die gemischte Demenz im höheren Lebensalter die häufigste Demenzform ist. Bei vielen Kranken stehen aber entweder die neurodegenerativen oder die vaskulären Hirnveränderungen im Vordergrund.

Seltenere degenerative Formen mit andersartiger Neuropathologie sind die Frontotemporale und die Lewy-Body-Demenz sowie Demenzen bei vorwiegend subkortikaler Degeneration (bei Parkinson-Syndromen, Chorea oder Multisystematrophien).

Die Alzheimerdemenz verläuft langsam progredient und mündet in einen Zustand mit hohem Hilfe- und Pflegebedarf, weil mit diesem Demenztyp ein hoher Verlust der Selbstständigkeit einhergeht. Der Verlauf vaskulärer Demenzen kann hingegen stufenartig erfolgen und von Phasen des Stillstands und der leichten Besserung geprägt sein (Deuschl et al., 2016).

Während in weniger schweren Erkrankungsstadien der Demenzformen die reduzierte Merkfähigkeit, eine eingeschränkte Orientierungsfähigkeit und eine verminderte Präzision der Sprache im Vordergrund stehen, der Erkrankte aber noch ohne

die permanente Hilfe anderer Menschen leben kann, sind die schweren Krankheitsstadien durch eine vollständige Pflege- und Hilfebedürftigkeit geprägt. Einfachste Tätigkeiten können nicht mehr ausgeführt werden, im Spätstadium können zudem körperliche Krankheitszeichen wie Inkontinenz, Schluckstörungen und Gehstörungen hinzutreten (Kurz, 2002; Weyerer, 2005).

In allen Stadien der Erkrankung sind neben den typischen kognitiven Symptomen auch solche des veränderten Erlebens und Verhaltens, wie beispielsweise Agitiertheit, Aggressivität, Apathie oder Halluzinationen, häufig (Cerejeira et al., 2012). Sie werden als Verhaltenssymptome bezeichnet und stellen für den Erkrankten sowie seine Angehörigen eine hohe psychische und emotionale Belastung dar (Deuschl et al., 2016). Sie sind zudem mit höheren Gesundheitskosten assoziiert (Jönsson et al., 2006). Insgesamt haben Demenzerkrankte ein höheres Mortalitätsrisiko als Nicht-Demenzerkrankte gleichen Alters (Guhne et al., 2006; Koller et al., 2012; Roehr et al., 2015). Das liegt u.a. auch darin begründet, dass Demenzerkrankte nur schwer für sich Sorge tragen und bestimmte körperliche Krankheitssymptome nicht mehr adäquat kommunizieren können. Eine adäquate Nahrungsaufnahme kann durch die Schluckbeschwerden erschwert sein und so das Auftreten von Komplikationen begünstigen (Weyerer, 2005; Förstl et al., 2010). Zudem kann das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten, wie beispielsweise kardiovaskulärer Erkrankungen, das bereits erhöhte Mortalitätsrisiko weiter steigern (Alonso et al., 2009).

Prävalenz und Inzidenz

Demenzerkrankungen gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten altersbedingten Erkrankungen. Alzheimerdemenz tritt altersabhängig mit einer Prävalenz von unter 1 % ab einem Alter von 60 bis 64 Jahren auf, die Häufigkeit steigt auf ca. 30 % im Alter von 90 bis 94 Jahren. In Gesellschaften längeren Lebens mit einem Anstieg der Anzahl von Über-65-Jährigen und einem gleichzeitigen Rückgang der Menschen im erwerbsfähigen Alter, wird deutlich, dass die Demenzerkrankung nicht nur für die Erkrankten selber und deren Angehörigen, sondern auch für das Gesundheitssystem und für die gesamte Gesellschaft eine sehr große Herausforderung darstellt.

Weltweit waren im Jahr 2010 nach Schätzungen 35,6 Mio. Menschen an Demenz erkrankt, die jährliche Inzidenz liegt bei 7,7 Mio. Die vorausgesagten Prävalenzen verdoppeln sich nahezu alle 20 Jahre auf 65,7 Mio. im Jahr 2030, für das Jahr 2050 werden 115,4 Mio. Erkrankte veranschlagt (Prince et al., 2013; Sosa-Ortiz et al., 2012). In Deutschland lebten im Jahr 2016 fast 1,6 Mio. Menschen mit einer Demenz, zwei Drittel von ihnen sind von der Alzheimer-Krankheit betroffen. Jahr für Jahr werden etwa 300.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Erkennbar ist auch, dass im Rahmen der demographischen Veränderungen mehr Neuerkrankungsfälle

als Sterbefälle bei den bereits Erkrankten vorkommen. Daher wird sich die Anzahl der Erkrankten bis zum Jahr 2050 deutlich erhöhen: Insgesamt werden dann rund 3 Mio. Menschen an einer Demenz leiden, wenn bis dahin keine wirksamen Präventions- oder Therapiemaßnahmen gefunden sein werden (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2017). Deutschland gehört zu den zehn Ländern mit dem höchsten Anteil an Demenzerkrankten weltweit (Doblhammer et al., 2013, 2015a, 2015b).

Aktuelle Arbeiten aus Großbritannien haben in den letzten Jahren für Aufregung gesorgt (Matthews et al., 2013). Die prognostizierten Angaben zur Prävalenz der vaskulären und Alzheimerdemenz in Großbritannien haben sich nicht bewahrheitet, sondern lagen rund 2 % unterhalb der erwarteten Werte. Die Wissenschaftler diskutieren einen Kohorteneffekt als mögliche Erklärung: Demnach haben Menschen in Industrienationen, die später geboren wurden, ein geringeres Erkrankungsrisiko als früher geborene. Ein Grund könnte in einer besseren Bildung, besserer Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Lebensstilveränderungen liegen, so die Autoren der Studie (Matthews et al., 2013). Diese Aussagen führen aber auch zu weiteren Implikationen: Sich wandelnde Lebensbedingungen und umwelt- und sozial bezogene Veränderungen hätten demnach einen hohen Einfluss auf in Frage kommende Risikofaktoren. Eine Prävention der vaskulären und Alzheimerdemenz würden damit weiter an Wichtigkeit gewinnen.

Auch Doblhammer und Kollegen berichten von einer geringeren Inzidenz der vaskulären und Alzheimerdemenz in den letzten Jahren. In ihrer Routinedatenanalyse einer Gesetzlichen Krankenversicherung zeigt sich ein Abfall der Inzidenz in den Jahren 2009/2010 im Vergleich zu den Jahren 2006/2007. Bei gleichzeitiger Betrachtung der Sterberaten kommen sie zu dem Schluss, dass der Trend demenzfreier Jahre mit einer Kompression der Krankheitsjahre mit Demenz einhergeht (Doblhammer et al., 2015b). Trotz dieser neuen Erkenntnisse wird die Kernaussage einer „Demenzepidemie“ bestehen bleiben, die Demenz ist nach wie vor das wichtigste Public-Health-Problem in einer alternden Gesellschaft (Riedel-Heller, 2015).

Die Möglichkeiten der Prävention

Beeinflussbare Risikofaktoren von Demenzen sind Bluthochdruck, Bewegungsmangel, Übergewicht und depressive Erkrankungen. Nicht beeinflussbar sind Alter, genetische Merkmale wie der Apolipoprotein-E4-Polymorphismus, und das Geschlecht – Frauen erkranken besonders mit zunehmendem Alter häufiger als Männer (Ziegler & Doblhammer, 2009).

Vaskuläre Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Übergewicht, Rauchen) stellen auch Risikofaktoren für eine spätere Demenz dar und sollten daher konsequent korrigiert werden. Insbesondere die dau-

erhafte Senkung eines zu hohen Blutdrucks in jüngeren Jahren verhindert das Auftreten einer späteren Demenz. Da Bluthochdruck auch die häufigste Ursache für einen Schlaganfall ist, und Schlaganfälle zur vaskulären Demenz beitragen, nutzt eine solche Prävention dem Gehirn gleich doppelt.

Ein normaler Body-Mass-Index und regelmäßige körperliche Bewegung verringern ebenfalls das Risiko, an einer Demenz zu erkranken. Dasselbe gilt für die Korrektur sonstiger vaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie).

Ob allerdings Lebensstilinterventionen den kognitiven Verfall nach Auftreten einer Demenz aufhalten können, ist zweifelhaft und muss weiter untersucht werden (Lamb et al., 2018): Im Vergleich zu Demenzpatienten, die keinen Sport betrieben, konnte weder die Teilnahme an Kursen im Fitnessstudio noch ein körperliches Training zuhause bei den 77-jährigen Teilnehmern, die unter Demenz litten, den Verlust der kognitiven Fähigkeiten aufhalten. Während Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum das Risiko einer Demenz erhöhen, soll Kaffee nicht nur kurzfristig gegen Müdigkeit helfen, sondern auch langfristig gegen die Entstehung einer Alzheimerdemenz durch das Verhindern von Ablagerungen des sogenannten Tau-Proteins im Gehirn wirken. Die Gefahr der Aufnahme von Aluminium aus alltäglichen Quellen (z.B. aus Deodorants oder Aluminium-haltigen Nahrungsbehältnissen) scheint, entgegen früherer Annahmen, das Alzheimerisiko nicht zu erhöhen. Selbst Arbeiter im Metallbau, die täglich einer größeren Menge von Aluminiumstaub ausgesetzt waren, hatten kein eindeutig erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung (Uhlmann, 2017).

Forschung und Besonderheiten der Demenz-Diagnostik

Die gewissenhafte Diagnosestellung ist die Grundlage einer adäquaten Behandlung. Eine frühzeitige Diagnostik bei Demenz ist wichtig, da eine Therapie in frühen Krankheitsstadien die Pflegebedürftigkeit hinauszögern kann. Die Demenzdiagnose ergibt sich aus der Summe klinischer und beschreibender Befunde bzw. ergänzender apparativer Ergebnisse (Benkert, 2014; Förstl et al., 2018). Zu Beginn der Diagnosefindung stehen eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese und der Ausschluss kognitionseinschränkender Medikamente, wie z.B. Benzodiazepine oder sog. Z-Drugs. Vielverordnete Mittel sind in diesem Zusammenhang Tavor®, Diazepam-Generika, Oxazepam-Generika (auch noch Adumbran® oder Praxiten®), daneben Remestan® oder Zolpidem- bzw. Zopiclon-Generika. Kognitive Leistungstests, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren sind relevant, um die Demenzdiagnose zu spezifizieren und reversible Demenzen auszuschließen (Förstl et al., 2018).

Zur Einschätzung von psychischen und Verhaltenssymptomen stehen validierte Assessments zur Verfügung. Dem Hausarzt kommt bei der Identifikation einer Demenzerkrankung eine Schlüsselrolle zu, da dieser in der Regel der erste Ansprechpartner der Erkrankten und Angehörigen ist. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Erstdiagnose in über 50 % der Fälle durch den Hausarzt gestellt wird (Kaduszkiewicz et al., 2013; Nelles et al., 2015). Auf der Basis der hausärztlichen Untersuchungsergebnisse sollte die Fortführung der Diagnostik und Therapie unter Einbeziehung des Facharztes erfolgen.

Um frühzeitig eine Alzheimerdemenz erkennen zu können, werden verschiedene Methoden erforscht. Dabei geht es um eine Aufnahme des Gehirns mit einer speziellen Variante der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) („Amyloid-PET“), zum zweiten um eine Untersuchung des Nervenwassers, das im Rahmen einer Lumbalpunktion entnommen und auf verschiedene Proteine (Beta-Amyloid und Tau-Protein) untersucht wird. Die erste Variante ist mit einem hohen apparativen Aufwand und hohen Kosten verbunden, die zweite Methode ist invasiv und für den Untersuchten unangenehm. Besser wäre daher ein Bluttest, der derzeit entwickelt wird und der etwa acht Jahre vor der klinischen Diagnose auf eine bevorstehende Alzheimer-Krankheit hinweisen soll.

Unabhängig von den individuellen Folgen eines positiven Testergebnisses müssen in diesem Zusammenhang die ethischen, rechtlichen und öffentlichen Aspekte eines solchen Tests ausreichend geklärt sein, bevor er zur Anwendung kommen kann. Derzeit ist noch völlig unklar, welche Konsequenzen ein solches Biomarker-Ergebnis in unserem Gesundheitssystem hätte. Was passiert, wenn ein hohes Krankheitsrisiko angezeigt würde? Ist die Grenze für ein „normales Alter“ mit kognitiven Einschränkungen klar definierbar gegenüber dem Beginn einer Alzheimer-Erkrankung? Eine Heilung gibt es derzeit weder zu diesem frühen Zeitpunkt noch nach dem Eintritt der Erkrankung. Eine Diagnostik ohne eine danach folgende wirksame Therapiemöglichkeit kann aber dem betroffenen Menschen eher schaden als nutzen!

In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde festgestellt, dass solche diagnostischen Maßnahmen zu erheblichen Missverständnissen führen können. Wird älteren Menschen erläutert, dass bei ihnen ein erhöhtes Risiko für eine Alzheimerdemenz festgestellt wurde, fühlen sie sich ja momentan weder geistig noch sonst kognitiv beeinträchtigt (Mozersky et al., 2017). Zwar fanden sich bei den mit einem PET-Scan untersuchten 50 gesunden Menschen zwischen 65 und 85 Jahren Amyloidablagerungen im Gehirn, die untersuchten älteren Menschen waren aber beschwerdefrei. Andere Untersuchungen zeigen, dass Plaques nicht unbedingt auf eine kommende Alzheimer-Erkrankung hinweisen, genau so wenig wie ein Plaque-

freies Gehirn für einen Menschen die Sicherheit bedeutet, dass sich keine Alzheimerdemenz entwickelt.

In einer Bewertung dieser Probleme bei einem Test auf den APOE4-Genotyp als potentiell wichtigstem genetischen Risikofaktor heißt es: „Sich Jahre vor einem möglichen Krankheitsausbruch als potenzieller Alzheimer-Patient zu outen, dürfte gegenwärtig ein gesellschaftliches Tabu darstellen. Nicht ohne Grund bleiben die meisten Betroffenen anonym – etwa jene, die Träger von einem oder mehreren APOE4-Allelen sind und sich auf dem englischsprachigen Web-Forum www.ApoE4.info austauschen“ (Gerechte Gesundheit, 2018).

Therapie der vaskulären und der Alzheimerdemenz

Demenziell Erkrankte adäquat zu versorgen ist heute und in Zukunft nicht zuletzt aufgrund der angesprochenen hohen Erkrankungshäufigkeit und damit auch der gesundheitsökonomischen Bedeutung eine besondere Herausforderung. Die Versorgungssituation von Demenzerkrankten ist sehr komplex und fordert multimodale Behandlungsansätze: Demenzerkrankungen sind Erkrankungen des höheren Lebensalters und werden häufig von anderen Erkrankungen begleitet. Die Therapie der vaskulären Demenz und der Alzheimerdemenz muss also immer auch im Kontext weiterer Erkrankungen erfolgen. Der demenzspezifische Abbau der kognitiven Fähigkeiten mit dem damit einhergehenden Verlust von Sprache und damit auch der Fähigkeit, sich auszudrücken sowie die Einschränkungen bei der Teilnahme am sozialen Leben und die körperlichen Einschränkungen, die im Rahmen der Demenz auftreten, machen deutlich, dass Demenz eine Erkrankung mit hoher Krankheitslast und einem Verlust an Lebensqualität darstellt. Sie ist zudem von Angst und Unsicherheit geprägt, sowohl beim Erkrankten selber als auch bei seinen Angehörigen, weil es nach wie vor keine kausale Therapie gibt und pharmazeutische Unternehmen sogar ihre Forschungstätigkeit wegen der Schwierigkeit, Ansatzpunkte für eine wirksame Therapie in diesem Indikationsgebiet zu finden, entweder einschränken oder ganz beendet haben.

Die Behandlung eines Alzheimerdemnzerkrankten setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen. Neben pharmakologischen Maßnahmen kommen auch psychosoziale Interventionen für den Erkrankten und seine Angehörigen zum Einsatz. Zur Basistherapie gehört eine kontinuierliche hausärztliche Betreuung, bei der die medikamentöse Therapie überwacht wird, Risikofaktoren behandelt werden und Ansprechpartner für den Erkrankten und seine Angehörigen zur Verfügung stehen. Nicht-medikamentöse Maßnahmen zielen vor allem auf die Besserung der Lebensqualität ab. In der S3-Leitlinie „Demenzen“ der Neurologen und Psychiater erhalten psychosoziale Interventionen im Rahmen der Therapie von Alzheimer- und vaskulärer Demenz eine Aufwertung und ihr Einsatz wird empfohlen (Deuschl et al.,

2016; Haberstroh et al., 2016). Ein weiterer Baustein der Therapie ist der Schutz der Gesundheit der pflegenden Angehörigen, denn rund zwei Drittel der Erkrankten werden zunächst im häuslichen Umfeld versorgt (Alzheimer Europe, 2014). Studien zeigen, dass pflegende Angehörige eine erhöhte körperliche und psychische Morbidität aufweisen, die nicht selten zu einer Aufnahme des Demenzerkrankten in ein Pflegeheim führen, weil sich die Angehörigen körperlich und psychisch überfordert fühlen (Bruce et al., 2005; Argimon et al., 2005).

Bis heute existiert keine kausale Therapie der Alzheimerdemenz, bei der vaskulären Demenz können allenfalls wirksame Antihypertensiva zur gut kontrollierten Blutdruckeinstellung als quasi-kausale Verhinderungsstrategie angesprochen werden (Deuschl et al., 2016).

Das Ziel der pharmakologischen Therapie einer Alzheimerdemenz mit Antidementiva besteht daher derzeit nur in einer Verlangsamung der Progression (Benkert, 2014). Ein multimodaler Therapieplan muss aufgrund des sehr individuellen Krankheitsverlaufs und einer sich verändernden Bedarfslage immer wieder angepasst und überdacht werden, da neben der kognitiven Leistungsminderung auch demenzassoziierte Verhaltenssymptome auftreten können. Durch die Progredienz der Erkrankung mit ihren sehr individuellen Verläufen ist es schwierig, Nutzenkriterien der Therapie festzulegen. Das Mittel kann wirksam sein, obwohl die Demenzerkrankung verlangsamt weiter fortschreitet. Eine individuelle Therapieentscheidung muss daher unter einer ausgewogenen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Deuschl et al., 2016). Zweifel an dem Nutzen dieser Medikamente haben dazu geführt, dass in Großbritannien und in Frankreich die Erstattung der Kosten von Antidementiva durch staatliche Krankenversicherungen zur Disposition steht.

Zur Behandlung der kognitiven Symptome stehen Mittel mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zur Verfügung. Die erste Gruppe bilden die Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I), die ein cholinerges Defizit bei Patienten mit einer Alzheimerdemenz beseitigen sollen. AChE-I fördern die cholinerge Neurotransmission und können daher positive Effekte auf die Gedächtnisleistung des Erkrankten erreichen (Benkert, 2014). Die Mittel mit Wirkstoffen wie Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin sind zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimerdemenz zugelassen und haben einen belegten Nutzen für eine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Verrichtung alltagspraktischer Tätigkeiten (Deuschl et al., 2016; IQWiG, 2007).

Die zweite Gruppe bildet der NMDA(Glutamat)-Rezeptorantagonist Memantin, der in den Glutamathaushalt eingreift und für die symptomatische Behandlung der moderaten bis schweren Form der Alzheimerdemenz zugelassen ist. Glutamat ist ein exzitatorischer Neurotransmitter, der mit Gedächtnisprozessen und Lernen in

Verbindung steht. Ein Überschuss an Glutamat führt zur Schädigung von Neuronen. Memantin fungiert als Antagonist und sorgt dafür, dass ein Überschuss an Glutamat blockiert wird (IQWiG, 2008; Benkert, 2014). Aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien kann die Kombination von Memantin und einem Cholinesterasehemmer im Einzelfall sinnvoll sein (Förstl et al., 2018).

In der S3-Leitlinie der DGN und der DGPPN aus dem Jahr 2016 sehen die Autoren erstmalig in der aktuellen Datenlage einen Hinweis auf die Wirksamkeit von Ginkgo-Biloba-Extrakt auf die kognitiven Fähigkeiten von Alzheimer-Erkrankten und Patienten mit einer vaskulären Demenz (Deuschl et al., 2016). Der Einsatz von Ginkgo-Biloba ist nicht unumstritten, da die Studienlage sehr heterogen ist und es insgesamt nur wenige qualitativ hochwertige Untersuchungen und nur wenige Langzeitstudien zu möglichen unerwünschten Wirkungen im Einsatz bei Demenzerkrankten gibt (IQWiG, 2013). Besonders zu beachten ist, dass es Wechselwirkungen zwischen Ginkgo-Biloba-Präparaten und blutverdünnenden Mitteln wie ASS oder Warfarin bzw. Phenprocoumon (z.B. Marcumar) geben kann. Da Ginkgo-Präparate ohne Rezept in der Apotheke verkauft werden dürfen und vor allem genauso wie blutverdünnende Mittel häufig von älteren Menschen eingenommen werden, ist eine Einnahme von Ginkgo-Präparaten unbedingt mit dem behandelnden Arzt abzusprechen.

Für andere populäre Therapeutika, wie beispielsweise nicht-steroidale Antiphlogistika oder auch Vitamin E, liegt keine Evidenz einer Wirksamkeit vor. Sie werden daher nicht empfohlen (Deuschl et al., 2016).

Bei allen Entscheidungen über geeignete therapeutische und diagnostische Maßnahmen spielen auch immer ethische Überlegungen eine wichtige Rolle (Deuschl et al., 2016), z.B. in alltäglichen Situationen wie bei der Ernährung am Lebensende. Kann oder möchte der Erkrankte keine oder nicht ausreichend Nahrung und Flüssigkeit zu sich nehmen, stellt sich die Frage, ob eine künstliche Ernährung angezeigt ist. Während Angehörige Angst haben, der Erkrankte könne verhungern, sehen Studien keinen Vorteil in der Anlage einer PEG-Sonde in Bezug auf Lebensqualität und Lebensverlängerung bei schweren Krankheitsstadien. Wie es sich in anderen Stadien verhält, ist hingegen unklar. Auch für diesen Lebensbereich können eine frühzeitige Diagnostik und damit die rechtzeitige Klärung von Patientenwünschen helfen, die Gestaltung der Versorgung und Therapie im Sinne der Patienten auszurichten.

Die medizinische Versorgung

Die Versorgung von Demenzerkrankten steht vor großen Herausforderungen. Die DGN und die DGPPN sehen Demenzerkrankte medizinisch schlecht versorgt: Entstehen pflegerische Bedarfe, so sei dies häufig auf eine inadäquate medizinische Betreuung und Versorgung zurückzuführen (Deuschl et al., 2016; Osterloh, 2014). Die medizinische Versorgungssituation richtig einzuschätzen verlangt allerdings aufgrund der eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit eine besondere Kompetenz der beteiligten Ärztinnen und Ärzte. Begleiterkrankungen und -symptome werden häufig nicht rechtzeitig erkannt und behandelt. Grundsätzlich sehen Studien Verbesserungsbedarf sowohl in der Versorgung von Demenzerkrankten mit Antidementiva als auch in der medikamentösen Therapie nicht-kognitiver Symptome sowie allgemein in der fachärztlichen und gerontopsychiatrischen Versorgung. So zeigt sich, dass das Vorhandensein einer formalen Diagnose die Chance, ein Antidementivum zu erhalten, erhöht (Wucherer et al., 2015; Eichler et al., 2014). Weiterhin hat der Einbezug von neurologisch-psychiatrischen Fachärzten einen positiven Einfluss auf die Antidementivagabe, z.B. durch geringere Abbruchraten (Bohlken et al., 2015; Köhler et al., 2014; Hoffmann et al., 2011).

Die Delphi-MV-Studie von Wucherer und Kollegen (2015), eine bevölkerungsbaasierte, *cluster*-randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie im hausärztlichen Bereich zur Optimierung der ambulanten Versorgung von Patienten mit Demenz in Mecklenburg-Vorpommern, hatte zum vorrangigen Ziel die Verbesserung der Frühdiagnostik der Demenz. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens 70 Jahre alt sind, zu Hause versorgt werden und anhand des kognitiven DemTect-Verfahrens positiv auf Demenz getestet wurden. Datengrundlage sind Krankenakten, ein Review der aktuellen Medikation im häuslichen Setting sowie verschiedene Assessments. Die Studienautoren kommen zu folgenden Verordnungsangaben: Von den 243 eingeschlossenen Patienten erhalten 72 (29,6 %) Antidementiva. Davon sind 55,5 % AChE-Is und 44,1 % Memantin. Von den Patienten, die Antidementiva erhalten, haben 62,5 % (n = 45) eine formale Demenzdiagnose. Von letzteren erhalten 46,4 % Antidementiva. Die höchste Verordnungsprävalenz zeigen Demenzerkrankte mit einer Alzheimerdemenz auf. Mit der Schwere der kognitiven Einschränkung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Verordnung von Antidementiva.

Michalowsky und Kollegen (2014) haben im Rahmen der Delphi-MV-Studie die ökonomische Seite der Arzneimitteltherapie von Demenzerkrankten im ambulanten Setting näher untersucht, da die Demenzerkrankung unter Einbeziehung formaler Pflegekosten zu den teuersten Erkrankungen des höheren Lebensalters gehört und nur wenige Primärstudien zu den Kosten der Demenz existieren (Michalowsky et al., 2014). Die Analyse von 205 positiv auf Demenz getesteten ambu-

lant versorgten Patienten und deren Arzneimittelaufnahme zeigt, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Arzneimittelkosten steigen - bei gleichzeitiger Abnahme der Anzahl der Arzneimittel. Relevante Faktoren, die die Höhe der Arzneimittelkosten beeinflussen, sind dabei Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATLs) und die Anzahl zusätzlicher Diagnosen. 60 % der Arzneimittelkosten entfallen auf Antidementiva, wobei der Einsatz von Antidementiva-Generika die Kosten um bis zu 30 % senken kann (Michalowsky et al., 2014).

Insgesamt liegen die durchschnittlichen Kosten von Demenz im leichten Krankheitsstadium bei etwa 15.000 € jährlich und steigen bei schwerer Demenz auf rund 42.000 € jährlich. Diese Steigerung ist in erster Linie auf den größer werdenden Pflegebedarf bei fortgeschrittener Demenz zurückzuführen, sowohl die ambulanten und stationären Pflegeleistungen als auch die Familienpflege nehmen zu. Dabei kann die informelle Pflege, also die von Angehörigen geleistete Pflege im Einzelfall deutlich mehr als die Hälfte der Gesamtkosten ausmachen. Dagegen machen die Ausgaben für Medikamente deutlich weniger als 5 % der Kosten aus.

Die Versorgungslage mit anderen Arzneimitteln: Über-, Unter-, Fehlversorgung

Antipsychotika

Im Rahmen einer Alzheimerdemenz Erkrankung treten neben den typischen kognitiven Symptomen auch häufig Verhaltenssymptome auf. Dazu zählen Unruhe, Schlafstörungen, Depressionen, Aggressivität oder auch psychotische Symptome wie Halluzinationen und Wahn (Deuschl et al., 2016). Sie sind ein Haupteinweisungsgrund für die Aufnahme in ein Pflegeheim (Cepoiu-Martin et al., 2016).

Grundlage sind die krankheitsbedingt veränderten Hirnstrukturen, die zu einem veränderten Erleben führen sowie die Unfähigkeit, das Erlebte einzuordnen. Eine ungünstige soziale Situation oder körperliche Symptome wie Schmerz können das Auftreten der beschriebenen Verhaltenssymptome fördern. Die Symptome variieren in Dauer, Intensität und Häufigkeit und betreffen bis zu 80 % aller Demenzerkrankten im Laufe ihrer Krankheit (Lyketsos et al., 2002).

In der Therapie wird zunächst versucht, die auslösenden Faktoren zu identifizieren und zu modifizieren. Es stehen eine Reihe nicht-pharmakologischer Verfahren, z.B. individuell aktivierende oder beruhigende pflegerische Maßnahmen, zur Verfügung. Zeigt ihr Einsatz nicht die gewünschte Wirkung, können auch pharmakologische Mittel eingesetzt werden.

Bei agitiertem und aggressivem Verhalten mit dem Risiko der Eigen- und Fremdgefährdung werden vorübergehend Antipsychotika empfohlen, mit einer Behandlungsdauer von maximal sechs Wochen. Dabei sollten in erster Linie moderne

atypische Neuroleptika eingesetzt werden (z.B. Risperidon, Quetiapin), mit einem Auslassversuch nach einer Woche, um zu klären, ob das Medikament überhaupt noch gebraucht wird (Förstl et al., 2018).

Antidepressiva wie selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI; z.B. Escitalopram, Sertralin) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Duloxetine, Mirtazapin) können zur Behandlung von Angst, Depression, gestörter Impulskontrolle oder auch zur Sedierung oder leichten Antriebssteigerung eingesetzt werden (Förstl et al., 2018).

Allerdings ist eine erhöhte Sorgfalt und Vorsicht beim Einsatz psychotroper Mittel im höheren Lebensalter bei Menschen mit Demenz geboten. Mittel mit einer anticholinergen Wirkung (z.B. Trizyklika, Atropin, Biperiden, Oxybutynin, Scopolamin, Tiotropium, Tolterodin u.a.) können die ohnehin eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten weiter mindern und sollten daher nicht angewendet werden. Genauso können sich sedierende Wirkstoffe (z.B. Benzodiazepine, Z-Drugs u.a.) negativ auf die Kognition auswirken, außerdem erhöhen sie die Sturzgefahr (Deuschl et al., 2016).

Eine längerfristige Behandlung mit Antipsychotika ist immer problematisch. Studien konnten zeigen, dass ihr Einsatz bei Demenzerkrankten mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, und dass sich der kognitive Abbau beschleunigt (Deuschl et al., 2016). Die Warnungen internationaler Arzneimittelbehörden sowie der Hersteller haben bisher nicht das Gesamtverordnungsverhalten der Ärzte verändern können. Dies geht zu Lasten und zum Nachteil der Patienten, möglicherweise aber zum Vorteil der Pflegeeinrichtungen, die mit weniger Pflegepersonal auskommen, wenn die Demenzerkrankten mit Arzneimitteln beruhigt „aufbewahrt“ werden können. Die Warnungen vor einem 1,7fach erhöhten relativen Risiko für eine Übersterblichkeit von Demenzerkrankten bei einer Behandlung mit Antipsychotika jedweder Art werden offenbar noch immer nicht ernst genug genommen (Schulze et al., 2013a). Weder die deutschen „Rote-Hand-Briefe“ noch die Warnhinweise der EMA haben bislang zu einem veränderten Verordnungsverhalten geführt (Eichler et al., 2015; de Mauleon et al., 2014; Huber et al., 2012), trotz Strategien zu ihrer Reduktion (Declercq et al., 2013; Rapp et al., 2013).

Analysen der Verordnungsdaten in der gesetzlichen Krankenversicherung zeigen, dass die Behandlung mit Antipsychotika bei Menschen mit einer Alzheimerdemenz nach wie vor ein kritisches Ausmaß zeigt (Schulze et al., 2013a; Jacobs et al., 2018). Rund jeder dritte Demenzerkrankte erhielt demnach mindestens eine Neuroleptikaverordnung pro Jahr, in anderen Untersuchungen sind es sogar 41 %, die pro Quartal zumindest einmal ein Antipsychotikum und dann oft auf Dauer bekommen

(Jacobs et al., 2018). Beim Vergleich der Verordnung von Antipsychotika für Demenzerkrankte ($n = 1.848$) und nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen ($n = 7.385$) (Schulze et al., 2013b) zeigte sich, dass 25,4 % der Patienten im ersten Jahr mindestens eine Verordnung für Antipsychotika im Vergleich zu 4,3 % der nicht-dementen Kontrollen erhielten (OR: 7,61; 95 % KI [6,52; 8,87]). Das am häufigsten verordnete Mittel, sowohl bei Dementen wie auch bei den Kontrollen, war Melperon. Die Verordnungsprävalenzen sind im Pflegeheim mit 55,8 % im Vergleich zum ambulanten Setting mit 17,7 % für Demenzerkrankte deutlich höher. Dies wird auch in der multivariaten Analyse bekräftigt: Ein Anstieg der Pflegestufe, weibliches Geschlecht, das Setting Pflegeheim und natürlich die Demenzerkrankung sind signifikante Faktoren, die eine Verordnung beeinflussen.

Der große Anteil dauerhafter Verordnungen widerspricht der empfohlenen Behandlungsdauer von maximal sechs Wochen. Diese Verordnungsweise von Antipsychotika bei Demenzerkrankten verstößt eindeutig gegen medizinische Leitlinien.

Benzodiazepine

Da Symptome wie Schlafstörungen oder Ängstlichkeit den Beginn einer Demenz oftmals begleiten, ist die Verordnung von Benzodiazepinen (z.B. Tavor®, Diazepam-Generika, Lendormin® u.v.a.) als angstlösende oder schlaffördernde Mittel durchaus gängig. Vorsicht und Zurückhaltung sind aber grundsätzlich angebracht, wenn es um die Verordnung von Benzodiazepinen geht. Rund 1,2 Mio. gesetzlich Versicherte über 65 Jahre bekommen wegen einer bestehenden Abhängigkeit von Benzodiazepinen täglich solche Mittel verordnet, zwei Drittel davon sind Frauen. Bei älteren Menschen besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für Stürze, Frakturen und Unfälle, die oftmals zu Pflegebedürftigkeit führen.

Nach einer kanadisch-französischen Studie aus dem Jahre 2014 (Billioti de Gage et al., 2014) besteht bei älteren Menschen nach einer mehr als dreimonatigen Therapie mit Benzodiazepinen auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz. Dies wurde im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit rund 120.000 kanadischen Senioren ermittelt. Es ergab sich ein um bis zu 51 % erhöhtes relatives Risiko für die Entstehung einer Demenz.

Zwei Jahre später wurde eine amerikanische Studie publiziert (Gray et al., 2016), die zu dem Schluss kam, dass nur eine leichte Erhöhung des Risikos vorliege. Dennoch wiesen die Ergebnisse in eine ähnliche Richtung: Bei 23,2 % (797) der Studienteilnehmer kam es in einem Zeitraum von 7,3 Jahren zu einer Demenz, 637 davon eine vom Alzheimer-Typ. Diese Verordnungs- und Demenzdaten könnten jedoch auch auf die Behandlung der erwähnten Frühsymptome bei schon vorliegender Demenz zurückgehen, weil bei den Senioren mit dem höchsten Konsum

von Benzodiazepinen nicht mehr Demenzen als ohne diese Mittel vorkamen, eine Beobachtung, die sehr kritisch diskutiert wird (Borsch, 2016).

Tamsulosin

Neben den Benzodiazepinen ist aktuell ein weiterer viel gebrauchter Wirkstoff in die Demenz-Diskussion geraten, nämlich Tamsulosin (z.B. Alna® oder Tamsulosin-Generika), das Männern mit einer gutartigen Prostatavergrößerung häufig verschrieben wird. Hier legte eine retrospektive Kohortenstudie (Duan et al., 2018) den Verdacht auf ein erhöhtes Demenzrisiko im Zusammenhang mit der Einnahme dieses Prostatamittels nah. Die Daten zeigten ein um rund 20 % erhöhtes Risiko gegenüber Männern mit den gleichen Beschwerden ohne eine Tamsulosin-Therapie, aber auch deutlich höhere Risiken als nach der Einnahme anderer häufig angewendeter Prostatamittel. Tamsulosin ist der in Deutschland mit Abstand am häufigsten bei einer gutartig vergrößerten Prostata verordnete Wirkstoff (Schwabe et al., 2017). Die verschriebenen Mengen reichen für die dauerhafte Behandlung von einer Million Männern aus, typischerweise im Alter über 50 Jahren. Da mit dem Alter aber auch das Demenzrisiko ansteigt, könnte die Einnahme von Tamsulosin dieses Risiko weiter erhöhen. Es sollten daher – wie auch bei den Benzodiazepinen – weitere Studien durchgeführt werden, die diesem Verdacht nachgehen.

Verordnungen der TK in den Jahren 2016 und 2017

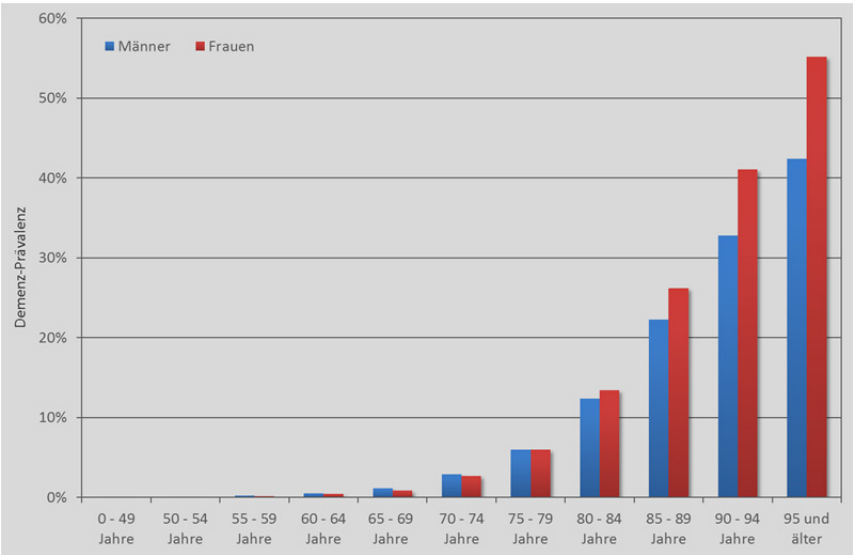
In der aktuellen Versorgung von Versicherten der Techniker Krankenkasse sind insgesamt ähnliche Trends zu erkennen, wie sie auch aus anderen Untersuchungen berichtet werden.

Im Jahr 2017 wurden bei der TK etwa 90.000 Packungen Antidementiva verordnet. Das bedeutet bezüglich der verordneten Packungen einen Anstieg von 6 % zum Vorjahr. Die Bruttoausgaben sanken hingegen im Jahr 2017 um etwa 200.000 €.

Tabelle 6.1: Verordnungsgeschehen von Antidementiva in den Jahren 2016 und 2017 bei der TK

ATC/ Wirkstoff	2016			2017		
	Brutto- Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordneter DDD	Brutto- Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordneter DDD
N06DX01 Memantin	2.894.962,23	28.554	1.977.334	2.582.790,11	29.671	2.065.082
N06DA04 Galantamin	459.331,83	8.695	649.835	463.958,38	8.678	651.661
N06DA03 Rivastigmin	3.231.830,09	23.304	1.150.149	3.160.008,19	24.948	1.244.025
N06DA02 Donepezil	1.340.671,94	24.943	2.373.245	1.518.160,52	27.411	2.620.628
Gesamt	7.926.796,09	85.496	6.150.563	7.724.917,20	90.708	6.581.395

Abbildung 6.1: Demenz-Prävalenz bei TK-Versicherten im Jahr 2016

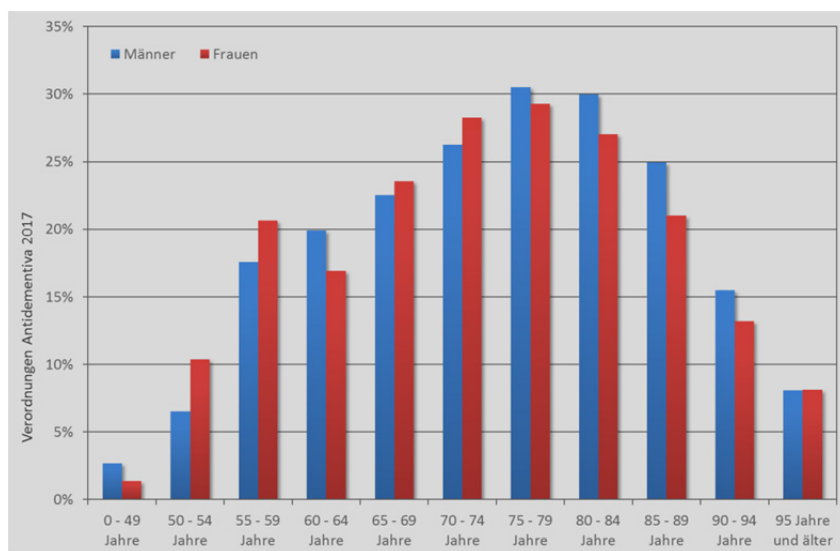


Die Abbildung 6.1 stellt die Häufigkeit der TK-Versicherten mit Alzheimerdemenz im Jahr 2016 dar. In den Altersstufen bis 79 Jahre waren weniger als 10 % betroffen. Ab 75 Jahren waren vor allem Frauen Alzheimerdemenz erkrankt, ab 85 Jahren schon mehr als 20 % aller Männer und Frauen. Bei den Über 95-Jährigen waren mehr als 40 % der Männer und sogar über 50 % der Frauen betroffen.

Weibliche Versicherte bekamen bis zum 74. Lebensjahr etwas häufiger Antidementiva verordnet als Männer. Nur in dem Alter zwischen 60 und 64 Jahren übertraf der Anteil der Verordnungen für Männer den der Frauen. Diese Verschiebung setzte sich ab dem 75. Lebensjahr weiter fort.

Der größte Anteil der Versicherten mit einer Demenzerkrankung, die Antidementiva verordnet bekamen, ist in der Altersspanne 75 bis 79 Jahre zu finden.

Abbildung 6.2: Anteil der Patienten mit Verordnung mindestens eines Antidementivums (s.o.) an allen Demenz-Erkrankten im Jahr 2017



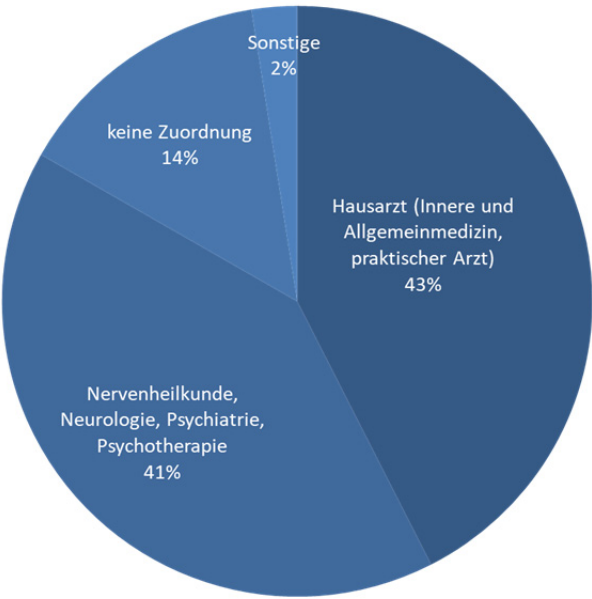
Auch die Anzahl der verordneten Packungen von Neuroleptika und Benzodiazepinen an TK-Versicherte, die unter Demenz leiden, nahm zu. Nur bei den verordneten DDD (Menge der Tagesdosierungen) ist im Jahr 2017 ein leichter Abfall zu verzeichnen, weil offenbar kleinere Packungsgrößen verschrieben wurden.

Tabelle 6.2: Verordnungsgeschehen von Neuroleptika und Benzodiazepinen/ Z-Substanzen bei Demenz in den Jahren 2016 und 2017 bei der TK

ATC/ Wirkstoff	2016			2017		
	Brutto Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordnete DDD	Brutto Ausgaben in Euro	Anzahl verordnete Packungen	Summe verordnete DDD
N05BA, N05CD Benzodiazepine	550.761,22	38.608	696.443	545.548,98	38.152	685.388
N05A Neuroleptika	4.414.357,65	159.550	2.265.916	4.447.015,25	165.600	2.281.450
N05FC01, N05FC02 Z-Substanzen	397.360,15	27.065	491.585	389.813,69	26.636	480.405
Gesamt	5.362.479,02	225.222	3.453.944	5.382.377,92	230.388	3.447.243

Am häufigsten wurden Neuroleptika und Benzodiazepine Demenzerkrankten der TK von Hausärzten (43 %) und Ärzten der Nervenheilkunde, Neurologen, oder Psychiater (41 %) verordnet (Abbildung 6.3).

Abbildung 6.3: Prozentualer Anteil der Hauptverordner (nach Facharztgruppe) von Neuroleptika und Benzodiazepinen/Z-Substanzen bei Demenz im Jahr 2017 bei der TK



Bei der regionalen Verteilung der Verordnungen (Abb. 6.4) wird deutlich, dass in den südwestlichen Bundesländern im Jahr 2017 wesentlich häufiger Neuroleptika sowie Benzodiazepine an Demenzerkrankte verordnet wurden. Mit 43,44 % ist das Saarland das Bundesland, in dem die Wirkstoffe bundesweit am häufigsten verschrieben wurden. Das Bundesland mit den geringsten Verordnungsprävalenzen ist Mecklenburg-Vorpommern.

Im Gegensatz zu den Verordnungs-Prävalenzen der Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen (Abb. 6.4) gab es weniger Antidementiva-Verordnungen (Abb. 6.5) in den westlichen Bundesländern als in den ehemals neuen Bundesländern. Das Saarland ist hier mit 29 % das einzige westliche Bundesland mit sehr hohen Verordnungsprävalenzen. In Sachsen wurden Antidementiva mit 33 % bundesweit am häufigsten verordnet.

Der Vergleich der Verordnungsprävalenzen der unterschiedlichen Substanzen zeigt, dass in den Bundesländern, in denen viele Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen verordnet wurden, relativ wenige Antidementiva verschrieben wurden. Eine Ausnahme bildet dabei das Saarland mit einer Verordnungsprävalenz der Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen von 43,44 %. Bei den anderen Bundesländern könnte es sich ansonsten um eine inverse Korrelation handeln. Insbesondere im Westen zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzgruppen. So bekamen z.B. in Bremen 35 % der Erkrankten Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen verordnet und nur 17 % der Erkrankten Antidementiva. Hier stellt sich die Frage, ob die Behandlung der Erkrankten nach den medizinischen Leitlinien erfolgt. Zudem wird in der regionalen Auswertung die bereits oben erwähnte Unterversorgung mit Antidementiva deutlich.

Abbildung 6.4: Regionales Verordnungsgeschehen von Neuroleptika und Benzodiazepinen/Z-Substanzen bei Demenz bei der TK im Jahr 2017

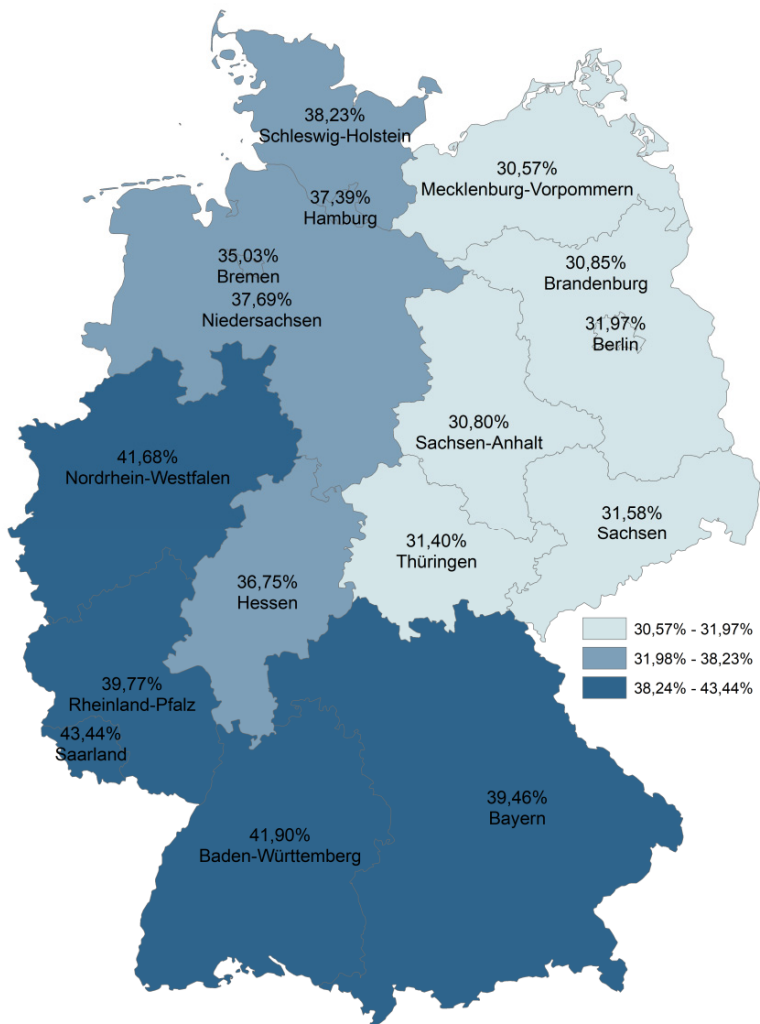
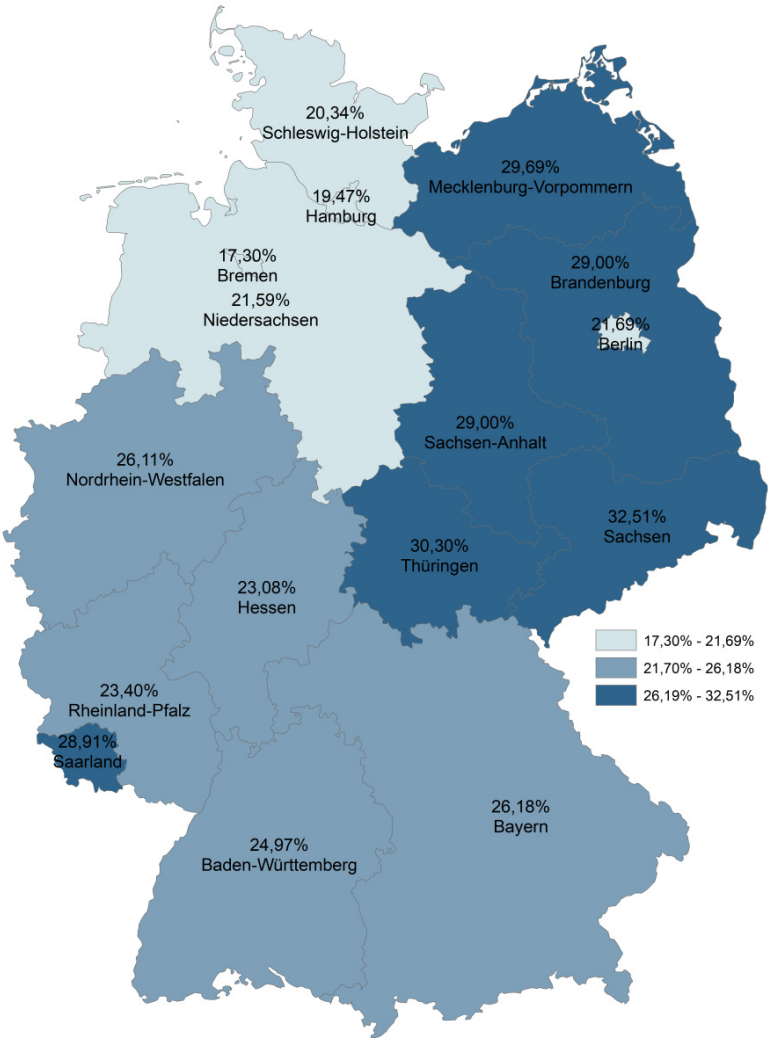


Abbildung 6.5: Regionales Verordnungsgeschehen von Antidementiva bei Demenz bei der TK im Jahr 2017



Die Zukunft der Demenz-Forschung

Alzheimerdemenz ist nach heutigem Stand der Forschung nicht heilbar. Umso wichtiger ist es, dass neue Behandlungen entwickelt werden und die Krankheit besser erforscht wird. Die Suche nach einem wirksamen Mittel zur Behandlung von Patienten mit einer Alzheimerdemenz sollte eigentlich auch ökonomisch ein interessanter Schwerpunkt sein, schließlich sind weltweit etwa 15 Mio. Menschen davon betroffen. Der Markt der behandlungsbedürftigen Menschen wächst, vor allem in Gesellschaften längeren Lebens wie in vielen europäischen Ländern oder auch in Japan, China, Kanada und den USA. Bis 2030 dürfte die Zahl auf 75 Mio. Demenzkranke ansteigen. Schon vor einiger Zeit war geschätzt worden, dass der Alzheimer-Medikamentenmarkt jährlich um 17,5 % auf knapp 15 Mrd. US-Dollar im Jahr 2026 wachsen wird.

Doch die Forschungserfolge bleiben aus: Zahlreiche Pharmaunternehmen sind bislang bei der Suche nach einer wirksamen Therapie gescheitert. Dabei wäre eine Verringerung der Krankheitslast dringend notwendig: Schon im Jahre 2015 lagen die globalen Krankheitskosten für die Alzheimerdemenz bei 818 Mrd. US-Dollar, für 2018 werden sie auf eine Billion US-Dollar geschätzt (Wimo et al., 2018).

Hoffnung in der Arzneimitteltherapie?

Das letzte neu zugelassene Alzheimer-Medikament war der Wirkstoff Memantin (z.B. in Axura®) im Jahre 2002. Diese Substanz antagonisiert exzitatorisches Glutamat und damit die Überstimulation am NMDA-Rezeptor. Die ansonsten zur Verfügung stehenden AChE-I mit den Wirkstoffen Donepezil (z.B. Aricept® und Donepezil-Generika), Galantamin (z.B. Reminyl®, Galnora® oder Galantamin-Generika) und Rivastigmin (z.B. Exelon® oder Rivastigmin-Generika) können die belastenden Symptome der Demenz für einen gewissen Zeitraum verzögern und unterstützen die noch nicht angegriffenen Teile des Gehirns in ihrer Funktion (Neurotransmitter-Booster). Die durch die Beta-Amyloid ausgelösten Kettenreaktionen der Nervenschädigung werden allerdings weder durch Memantin noch durch die AChE-I beeinflusst.

Zahlreiche Forschungsaktivitäten zielten auf die Amyloidablagerungen. Die bisherigen Erfahrungen einer Impfung gegen Alzheimer waren so, dass zwar eine Reduktion von Amyloid-Plaques erreicht werden kann, die begleitenden unerwünschten Wirkungen aber so gravierend waren, dass die Prüfungen am Menschen abgebrochen werden mussten.

Im Jahre 2015 wurden zwei neue biologische Wirkstoffe entwickelt, einer von der Firma Eli Lilly (Wirkstoff Solanezumab), der andere von der Firma Biogen (Wirkstoff

Aducanumab). Beide Mittel sollten gezielt als Antikörper die schädlichen Amyloid-beta-Eiweiß-Ablagerungen im Gehirn auflösen und damit besser und zielgerichteter wirken als die bisher zugelassenen Arzneimittel.

Der Therapie mit den monoklonalen Antikörpern liegt die Idee zugrunde, dass die Wirkstoffe sich an das Beta-Amyloid heften und dieses Protein dann vom Immunsystem abgebaut wird. Dadurch soll der Raum zwischen den Nervenzellen von den giftigen Plaques gereinigt werden. Positiv gestimmte Fachleute erwarteten von den neuen Substanzen einen Stillstand des „Nervenuntergangs“, andere Experten rechneten mit einer erkennbaren Verzögerung der Progredienz. Beides wäre ein großer Erfolg gegenüber den aktuellen Möglichkeiten der Pharmakotherapie der Alzheimerdemenz.

Aducanumab verminderte in einer experimentellen Therapiestudie bei 166 Alzheimer-Patienten Amyloid-Plaques in der PET und verlangsamte den kognitiven Abbau dosisabhängig um bis zu einem Jahr. Dies sind die vorläufigen Ergebnisse der laufenden Phase-1b-PRIME-Studie (*PRiority MEDicines*). Sie bilden auch die Grundlage für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren durch die FDA für den Antikörper der Firma Biogen. Die Forscher haben mit dieser Teilnehmergruppe weitergearbeitet und nun Ergebnisse von Patienten berichtet, die das Medikament bis zu 36 Monaten einnehmen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkungen über den Verlängerungszeitraum hinweg anhaltend positiv sind, wobei Amyloidablagerungen weiter abgenommen haben sollen. In einem Test der Gedächtnis- und Denkfähigkeit zeigten Teilnehmer, die 10 mg/kg Körpergewicht während der drei Jahre der Studie erhielten, ungefähr die Hälfte der Abnahme der Denkfähigkeiten im Vergleich zu denen, die ein Placebo gefolgt von einer niedrigen Dosis erhielten. Die Studienverlängerung umfasste Patienten, die während der gesamten ursprünglichen Studie eine Placebo-Behandlung erhielten und für die Dauer von zwei Jahren auf Aducanumab umgestellt haben. Aducanumab wird derzeit in weiteren klinischen Studien der Phase III getestet. Diese Studien rekrutieren aktuell Menschen in Großbritannien, die eine bestätigte Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung oder einer leichten Alzheimer-Krankheit haben.

Es darf nicht vergessen werden, dass Arzneimittel, die sich in ersten Tests vielversprechend zeigten, in späteren Studien nicht mehr erfolgreich waren. Auch mögliche Nebenwirkungen und Risiken einer solchen Antikörperbehandlung lassen sich oft erst nach Jahren richtig einschätzen. Daher müssen Ergebnisse der noch laufenden Phase-III-Studien abgewartet werden, bevor eine „belastbare“ Aussage über die Zukunft von Aducanumab und über den Patientennutzen getroffen werden kann.

Im November 2016 zeigte sich, dass der Wirkstoff Solanezumab nicht die gewünschten Wirkungen erzielen konnte. Eli Lilly wird daher in den USA keine Zulassung beantragen, die nächsten Schritte bezüglich dieser Substanz sind ungewiss. Dem Mittel waren Umsätze von mehr als 5 Mrd. US-Dollar pro Jahr prognostiziert worden. Stattdessen fielen allein im vierten Quartal 2016 für Eli Lilly 150 Mio. US-Dollar für die Studien mit dem negativen Ergebnis an.

Anfang 2018 wurde bekannt, dass sich eine der größten forschenden Pharmafirmen, nämlich das pharmazeutische Unternehmen Pfizer, nach jahrelangen Forschungsaktivitäten ganz aus der Alzheimerforschung zurückziehen will, weil die Rückschläge der vergangenen Jahre zeigen, wie wenig klar sich ein wissenschaftlich erfolgreicher Weg für die theoretische Ausrichtung der Forschungsaktivitäten darstellt (Wimo et al, 2018).

Der Optimismus bei den Forschungsaktivitäten zur Alzheimerdemenz hält sich in Grenzen, in den letzten Jahren gab es fast ausschließlich Misserfolge, viele Entwicklungen wurden eingestellt. In einer Studie, die im Jahre 2014 publiziert wurde, wurde die Misserfolgsrate für die Jahre 2002 bis 2012 auch quantifiziert: 99,6 % der in klinischen Studien erprobten Medikamente wirkten nicht besser als die bereits verfügbaren (Cummings et al., 2014). Dieser Anteil ist in der Arzneimittelforschung auffällig hoch. In anderen Indikationsbereichen kann damit gerechnet werden, dass zumindest eins von neun Medikamenten, die an Menschen erprobt werden, erfolgreich in Studien geprüft und später auch zugelassen wird.

Noch immer werden viele Mittel im Stadium der Phase III geprüft (größere Patientenzahl), z.B. auch bisher nicht bekannte Wirkstoffe aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper zum Plaque-Abbau wie Gantenerumab oder Crenezumab. Es werden aber auch bekannte Wirkstoffe wie z.B. Pioglitazon (zugelassen als Antidiabetikum) oder Albutein (zugelassen zur Behandlung von Blutverlust) auf ihre Wirkung bei Alzheimerdemenz untersucht.

Eine andere Forschungsrichtung konzentriert sich auf die Prüfung von Wirkstoffen, die eine Neubildung von Beta-Amyloid-Plaques verhindern sollen. Diese Mittel werden als Beta-Sekretase-Hemmer bezeichnet (z.B. Lanabecestat oder Elenbecestat), weil das Enzym Beta-Sekretase an der Bildung der Amyloid-Plaques beteiligt ist. Durch die Hemmung dieses Enzyms soll die Neubildung solcher Amyloid-Plaques unterbunden werden.

Insgesamt werden trotz der vielen Rückschläge in der Forschung und der Erprobung in klinischen Studien derzeit 20 Medikamente (16 mit neuen Wirkstoffen, fünf mit schon in anderen Indikationen zugelassenen Wirkstoffen) in Phase III

Studien geprüft (vfa, 2018). Es bleibt abzuwarten, ob einer dieser Wirkstoffe als erfolgversprechend zugelassen wird.

Möglicherweise ist aber auch die Konzentration der Forschung auf die Beta-Amyloid-Plaques ein zweifelhafter Weg, weil solche Plaques im Rahmen einer Obduktion auch bei gestorbenen Menschen gefunden werden, die ihr Leben in geistiger Klarheit und ohne kognitive Einschränkungen verbracht haben. Wenn die Amyloid-Theorie insgesamt nicht zutrifft, dürften viele der derzeit in Erprobung befindlichen Mittel wenig Nutzen für den Patienten mit Alzheimerdemenz haben. Insgesamt sind die Forschungsergebnisse bisher enttäuschend. Der Bedarf an therapeutischen Innovationen, die einen echten Fortschritt in der Behandlung bieten, bleibt aber immens. Womöglich ist die Konzentration auf andere Eiweiße wie beispielsweise Kallikrein 8 der richtige Schritt (Herring et al., 2016). Man darf gespannt sein, wann sich ein echter Durchbruch in der Arzneimitteltherapie zeigt.

Quellen

- Alonso A, Jacobs DR, Menotti A, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A et al. (2009). Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *J Neurol Sci* 280: 79-83.
- Alzheimer Europe (2014). Alzheimer report - ethical dilemmas faced by carers and people with dementia. Luxembourg. http://alzheimer-europe.org/content/download/79311/491692/file/FINAL_DRAFT_OF_THE_REPORT_ON_ETHICAL_DILEMMAS.pdf, letzter Zugriff: 19.03.2017.
- Argimon JM, Limon E, Vila J, Cabezas C (2005). Health-related quality-of-life of care-givers as a predictor of nursing-home placement of patients with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 19: 41-44.
- Benkert O (2014). Antidementiva. In: Benkert O, Hippus H (Hrsg.). *Kompodium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Berlin, Heidelberg: Springer: 584-632.
- Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, Kurth T, Antoine Pariente A (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 349: g5205.
- Bohlken J, Weber S, Rapp MA, Kostev K (2015). Continuous treatment with antidementia drugs in Germany 2003-2013: a retrospective database analysis. *Int Psychogeriatr* 27 (8): 1335-42.
- Borsch J (2016). Entwarnung für Benzodiazepine – oder doch nicht? *Deutsche Apotheker Zeitung*. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/02/12/entwarnung-fur-benzodiazepine-oder-doch-nicht>, letzter Zugriff: 18.6.2018.
- Bruce DG, Paley GA, Nichols P, Roberts D, Underwood PJ, Schaper F (2005). Physical disability contributes to caregiver stress in dementia caregivers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 345-9.
- Cepoiu-Martin M, Tam-Tham H, Patten S, Maxwell CJ, Hogan DB (2016). Predictors of long-term care placement in persons with dementia: a systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 31(11): 1151-1171.
- Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 3: 73.
- Cummings JL, Morstorf T, Zhong K (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy* 2014 6:4. 6(4): 37.

- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML et al. (2013). Withdrawal vs. continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane database Syst Rev* (3):CD007726.
- Deuschl G, Maier W et al. (2016). S3-Leitlinie 'Demenzen'. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2016). Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Informationsblatt 1. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf, letzter Zugriff: 18.6.2018.
- DIMDI – Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (2014). Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99). In: ICD-10-GM 2015. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Köln: Deutscher Ärzte Verlag: 169-174.
- Doblhammer G, Fink A, Fritze T, Günster C (2013). The demography and epidemiology of dementia. *Geriatr Ment Heal Care* 1: 29-33.
- Doblhammer G, Fink A, Fritze T (2015a). Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009. *Alzheimers Dement* 11: 291-9.
- Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F (2015b). Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. *Alzheimers Res Ther* 7: 66. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC, Wu ZH (2018). Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pjarmacoeidemiology and drugs safety* 27 (3): 340-348.
- Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Köhler L, Wucherer D, Dreier A et al. (2014). Rates of formal diagnosis in people screened positive for dementia in primary care: Results of the Delphi-trial. *J Alzheimer's Dis* 42: 451-458.
- Eichler T, Wucherer D, Thyrian JR, Kilimann I, Hertel J, Michalowsky B et al. (2015). Antipsychotic Drug Treatment in Ambulatory Dementia Care: Prevalence and Correlates. *J Alzheimers Dis* 43: 1303-1311.
- Förstl H, Bickel H, Kurz A, Borasio GD (2010). [Dying demented. Concepts of care and palliative medicine]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 78: 203-12.
- Förstl H, Bickel H, Perneczky R (2018) Alzheimerdemenz und andere degenerative Demenzen. In: Berlit P(Hrsg) Klinische Neurologie. Springer Reference Medizin
- Gerechte Gesundheit (2018). Wollen wir das wissen? Chancen und Risiken der Demenzvorhersage. <http://www.gerechtegesundheit-magazin.de/ausgabe-42/wollen-wir-das-wissen/>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Gray SL, Dublin S, Yu Onchee, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB (2016) Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study *BMJ* 352: i90
- Guhne U, Matschinger H, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG (2006). Incident dementia cases and mortality. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Dement Geriatr Cogn Disord* 22: 185-93.
- Haberstroh J, Neumeyer K, Pantel J (2016). Kommunikation bei Demenz. 2. Auflage. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
- Herring A, Münster Y, Akkaya T, Moghaddam S, Deinsberger K, Meyer J, Zahel J, Sanchez-Mendoza E, Wang Y, Hermann DM, Arzberger T, Teuber-Hanselmann S, Keyvani K (2016). Kallikrein-8 inhibition attenuates Alzheimer's disease pathology in mice. *Alzheimers Dement* 12: 1273-1287.
- Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Schön G, Koller D, Eisele M et al. (2011). Impact of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. *BMC Psychiatry* 11: 190.

- Huber M, Kölzsch M, Rapp MA, Wulff I, Kalinowski S, Bolbrinker J et al. (2012). Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry* 45: 182-188.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A. https://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf, letzter Zugriff: 24.08.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008). Memantin bei Alzheimer Demenz. Berichtsplan A 05-19C (Version 2.0). https://www.iqwig.de/download/A05-19C_Berichtsplan_Version_2_0_Memantin_bei_Alzheimer.pdf, letzter Zugriff 28.12.2016.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013). Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht. IQWiG-Berichte. https://www.iqwig.de/download/A05-19B_Abschlussbericht_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf, letzter Zugriff: 14.10.2016.
- Jacobs K, Kuhlmei A, Greß S, Klauber J, Schwinger A (Hrsg.). (2018). *Pflege-Report 2018: Qualität in der Pflege*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jönsson L, Eriksdotter Jönheden M, Kilander L, Soininen H, Hallikainen M, Waldemar G et al. (2006). Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 21: 449-59.
- Kaduszkiewicz H, Wiese B, Steinmann S, Schön G, Hoffmann F, van den Bussche H (2013). [Diagnosing and Diagnosis Coding of Dementias in Claims Data from German Statutory Health Insurance.]. *Psychiatr Prax* 41(6): 319-23.
- Köhler L, Meinke-Franze C, Hein J, Fendrich K, Heymann R, Thyrian JR et al. (2014). Does an interdisciplinary network improve dementia care? Results from the IDemUck-study. *Curr Alzheimer Res* 11: 538-48.
- Koller D, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Eisele M, Wiese B, Glaeske G et al. (2012). Survival in patients with incident dementia compared with a control group: a five-year follow-up. *Int Psychogeriatr* 24: 1522-30.
- Kurz A (2002). Demenzerkrankungen - Ursachen, Symptome und Verlauf. In: Hallauer JF, Kurz A (Hrsg.). *Weißbuch Demenz: Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart: 3-8.
- Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, DAPA Trial Investigators et al. (2018). Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 361: k1675.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288: 1475-83.
- Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L et al. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 382: 1405-12.
- de Mauleon A, Sourd S, Renom-Guiteras A, Gillette-Guyonnet S, Leino-Kilpi H, Karlsson S et al. (2014). Associated Factors With Antipsychotic Use in Long-Term Institutional Care in Eight European Countries: Results From the RightTimePlaceCare Study. *J Am Med Dir Assoc* 15: 812-818.
- Michalowsky B, Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Wucherer D, Laufs S et al. (2014). Medication cost of persons with dementia in primary care in Germany. *J Alzheimer's Dis* 42: 949-958.
- Mozersky J, Sankar P, Harkins K et al. (2017). Comprehension of an Elevated Amyloid Positron Emission Tomography Biomarker Result by Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurology*. 75(1): 44-50.

- Nelles G, Bergmann F, Gold R (2015). Neurologische und psychiatrische Versorgung aus sektorenübergreifender Perspektive: Versorgung von Patienten mit Demenz. *Akt Neurol*. 42: 1-8.
- Osterloh F (2014). Medizinisch schlecht versorgt. *Dtsch Arztebl* 13: 208.
- Prince M, Bryce R, Albanese E et al. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 9(1): 63-75.e2.
- Rapp MA, Mell T, Majic T, Treusch Y, Nordheim J, Niemann-Mirmehdi M et al. (2013). Agitation in Nursing Home Residents With Dementia (VIDEANT Trial): Effects of a Cluster-Randomized, Controlled, Guideline Implementation Trial. *J Am Med Dir Assoc* 14: 690-695.
- Riedel-Heller S (2015). Auf dem Weg zur Prävention von Demenzen. Vortrag im Rahmen einer Fortbildung des Kompetenznetzes Schlaganfall. http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/fileadmin/download/Fortbildung_November2015/Riedel-Heller.pdf, letzter Zugriff: 08.09.2016.
- Roehr S, Luck T, Bickel H, Brettschneider C, Ernst A, Fuchs A et al. (2015). Mortality in incident dementia - results from the German Study on Aging, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients. *Acta Psychiatr Scand* 132: 257-69.
- Schulz JB, Hess K, Ludolph AC (2016). Kognitive Einschränkungen und Demenzen. In: Hacke W (Hrsg.). *Neurologie*. Springer: Berlin, Heidelberg: 646-663.
- Schulze J, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Hoffmann F (2013a). Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: Nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1034-1042.
- Schulze J, Glaeske G, van den Bussche H, Kaduszkiewicz H, Koller D, Wiese B et al. (2013b). Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22: 1308-16.
- Fricke U, Hein L, Schwabe U (2016). Neue Wirkstoffe des Jahres 2015. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. 49-134. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 43: 600-8.
- Uhlmann B (2017). Deo und Demenz. <http://www.sueddeutsche.de/wissen/toxikologie-deo-und-demenz-1.3695576>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- vfa (2018). Neue Alzheimer-Medikamente in fortgeschrittener Entwicklung. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-alzheimer-medikamente-in-entwicklung.html>, letzter Zugriff: 14.06.2018.
- Weyerer S (2005). Altersdemenz. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Oktober-Druck: Berlin.
- Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B et al. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia: The journal of the Alzheimer's Association*. 13(1): 1-7.
- Wucherer D, Eichler T, Kilimann I, Hertel J, Michalowsky B, Thyrian JR et al. (2015). Antidementia drug treatment in people screened positive for dementia in primary care. *J Alzheimer's Dis* 44: 1015-1021.
- Ziegler U, Doblhammer G (2009). [Prevalence and incidence of dementia in Germany –a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen* 71(5): 281-90.

7 Keypoints und Fazit

Im Innovationsreport 2018 sind sieben grüne Ampeln zehn roten Ampeln entgegengesetzt, die Regeln für die Bewertung der größer werdenden Gruppe der *Orphan*-Arzneimittel sollten verändert werden! Bei der Versorgung von Menschen mit Alzheimerdemenz führen Neuroleptika zu einer problematischen Über- und Fehlversorgung – mit der Gefahr der ‚Übersterblichkeit‘ der Patienten.

- Der Innovationsreport 2018 bewertet 32 der 37 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt neu eingeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen des Jahres 2015. Nicht alle neuen Mittel waren für die ambulante Versorgung relevant, sie wurden nicht bewertet.
- Ähnlich wie im Report 2017 war auch 2018 wieder ein hoher Anteil an *Orphan*-Arzneimitteln zu bewerten. Im Jahr 2017 (neue Arzneimittel des Jahres 2014) fielen zwölf Wirkstoffe (38 %) in diese Gruppe, 2018 sind es elf (34 %). Vier Arzneimittel (Carfilzomib, Olaparib, Ramucirumab und Lumacaftor/Ivacaftor) erhielten Indikationserweiterungen oder die Umsatzhöhe überstieg 50 Millionen Euro im Jahr, was zum Verlust des Status als *Orphan*-Arzneimittel führt.
- Insgesamt fallen die Bewertungen nach zwei Jahren Erfahrung mit diesen neuen Wirkstoffen deutlich positiver aus als in den Vorjahren. Sieben der neuen Wirkstoffe erzielten im Gesamt-Score die Bestnote („grüne Gesamtampel“). 15 der bewerteten Produkte erhielten die Gesamtampel „gelb“, davon fünf *Orphan*-Arzneimittel. Zehn Wirkstoffe erhielten einen roten Gesamt-Score, davon drei *Orphan*-Arzneimittel.
- Der Untersuchungszeitraum überzeugt mit echten und wichtigen therapeutischen Innovationen im Bereich der Krebstherapie bei der lymphatischen Leukämie (Blinatumomab) und des multiplen Myeloms (Carfilzomib) sowie bei der Behandlung der Mukoviszidose mit homozygoter F508del CFTR-Mutation (Lumacaftor/Ivacaftor), die sowohl einen zusätzlichen Nutzen als auch einen Effizienzgewinn in der Versorgung ermöglichen.
- Die Kostenberechnungen ergaben, ähnlich wie im Vorjahr, dass der geringste Anteil der im Jahr 2015 eingeführten Wirkstoffe günstiger als die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Nur zwei Präparate wurden hier mit einer „grünen Ampel“ bewertet (Naloxegol und Netupitant/Palonosetron). Bei 13 Wirkstoffen (bzw. Kombinationen von Wirkstoffen) zeigte die Kostenampel „gelb“, bei fünf Wirkstoffen „rot“.

- Die Präparate der neuen Wirkstoffe 2015 wurden im Jahr 2016 im Vergleich zu den Wirkstoffen aus dem Jahr 2014 (im Jahr nach Markteinführung) häufiger verordnet: 138,1 Tausend Packungen zu Lasten der TK vs. 98,3 Tausend Packungen.
- Bezüglich des Vergleichs mit bereits verfügbaren Therapien zeigte die Ampel bei immerhin acht Wirkstoffen „grün“, bei zwölf „gelb“. Damit bieten 20 der neu in den Markt gebrachten Arzneimittel zumindest eine positiv zu bewertende Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires. Bei zwölf Präparaten, davon ein *Orphan*-Arzneimittel, konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden.
- Die Analyse des nachgewiesenen Zusatznutzens als wichtigstem Kriterium ergab für zehn Wirkstoffe eine „rote Ampel“. Sechs Wirkstoffe wurden mit einer „grünen Ampel“ bewertet. 16, die Hälfte der bewerteten Wirkstoffe, erhielt eine „gelbe Ampel“. Damit haben nahezu drei Viertel der neuen Arzneimittel für viele Patienten einen Zusatznutzen.
- Insgesamt haben 28 Wirkstoffe Eingang in bestehende Leitlinien gefunden, obwohl einige nur einen geringen therapeutischen Fortschritt brachten und negativ bewertet wurden. Dies betrifft auch acht Wirkstoffe mit einer „roten“ Gesamt-Score-Ampel: bei Alirocumab, Evolocumab, Idebenon, Isavuconazol, Naloxegol, Olaparib, Safinamid und Vortioxetin wurde keine Erweiterung des Therapierepertoires und des Zusatznutzens festgestellt.
- Hervorzuheben ist wieder die Beobachtung in der „Alltagsanwendung“ neuer Mittel durch die Aussendungen von Rote-Hand-Briefen: Für sechs Wirkstoffe (Apremilast, Blinatumumab, Cobimetinib, Dabavir, Olaparib und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, zwei davon sind außer Handel), wurden solche Hinweise verschickt (19 %). Dies zeigt die Notwendigkeit einer systematischen Erfassung von Nebenwirkungen über die Zulassungsstudien hinaus, um die Therapiesicherheit zu erhöhen.
- Der Ende 2016 in Abstimmung mit pU und BfArM eingeführte Einsatz von Blaue-Hand-Schulungsmaterialien ist ein wichtiger und notwendiger Ansatz, um das Risiko bei der Anwendung neuer Arzneimittel zu minimieren. Dies betrifft doppelt so viele Wirkstoffe wie im Vorjahr (Asfotase alfa, Edoxaban, Eliglustat, Idebenon, Nivolumab, Panobinostat, Pembrolizumab und Sebelipase alfa).

- Die Bedeutung von Biologika in der Arzneimitteltherapie nimmt weiterhin zu. Dies zeigt sich unter anderem an der Anzahl neu eingeführter Biologika im Jahr 2015. Umso wichtiger ist es, die aus Patentabläufen resultierenden Einsparpotenziale durch Biosimilars zu nutzen.
- Bei den Zulassungsmodalitäten einiger Arzneimittel des Jahres 2015 ist zudem auffällig, dass sie in einem beschleunigten Verfahren zugelassen wurden. So gehen Ceritinib und Lenvatinib noch während der Verfahren mit Dosierungsveränderungen resp. Indikationserweiterungen einher.
- Im Jahr 2015 wurden am häufigsten antineoplastische Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen mit jeweils zwölf Wirkstoffen (ATC-Gruppe L01) neu in den Arzneimittelmarkt eingeführt und in diesen Innovationsreport aufgenommen. Davon entfallen vier auf monoklonale Antikörper (L01XC), fünf Proteinkinaseinhibitoren (L01XE) und drei „andere“ antineoplastische Mittel. Am zweithäufigsten sind Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel (A16) mit drei Wirkstoffen vertreten, gefolgt von jeweils zwei Wirkstoffen, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen (C10) und von Immunsuppressiva (L04). Weiterhin gibt es zwei antivirale Mittel zur systemischen Anwendung (z.B. bei Hepatitis-C-Virusinfektionen) – im Vorjahr waren es noch fünf Wirkstoffe in der ATC-Gruppe J05. Die restlichen elf Wirkstoffe verteilten sich auf unterschiedliche Indikationsbereiche.
- Zur Behandlung der Alzheimerdemenz stehen zurzeit Antidementiva zur Verfügung, die die Progression der Krankheit verlangsamen. Die Daten der TK zeigen jedoch deutlich, dass bei der Behandlung von Menschen mit Alzheimerdemenz vorrangig Beruhigungsmittel wie Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen eingesetzt werden.
- In einigen Bundesländern, in denen bei Alzheimerdemenz vor allem Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen angewendet werden, ist der Anteil von Antidementiva geringer.
- Die anzunehmende problematische Über- und Fehlversorgung mit Antipsychotika sowie die Unterversorgung mit Antidementiva entspricht aber keineswegs den medizinischen Leitlinien – Neuroleptika sind wegen der Gefahr der 1,7fachen „Übersterblichkeit“ gegenüber gleichaltrigen Patienten ohne Alzheimerdemenz nicht zur Dauerversorgung von Menschen mit Demenz geeignet, sie sind allenfalls für

eine kurzfristige Intervention (sechs Wochen) vorgesehen, wenn eine Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt.

- Nach einigen Misserfolgen in der Forschung warten Ärzte, Patienten und deren Angehörige weiterhin auf Erfolge in der Arzneimitteltherapie, mit der das Fortschreiten der Krankheit nicht nur verlangsamt, sondern auch aufgehalten werden kann. Dass bereits einige große pharmazeutische Unternehmer, wie z.B. die Firma Pfizer, die Forschung in diesem Bereich eingestellt haben, lässt allerdings die Hoffnung auf einen Durchbruch in der Therapie in weite Ferne rücken.

Fazit

Bereits der Innovationsreport 2017 verwies auf die steigende Vermarktung von *Orphan*-Arzneimitteln. Dieser Trend ist auch im aktuellen Report unübersehbar. Elf Mittel erhielten diesen Status, davon wurden drei als echte Innovationen eingestuft, während die Mehrzahl einen „gelben“ Gesamt-Score oder gar eine „rote“ Gesamtbewertung (drei Wirkstoffe) erhielten. Grundsätzlich kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass *Orphan*-Arzneimittel generell einen Zusatznutzen aufweisen, auch wenn die große Anzahl der *Orphan*-Arzneimittel zur guten Gesamtbewertung der neuen Arzneimittel 2015 maßgeblich beigetragen hat. Gegenüber der Behandlung von „normalen“ neuen, also Nicht-*Orphan*-Arzneimitteln ist im AMNOG-Verfahren keine Bewertung unter Berücksichtigung einer möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehen, wobei eine solche Vergleichstherapie allerdings auch nicht immer verfügbar ist. Vielmehr wird ein grundsätzlich vorhandener patientenorientierter Zusatznutzen angenommen. Daher fehlt auch ein konkrete Nutzen-Schaden-Bewertung, die ansonsten im AMNOG-Verfahren üblich ist. Es ist nicht nachvollziehbar, dass bei allen neuen AMNOG-Bewertungen diese Risikobewertung einfließt, die sich letztlich auch zugunsten der Patienten auswirken soll, dass aber ausgerechnet Arzneimittel für Patienten mit seltenen Erkrankungen von dieser „Schutzfunktion“ ausgenommen werden. Das AMNOG-Verfahren als lernendes System sollte sich daher den veränderten Rahmenbedingungen auf dem Arzneimittelmarkt anpassen, um weiterhin positiv auf die Qualität der Arzneimittelversorgung für die Versicherten der GKV einwirken zu können. Denn nicht immer wird die ursprünglich definierte Zuordnung der *Orphan*-Arzneimittel zur Behandlung von seltenen, vor allem genetisch bedingten Erkrankungen (z.B. Enzymmangelerkrankungen) eingehalten. Vielmehr werden auch Indikationen z.B. in der Onkologie der Definition der seltenen Erkrankungen vom pU „angepasst“ (maximal fünf Personen auf 10.000 Einwohner), um durch eine solche „Slicing-Strategie“ („Zuschneiden“ von Indikationen) die Vorteile von *Orphan*-Arzneimitteln im Zulassungs- und AMNOG-Verfahren (aus)nutzen zu können.

Bei der Analyse der Zulassungen im Jahr 2015 fällt auf, dass der Trend zum frühzeitigen Markteintritt von Arzneimitteln anhält. Beim Wirkstoff Ceritinib mit Erstzulassung am 06.05.2015 erfolgte zum 23.04.2018 eine Änderung der Dosierung von zuvor einmal täglich 750 mg nüchtern auf 450 mg zu einer Mahlzeit, welche durch einen Patientenvertreter im G-BA kritisiert wurde: „..., mit Verlaub, es sieht doch sehr danach aus, als ob Sie die Pharmakokinetik vorher nicht korrekt gemacht haben.“ (CHMP, 2015; G-BA, 2017, S. 11)

Das gleiche Phänomen liegt auch beim Wirkstoff Lenvatinib vor, der zum Zeitpunkt der Erstzulassung in maximal tolerabler Dosierung appliziert wird und im Kontext von Indikationsausweitung und Meldungen über Nebenwirkungen niedriger dosiert wird. Werden die Dosierungsangaben nach der Zulassung massiv nach unten korrigiert, wirft dies natürlich auch Fragen nach der korrekten Pharmakokinetik in den Zulassungsstudien auf (G-BA, 2017). Möglicherweise soll auch durch eine höhere Dosierung eine erkennbare Wirksamkeit erreicht werden.

Zur Behandlung der Alzheimerdemenz stehen zurzeit Antidementiva zur Verfügung, die die Progression der Krankheit verlangsamen. Die Daten der TK zeigen jedoch deutlich, dass bei der Behandlung von Menschen mit Alzheimerdemenz vorrangig Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen eingesetzt werden – Ruhigstellung mit der Gefahr einer „Übersterblichkeit“ nach der Einnahme von Neuroleptika statt einer möglichen Behandlung zur Verzögerung des Krankheitsverlaufs durch Antidementiva. Dazu passt der Befund, dass in einigen Bundesländern, in denen vor allem Neuroleptika und Benzodiazepine/Z-Substanzen angewendet werden, der Anteil von Antidementiva geringer ausfällt. Die anzunehmende problematische Über- und Fehlversorgung mit Antipsychotika sowie die Unterversorgung mit Antidementiva entspricht aber keineswegs den medizinischen Leitlinien – Neuroleptika sind nicht zur Dauerversorgung von Menschen mit Demenz geeignet, sie sind allenfalls für eine kurzfristige Intervention (sechs Wochen) vorgesehen, wenn eine Eigen- oder Fremdgefährdung vorliegt. Nach einigen Misserfolgen in der Forschung warten Ärzte, Patienten und deren Angehörige weiterhin auf Erfolge in der Arzneimitteltherapie, mit der das Fortschreiten der Krankheit nicht nur verlangsamt, sondern auch aufgehalten werden kann. Dass bereits einige große pharmazeutische Unternehmer, wie z.B. die Firma Pfizer, die Forschung in diesem Bereich eingestellt haben, lässt allerdings die Hoffnung auf einen Durchbruch in der Therapie in weite Ferne rücken.

Quellen

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (2015). Zykadia – Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003819/WC500189424.pdf, letzter Zugriff: 29.05.2018.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Mündliche Anhörung. Wirkstoff Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Erstlinie). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-304/2017_12_11_Wortprotokoll_Ceritinib_D-296.pdf, letzter Zugriff: 28.05.2018.

8 Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln

Für Ärzte online unter:

www.socium.uni-bremen.de/uploads/Mitarbeiter/GerdGlaeske/Innovations-report/Nutzenbewertungs_News/TK_Arztenews_Innoreport_2018.pdf

Für Patienten online unter:

www.socium.uni-bremen.de/uploads/Mitarbeiter/GerdGlaeske/Innovations-report/Nutzenbewertungs_News/TK_Patientennews_Innoreport_2018.pdf