Innovationsreport 2013

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

Roland Windt, Daniela Boeschen, Gerd Glaeske

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Universität Bremen*

*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative

Techniker Krankenkasse Gesund in die Zukunft.

Innovationsreport 2013
(Kurzfassung)

Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2010 und 2011

Roland Windt, Daniela Boeschen, Gerd Glaeske
(Zentrum für Sozialpolitik – Universität Bremen)

Unter Mitarbeit von Stanislava Dicheva, Michaela Dollhopf, Anna Hinrichs, Frieda Höfel, Falk Hoffmann, Tim Jacobs und Merve Yildirim

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK)

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Unicom-Gebäude, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

Umfangreichere Literaturquellen finden sich in der Langfassung dieses Reports.

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zum Innovationsreport 2013 3

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2013 6

1 Was sind Arzneimittelinnovationen? 9

2 Neue Arzneimittel des Jahres 2010 – Versorgungsanalyse 11

3 Methodik 21

3.1 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel 21

3.2 Methodik der Routinedaten-Analyse.....25

4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe 26

4.1 Amifampridin 26

4.2 Asenapin 28

4.3 Bazedoxifen.....30

4.4 Bilastin.....32

4.5 Conestat alfa 34

4.6 Corifollitropin alfa 36

4.7 Denosumab 38

4.8 Dronedaron.....40

4.9 Eltrombopag 42

4.10 Febuxostat 44

4.11 Histamindihydrochlorid 46

4.12 Indacaterol.....48

4.13 Mifamurtid 50

4.14 Ofatumumab.....52

4.15 Pazopanib.....54

4.16 Pitavastatin 56

4.17 Prucaloprid.....58

4.18 Roflumilast 60

4.19 Silodosin.....62

4.20 Tapentadol 64

4.21 Ticagrelor 66

4.22 Velaglucerase alfa 68

4.23 Vernakalant.....70

5 Zusammenfassung der Bewertungen 73

6 Diskussion 75

Literaturverzeichnis 81

Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln.....91

Vorwort zum Innovationsreport 2013

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Die Versorgung mit Arzneimitteln ist ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Therapie in Deutschland. Die Ausgaben hierfür sind der zweitgrößte Posten für die GKV. Eine gute Arzneimitteltherapie kann - richtig angewandt - eine der effektivsten medizinischen Interventionen sein. Die Pharmabranche wird vielfach als innovativer Wirtschaftszweig gesehen. Und auch in der politischen Diskussion ist das Thema "Arzneimittel" ein Dauerbrenner. Es lohnt sich also, immer wieder einen genaueren Blick auf die Versorgung mit Arzneimitteln zu werfen.

Genau dies wollen wir mit dem vorliegenden Innovationsreport tun. Dieses pharmakoepidemiologische Forschungsvorhaben vom Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) an der Universität Bremen beinhaltet eine in Deutschland erstmalig vorliegende strukturierte Übersicht über die Bewertung von Arzneimittel-Innovationen.

Dabei wurden vom ZeS 23 neue Arzneimittel aus den Jahren 2010 und 2011 auf Basis der Zulassungsstudien und weiterer vorliegenden Studien in Hinblick auf drei entscheidende Dimensionen analysiert: das Vorliegen einer verfügbaren Therapiealternative bei Zulassung, der nachgewiesene Zusatznutzen und die Vergleichskosten. Jeder Wirkstoff wird dabei in einer übersichtlichen Darstellung präsentiert und bewertet. Zusätzlich wurden auf Grundlage von Routinedaten der Techniker Krankenkasse Versor-

gungsanalysen dargestellt. Bei diesem Report wurden bewusst Arzneimittel mit einer Markteinführung vor dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) betrachtet, um in Folgereporten Veränderungseffekte durch dieses Gesetz sichtbar machen zu können.

Das AMNOG hat viel Bewegung in den Arzneimittelbereich gebracht. Die ersten frühen Nutzenbewertungen und Preisverhandlungen sind erfolgt und es zeigt sich, dass das Gesetz im Grundsatz gut ist. Vor allem können die Ergebnisse der Nutzenbewertung auch als Qualitätsindikator für ein Arzneimittel verstanden werden.

Unser Ziel ist es, für unsere Versicherten eine effiziente, qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Versorgung zu gestalten. Dazu gehört der Fortschritt in Form von echten Arzneimittel-Innovationen, die ihren Preis wert sind. Denn zur ganzen Wahrheit gehört auch: Nicht alles, was neu ist, ist besser.

Deshalb wollen wir mit dem Innovationsreport ein zusätzliches Informationsangebot - gerade auch für die Ärztinnen und Ärzte - bereitstellen. Der Report bietet eine frühzeitige Einschätzung des wirtschaftlichen Einsatzes neuer Arzneimittel nach dem Markteintritt. Hierbei werden die Auswirkungen der Anwendung unter "Alltagsbedingungen" in der ambulanten Versorgung auf den zu erreichenden Therapieerfolg berücksichtigt ("effectiveness"). Dies stellt eine wichtige Ergänzung zur Nutzenbewertung dar, die sich vor allem auf die Ergebnisse klinischer Studien stützt. Darüber hinaus informiert die TK Ärzte mit dem sogenannten TK-Arzneimittelreport

und den AMNOG-News. Letztere stehen im Arztgespräch auch den Patienten zur Verfügung.

Der Innovationsreport 2013 ist ein Schritt zu mehr Transparenz auf dem Arzneimittelmarkt und kann einen Beitrag leisten, den Ärzten und Versicherten eine bessere Orientierung in der Anwendung von innovativen Arzneimitteln zu bieten. Dazu werden wir als TK die Ergebnisse weiter analysieren, interpretieren und in die zukünftige Maßnahmenplanung zur Arzneimittelsteuerung einbinden. Auch die Innovationsreporte in den Folgejahren und deren Ergebnisse werden wir hier berücksichtigen.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2013

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

In den USA wurden im Jahr 2012 von der FDA 39 neue Arzneimittel zugelassen, darunter 6 Biopharmazeutika, 12 onkologische Wirkstoffe und 13 Orphan Drugs – viele von ihnen im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren. Eine ähnliche Entwicklung bei der Zulassung neuer Arzneimittel zeichnet sich auch in Europa ab. Aus ökonomischen Gründen und vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung konzentrieren sich pharmazeutische Unternehmer (pU) auf Indikationen, in denen sie profitable Märkte erwarten (z.B. Onkologie) und Patientenbedürfnisse nicht durch vorhandene medikamentöse Therapien abgedeckt sind. Die lange beklagte Produktivitätskrise bei pU scheint beseitigt zu sein, gilt dies auch für die Innovationskrise?

Die Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung beantworten diese Frage. Bei der Mehrzahl der seit 2011 – Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) – bewerteten neuen Wirkstoffe fand sich nur ein geringer oder kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anders als von den pU häufig suggeriert, garantiert eine innovative Struktur oder ein neuartiges Wirkprinzip eines Arzneimittels somit keineswegs, dass diese Wirkstoffe für Patienten auch einen therapeutischen Zusatznutzen haben. Durch maximal 15-20% aller neu zugelassenen Arzneimittel konnte in den letzten 10 Jahren ein

überzeugender, für Patienten relevanter therapeutischer Fortschritt erreicht werden.

Diese Tatsache bestätigen auch die wissenschaftlichen Bewertungen im Rahmen des AMNOG. Darüber hinaus stehen durch die frühe Nutzenbewertung erstmals in Deutschland detaillierte, unabhängige Informationen zur Verfügung bezüglich der bei Zulassung verfügbaren, leider häufig lückenhaften Erkenntnisse zu neuen Wirkstoffen – und dies zu einem Zeitpunkt, an dem Entscheidungen hinsichtlich der Verordnung von neuen Arzneimitteln bisher überwiegend vom Marketing sowie gesponserten Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen der pU beeinflusst wurden. Das AMNOG ist somit ohne Zweifel ein erster richtiger Schritt auf dem Weg zu einer besseren Qualität in der Arzneimittelversorgung unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte.

Wie wichtig nicht nur die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, sondern auch die des Bestandsmarktes ist, zeigen die auf Routinedaten der TK basierenden Ergebnisse zum Umsatz und zur Anzahl der verordneten Arzneimittelpackungen im Jahr 2011. Diese Kriterien sowie der Zeitpunkt im Produktlebenszyklus eines Arzneimittels sind auch von Bedeutung für die Auswahl der aus dem Bestandsmarkt prioritär zu beurteilenden Arzneimittel. Die ursprünglich vom AMNOG erhofften Einsparungen in Höhe von etwa 2,2 Mrd. Euro für die GKV werden sicher nur durch eine Nutzenbewertung auch der bereits zugelassenen, patentgeschützten Arzneimittel zu erreichen sein. Zwei der vom G-BA im April 2013 aufgerufenen Arzneimittel aus dem Bestandsmarkt – Tapentadol, Denosumab – nehmen

bei der TK nach Umsatz im Jahr 2011 bereits eine führende Position ein. Ihr Zusatznutzen wird sowohl im Innovationsreport als auch in Bewertungen der AkdÄ in Frage gestellt.

Damit ein wichtiges Ziel des AMNOG – die Bereitstellung der besten und wirksamsten Arzneimittel im Krankheitsfall – tatsächlich erreicht wird, bedarf es weiterer Maßnahmen. Hierzu zählen vor allem die konsequente Beachtung der Anforderungen an die Zulassung neuer Wirkstoffe sowie die Durchführung unabhängig von den Interessen der pU konzipierter, klinischer Studien nach der Zulassung. Aufgrund der kurz nach Zulassung in der Regel nicht möglichen Abwägung zwischen Wirksamkeit und Risiken neuer Wirkstoffe sind weitere Erkenntnisse zum Nutzen neuer Arzneimittel im Versorgungsalltag unverzichtbar.

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung und des Innovationsreports verdeutlichen, dass die Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie keineswegs beseitigt ist. Es bleibt abzuwarten, ob sich pU im Hinblick auf die Vorgaben im AMNOG um eine Verbesserung der Studienlage bei neuen Wirkstoffen bemühen oder weiterhin falschen Anreizen für die Entwicklung einer Vielzahl neuer teurer Wirkstoffe mit marginalem Nutzen erliegen.

1 Was sind Arzneimittelinnovationen?

Der Begriff Innovation, zunächst im Bereich der Ökonomie entstanden, wird auch im Arzneimittelbereich verwendet. Hier stellt sich die Frage, was sinnvoll als innovativ, also als neu oder erneuernd, zu bezeichnen ist. Nach der "ISDB (International Society of Drug Bulletins) Declaration on therapeutic advance in the use of medicines" (ISDB, 2001) sind mit dem Begriff "Arzneimittelinnovation" drei Konzepte verbunden:

- **Das kommerzielle Konzept:** Jede Markteinführung eines neuen Wirkstoffs, auch eines neuen Me-too-Arzneimittels, sowie jede neue Indikation, neue Darreichungsform oder neue Behandlungsmethode ist danach zunächst einmal innovativ.
- **Das technologische Konzept:** Jede industrielle Innovation ist hiernach innovativ (z.B. eine neue biotechnologische Herstellung bekannter Wirkstoffe oder auch neue Applikationsformen wie Sprays oder Pflaster).
- **Das Konzept des therapeutischen Fortschritts:** Das Arzneimittel ist therapeutisch gesehen innovativ, sofern ein Zusatznutzen bzw. eine bessere therapeutische Wirksamkeit gegenüber bestehenden Therapien vorliegt.

Stellt man den patientenorientierten Nutzen in den Vordergrund, ist hier das Konzept des therapeutischen Fortschritts sicherlich die sinnvollste Wahl. Dieses Konzept steht auch im Vordergrund bei der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) (Abbildung 1). Im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung wird hierbei vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Zusatznutzen von neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bestimmt (seit 2011), und zwar im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Regel wird hierzu das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung des Herstellerdossiers zum Arzneimittel beauftragt. Auf Basis des Beschlusses zum Zusatznutzen finden dann Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller statt. Wurde ein Zusatznutzen festgestellt, darf das Arzneimittel mehr kosten als bereits marktverfügbare Medikamente, ansonsten nicht (Abbildung 1).

Abbildung 1: Ablaufschema der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG

Sieht man von der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG ab, die auch auf bereits länger auf dem Markt befindliche Arzneimittel ausgedehnt werden soll, gab es in den Jahren zuvor bereits Ansätze, neue Arzneimittel zu bewerten. Während die Systeme des transparenz-telegramms (arzneitelegramm, Arzneimittelkursbuch) und der Stiftung Warentest für die Bewertung aller (relevanten) Arzneimittel entwickelt worden sind, wurden die Klassifikation nach Fricke/Klaus (von „A“ = Arzneimittel mit einem neuartigen Wirkstoff/Wirkprinzip bis „D“ = nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip/unklarer therapeutischer Stellenwert) sowie das Konzept der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) (Einteilung in Sprung-, Schritt-, Scheininnovation) direkt auf die Bestimmung des Innovationsgrades neuer Arzneimittel ausgerichtet.

2 Neue Arzneimittel des Jahres 2010 – Versorgungsanalyse

Im Jahr 2010 wurden 21 neue Wirkstoffe zugelassen, einschließlich neuer Impfstoffe 23 (Tabelle 1), womit für den letzten 5-Jahres-Zeitraum in 2010 die niedrigste Zahl an neu in den Markt eingeführten Fertigarzneimitteln mit neuen Wirkstoffen erreicht wurde. Gleiches gilt für die Innovationsrate. Wenn man die Fricke/Klaus-Bewertung zu Grunde legt, wurde nur fünfmal ein „A“ für innovative Substanzen vergeben (Tabelle 1). In den letzten sechs Jahren zuvor war dies immer zwischen zehn- und 17mal der Fall (Abbildung 2). Nüchterner fällt die in der Tabelle 1 daneben gestellte Bewertung des arznei-telegramms (a-t) aus: Von diesen fünf A-Wirkstoffen erhielten Febuxostat mit „Mittel der Reserve“ und Amifampridin mit „Variante ohne besonderen Stellenwert“ noch die besseren Kritiken.

Abbildung 2: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe im Zeitraum 1994-2011 (eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2012)

Insgesamt sind mit Amifampridin, Eltrombopag, Histamin, Mifamurtid, Ofatumumab, Pazopanib und Velaglucerase alfa sieben „Orphan Drugs“ unter den 21 neuen Arzneimitteln des Jahres 2010. Orphan Drugs („Arzneimittel-Waisen“) sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Krank-

heiten. Hierzulande gilt eine Krankheit als selten, wenn weniger als 40.000 Menschen (< 5:10.000 Einwohner) an ihr leiden. Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2010 befinden sich zudem fünf gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellte Präparate („Biologicals“): Conestat alfa, Corifollitropin alfa, Denosumab, Ofatumumab und Velaglucerase alfa (Tabelle 1). Solche Biologika gewinnen zunehmend an Marktbedeutung. Sie sind in Bezug auf die Herstellung als technologische Innovation zu sehen, können oftmals aber auch eine therapeutische Innovation darstellen.

Auf Basis von Daten der Techniker Krankenkasse (TK) wurde die Versorgung mit solchen neuen Arzneimitteln analysiert. In der TK lag der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2010 (inklusive Ticagrelor und Pitavastatin) bei 16,6 Millionen Euro (gemessen im Jahr 2011). Damit entfielen 0,7 % der TK-Leistungsausgaben für Arzneimittel im Jahr 2011 (2,5 Mrd. €) auf solche neuen Arzneimittel (TK, 2012). Das mit deutlichem Abstand verordnungsstärkste neue Arzneimittel in der untersuchten Population war Dronedaron (Multaq®) zur Behandlung des Vorhofflimmerns, welches auch in der Top-Liste der neuen Arzneimittel nach Umsatz auf Platz 1 rangiert. Auf Platz 2 befindet sich dann jedoch mit Velaglucerase alfa ein Enzymersatz-Medikament, von dem nicht mal ganz 500 Packungen verordnet wurden, das aber aufgrund des sehr hohen Preises Kosten über zwei Millionen Euro verursachte, ähnliches gilt für das Nierenkrebsmedikament Pazopanib, welches nach Umsatz auf Platz 4 liegt (Tabelle 2).

Erklärungen zu Tabelle 1 auf der folgenden Seite: *zur Bewertung nach Fricke*: **A = Arzneimittel mit einem neuartigen Wirkstoff/Wirkprinzip, B = Wirkstoffe mit einer Verbesserung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Qualitäten bereits bekannter Wirkprinzipien, C = Analogpräparate mit marginalen Unterschieden zu eingeführten Wirkstoffen, D = nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip bzw. unklarer therapeutischer Stellenwert;**
weitere Abkürzungen: **a-t = arznei-telegramm, Variante = Variante ohne besonderen Stellenwert.**

Wirkstoff (Handelsname)	Indikation	Pharm. Unternehmer	Markteinführung	Bewertung nach Fricke	a-t-Bewertung
Amifampridin (Firdapse®)	Lambert-Eaton-Syndrom	BioMarin Europe	15.03.2010	A	Variante
Asenapin (Sycrest®)	Manien (Bipolar-1-Störung)	Lundbeck	15.12.2010	C	Umstrittenes Therapieprinzip
Bazedoxifen (Conbriza®)	Osteoporose	Pfizer	15.12.2010	C	Umstrittenes Therapieprinzip
Bilastin (Bitosen®)	Allergie, Urtikaria	Berlin-Chemie	15.12.2010	C	Variante
Conestat alfa (Ruconest®)	Hereditäres Angioödem	Swedish Orphan	01.12.2010	B	-
Corifollitropin alfa (Elonva®)	Assistierte Reproduktion	MSD	01.04.2010	B	Variante
Denosumab (Prolia®)	Osteoporose	Amgen	01.06.2010	A	Umstrittenes Therapieprinzip
Dronedaron (Multaq®)	Vorhofflimmern	Sanofi-Aventis	01.01.2010	C	Variante
Eltrombopag (Revolade®)	Chronische Thrombozytopenie	GSK	22.03.2010	B	Mittel der letzten Reserve
Febuxostat (Adenuric®)	Chronische Hyperurikämie	Berlin-Chemie	15.03.2010	A/C	Mittel der Reserve
Histamin (Ceplene®)	Akute myeloische Leukämie	Meda Pharma	15.05.2010	A	-
Indacaterol (Onbrez®)	Lungenkrankheit COPD	Novartis	01.01.2010	B	Variante
Mifamurtid (Mepact®)	Hochmalignes Osteosarkom	IDM Pharma	01.02.2010	A	Umstrittenes Therapieprinzip
Ofatumumab (Arzerra®)	Chron. lymph. Leukämie	GSK	04.05.2010	B	Umstrittenes Therapieprinzip
Pazopanib (Votrient®)	Nierenkrebs	GSK	21.06.2010	C	-
Pitavastatin (Livazo®)	Fettstoffwechselstörungen	Recordati	01.06.2011	C	Variante
Prucaloprid (Resolor®)	Chron. Verstopfung bei Frauen	Shire	15.01.2010	C	Umstrittenes Therapieprinzip
Roflumilast (Daxas®)	Lungenkrankheit COPD	Takeda	02.08.2010	B/D	Umstrittenes Therapieprinzip
Silodosin (Urorec®)	Benigne Prostatahyperplasie	Recordati	15.05.2010	C	Variante
Tapentadol (Palexia®)	Starke chronische Schmerzen	Grünenthal	10.10.2010	C	Variante
Ticagrelor (Brilique®)	Akutes Koronarsyndrom	AstraZeneca	01.01.2011	B	Mittel der Reserve
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	Morbus GaucherTyp-1	Shire	15.09.2010	C	-
Vernakalant (Brinavess®)	Herzrhythmusstörungen	MSD	01.12.2010	B	-

Tabelle 1: Übersicht der neuen Arzneimittel des Jahres 2010 + Pitavastatin und Ticagrelor

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse (2011)			Deutschland gesamt (2011)*	
		Umsatz [Tsd. €]	Änd. zum Vorjahr [%]	Pack. [Tsd.]	Umsatz [Tsd. €]	Pack. [Tsd.]
1	Dronedaron (Multaq®)	3.538,8	+40,6	21,5	33.550,4	292,1
2	Velaglucerase alfa (VPRIV®)	2.369,1	+244,1	0,5	9.839,8	1,8
3	Tapentadol (Palexia®)	2.245,6	+763,2	12,1	27.379,5	212,5
4	Pazopanib (Votrient®)	1.936,6	+505,3	0,6	14.580,1	5,1
5	Indacaterol (Onbrez®)	1.420,0	+49,0	11,4	16.457,0	189,5
6	Denosumab (Prolia®)	1.278,4	+607,9	3,8	14.101,3	59,2
7	Eltrombopag (Revolade®)	827,3	+108,9	0,4	k.A.	k.A.
8	Febuxostat (Adenuric®)	642,2	+318,9	6,4	8.855,2	133,7
9	Roflumilast (Daxas®)	526,7	+520,1	4,1	8.230,0	93,8
10	Ofatumumab (Arzerra®)	513,1	+130,4	0,1	1.395,8	6,0
11	Ticagrelor (Brilique®)	366,1	keine VO	2,4	3.843,8	34,6
12	Amifampridin (Firdapse®)	318,2	+194,9	0,1	1.759,5	8,0
13	Silodosin (Urorec®)	205,2	+257,0	3,0	1.734,7	38,1
14	Prucaloprid (Resolor®)	162,4	+253,8	2,1	1.324,5	25,3
15	Corifollitropin alfa (Elonva®)	157,5	+183,0	0,2	1.111,0	1,5
16	Mifamurtid (Mepact®)	96,9	keine VO	0,03	72,0	<0,1
17	Asenapin (Sycrest®)	52,7	keine VO	0,3	473,8	3,1
18	Vernakalant (Brinavess®)	1,5	keine VO	0,003	42,7	1,0
19	Bilastin (Bitosen®)	0,8	keine VO	0,04	8,5	8,0
20	Pitavastatin (Livazo®)	0,2	keine VO	0,006	6,2	1,0
1-20	**Gesamt**	**16.659,3**	**+175,7**	**68,9**	**144.765,8**	**1.114,3**

*) Daten nach IMS Health: Der pharmazeutische Markt (DPM) (ohne Re-Importe)

Tabelle 2: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2010 + Pitavastatin und Ticagrelor – nach Umsatz im Jahr 2011 in der TK (Vergleich mit dem gesamten Apothekenmarkt Deutschlands)

Im Schnitt bekamen drei von 1.000 Versicherten im Jahr 2011 ein neues Arzneimittel verordnet. Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit bei innovativen Arzneimitteln regionale Differenzen mit einer höheren Häufigkeit in den östlichen Bundesländern und niedrigen Verordnungszahlen im Nordwesten und im Süden Deutschlands.

Der höchste Pro-Kopf-Bruttoumsatz war bei Velaglucerase alfa (im Jahr 2011: 338.444 €) zu verzeichnen, das bei der vererbbaren Speicherkrank-

heit Morbus Gaucher (Sphingolipidose) eingesetzt wird. Solche Speicherkrankheiten erhalten aufgrund der sehr hohen Behandlungskosten derzeit auch die höchsten Zuweisungen aus dem Gesundheitsfonds (Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich). Insgesamt waren bei den neuen Arzneimitteln nur sechs dabei, bei denen, über die Routinedaten-Analyse ermittelt, die Pro-Kopf-Bruttoumsätze über 10.000 € im Jahr 2011 lagen.

Im Mittel waren TK-Versicherte mit Verordnung eines neuen Arzneimittels mit 64,9 Jahren überdurchschnittlich alt. Nur bei den Wirkstoffen Bilastin, Corifollitropin alfa, Mifamurtid und Velaglucerase alfa lag das mittlere Alter der Versicherten mit mindestens einer Verordnung unter 40 Jahren (Abbildung 3). Tabelle 3 fasst dabei die zugelassenen Altersgruppen der neuen Arzneimittel laut Fachinformation der pharmazeutischen Hersteller zusammen. Deutlich wird, dass der Großteil der Innovationen gar nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen ist, hier mangelt es oftmals an geeigneten Studiendaten bzw. es handelt sich vermehrt um Anwendungsgebiete wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die eher im höheren Alter anzutreffen sind. Einige dieser neuen Arzneimittel werden jedoch vermehrt auch an Personen im Alter von über 65 Jahren verordnet (Abbildung 3), obwohl teilweise nur begrenzte Erfahrungen aus Studien vorliegen.

Abbildung 3: Durchschnittsalter der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2011, Darstellung inklusive Standardabweichung des Alters)

Wirkstoff	Handelsname	Altersbeschränkung laut Fachinformation				
		0-1	2-12	13-17	18-64	65+
Amifampridin	Firdapse®					
Asenapin	Sycrest®					
Bazedoxifen	Conbriza®					
Bilastin	Bitosen®					
Conestat alfa	Ruconest®					
Corifollitropin alfa	Elonva®					
Denosumab	Prolia®					
Dronedaron	Multaq®					[1]
Eltrombopag	Revolade®					
Febuxostat	Adenuric®					
Histamindihydrochlorid	Ceplene®				[2]	
Indacaterol	Onbrez®					
Mifamurtid	Mepact®				[3]	
Ofatumumab	Arzerra®					
Pazopanib	Votrient®					
Pitavastatin	Livazo®					
Prucaloprid	Resolor®					
Roflumilast	Daxas®					
Silodosin	Urorec®					
Tapentadol	Palexia®					
Ticagrelor	Brilique®					
Velaglucerase alfa	VPRIV®		[4]			
Vernakalant	Brinavess®					

Erläuterung der Farben: **rot** = nicht zur Anwendung bestimmt/empfohlen/es liegen keine Daten vor/Anwendungsgebiet in der Altersgruppe nicht relevant, **gelb** = Daten nur in begrenztem Umfang verfügbar/nur mit Vorsicht anzuwenden/keine Dosisempfehlung, **grün** = Zulassung erfolgte für diese Altersklasse, **weiß** = keine Aussage in der Fachinformation

Tabelle 3: Zugelassene Altersgruppen laut Fachinformation der pharmazeutischen Hersteller

---

[1] *Vorsicht ist erforderlich bei Patienten älter als 75 Jahre und gleichzeitig vorliegenden Begleiterkrankungen.*
[2] *Die Wirksamkeit bei Patienten über 60 Jahren wurde nicht völlig nachgewiesen.*
[3] *In den Osteosarkom-Studien wurden keine Patienten aus der Altersgruppe 65 Jahre und älter behandelt, da an der randomisierten Phase-III-Studie nur Patienten im Alter von bis zu 30 Jahren teilnahmen. Es liegen daher keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von MEPACT bei Patienten >30 Jahren empfehlen zu können.*
[4] *Von den 94 Patienten, die in den klinischen Studien Velaglucerase alfa erhalten hatten, gehörten 20 (21 %) zur pädiatrischen bzw. jugendlichen Altersgruppe (4 bis 17 Jahre). Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich.*

Die Verordnungszahlen neuer Arzneimittel stiegen nach der Markteinführung häufig in den ersten sechs bis zwölf Monaten an und entwickelten sich dann unterschiedlich: Bei einigen wurde ein Plateau erreicht, bei anderen kam es gegebenenfalls nach einer Plateau-Phase zu einem weiteren Anstieg (z.B. Ticagrelor [Abbildung 4]) oder zum Teil noch im Beobachtungszeitraum bis Ende 2011 zum Absinken der Verordnungszahlen (z.B. Indacaterol [Abbildung 5], Dronedaron [Abbildung 6]).

Abbildung 4: Ticagrelor: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

Im Falle des Atemwegsmedikaments Indacaterol lag der drastische Rückgang Ende 2011 sicherlich an der Einordnung in eine Festbetragsgruppe (Abbildung 5). Diese Eingruppierung war an eine Erstattungshöchstgrenze gekoppelt. Da aber der Hersteller den Preis nicht senkte – was für die Versicherten auch mit Mehrkosten verbunden war (z.T. über 100 €, je nach Präparat) – könnte dies einen Hinderungsgrund für die Verordnung bedeutet haben.

Abbildung 5: Indacaterol: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

Abbildung 6: Dronedaron: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

Im Fall von Dronedaron hing der Rückgang der Verschreibungen ab Mitte 2011 wahrscheinlich mit den Negativdaten aus der abgebrochenen PALLAS-Studie zusammen: Unter der Dronedaron-Therapie kam es bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zu einer signifikanten Zunahme schwerwiegender Herz-Kreislauf-Komplikationen, was die Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefes und eine Zulassungsbeschränkung zur Folge hatte.

Die neuen Arzneimittel des Jahres 2010 erreichten außerdem indikationsbezogen selten relevante Marktanteile, abgesehen von Dronedaron, in Teilen Tapentadol oder von Arzneimitteln für seltenere Erkrankungen mit wenigen bis keinen Therapiealternativen. Nach den vorliegenden Daten hat sich keine der vorgestellten Innovationen zum Blockbuster entwickelt und aller Voraussicht nach wird dies auch so bleiben. Interessant bleibt die weitere Marktentwicklung bei Ticagrelor, dem ersten Arzneimittel, zu dem eine AMNOG-Nutzenbewertung veröffentlicht wurde. Die positiven Ergebnisse, zumindest bezogen auf den Zusatznutzen bei den Indikationen instabile Angina pectoris und Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung, und die darauffolgende Ausweisung als Praxisbesonderheit (= keine Regressgefahr für verordnende Ärzte) könnten hier für weiteren Auftrieb gesorgt haben, was in zukünftigen Datenanalysen zu zeigen wäre.

3 Methodik

Für den vorliegenden Report wurden alle Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2010 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden. Zusätzlich wurden neue Arzneimittel mit eingeschlossen, für die noch im Jahr 2011 Beschlussfassungen zur frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vorlagen: Pitavastin (Livazo®) und Ticagrelor (Brilique®). Letzteres war zwar auch bei Dexmedetomidin (Dexdor®) der Fall, dieses Arzneimittel spielt jedoch nur im Bereich der Intensivmedizin eine Rolle. Neue Impfstoffe fanden keine Berücksichtigung, ebenso wie neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Arzneimitteln verfügbaren Wirkstoffen (z.B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen.

3.1 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel

Die Bewertung der Studienlage basierte zum einen auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie dem Beurteilungsbericht der verantwortlichen Zulassungsbehörde und zum anderen auf Literaturrecherchen, die mindestens zwei der Autorinnen und Autoren unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Hierbei wurden im Wesentlichen kontrollierte und bzw. oder versorgungsrelevante Studien eingeschlossen. Zusätzlich wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur und Sekundärliteratur wie das arznei-telegramm genutzt. Die anschließende Beurteilung zur Evidenz nahmen die Autorinnen und Autoren dann im Konsensverfahren vor. Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich-Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eingetragen sind. Sollte zu den bestimmten Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie zu finden gewesen sein, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht. Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet, einmal die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, der patientenorientierte (Zusatz-) Nutzen und die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Sind bisher keine medikamentösen Therapien für die

jeweilige Erkrankung verfügbar gewesen, wurde an dieser Stelle der Nutzen (therapeutische Wirksamkeit) des neuen Arzneimittels bewertet, ansonsten der Zusatznutzen in Relation zu bereits für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben Folgendes bedeuten:

Verfügbare Therapien

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

(Zusatz-)Nutzen

- **Rot**: Das neue Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevante Verbesserung oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als bisher verfügbare Arzneimittel (z.B. mehr Nebenwirkungen).
- **Gelb**: Das neue Arzneimittel bietet Verbesserungen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit oder die Verträglichkeit bzw. Therapiesicherheit, wobei die Evidenz nicht eindeutig ist (z.B. heterogene Studienergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.
- **Grün**: Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der spezifischen Erkrankung eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Ab-

hängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere (aber patientenrelevante) Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Auch wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen reduziert ist, wurde mit „grün“ bewertet.

Kosten

- **Rot**: Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel. Für den Fall, dass für das Anwendungsgebiet keine weiteren zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind, gilt: Der Preis des Fertigarzneimittels erscheint auf der Basis eines Vergleichs mit Rezepturen, Arzneibehandlungen bei ähnlichen Indikationen oder nichtmedikamentösen Therapien als höher.
- **Gelb**: Das neue Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel. Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Für den Fall, dass für das Anwendungsgebiet keine weiteren zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind, gilt: Der Preis des Fertigarzneimittels erscheint auf der Basis eines Vergleichs mit Arzneibehandlungen bei ähnlichen Indikationen oder nichtmedikamentösen Therapien als vergleichbar.
- **Grün**: Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel. Für den Fall, dass für das Anwendungsgebiet keine weiteren zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind, gilt: Der Preis des Fertigarzneimittels erscheint auf der Basis eines Vergleichs mit Arzneibehandlungen bei ähnlichen Indikationen oder nichtmedikamentösen Therapien als günstiger.

Wenn die „Ampel“ bei den „verfügbaren Therapien“ rot zeigt, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-)Nutzen“ zu sehen ist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt der Markteinführung des Arzneimittels, der (Zusatz-)Nutzen wurde jedoch auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 01.04.2013) bestimmt, ebenso wurden die Kosten auf Basis aktueller Preisstände (Lauer-Taxe, Stand: 01.04.2013) beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Hauptindikation bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Die im Rahmen der Wirkstoffporträts angegebenen Therapiekosten wurden auf Basis der Brutto-Apothekenverkaufspreise für die jeweils größten marktverfügbaren Packungen mit N-Normierung (meistens N3-Packungen und meistens für ein Jahr) ohne Abzug von Rabatten berechnet, wenn nicht anders angegeben.

Die Dosierung für die Berechnung der (Jahres-)Therapiekosten wurde aus den Fachinformationen der Hersteller entnommen. Gab es unterschiedliche Dosierungsempfehlungen (z.B. Initialdosis, Erhaltungsdosis, Komedikation), wurde die DDD zur Dosisberechnung hinzugezogen. Abweichungen finden explizit Erwähnung bei den jeweiligen Wirkstoffporträts. Sind die neuen Wirkstoffe als Tabletten, Filmtabletten oder (Hart-)Kapseln zugelassen, so wurde die für die Therapiedauer benötigte Stückzahl zugrunde gelegt, gleiches galt für Ampullen bzw. Fertigspritzen mit Injektionslösungen. Bei Injektions- und Infusionslösungen in Mehrdosenbehältnissen wurden bei der Berechnung ganze Flaschen bzw. Ampullen berücksichtigt (unter Beachtung der Stabilitäts- und Haltbarkeitsangaben gemäß Fachinformation). Hilfsmittel für Injektionen oder sonstige Kosten im Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung fanden keine Berücksichtigung, gleiches galt für Rabattierungen.

3.2 Methodik der Routinedaten-Analyse

Für die Analyse zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln wurden ambulant-ärztliche Abrechnungsdaten von Versicherten der Techniker Krankenkasse (TK) aus den Jahren 2010 und 2011 genutzt. Die TK ist mit ca. 7,4 Mio. (2010) bzw. 7,8 Mio. (2011) Versicherten die zweitgrößte gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland. Die zur Erstellung des Reports benötigten Daten wurden bereits im Haus der TK selektiert und anonymisiert an die Universität Bremen weitergegeben. Die Anonymisierung sämtlicher Daten erfolgte unter Verwendung einer Fallnummer, die es ermöglichte, anonymisierte Datensätze miteinander zu verknüpfen, ohne dass die Identität der Versicherten festgestellt werden konnte. Es wurden für die allgemeinen Auswertungen nur Daten berücksichtigt, zu denen auch Angaben zu Alter und Geschlecht der Versicherten vorlagen. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2011) genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. Vor dem Hintergrund von Änderungen in der Packungsgrößenverordnung konnte es sein, dass einige Packungen zwischenzeitlich keine N-Normierung N1 (kleine Packung), N2 oder N3 (Großpackung) aufwiesen. Bei fehlenden Angaben zu Packungsgrößen wurde das jeweilige Präparat über die Arzneimittel-eindeutige Pharmazentralnummer in der Lauer-Taxe (WinAPO) selektiert und die Angaben gegebenenfalls in Bezug auf den aktuellen Stand ergänzt (Stand: 01.01.2013).

4 Kurzbewertungen der neuen Wirkstoffe

4.1 Amifampridin

Handelsname: Firdapse®	**Hersteller**: Biomarin
Indikation: LEMS	**Markteinführung:** März 2010
ATC-Code: N07XX05	**DDD:** 40 mg
Darreichungsform: Tablette	

Bewertung

Firdapse® mit dem Wirkstoff Amifampridin ist zugelassen für die symptomatische Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndroms (LEMS) bei Erwachsenen. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der sich Autoantikörper gegen körpereigenes Gewebe richten.

3,4-Diaminopyridin (Amifampridin) kann als Mittel der Wahl in der Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms bezeichnet werden. Nur ist die Substanz und somit auch das 2010 eingeführte Fertigarzneimittel Firdapse® heute nicht mehr als Innovation zu bezeichnen, da die Erkrankung bereits seit über 20 Jahren mit der entsprechenden Wirksubstanz behandelt wurde (McEvoy et al., 1989). Gegen die Markteinführung eines Fertigarzneimittels ist prinzipiell nichts einzuwenden, kritisch ist jedoch der im Vergleich zur Rezeptur deutlich höhere Preis. Dieser erscheint nicht plausibel, da bei der Zulassung auf die Studien zur Rezeptursubstanz zurückgegriffen wurde (Sanders et al., 2000; Wirtz et al., 2009; Oh et al., 2009), die Substanz generell schon bekannt und zudem auch nicht schwierig zu synthetisieren ist. Letztlich ist Amifampridin therapeutisch von Nutzen, stellt aber keine therapeutische Innovation mehr dar und ist zudem als Fertigarzneimittel auffallend teuer. Eine Packung Firdapse® mit 100 Tabletten kostet derzeit 2.876,24 €.

Die erhebliche Verteuerung durch den Einsatz des neu zugelassenen Fertigarzneimittels wurde bereits in einem Editorial des British Medical Journal (BMJ) stark kritisiert (Ferner & Hughes, 2010).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	Wirkstoff in Form von Rezepturen schon länger für Indikation verfügbar		kein therapeutischer Zusatznutzen gegenüber der Individualrezeptur mit 3,4-Diaminopyridin		viel teurer als die Individualrezeptur mit identischem Wirkstoff

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

Wie bewerten andere?

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

Mangels Vergleichstherapie wurde keine Kostentabelle erstellt.

4.2 Asenapin

Handelsname: Sycrest®	**Hersteller:** MSD bzw. Schering-Plough
Indikation: Bipolar-I-Störung	**Markteinführung:** September 2010
ATC-Code: N05AH05	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Sublingualtablette	

Bewertung

Sycrest® mit dem Wirkstoff Asenapin wurde für die Behandlung von mittelstark bis stark ausgeprägten manischen Episoden im Zusammenhang mit einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen. Bei einer bipolaren Störung (auch als manisch-depressive Erkrankung bezeichnet) unterscheidet man zwischen einer Bipolaren Störung Typ I (Manien und Depressionen) und einer Bipolaren Störung Typ II (Depressionen und Hypomanien).

Weder im Hinblick auf die Effektivität noch auf das Risikoprofil kann – nach Auswertung zulassungsrelevanter Studien (McIntyre et al., 2009a; McIntyre et al., 2009b; McIntyre et al., 2010a; McIntyre et al., 2010b) – ein deutlicher therapeutischer Vorteil zumindest gegenüber Olanzapin gesehen werden. Auch die Frage, ob sich gegenüber den anderen atypischen Antipsychotika ein differenziertes Nebenwirkungsprofil abzeichnen wird, kann derzeit nicht beantwortet werden. Die mit Asenapin mögliche Gabe als Sublingualtablette kann vor allem für die Patientinnen und Patienten von Vorteil sein, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken von Kapseln oder Tabletten haben. Dennoch dürfte die starke Variation in der Bioverfügbarkeit abhängig vom Resorptionsort im klinischen Alltag nicht unproblematisch sein (Citrome, 2011).

Des Weiteren ist Asenapin im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika ein sehr teures Analogpräparat, so dass es auch hinsichtlich des Kostenprofils keine Alternative für die Behandlung darstellt.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiteres atypisches Neuroleptikum zur Behandlung der Manie		kein therapeutischer Vorteil gegenüber anderen atypischen Neuroleptika		teurer im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Umstrittenes Therapieprinzip

Preise und Jahrestherapiekosten von Asenapin im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Atypisches Neuroleptikum			
Asenapin	Sycrest® 10mg	257,34 €	3.088,08 €
Aripiprazol	Abilify® 15mg	815,50 €	2.995,71 €
Olanzapin	Olanzapin biomo®15 mg	106,49 €	547,66 €
Risperidon	Risperidon Heumann 4 mg Heunet®	26,16 €	94,18 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.3 Bazedoxifen

Handelsname: Conbriza®	**Hersteller:** Pfizer
Indikation: Osteoporose	**Markteinführung:** Dezember 2010
ATC-Code: G03XC02	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Conbriza® mit dem Wirkstoff Bazedoxifen wurde für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche (Frakturriskio) zugelassen. Unter einer Osteoporose versteht man eine systemische Erkrankung des Skeletts, die durch geringe Bruchfestigkeit des Knochens charakterisiert ist.

Mit Bazedoxifen befindet sich ein weiterer selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) für dieses Indikationsgebiet auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Zwar konnten klinische Studien belegen, dass die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen signifikant gesenkt werden konnte, die Inzidenz nichtvertebraler Osteoporose-bezogener Frakturen zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo (Silverman et al., 2008) (eine Ausnahme bildete hier eine Subgruppe von Hochrisiko-Patientinnen, Silverman et al., 2012). Somit scheint Bazedoxifen in diesem klinischen Endpunkt den Bisphosphonaten unterlegen zu sein, direkte Vergleiche fehlen jedoch. Bazedoxifen steigert wie Raloxifen das Thromboembolierisiko (Miller et al., 2008).

Im Vergleich zu Raloxifen liegen die Jahrestherapiekosten höher, auch ein Wirkvorteil gegenüber dem älteren SERM konnte nicht belegt werden. Mit einem besseren Wirkprofil und deutlich preiswerter sind hier die Bisphosphonate, die mittlerweile alle als Generika im Handel sind. Im Vergleich zu Alendronsäure ist der neue SERM um ein 4,6faches teurer.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption		keine therapeutische Verbesserung, Thromboembolie-risiko ist gesteigert		teurer als bestehende Therapien

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Umstrittenes Therapieprinzip

Preise und Jahrestherapiekosten von Bazedoxifen im Vergleich zu Raloxifen bzw. Alendronsäure

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
SERM			
Bazedoxifen	Conbriza® 20 mg	163,80 €	702,00 €
Raloxifen	Evista®	142,60 €	611,14 €
Bisphosphonat			
Alendronsäure	Alendronsäure Bluefish® 70 mg	35,12 €	150,51 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.4 Bilastin

Handelname: Bitosen®	**Hersteller:** Berlin Chemie
Indikation: Allergien[1]	**Markteinführung:** Dezember 2010
ATC-Code: R06AX29	**DDD:** 20 mg
Darreichungsform: Tablette	

Bewertung

Bitosen® mit dem Wirkstoff Bilastin ist für die symptomatische Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis, einer saisonal oder ganzjährig auftretenden allergischen Erkrankung der Nasenschleimhaut und der Augen, sowie zur Behandlung der Urtikaria (Nesselsucht) zugelassen. Die allergische Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis (AR) wird definiert als symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nase, bei der es durch Kontakt mit Allergenen wie Gräserpollen zur Entzündung der Nasenschleimhaut kommt. Unter Urtikaria (Nesselsucht) versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche das plötzliche Auftreten von Quaddeln oder Angioödemen auf der Haut gemeinsam haben.

Nach den verfügbaren Ergebnissen ist Bilastin zur Behandlung allergischer Symptome vergleichbar wirksam wie bewährte H1-Antihistaminika (Loratadin, Cetirizin) (Bachert et al., 2009; Sastre et al., 2012; Zuberbier et al., 2010). Im Gegensatz zu Bitosen® (Sicherheit und Wirksamkeit ab einem Alter von 12 Jahren gesichert), können letztere auch schon bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren sicher eingesetzt werden. Im deutschen Markt befindet sich lediglich eine N1-Packung mit 20 Tabletten mit je 20 mg Wirkstoff. Das Handelspräparat Bitosen® ist zudem um ein 9faches teurer als die vergleichbaren antiallergischen Präparate. Letztere sind im Gegensatz zu Bilastin rezeptfrei erhältlich, aber gemäß OTC-Ausnahmeliste der Arzneimittelrichtlinie unter bestimmten Voraussetzungen auch zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig.

Die Evidenz zu Bilastin auf Basis von Kurzzeitstudien reicht nicht aus, um von einer möglicherweise besseren Verträglichkeit (weniger Müdigkeit) auszugehen. Letztlich stellt Bilastin keine therapeutische Innovation dar.

[1] *Urtikaria, Heuschnupfen*

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiteres H1-Antihistaminikum gegen Allergien		keine relevante Verbesserung der Allergie-Behandlung		teurer als vergleichbar wirksame Substanzen

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Bilastin im Vergleich zu anderen Antihistaminika der neueren Generation

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Antihistaminikum			
Bilastin	Bitosen® 20 mg	24,00 €	432,00 €
Cetirizin	Cetirizin ADGC® 10 mg	2,96 €	53,28 €
Loratadin	Lora ADGC® 10 mg	2,70 €	48,60 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die N1-Packung mit 20 Tabletten

4.5 Conestat alfa

Handelsname: Ruconest®	**Hersteller:** SwedishOrphan/Pharming
Indikation: Heredit. Angioödem	**Markteinführung:** Dezember 2010
ATC-Code: B06AC04	**DDD:** 3,5 Tsd. Einheiten
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	

Bewertung

Ruconest® mit dem Wirkstoff Conestat alfa erhielt im Oktober 2010 europaweit eine Zulassung zur Behandlung von akuten Angioödem-Anfällen bei Erwachsenen mit hereditärem Angioödem (HAE) aufgrund eines C1-Esterase-Inhibitor-Mangels. Angioödeme, auch Quincke-Ödeme genannt, sind Schwellungen von Haut und Schleimhaut sowie angrenzendem Gewebe, die meist einen Tag bis sieben Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen wieder auftreten.

Seit der Markteinführung des gentechnisch hergestellten Conestat alfa (Ruconest®) steht nun ein Analogon zum menschlichen C1-Esterase-Inhibitor zur Verfügung, der den Mangel dieses Proteins beim hereditären Angioödem ausgleichen kann.

Zumindest in Studien mit kleinen Patientenzahlen konnte die Wirksamkeit belegt werden, direkte Vergleiche mit anderen Medikamenten fehlen (Zuraw et al., 2010). Die gentechnische Gewinnung des beim Angioödem fehlenden Proteins ist eine technologische Innovation. Aufgrund der Tatsache, dass bereits Therapiemöglichkeiten bestehen (Bork et al., 2012), handelt es sich bei Conestat alfa jedoch um keine therapeutische Innovation. Ausgehend vom Zeitpunkt der Markteinführung halbierte der Hersteller den Arzneimittelpreis, dennoch liegen die Therapiekosten unter Annahme eines Standardgewichts von 70 kg noch etwas über denen vergleichbarer Therapien.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	es gibt zwei weitere Medikamente für diese Indikation auf dem Markt		es mangelt an direkten Vergleichen		etwas teurer als Vergleichs-therapie

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Therapiekosten von Conestat alfa im Vergleich zu C1-INH human und Icatibant

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Kosten einer einmaligen Anwendung**
C1-Esterase-Inhibitor			
Conestat alfa	Ruconest® 2.100 E.	1.257,40 €	2.514,80 €
C1-INH human	Berinert® 500 E.	813,63 €	2.440,89 €
Bradykinin-Rezeptorblocker			
Icatibant	Firazyr® 30 mg	2.134,69 €	2.134,69

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) Kosten einer einmaligen Anwendung bei 70 kg Körpergewicht

4.6 Corifollitropin alfa

Handelsname: Elonva®	**Hersteller:** MSD Sharp &Dohme GmbH
Indikation: Ovarielle Stimulation	**Markteinführung:** April 2010
ATC-Code: G03GA09	**DDD:** 150 µg (Mikrogramm)
Darreichungsform: Injektionslösung	

Bewertung

Elonva® mit dem Wirkstoff Corifollitropin alfa wurde zugelassen für die kontrollierte ovarielle Stimulation in Kombination mit einem GnRH-Antagonisten zur Entwicklung mehrerer Follikel bei Frauen, die an einem Programm der assistierten Reproduktionstechnik teilnehmen.

Bei Corifollitropin alfa handelt es sich um ein langwirkendes, rekombinantes Follitropinanalogon. Von Vorteil ist die Einmalinjektion aufgrund der verlängerten Halbwertszeit, anstelle der täglichen Injektion von Follitropin in der ersten Woche (Fauser et al., 2009). Durch eine geringere Belastung der Patientinnen könnte dadurch eine größere Akzeptanz in der Kinderwunschbehandlung erreicht werden. Schließlich können häufige Injektionen den Stress, die Fehlerrate und die Belastung für die Patientinnen erhöhen. In dieser Hinsicht könnte der Einsatz von Elonva® eine therapeutische Alternative für ein breiteres Patientinnenspektrum darstellen.

Hinsichtlich der Schwangerschaftsraten sind allerdings beide Follitropinpräparate als gleichwertig anzusehen (Devroey et al., 2009; Corifollitropin alfa Ensure Study Group, 2010). Zu beachten ist, dass Behandlungsabbrüche aufgrund eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms mit Corifollitropin alfa häufiger waren. Auch der Kostenaspekt kann bei der Auswahl des geeigneten Hormons eine Rolle spielen. Nach § 27 Abs. 3 Sozialgesetzbuch V (SGB V) erstattet die Gesetzliche Krankenkasse nur 50 % der Behandlungskosten, der Rest muss von den Patientinnen getragen werden. Dies stellt eine zusätzliche finanzielle Belastung dar, da Elonva® um ein 5-6faches teurer ist als vergleichbares Urofollitropin. Ob sich jedoch große Kostenunterschiede zu Follitropin alpha und Follitropin beta aufzeigen, ist individuell abhängig.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption neben anderen rekombinanten FSH		ovarielles Hyperstimulations-syndrom führt zu häufigeren Behandlungs-abbrüchen		teurer als Therapie-alternative (Urofollitropin)

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Therapiekosten für eine Behandlungswoche von Corifollitropin alfa im Vergleich zu Urofollitropin

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Therapiekosten für 1 Woche
Rekombinantes Gonadotropin			
Conestat alfa	Elonva® 100 µg Elonva® 150 µg	894,55 € 947,14 €	894,55 € 947,14 €
Urogonadotropin			
Urofollitropin	Bravelle®	688,28 €	160,60 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe

4.7 Denosumab

Handelsname: Prolia®	**Hersteller:** Amgen / GlaxoSmithKline
Indikation: Osteoporose	**Markteinführung:** Juni 2010
ATC-Code: M05BX04	**DDD:** 0,33 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Bewertung

Prolia® mit dem Wirkstoff Denosumab wurde für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko bzw. zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Knochenbruchrisiko zugelassen. Gekennzeichnet durch Störungen des Knochenstoffwechsels gehört die Osteoporose zu den Knochenerkrankungen. Diese führt entweder zu einer generalisierten oder – allerdings wesentlich seltener – lokalisierten Abnahme der Knochendichte und einer Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes.

Als RANK-Liganden-Hemmstoff wirkt Denosumab auf das Immunsystem, weswegen Patienten über ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender Infektionen zu informieren sind. Maligne Neuerkrankungen stellen ein noch nicht abschätzbares Risiko dar und müssen bei der Verordnung von Denosumab beachtet werden. Zwar konnte eine Abnahme von Wirbelsäulenfrakturen über einen Zeitraum von drei Jahren in placebokontrollierten Studien nachgewiesen werden, allerdings waren nichtvertebrale Frakturen und Hüftfrakturen nur bei der postmenopausalen Osteoporose vermindert (Cummings et al., 2009). Auch konnte Denosumab in direkten Vergleichsstudien mit der Leitsubstanz Alendronsäure keine überlegene klinische Wirkung aufweisen (Brown et al., 2009; Kendler et al., 2010). Daten zur Langzeitsicherheit (u.a. Inzidenz von Kiefernekrosen, atypische Frakturen, Mikroschäden am Knochen) sowie zum Langzeitnutzen fehlen. Denosumab sollte aufgrund der höheren Therapiekosten (im Vergleich zu Alendronsäure ist Denosumab um ein vierfaches teurer) und der nicht abschätzbaren Risiken (McClung et al., 2006; FDA, 2010; AMGEN, 2012; AkdÄ, 2013) nur bei Unverträglichkeitsreaktionen oder Therapieversagen der Standardtherapie empfohlen werden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
●	weitere Therapieoption	●	nicht vorhersehbare Risiken hinsichtlich der Wirkung auf das Immunsystem	●	teurer als bestehende Therapien
○		○		○	
○		○		○	

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Umstrittenes Therapieprinzip

Preise und Therapiekosten von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Monoklonaler Antikörper			
Denosumab	Prolia ® 60 mg	311,71 €	623,42 €
Bisphosphonat			
Alendronsäure	Alendronsäure Bluefish® 70 mg	35,12 €	150,51 €
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg	547,95 €	547,95 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.8 Dronedaron

Handelsname: Multaq®	**Hersteller:** Sanofi-Aventis
Indikation: Vorhofflimmern (VHF)	**Markteinführung:** Januar 2010
ATC-Code: C01BD07	**DDD:** 800 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Im Januar 2010 wurde Multaq® mit dem Wirkstoff Dronedaron zugelassen zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus (Kardioversion) bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit plötzlich anfallsweise auftretendem (paroxysmalem) oder fortbestehendem (persistierendem) Vorhofflimmern (VHF).

Als Abkömmling von Amiodaron wurde Dronedaron entwickelt, um eine Verbesserung hinsichtlich pharmakokinetischer Eigenschaften und Verträglichkeit zu erreichen. Somit hat es als iodfreies Amiodaronderivat zwar erwartungsgemäß geringere Nebenwirkungen an Schilddrüse, Nerven, Haut und Augen als Amiodaron, ist dafür aber auch weniger wirksam (Dobrev & Nattel, 2010; Schmitt et al., 2010). Nach wie vor ist Amiodaron die einzige Substanz, die bei Herzinsuffizienz gegeben werden kann (Kirchhof et al., 2012). Dies stellt für Dronedaron eine ausgewiesene Kontraindikation dar – eine klinische Studie musste wegen erhöhter Sterblichkeit infolge einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz abgebrochen werden (Naccarelli et al., 2011).

Ebenfalls müssen die leberschädigende Wirkung des Medikaments (Sanofi-Aventis, 2011) sowie die höheren Therapiekosten bei der Auswahl dieser Therapieoption berücksichtigt werden (7,5fach teurer als die Leitsubstanz Amiodaron und um ein 16faches teurer als Sotalol, welches nach der ESC-Leitlinie einen gleichwertigen Stellenwert wie Dronedaron hat [DGK & ESC, 2010].). Aus diesem Grund sollte die Therapie mit diesem Klasse-III-Antiarrhythmikum nur unter genauen Nutzen-Risiko-Betrachtungen in Erwägung gezogen werden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption		Nutzen-Risiko-Relation fragwürdig		teurer als bestehende Therapieoptionen

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Dronedaron im Vergleich zu Amiodaron bzw. Sotalol

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Klasse-III-Antiarrhythmikum			
Dronedaron	Multaq® 400mg	176,42 €	1.270,22 €
Amiodaron	Amiodaron 200 1A Pharma®	63,52 €	164,52 €
Betarezeptoren-Blocker			
Sotalol	Corsotalol®	22,43 €	80,75 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.9 Eltrombopag

Handelsname: Revolade®	**Hersteller:** GlaxoSmithKline
Indikation: Chr. Thrombozytopenie	**Markteinführung:** März 2010
ATC-Code: B02BX05	**DDD:** 50 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Das Arzneimittel Revolade® mit dem Wirkstoff Eltrombopag wurde im März 2010 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer immun(idiopathischer)-thrombozytopenischer Purpura (Immunthrombozytopenie, ITP) nach Milzentfernung (Splenektomie) zugelassen, die auf andere Therapien wie Corticosteroide oder Immunglobuline nicht angesprochen haben. Des Weiteren findet Revolade® seine Anwendung als Zweitlinien-Therapie für erwachsene Patienten, für die eine operative Entfernung der Milz nicht in Betracht gezogen werden kann. Bei der chronischen Immunthrombozytopenie handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es zur Zerstörung oder unzureichenden Bildung von Blutplättchen (Thrombozyten) kommt. Thrombozyten stellen einen wesentlichen Anteil des Blutgerinnungssystems dar. Ein Mangel bedeutet ein erhöhtes (spontanes) Blutungsrisiko (Blutergüsse, Blutungen der Schleimhaut bis hin zu lebensbedrohlichen Blutungen).

Die für die Zulassung relevanten Studien zeigten eine gute Wirksamkeit (Bussel et al., 2009; Cheng et al., 2011; Saleh et al., 2013). Nach patientenindividueller Dosierung kann es mehrere Tage bis Wochen dauern, bis es zu einem Anstieg der Thrombozytenwerte kommt. Da die Wirkung nur so lange anhält, wie das Arzneimittel eingenommen wird, muss eine dauerhafte Therapie erfolgen. Das Nutzen-Risiko-Potenzial bei einer Langzeitanwendung ist derzeit allerdings noch nicht abschätzbar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	oral anwendbare Therapieoption		Hinweise auf Verbesserung harter Endpunkte (weniger Blutungen und höhere Lebens-qualität), dennoch unsicheres Nutzen-Risiko-Verhältnis		
					günstiger als bestehende Therapien

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Mittel der letzten Reserve

Preise und Jahrestherapiekosten von Eltrombopag im Vergleich zum parenteral angewendeten Präparat Romiplostim

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Thrombopoetin-Rezeptoragonist			
Eltrombopag	Revolade® 50 mg	2.562,46 €	32.945,91 €
Romiplostim	Nplate®250 µg	3.188,55 €	40.654,01 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.10 Febuxostat

Handelsname: Adenuric®	**Hersteller:** Berlin-Chemie
Indikation: Hyperurikämie	**Markteinführung:** März 2010
ATC-Code: M04AA03	**DDD:** 80 mg
Darreichungsform: Filmtabletten	

Bewertung

Adenuric® mit dem Wirkstoff Febuxostat ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Hyperurikämie, also einem dauerhaft erhöhten Harnsäurespiegel im Blut, und zwar, wenn Erkrankungen vorliegen, die bereits zu Uratablagerungen (Harnsäureausfällungen) geführt haben. Hierzu zählen auch aus der Krankengeschichte bekannte oder aktuell vorliegende Gichtknoten und/oder eine Gichtarthritis.

Bei Febuxostat handelt es sich um einen weiteren Xanthinoxidase-Hemmer zur Absenkung erhöhter Harnsäurewerte bei Gicht-Patienten. Harnsäurewerte lassen sich nach den Studiendaten effektiver senken als mit dem bewährten Urikostatikum Allopurinol (Becker et al., 2005; Schumacher et al., 2008). Allerdings wurde in den Studien keine Allopurinol-typische Auftitration berücksichtigt, zur Vergleichbarkeit mit einer täglichen Allopurinol-Dosis über 300 mg liegen keine Daten vor (Ye et al., 2013). Unklar ist, ob Febuxostat langfristig effektiver vor Gichtanfällen schützen kann als Allopurinol.

Möglicherweise ist Febuxostat eine Option bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Allopurinol-Unverträglichkeit. Berichtsfälle über Herz-Kreislauf-Komplikationen und Unverträglichkeitsreaktionen unter einer Febuxostat-Therapie mahnen jedoch zur Vorsicht (Gandhi et al., 2013). Die bis zu zehnfach höheren Therapiekosten sind zu beachten.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiterer Xanthinoxidase-Hemmer zur Senkung erhöhter Harnsäurewerte				fast zehnmal so teuer wie die günstigsten Allopurinol-Generika
			höhere Wirksamkeit, aber Studienmängel und diverse Sicherheitsrisiken		

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A/C	Mittel der letzten Reserve

Preise und Jahrestherapiekosten von Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Xanthinoxidase-Hemmer			
Febuxostat	Adenuric® 80 mg	117,00 €	501,93 €
Allopurinol	Allopurinol AL 300 mg	14,66 €	52,78 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.11 Histamindihydrochlorid

Handelsname: Ceplene®	**Hersteller:** Meda Pharma
Indikation: AML	**Markteinführung:** Mai 2010
ATC-Code: L03AX14	**DDD:** 0,5 mg
Darreichungsform: Injektionslösung	

Bewertung

Bereits im Oktober 2008 erhielt Histamindihydrochlorid die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) die sich in erster Remission befinden und gleichzeitig eine Therapie mit Interleukin-2 erfahren. Zusammen mit Interleukin-2 soll Histamindihydrochlorid einen Leukämie-Rückfall vermeiden, in dem es die Zerstörung restlicher Leukämiezellen fördert. Die Leukämie ist eine Erkrankung des blutbildenden Systems, bei der es zu einer starken Vermehrung von weißen Blutkörperchen und deren Vorstufen kommt.

Die Kombinationstherapie verlängert nach erster Remission signifikant das leukämiefreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben (Brune et al., 2006). Auch bei AML-Patienten mit wiederholter Remission hatte die Kombination keinen Effekt. Der derzeitige Therapiestandard für Patienten, die keine Blutstammzelltherapie erhalten haben oder können, ist derzeit die Nichtbehandlung (Romero et al., 2009). Für dieses Patientenkollektiv könnte die Kombinationstherapie eine mögliche Alternative darstellen. Dennoch ist die klinische Relevanz des neuen Therapiekonzepts offen.

Für zehn benötigte Behandlungszyklen belaufen sich die Kosten allein für Ceplene® auf 40.149,60 €. Hinzu kommen die Kosten für Interleukin-2. Das entsprechende Handelspräparat Proleukin®[1] von Novartis Pharma GmbH ist zu einem AVP von 386,19 € (N1-Packung mit einer 5-ml-Glasflasche) im Handel. Die Kosten für die kombinierte Immuntherapie belaufen sich insgesamt auf eine Summe von 121.249,50 €. Als Rezeptursubstanz ist Histamindihydrochlorid von Euro OTC Pharma GmbH zu einem AEP von 14,00 € für 1 Gramm (Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe) erhältlich. Das Fertigarzneimittel erscheint insgesamt als unverhältnismäßig teuer.

[1] *Die Zulassung erfolgte in Deutschland nur zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.*

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					bei Betrachtung der Rezeptur-Substanz ist das Fertigarzneimittel unverhältnis-mäßig teuer
			verlängerte nach erster Remission signifikant das leukä-miefreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben		
	neues Therapie-konzept				

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

Wie bewerten andere?

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

Mangels Vergleichstherapie wurde keine Kostentabelle erstellt.

4.12 Indacaterol

Handelname: Onbrez®Breezhaler®	**Hersteller:** Novartis
Indikation: COPD	**Markteinführung:** Januar 2010
ATC-Code: R03AC18	**DDD:** 150 µg (Mikrogramm)
Darreichungsform: Hartkapsel (Pulverinhalator)	

Bewertung

Onbrez® Breezhaler® mit dem Wirkstoff Indacaterol ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie Erwachsener mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Im Gegensatz zu den anderen marktverfügbaren langwirksamen Beta$_2$-Agonisten Formoterol und Salmeterol ist das Arzneimittel nicht für die Asthma-Therapie zugelassen, ebenso nicht für die Notfallbehandlung bei COPD. Unter einer COPD versteht man eine chronische Lungenerkrankung auf Basis einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems (Überblähung der Lungenbläschen).

Im Gegensatz zu anderen langwirksamen Beta$_2$-Agonisten reicht eine einmal tägliche Gabe aus (Battram et al., 2006). Es ist jedoch in Studien nicht geklärt, ob dies Vorteile bei nicht-adhärenten Patienten bietet. Die Studienergebnisse deuten im Feld der Beta$_2$-Rezeptoragonisten insbesondere auf Verbesserungen bei Surrogatendpunkten (Lungenfunktion) hin, hinsichtlich harter Endpunkte wie Vermeidung von Krankenhauseinweisungen oder Reduktion von Exazerbationen zeigt sich die Datenlage jedoch weniger konsistent (EMA, 2010a; Donohue et al., 2010). Hier bedarf es weiterer kontrollierter Studien über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr. Diesbezüglich liegen für das langwirksame COPD-Anticholinergikum Tiotropium bessere Belege vor.

Preislich ist Indacaterol im Mittelfeld einzuordnen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt Indacaterol keine wesentliche therapeutische Innovation dar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiterer Beta$_2$-Rezeptoragonist mit langer Wirkdauer in der COPD-Dauertherapie				
			Verbesserung der Lungenfunktion, keine Vorteile bei Exazerbationen		günstiger als Spiriva®, aber teurer als günstige Formoterol-Generika

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Indacaterol im Vergleich zu Formoterol

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Beta$_2$-Rezeptoragonist			
Indacaterol	Onbrez® 150 µg	143,93 €	575,72 €
Formoterol	Formoterol ratiopharm®	79,80 €	319,20 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.13 Mifamurtid

Handelsname: Mepact®	**Hersteller:** idm Pharma
Indikation: Osteosarkom	**Markteinführung:** Februar 2010
ATC-Code: L03AX15	**DDD:** 0,7 mg
Darreichungsform: Infusionssuspension	

Bewertung

Im März 2009 erhielt Mepact® mit dem Wirkstoff Mifamurtid die Zulassung zur Therapie hochmaligner, nicht metastasierender Osteosarkome bei Kindern ab zwei Jahren, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Nach einer vollständigen operativen Tumorentfernung wird das Präparat als intravenöse Infusion mit anderen Chemotherapeutika eingesetzt. Osteosarkome zählen zu den sehr seltenen und bösartigen Knochentumoren, die rasch wachsen und streuen, so dass diese Erkrankung ohne Behandlung tödlich verlaufen würde. Osteosarkome entstehen in der Regel durch Entartung von Osteoblasten, also von Zellen, die normalerweise Knochen bilden. Charakteristisch ist, dass die Tumorzellen unreife Knochen produzieren. Das bedeutet, dass sie zwar Knochengrundsubstanz bilden, allerdings keinen Kalk

Mifamurtid als neue Therapieoption in der Osteosarkom-Behandlung konnte nach sechs Jahren zwar das Gesamtüberleben von 70 % auf 78 %, nicht jedoch das ereignisfreie Überleben verbessern (Meyers et al., 2005; Meyers et al., 2008). Von dem neuen Wirkstoff profitieren nur die Patienten, die keine erfassbaren Metastasen aufweisen und deren Primärtumor operabel ist. Zum Zeitpunkt der Diagnose findet man allerdings schon bei 10-20 % der Kinder und Jugendlichen Metastasen (Yiallouros et al., 2009). Patienten, bei denen die oben genannten Einschlusskriterien nicht erfüllt sind, müssen von einer Behandlung mit Mifamurtid ausgeschlossen werden. Zudem sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Stellenwert des neuen Arzneimittels einschätzen zu können (GPOH, 2010).

Die Therapiekosten liegen bei 172.253,28 €. Hinzu kommen noch die zusätzlichen Kosten der Standardchemotherapie.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					verteuert als Zusatz zur Standard-behandlung die Therapie erheblich
	Begleittherapie zur bislang bestehenden multimodalen Therapie		geringe Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens, wobei die Datenlage nicht ausreichend belegt ist		

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
A	Umstrittenes Therapieprinzip

Mangels Vergleichstherapie wurde keine Kostentabelle erstellt.

4.14 Ofatumumab

Handelsname: Arzerra®	**Hersteller:** GlaxoSmithKline
Indikation: CLL	**Markteinführung:** Mai 2010
ATC-Code: L01XC10	**DDD:** 133 mg
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung

Das Arzneimittel Arzerra® mit dem Wirkstoff Ofatumumab wurde im April 2010 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die sich unempfindlich („refraktär“) gegenüber einer Therapie mit Fludarabin und Alemtuzumab zeigten. Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Organsystems und zählt zu den Unterformen der Non-Hodgkin-Lymphome. Im Gegensatz zu diesen Lymphomen verläuft die CLL immer leukämisch. Das bedeutet, dass sich entartete Lymphzellen nicht nur in Lymphknoten, Milz und Knochenmark nachweisen lassen, sondern auch regelmäßig im Blut.

Bislang wurden zwei monoklonale Antikörper in der Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie eingesetzt: Rituximab (MabThera®) und Alemtuzumab (MabCampath®) (Coiffier et al., 2008). Seit August 2012 steht MabCampath® in Deutschland kommerziell jedoch nicht mehr zur Verfügung, da der Fokus des Unternehmens Genzyme auf die Entwicklung von Alemtuzumab in der Behandlung der Multiplen Sklerose gelegt werden soll. Bis zur Markteinführung von Ofatumumab existierten für Patientinnen und Patienten, bei denen die Behandlung mit Fludarabin und Alemtuzumab keinen Erfolg zeigte, keine weiteren Therapieoptionen. Zwar zeigte Ofatumumab bei solchen Patienten eine klinisch relevante Wirkung, diese dauerte allerdings nicht länger an als die eigentliche Therapie (Wierda et al., 2010; Coiffier et al., 2008). In Ermangelung an entsprechenden Studien lässt sich die Frage nach einem klinischen Zusatznutzen von Ofatumumab im Vergleich zu dem CD20-Antikörper Rituximab nicht beantworten. Auch die fast dreimal so hohen Behandlungskosten lassen sich dadurch nicht rechtfertigen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					teurer als bestehende Therapien
	bei Fludarabin / Alemtuzumab-therapie-refraktären Patienten einzige Therapieoption		Hinweise auf verlängertes Gesamtüberleben bei sonst therapierefraktären Patienten		

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Umstrittenes Therapieprinzip

Preise und Behandlungskosten für einen Therapiezyklus von Ofatumumab im Vergleich zu Rituximab

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Behandlungs-kosten für 1 Therapiezyklus **
Monoklonaler Antikörper			
Ofatumumab	Arzerra® 1.000 mg	3.199,83 €	73.596,09 €
Rituximab	MabThera® 500 mg	2.044,30 €	24.531,60 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung

4.15 Pazopanib

Handelsname: Votrient®	**Hersteller:** GlaxoSmithKline
Indikation: Nierenkrebs	**Markteinführung:** Juni 2010
ATC-Code: L01XE11	**DDD:** 800 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Als dritter Vertreter der Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde das Arzneimittel Votrient® mit dem Wirkstoff Pazopanib im Juni 2010 zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten, zugelassen. Mit einem Anteil von etwa 90 % treten die Nierenzellkarzinome unter allen Nierentumoren im Erwachsenenalter am häufigsten auf.

Daten aus der bislang unveröffentlichten COMPARZ-Studie weisen für Pazopanib auf eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sunitinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben hin (GSK, 2012). Ob jedoch ein patientenrelevanter Zusatznutzen besteht, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund des verbesserten Nebenwirkungs- und Kosten-Nutzen-Profils könnte der neue Arzneistoff eine sinnvolle Alternative zu bislang bestehenden Tyrosinkinase-Inhibitoren sein (Sternberg et al., 2010).

Die Jahrestherapiekosten von Votrient® betragen bei einer empfohlenen Tagesdosis von 800 mg 36.717,52 €. Sie sind damit etwa 1,5 bis 1,7mal niedriger als die Kosten der beiden anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor				
			möglicherweise verbesserte Nutzen-Schaden-Relation		
					günstiger als bestehende Therapieoptionen

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Pazopanib im Vergleich zu anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Tyrosinkinase-Inhibitor			
Pazopanib	Votrient® 400 mg	4.589,69 €	36.717,52 €
Sorafenib	Nexavar® 200 mg	4.874,13 €	62.667,39 €
Sunitinib	Sutent® 50 mg	7.213,82 €	57.229,64 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Groß-packung (360 Tage)

4.16 Pitavastatin

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

Bewertung

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

Nach den verfügbaren Ergebnissen ist Pitavastatin zur Senkung der LDL-Cholesterinwerte vergleichbar wirksam wie bewährte Statine (Ose et al., 2009). Das Handelspräparat Livazo® war deutlich teurer als die vergleichbaren Präparate. Die Evidenz zu Pitavastatin auf Basis von Kurzzeitstudien reicht nicht aus, um eine möglicherweise bessere Verträglichkeit festzustellen. Letztlich stellt Pitavastatin keine therapeutische Innovation dar.

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

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiteres Statin bei Hyper-cholesterinämie		keine relevante Verbesserung der Behandlung		deutlich teurer als vergleichbar wirksame Substanzen

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

Wie bewerten andere?

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

Aufgrund der Tatsache, dass das Arzneimittel seit Februar 2013 nicht mehr auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar ist, wurde auf die Erstellung einer Kostentabelle auf Basis von Preisen **vor** der Marktrücknahme verzichtet.

4.17 Prucaloprid

Handelsname: Resolor®	**Hersteller:** Shire Deutschland GmbH
Indikation: Chron. Verstopfung	**Markteinführung:** Januar 2010
ATC-Code: A03AE04	**DDD:** 2 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Im Oktober 2009 wurde Resolor® mit dem Wirkstoff Prucaloprid zugelassen zur Behandlung chronischer Verstopfung (Obstipation) bei Frauen, bei denen übliche Abführmittel keine ausreichende Wirkung erzielten. Er ist damit der erste selektive 5-HT_4-Rezeptoragonist für dieses Indikationsgebiet. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1,9 % bis 31,7 % in der westlichen Bevölkerung zählt die Obstipation zu einer häufigen Erkrankung, von der etwa doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen sind.

Auch wenn die Zulassungsstudien keine Hinweise dafür lieferten (Camilleri et al., 2008), ist nach Angabe der Fachinformation insbesondere bei Anwendung von Prucaloprid bei Patientinnen mit Arrhythmien oder ischämischer Herzkrankheit Vorsicht geboten. Aufgrund der Erfahrung mit den älteren 5-HT_4-Rezeptoragonisten sollten weitere Untersuchungen zu Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt werden (Schwabe & Paffrath, 2011). Die Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist noch nicht ausreichend geklärt.

Resolor® gilt nach Auffassung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein als verschreibungspflichtiges Abführmittel und kann für erwachsene Frauen nur bei bestimmten Ausnahmeindikationen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden (KVNO, 2011). In diesen Ausnahmefällen kann Resolor® bei Frauen verschrieben werden, wenn eine chronische Verstopfung vorliegt und andere Abführmittel keinen Erfolg gezeigt haben. Auch vor dem Hintergrund der vergleichsweise sehr hohen Jahrestherapiekosten bleibt die Auswirkung auf die vertragsärztliche Verordnung abzuwarten.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	neue Wirkstoff-gruppe, aber nur eine weitere Therapieoption		möglicherweise schlechte Nutzen-Schaden-Relation		teurer als bisher verfügbare Therapien

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
C	Umstrittenes Therapieprinzip

Preise und Jahrestherapiekosten von Prucaloprid im Vergleich zu gängigen Laxanzien

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Selektiver 5-HT_4-Rezeptoragonist			
Prucaloprid	Resolor® 2 mg	243,94 €	1.045,46 €
Osmotisches Laxanz			
Macrogol	Macrogol beta®	26,13 €	376,27 €
Hydragoges Laxanz			
Bisacodyl	Bisacodyl 5 mg Winthrop®	5,47 €	39,38 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.18 Roflumilast

Handelname: Daxas®	**Hersteller:** Takeda
Indikation: COPD	**Markteinführung:** August 2010
ATC-Code: R03DX07	**DDD:** 0,5 mg
Darreichungsform: Filmtablette	

Bewertung

Daxas® mit dem Wirkstoff Roflumilast ist zugelassen zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis, bei denen es in der Vergangenheit häufig zu deutlichen Verschlechterungen (Exazerbationen) kam. Roflumilast stellt zwar als Phosphodiesterase-4-Hemmer den Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe dar, unter Therapie-Gesichtspunkten handelt es sich jedoch lediglich um einen weiteren Entzündungshemmer in der Therapie der schweren COPD.

Da es an direkten Vergleichen mit etablierten Behandlungen (bronchienerweiternde Medikamente + inhalatives Cortison) oder dem pharmakologisch am ehesten verwandten Theophyllin mangelt, lassen sich nur begrenzte Aussagen zum Nutzen treffen. Anhand der bislang vorliegenden Daten können eine eher mäßige Verbesserung der Lungenfunktion sowie Verringerung der Exazerbationsrate festgestellt werden (Calverley et al., 2009; Fabbri et al., 2009). Auf der anderen Seite sind schwere Nebenwirkungen möglich, so kann der häufig auftretende Gewichtsverlust bei schwerer COPD ein oft sehr ungünstiger Effekt sein (Gupta, 2012).

Da der Stellenwert insgesamt unklar ist, gestaltet sich auch ein Kostenvergleich schwierig. Gemäß Zulassung kommt Roflumilast als Zusatz zu einer bronchienerweiternden Therapie zum Einsatz, hier wären inhalative Glucocorticoide als Alternative günstiger. Das bronchienerweiternde Medikament Formoterol und insbesondere das pharmakologisch „verwandte“ Theophyllin, welches wie Daxas® oral eingenommen wird, sind nochmal günstiger. Das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium weist im Jahr mit über 700 € höhere Therapiekosten auf, bietet aber auch eine bessere Datenlage zum Nutzen des Arzneimittels.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere entzündungs-hemmende Therapieoption bei schwerer COPD		eher ungünstige Nutzen/Schaden-Relation		
					günstiger als Tiotropium, aber teurer als Cortison oder Theophyllin

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B/D	Umstrittenes Therapieprinzip

Preise und Jahrestherapiekosten von Roflumilast im Vergleich zu Theophyllin

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Phosphodiesterase-Hemmer			
Roflumilast	Daxas® 500 µg	167,81 €	671,24 €
Theophyllin	Theophyllin 250 retard Heumann®	16,40 €	177,12 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.19 Silodosin

Handelname: Urorec®	**Hersteller:** Recordati
Indikation: BPH	**Markteinführung:** Januar 2010
ATC-Code: G04CA04	**DDD:** 8 mg
Darreichungsform: Hartkapsel	

Bewertung

Urorec® mit dem Wirkstoff Silodosin ist zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugelassen. Als benigne Prostatahyperplasie (BPH) wird eine gutartige Vergrößerung der Vorsteherdrüse (Prostata) durch Vermehrung ansonsten unauffälliger Zellen bezeichnet. Symptome sind beispielsweise Harnverhalt und Schmerzen beim Wasserlassen.

Der Alpha-1-Blocker Silodosin stellt eine weitere Therapieoption für die Behandlung der Symptome einer BPH dar. Wie alle Alpha-Blocker lindert der Wirkstoff allerdings nur die Symptome und reduziert nicht das Prostatavolumen. Der Wirkstoff besitzt zwar – wie auch Tamsulosin und Alfuzosin – eine größere Uroselektivität als die Vorgänger Doxazosin und Terazosin, ohne gegenüber anderen Alpha-Blockern jedoch therapeutisch relevante Vorteile zu zeigen (Chapple et al., 2012). Im Vergleich zu Tamsulosin verursacht Silodosin zudem mehr Nebenwirkungen, besonders häufig Ejakulationsstörungen (EMA, 2010b), und damit verbundene Einschränkungen in der Lebensqualität.

Die höheren Kosten von Silodosin rechtfertigen eine Verordnung nur in Einzelfällen für Patienten, bei denen sich unter der Therapie mit den bezüglich der Langzeitsicherheit besser untersuchten Alpha-Blockern Tamsulosin und Alfuzosin keine Verbesserung der Symptomatik einstellt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt der Wirkstoff keine wesentliche therapeutische Innovation dar. Urorec® wurde vom GKV-Spitzenverband in eine Festbetragsgruppe (Stufe 2) zusammen mit anderen Alpha-1-Blockern einsortiert.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiterer Alpha-Blocker in der BPH-Symptom-behandlung		keine therapeutisch relevanten Vorteile		teurer als andere Alpha-Blocker

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Silodosin im Vergleich zu anderen Alpha-1-Blockern

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Alpha-1-Blocker			
Silodosin	Urorec® 8 mg	51,05 €	183,78 €
Alfuzosin	Alfunar® 10 mg	28,13 €	101,27 €
Doxazosin	Doxazosin Aurobindo® 4 mg	27,23 €	98,03 €
Tamsulosin	Tamsulosin 1A Pharma® 0,4 mg	19,65 €	70,74 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.20 Tapentadol

Handelsname: Palexia®	**Hersteller:** Grünenthal
Indikation: Starke chronische Schmerzen	**Markteinführung:** Oktober 2010
ATC-Code: N02AX06	**DDD:** 400 mg
Darreichungsform: Retardtablette	

Bewertung

Die Zulassung für Palexia® mit dem Wirkstoff Tapentadol erfolgte für die Behandlung schwerer chronischer Schmerzen mit ähnlichem Wirkmechanismus wie Tramadol. Da derzeit keine Studiendaten zum Indikationsgebiet „Tumorschmerzen“ vorliegen, wird eine Anwendung in diesem Gebiet nicht empfohlen. Tapentadol wirkt ähnlich wie Tramadol zum einen als Agonist am Opioidrezeptor und zum anderen als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer am Noradrenalin-Transporter.

Vergleichsstudien mit dem pharmakologisch ähnlichen Tramadol fehlen bislang. In den Studien zeigten sich Hinweise auf weniger unerwünschte Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich als unter dem Opioid Oxycodon (Merker et al., 2012). Die in den Untersuchungen numerisch ähnliche Schmerzreduktion auf der 11-Punkte-Skala ist jedoch nicht ausreichend, um eine therapeutische Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit zu belegen (Buynak et al., 2010; Afilalo et al., 2010). Somit bleibt der klinische Stellenwert des neuen Wirkstoffes fraglich. Zudem verteuert der Einsatz des neuen Arzneimittels die Therapie erheblich. Nach der Kostenberechnung ist der neue Wirkstoff theoretisch 5,7mal teurer als die Leitsubstanz Morphin und 11mal teurer als der vergleichbare Wirkstoff Tramadol.

Tapentadol besitzt wie andere Opioidanalgetika ein Missbrauchspotenzial mit der Gefahr, dass die Patienten ein Sucht- und Abhängigkeitssyndrom entwickeln. Aus diesem Grund wurde der Wirkstoff in die Anlage III des Betäubungsmittel-Gesetzes (BtMG) aufgenommen, so dass bei der Verschreibung von Tapentadol die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) beachtet werden muss.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption				deutlich teurer als bestehende Therapien
			möglicherweise besseres Neben-wirkungsprofil		

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Tapentadol im Vergleich zu anderen Opioiden

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Opioid-Analgetikum			
Tapentadol	Palexia® retard 200 mg	533,44 €	3.840,77 €
Morphin	Capros® 100 mg	187,50 €	675,00 €
Tramadol	Tramabeta® long 150 mg	47,04 €	338,67 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.21 Ticagrelor

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

Bewertung

Brilique® mit dem Wirkstoff Ticagrelor ist zugelassen zur Vorbeugung von Gefäßverschlüssen bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Darunter versteht man eine instabile Angina pectoris oder einen Herzinfarkt mit oder ohne bestimmte Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), genauer einen Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI] oder ohne eine solche Veränderung der Herzstromlinie [NSTEMI]). Die entsprechenden Patienten können gemäß Zulassung sowohl medikamentös behandelt werden als auch eine Stent-Einlage (perkutane Koronarintervention [PCI]) oder einen Bypass (coronary artery bypass graft [CABG]) erhalten haben. Im Gegensatz zu Clopidogrel ist Ticagrelor damit wie Prasugrel auch für die Behandlung von Stent-Patienten nach einem Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) zugelassen.

Ticagrelor ist der erste Wirkstoff, der im Rahmen der frühen AMNOG-Nutzenbewertung bewertet wurde. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) konstatierte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen: Die Sterblichkeit und Infarktrate wurde mit Ticagrelor hier stärker reduziert als mit Clopidogrel. Diese Vorteile überwiegen die Negativseite (höhere Abbruchrate, als Nebenwirkung häufiger Atemnot). Für STEMI-Patienten mangelte es an Daten, der G-BA sah jedoch Anhaltspunkte für einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen bei über 75 Jahre alten Patientinnen und Patienten mit Stent-Einsatz, die nicht für Prasugrel + ASS in Frage kommen, oder bei denjenigen, die einen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten. Im Vergleich zu Clopidogrel (+ ASS) verteuert Ticagrelor (+ ASS) die Behandlung um den Faktor 8. Letztlich stellt Ticagrelor ohne Frage eine Bereicherung der Therapiemöglichkeiten beim akuten Koronarsyndrom dar und ist als therapeutische Innovation einzustufen (Wallentin et al., 2009; Alexopoulos et al., 2012).

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

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

Wie bewerten andere?

Bewertung nach Fricke/Klaus	a-t-Bewertung
B	Mittel der Reserve

Preise und Jahrestherapiekosten von Ticagrelor im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern (TAH)

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
TAH			
Ticagrelor	Brilique® 90 mg	167,58 €	1.206,58 €
Clopidogrel	Clopidogrel Hormosan® 75 mg	38,27 €	137,77 €
Prasugrel	Efient® 10 mg	282,14 €	1.015,70 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

4.22 Velaglucerase alfa

Handelsname: VPRIV®	**Hersteller:** Shire
Indikation: Morbus Gaucher Typ 1	**Markteinführung:** September 2010
ATC-Code: A16AB10	**DDD:** 5 mg
Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung

VPRIV® 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem Wirkstoff Velaglucerase alfa wurde zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit der Gaucher-Krankheit des Typs 1 im August 2010 zugelassen. Die Gaucher-Krankheit (Morbus Gaucher) gehört zu den seltenen Erbkrankheiten und zu den häufigsten der ca. 50 sogenannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Patientinnen und Patienten mit dieser Erbkrankheit weisen einen Mangel eines bestimmten Enzyms (Glucocerebrosidase) auf. Fehlt dieses oder mangelt es an diesem Enzym, reichern sich die nicht abgebauten Fettstoffe (Glucocerebroside) als Speicherzellen in den Fresszellen des Körpers an. Diese schwellen mit der Zeit zu dicken „Speicherzellen“ an, den sogenannten Gaucher-Zellen. Gaucher-Zellen finden sich überwiegend in Leber, Milz, Knochenmark, Skelett und Lungen und führen zu Organvergrößerungen, Skelettdeformationen und –anomalien, Blutarmut und Thrombozytopenie.

Im Vergleich zu Imiglucerase entwickelte während der Studienzeit kein Patient Antikörper gegenüber dem neuen Wirkstoff Velaglucerase alfa, dafür waren schwere unerwünschte Nebenwirkungen unter dem neuen Wirkstoff häufiger (EMA, 2012). Seit 2009 kam es außerdem immer wieder zu Lieferengpässen von Imiglucerase, so dass zwischenzeitlich lediglich 20 % des weltweiten Bedarfs abgedeckt werden konnten (atd, 2011). Der neue Wirkstoff ist eine kostengünstigere Alternative als die bereits bestehende Therapie mit Imiglucerase und stellt somit eine weitere Therapieoption dar – nicht nur, um Lieferengpässe auszugleichen.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
			schwere unerwünschte Wirkungen offenbar häufiger als bei Imiglucerase		
	da ähnlicher Wirkstoff häufig nicht verfügbar, verbesserte Versorgungs-situation				
					günstigere Therapiekosten

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Jahrestherapiekosten von Velaglucerase alfa im Vergleich zu Imiglucerase

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapie-kosten**
Beta--Glucocerebrosidase			
Velaglucerase alfa	VPRIV® 400 Einheiten	58.188,70 €	665.678,73 €
Imiglucerase	Cerezyme® 400 U	11.964,70 €	684.380,84 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung, Jahrestherapiekosten für einen 70 kg schweren Erwachsenen

4.23 Vernakalant

Handelsname: Brinavess®	**Hersteller:** MSD Sharp &Dohme GmbH
Indikation: Vorhofflimmern	**Markteinführung:** Dezember 2010
ATC-Code: C01BG11	**DDD:** 200 mg bezogen auf das Salz
Darreichungsform: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

Bewertung

Brinavess® mit dem Wirkstoff Vernakalant ist zugelassen als Antiarrhythmikum zur raschen Umkehr (Konversion) eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den normalen, regelmäßigen Herzschlag (Sinusrhythmus) bei Patienten ohne vorherigen chirurgischen Eingriff am Herzen (Dauer des Vorhofflimmerns bis zu sieben Tage) oder bei Patienten nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen (Dauer des Vorhofflimmerns bis zu drei Tage). Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung weltweit und tritt immer dann auf, wenn die Herzvorhöfe unregelmäßig und schnell schlagen. Aufgrund einer gestörten Pumpfunktion der Vorhöfe reduziert das Vorhofflimmern die Herzleistung. Neben einer allgemeinen Leistungsminderung und Schwäche kann es außerdem zu Luftnot und Wasseransammlungen in den Beinen kommen.

Vernakalant gehört zur Wirkstoffgruppe der Klasse-III-Antiarrhythmika mit spezifischer Wirkung vor allem am Vorhof (Atrium) und weniger mit Wirkung auf die Hauptkammern des Herzens (Ventrikel). Mit Wirkungseintritt nach im Mittel 14 Minuten erreicht es eine Konversionsrate von 47-51 %. Die pharmakologische Standardtherapie nach der Leitlinie zur raschen Konversion eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns wäre die Gabe von Flecainid i.v. und Propafenon i.v. bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen und von Amiodaron i.v. bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen (DGK & ESC, 2010). Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist eine Beurteilung des klinischen Stellenwertes von Vernakalant nicht möglich (Roy et al., 2008; Pratt et al., 2010; Kowey et al., 2009; Camm et al., 2011; Conde et al., 2013).

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist der neue Wirkstoff zudem 12mal teurer als die Standardtherapien (bezogen auf die erste Konversion).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption		Nutzen aufgrund der derzeitigen Studien-lage nicht eindeutig feststellbar		teurer als bestehende Therapien

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

Wie bewerten andere?

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

Preise und Therapiekosten für die erste Konversion von Vernakalant im Vergleich zu Amiodaron

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Therapiekosten für die erste. Konversion**
Klasse-III-Antiarrhythmikum			
Vernakalant	Brinavess® 20 mg/ml	510,19 €	510,19 €
Amiodaron	Amiodaron ratiopharm® 150 mg/3 ml	37,66 €	22,60 €

*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe, **) Dosierungsberechnung bezieht sich auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg; für die Mengenberechnung wurde auf die Angaben in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herzkreislaufforschung e.V. und der European Society of Cardiology Bezug genommen (DGK & ESC, 2010)

5 Zusammenfassung der Bewertungen

Die auf der Basis einer Literaturrecherche zur aktuellen Studienlage vorgenommenen eigenen Bewertungen verdeutlichen, dass neue Arzneimittel häufig nicht mit einem erkennbaren therapeutischen Fortschritt verbunden sind und daher keine wirklichen therapeutischen Innovationen darstellen, sondern in vielen Fällen lediglich als „kommerzielle Innovationen“ angesprochen werden müssen, deren Einsatz die Therapien verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten (Tabelle 4). Das unter Berücksichtigung aller von uns gewählten Beurteilungsaspekte bestbeurteilte Arzneimittel ist mit Ticagrelor das erste AMNOG-bewertete Arzneimittel, welches im Übrigen erst zu Beginn des Jahres 2011 in den Markt eingeführt wurde.

Mit zwölf der 23 betrachteten Wirkstoffe findet knapp die Hälfte der neuen Arzneimittel innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach der Markteinführung Eingang in ärztliche Therapie-Leitlinien (Tabelle 4). Betrachtet man die Besonderheiten nach Markteinführung vieler neuer Arzneimittel, so fällt auf, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung vermehrt Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gibt. Dies verdeutlicht, dass Innovationen in der Realität auch neue Risiken mit sich bringen und es nicht immer von Vorteil zu sein scheint, bisher bewährte Therapien durch die Anwendung neuer Arzneimittel zu verändern.

Die neuen Erkenntnisse nach der Markteinführung - von denen gab es für die neuen Arzneimittel sowohl negative als auch positive - zeigen, dass erneute Bewertungen (Spätbewertungen) nach einer Frühbewertung Sinn machen. Ein positives Ergebnis ist, dass Innovationen bzw. neue Arzneimittel nicht immer teurer als bewährte Arzneimittel sein müssen: Bei Eltrombopag, Pazopanib und Velaglucerase alfa lagen die Therapiekosten unter denen vergleichbarer Arzneimittel, bei Pazopanib erst nach Änderungen der Packungsgröße, bei den anderen beiden Wirkstoffen bereits zum Zeitpunkt der Markteinführung.

Erläuterungen zur folgenden Seite: 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. **Abkürzungen:** LL = (ärztliche)Leitlinie, LQ = Lebensqualität, FDA = amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

Wirkstoff (Handelsname)	Hersteller	Bewertung			Ein-gang in LL	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Amifampridin (Firdapse®)	Biomarin	○○●	○○●	○○●	Ja	Kritik an hohen Kosten
Asenapin (Sycrest®)	Lundbeck	○○●	○○●	○○●	Ja	FDA meldete schwere allergische Reaktionen
Bazedoxifen (Conbriza®)	Pfizer	○○●	○○●	○○●	Nein	in den USA wegen fehlender Daten noch nicht zugelassen
Bilastin (Bitosen®)	Berlin-Chemie	○○●	○○●	○○●	Nein	
Conestat alfa (Ruconest®)	Swedish Orphan	○○●	○○●	○○●	Ja	Preis mittlerweile halbiert
Corifollitropin alfa (Elonva®)	MSD	○○●	○○●	○○●	Nein	
Denosumab (Prolia®)	Amgen	○○●	○○●	○○●	Nein	Rote-Hand-Briefe (2012, 2013)
Dronedaron (Multaq®)	Sanofi-Aventis	○○●	○○●	○○●	Ja	Rote-Hand-Briefe (2011), PALLAS-Studie abgebrochen
Eltrombopag (Revolade®)	GSK	○●○	○●○	○○●	Ja	ELEVATE-Studie: Portalvenen-thrombosen
Febuxostat (Adenuric®)	Berlin-Chemie	○○●	○●○	○○●	Ja	Rote-Hand-Brief (2012)
Histamin (Ceplene®)	Meda Pharma	●○○	○●○	○○●	Nein	
Indacaterol (Onbrez®)	Novartis	○○●	○●○	○●○	Nein	weitere Studien zu Symptomatik/LQ publiziert
Mifamurtid (Mepact®)	IDM Pharma	○●○	○●○	○○●	Ja	
Ofatumumab (Arzerra®)	GSK	○●○	○●○	○○●	Ja	
Pazopanib (Votrient®)	GSK	○○●	○●○	●○○	Ja	mittlerweile im Kostenvergleich günstiger
Pitavastatin (Livazo®)	Recordati	○○●	○○●	○○●	Nein	seit 2012 außer Handel
Prucaloprid (Resolor®)	Shire	○○●	○○●	○○●	Ja	
Roflumilast (Daxas®)	Takeda	○○●	○○●	○●○	Nein	Hinweise auf erhöhtes Krebsrisiko
Silodosin (Urorec®)	Recordati	○○●	○○●	○○●	Nein	neue Vergleichsdaten publiziert
Tapentadol (Palexia®)	Grünenthal	○○●	○●○	○○●	Nein	
Ticagrelor (Brilique®)	Astra-Zeneca	○●○	●○○	○○●	Ja	positive AMNOG-Nutzenbewertung
Velaglucerase alfa (VPRIV®)	Shire	○●○	○○●	●○○	Nein	
Vernakalant (Brinavess®)	MSD	○○●	○○●	○○●	Ja	

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen

6 Diskussion

Bei diesem ersten Innovationsreport wurde der Fokus bewusst auf diejenigen Arzneimittel gelegt, die im Jahr vor dem Inkrafttreten der AMNOG-Nutzenbewertung, also im Jahr 2010, in den Markt eingeführt wurden. Außerdem stand durch dieses Vorgehen ein Zeitfenster für eine Spätbewertung des Bestandsmarktes zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Markteinführung gibt es nämlich meistens nur sehr eingeschränkte Informationen zum Patientennutzen. Das hängt unter anderem mit den „künstlichen Bedingungen" in Zulassungsstudien zusammen, in denen nur ganz bestimmte Patientenkollektive mit Ein- und Ausschlusscharakteristika untersucht werden, die nicht unbedingt sehr viel mit der Versorgungsrealität zu tun haben (höherer Männeranteil, kaum ältere Menschen, häufig kein Vergleich gegen einen Therapiestandard). Die frühe Nutzenbewertung ist für bestimmte Arzneimittelgruppen, z.B. für die Onkologika, nicht der Weisheit letzter Schluss, „Nachbewertungen" können nach Vorliegen neuer Erkenntnisse nötig werden und sind auch im Gesetz vorgesehen. Durch unsere Entscheidung, etwas ältere Innovationen zu bewerten, konnten nun weitere neue Studiendaten eingeschlossen und auch wichtige Hinweise zur Therapiesicherheit berücksichtigt werden, beispielsweise der im September 2011 veröffentlichte Rote-Hand-Brief für das Herzmedikament Dronedaron (Multaq®). Zudem wurden die 2010er Neueinführungen auch deshalb in diesen Report aufgenommen, weil die Verordnungsdaten und die ambulanten Daten, v.a. die Diagnosedaten, erst etwa ein Jahr später zur Verfügung stehen. Die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG wurde in einem Positionspapier des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa, 2012) indirekt als innovationsfeindlich beschrieben. Solchen Kritiken ist auf Basis der Report-Ergebnisse entgegenzuhalten, dass viele Arzneimittel aus der unmittelbaren Prä-AMNOG-Zeit therapeutisch gesehen keineswegs innovativ waren.

Ärzte und der Umgang mit Arzneimittelinnovationen

Ärztinnen und Ärzte gehen durchaus unterschiedlich mit der Verordnung neuer Arzneimittel um: So ist z.B. die Zeit bis zur ersten Verordnung nach Markteinführung bei Spezialisten kürzer als bei Allgemeinmedizinern (Garjon et al., 2012). Und es sind keineswegs immer nur therapeutische Innovationen, die erstmalig in die tägliche Verordnungspraxis aufgenommen werden (Mason et al., 2008). Dies wird ohne Zweifel auch durch

Marketing-Strategien der Herstellerfirmen beeinflusst, z.B. durch die Aktivitäten von Pharmareferenten, die den Ärztinnen und Ärzten vor allem neue Mittel „in die Feder drücken“ sollen. Eine unabhängige Arzneimittelinformation der Ärztinnen und Ärzte zum Zeitpunkt der Markteinführung erscheint daher notwendig und sinnvoll, um eine qualitativ hochwertige Versorgung zu sichern.

Verordnungen von AMNOG-Arzneimitteln in Arztpraxen

Die Umsetzung der AMNOG-Vorgaben brachte im GKV-Segment der ambulant-ärztlichen Versorgung einige Veränderungen mit sich, die insbesondere mit der Verknüpfung von Nutzen und Kosten (Erstattungspreis) zusammenhängen. So soll durch die Verhandlungen über den Erstattungspreis, der nach der Zusatznutzenbewertung festgesetzt wird, letztlich die Wirtschaftlichkeit der Verordnung sichergestellt werden (siehe auch § 130 b, SGB V). Zudem gelten Verschreibungen für Indikationen, bei denen das neue Arzneimittel einen nachgewiesenen Zusatznutzen aufweist, als Praxisbesonderheit, so z.B. bei Ticagrelor (Brilique®). Die Bedingungen wurden dementsprechend so gewählt, dass die Nutzenbewertung die Verordnung wirklicher Innovationen fördert. Mit dem AMNOG hat der Wettbewerb um die Qualität der Arzneimittel die GKV erreicht. Es dürfte erheblich schwerer als in früheren Jahren sein, Arzneimittel ohne Zusatznutzen mit unangemessen hohen Preisen zu vermarkten. Eine solche profitorientierte Strategie hat über viele Jahre die Arzneimittelausgaben der GKV mit unnötigen, aber patentgeschützten „Me-too“-Produkten oder Scheininnovationen belastet und bestimmt.

Versorgungsforschung und Pharmakovigilanz bei neuen Arzneimitteln

Nach Daten von IMS Health erreichen Innovationen in Deutschland wie auch in Großbritannien weniger schnell größere Marktanteile als in Frankreich, Italien und Spanien (IMS Health, 2010). Unabhängig davon, ob sich dieser Vergleich tatsächlich nur auf Arzneimittel mit therapeutischem Fortschritt bezieht, haben Analysen des Arzneimittelmarktes immer wieder gezeigt, dass ein vorsichtiger Umgang mit Innovationen in den meisten Indikationen gerechtfertigt ist. Von Herbst 2013 an werden deswegen neue, seit 2011 zugelassene Arzneimittel in deren Packungsbeilagen mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet, damit Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte besonders aufmerksam sind,

wenn es nach der Verordnung solcher Mittel zu unerwünschten Wirkungen oder Ereignissen kommt. Dies soll fördern, dass entsprechende Ereignisse vermehrt an Pharmakovigilanzsysteme gemeldet werden. Die Notwendigkeit dafür zeigte sich z.B. bei neuen Medikamenten aus der Gruppe der Biologika, einer Gruppe von Arzneimitteln, deren Bedeutung innerhalb der Innovationen immer weiter zunimmt. Hier kam es in den ersten 10 Jahren nach der Zulassung bei 29 % der entsprechenden Arzneimittel zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die zu einer Veränderung der Fachinformationen geführt haben (Giezen et al., 2008).

Die Versorgungsforschung kann Behandlungsabläufe begleiten, um schließlich bewerten zu können, ob mit den neuen Mitteln ein wirklicher Vorteil hinsichtlich Überleben und besserer Lebensqualität verbunden war. Dies ist auch das Ziel der Versorgungsstudien, die im § 35 b SGB V erwähnt sind und vom G-BA nachgefordert werden dürfen, wenn im Rahmen der Frühbewertung das Ausmaß eines potenziellen Zusatznutzens unklar bleibt.

Patentschutz – Schutz von Umsatz, Absatz und Profit – Der Glivec®-Prozess in Indien

Dass der Patentschutz für die Hersteller nach wie vor das größte „Kapital“ in ihrem Portfolio darstellt, zeigen auch die verbissen geführten Auseinandersetzungen um Patente in Ländern wie Indien, in denen die hohen Preise für patentgeschützte Arzneimittel nicht gezahlt werden können und die deshalb auf eine frühzeitige Preissenkung durch Nachahmerprodukte setzen. Das Krebsmittel Glivec® der Firma Novartis (Wirkstoff: Imatinib) sollte auch den Krebspatienten in Indien zur Verfügung gestellt werden (dort urteilte das Gericht gegen den Patentschutz und damit zu Ungunsten von Novartis). Mit diesem Arzneimittel ist ohne Zweifel ein therapeutischer Fortschritt verbunden, es ist hierzulande noch immer patentgeschützt und relativ teuer, die Ausgaben für dieses Mittel liegen in unserem Gesundheitssystem allein zu Lasten der GKV bei rund 240 Millionen Euro. Dieses eine Mittel nimmt damit bereits 42 % aller Zytostatika-Ausgaben ein, die im Arzneiverordnungs-Report 2012 dokumentiert sind (Schwabe & Paffrath, 2012, S. 687). Es ist daher aus Sicht von Ländern wie Indien mit einem finanziell schwachen Gesundheitssystem durchaus nachvollziehbar, wenn nach Wegen gesucht wird, den Patentschutz zu umgehen, der eigenen Gene-

rikaindustrie den „Nachbau“ von Glivec® zu ermöglichen und den Wirkstoff damit zu günstigeren Preisen anbieten zu können.

Der Patentschutz wirkt sich in vielen ärmeren Ländern z.T. desaströs auf die Versorgung von Patienten aus, vor allem Mittel zur Behandlung von HIV/AIDS oder Krebs sind von den Gesundheitssystemen nicht mehr finanzierbar. Die Parallelen zu Ländern mit finanziell besser ausgestatteten Gesundheitssystemen sind allerdings unübersehbar, wenn auch in den Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten weit weniger gravierend: Auch auf den Märkten industrialisierter Länder ist der Patentschutz von den Herstellern über lange Jahre missbraucht worden, um für „Me-too“-Produkte oder Scheininnovationen („ökonomische Innovationen“) hohe Preise zu verlangen. Der Patentschutz sicherte den Firmen das Privileg, die Herstellerabgabepreise unbeeinflusst von z.B. Krankenkassen als dem größten „Nachfrager“ festlegen zu können. Die GKV in Deutschland hat durch dieses Privileg ohne Zweifel über viele Jahre und Jahrzehnte unnötig viel Geld für Arzneimittel ohne Zusatznutzen für die Versicherten ausgeben müssen, die Belastung war also auch im deutschen Gesundheitssystem spürbar und beitragssatzrelevant. Es war daher auch für Deutschland überfällig, dass eine Kosten-Nutzen-Bewertung diesem Privileg ein Ende setzt. Nun gilt die immer wieder von der Pharmaindustrie vorgetragene Gleichung „Money for Value and Value für Money“: Der Nutzen des Arzneimittels muss auch seinen finanziellen Wert bestimmen.

Dringend erforderlich: Die Anwendung des AMNOG auf den Bestandsmarkt

Dieser hier vorgelegte Innovationsreport zeigt wie viele andere Publikationen (z.B. Glaeske, 2011), dass der noch patentgeschützte Bestandsmarkt erhebliche Einsparpotenziale bei den „Me-too“-Präparaten ohne erkennbaren Zusatznutzen verspricht. Die derzeitigen AMNOG-Entscheidungen betreffen den zukünftigen Markt, genau so wichtig wären aber Kosten-Nutzen-Bewertungen für die schon lange Zeit angebotenen Arzneimittel, die z.T. hohe Umsätze erzielen und damit erhebliche, aber teilweise vermeidbare Ausgabenbelastungen für die GKV verursachen (z.B. für Seroquel®, Lyrica®, Inegy® u.a., siehe Glaeske, 2011). Es ist daher dringend erforderlich, auch die gesetzlichen Vorgaben umzusetzen, nach denen sukzessive besonders verordnungs- und umsatzstarke Arzneimittel des Bestandsmarktes einer Kosten-Nutzen-Bewertung unterzogen werden.

Konsequenzen hätte dies vor allem für Arzneimittel, die schon seit Jahren ungerechtfertigt hohe Ausgaben für die GKV verursachen, bestätigt würden dagegen Arzneimittel mit einem nachweisbaren Zusatznutzen. Das Einsparpotenzial im Bestandsmarkt beträgt rund 3-4 Milliarden Euro pro Jahr, was rund 0,3 - 0,4 Beitragssatzpunkten entspricht (Glaeske, 2011).

AMNOG für Medizinprodukte: MPMNOG – Medizinproduktemarktneuordnungsgesetz

Noch mehr als in der Arzneimittelversorgung fehlt bei den Medizinprodukten eine Infrastruktur, die eine Bewertung des Nutzens von Produkten mit Schlussfolgerungen zur Angemessenheit von Preisen bzw. Preisrelationen ermöglicht. In den vergangenen Monaten und Jahren haben sich unerwünschte Ereignisse mit Medizinprodukten gehäuft (z.B. gesundheitsgefährdende Brustimplantate), die nicht nur erhebliche Belastungen für die Patienten, sondern auch hohe finanzielle Belastungen für die gesetzlichen Krankenkassen mit sich brachten (BfArM, 2012).

Es sollten Verfahren entsprechend dem AMNOG mit einer Frühbewertung und Preisverhandlungen eingeführt werden, was allerdings voraussetzt, dass die Basis der verfügbaren Evidenz durch entsprechende Studien verbessert wird. Studien zum Nutzen von Medizinprodukten inklusive der Hilfsmittel fehlen nahezu gänzlich, ebenso Leitlinien für die Diagnostik und die sachgerechte Verordnung. Das AMNOG könnte daher zum Vorläufer für Regelungen in unterschiedlichen Leistungsbereichen werden. Ziel muss es sein, Kosten-Nutzen-Bewertungen als Basis für Allokationsentscheidungen im Bereich der GKV einzusetzen, damit die Effizienz der Versorgung vor allem zugunsten der Versicherten verbessert werden kann. Die Gleichung: „Alles Neue ist auch besser!“ gilt schon lange nicht mehr.

Literaturverzeichnis

Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Rauschkolb C, Haeussler J (2010): Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig 30: 489-505.

AKdÄ (2013): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Rote-Hand-Brief zu Prolia® (Denosumab): Risiko atypischer Femurfrakturen. Herausgegeben am 20.02.2013.

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

AMGEN (2012): Rote-Hand-Brief Xgeva® Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zu Berichten über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die mit XGEVA® (Denosumab) behandelt wurden. Stand der Information: September 2012.

atd (2011): arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank: Bewertung von Imiglucerase.

Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group (2009): Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy 64(1): 158-65.

Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, Dowling MR, Fairhurst RA, Farr D, Fozard JR, Leighton-Davies JR, Lewis CA, McEvoy L, Turner RJ, Trifilieff A (2006): In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. J Pharmacol Exp Ther 317(2): 762-70.

Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N (2005): Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 353(23): 2450-61.

BfArM (2012): Silikongel-gefüllte Brustimplantate der Hersteller Poly Implant Prothese (PIP) und Rofil Medical Nederland B.V. http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/riskinfo/empfehlungen/PIP/pip-node.html (letzter Zugriff: 16.04.2012).

Bork K, Maurer M, Bas M, Hartmann T, Biedermann T, Kreuz W, Aygören-Pürsün E, Martines-Saguer I, Ott H, Wedi B (2012): Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. Allergo J 21(2): 109-118.

Brown JP Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG (2009): Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 24(1): 153-61.

Brune M,Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann WK, Hogge DE, Nilsson B, Or R, Romero AI, Rowe JM, Simonsson B, Spearing R, Stadtmauer EA, Szer J, Wallhult E, Hellstrand K (2006): Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with Histamin dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: resultsof a randomized phase 3 trial. Blood 108(1): 88-96.

Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M (2009): Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 373(9664): 641-8.

Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M (2010). Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study.Expert Opin Pharmacother 11(11): 1787-804.

Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, M2-124 and M2-125 study groups (2009): Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 374(9691): 685-94.

Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L (2008): A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 358(22): 2344-54.

Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, MangalB, Beatch G; AVRO Investigators (2011): A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardio 57(3): 313-21.

Chapple ChR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E (2012): Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Urologia (5): 38-42, 44-45

Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB (2011): Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 377(9763): 393-402.

Citrome L (2011): Role of sublingual asenapine in treatment of schizophrenia. Neuropsychiatric Disease and Treatment 7: 325-33.

Coiffier B, Lepretre S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, Wooldridge J, Kloczko J, Holowiecki J, Hellmann A, Walewski J, Flensburg M, Petersen J, Robak T (2008): Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. Blood 111(3): 1094-100.

Conde J, Costabel JP,Caro M,Ferro A,Lambardi F,Corrales Barboza A,Cobo AL,Trivi M (2013): Flecainide vs.Vernakalantfor conversion of recent-onset atrial fibrillation. Int J Cardiol pii: S0167-5273(13) 00402-6

Corifollitropin alfa Ensure Study Group (2010): Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. Reprod Biomed Online. 21(1): 66-76.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, DelmasP,Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, FREEDOM Trial (2009): Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 361(8): 756-65.

Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC, ENGAGE Investigators (2009): A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod 24(12): 3063-72.

DGK & ESC (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herzkreislaufforschung e.V. und European Society of Cardiology) (2010): ESC Pocket Guidelines – Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern. Stand: September 2010.

Dobrev D, Nattel S (2010): New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. Lancet 375(9721): 1212-23.

Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B; INHANCE Study Investigators (2010): Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol vs. tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 182(2): 155-62.

EMA (2010a): European Medicines Agency – Onbrez Breezhaler : EPAR - Product Information - Annex 1, http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf. Letzter Zugriff 01.04.2013.

EMA (2010b): European Medicines Agency – Urorec : European Public Assessment Report (EPAR) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001092/WC500074180.pdf Stand 22.02.2010. Letztes Update 21.01.2013. Letzter Zugriff 01.04.2013.

EMA (2012): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimit tels Vpriv® 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001249/WC500096382.pdf. Stand der Information: 04.06.2012. Letzter Zugriff. 01.04.2013.

Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups (2009): Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 374(9691): 695-703.

Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT (2009): Advances in recombinant DNA technology: corifollitropinalfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity andreduced injection frequency. Human Reproduction Update 15(3): 309–321.

FDA (2010): Prolia®: Label and Approval History: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory.06. Januar 2010 (Letzter Zugriff am 28.01.2013).

Ferner RE, Hughes DA (2010): The problem of orphan drugs. BMJ 341: c6456.

Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB (2013): Cardiovascular thromboembolic events associated with febuxostat: Investigation of cases from the FDA adverse event reporting system database. Semin Arthritis Rheum 2013 Jan 24. doi:pii: S0049-0172(12)00268-5. 10.1016/j.semarthrit.2012.11.002. [Epub ahead of print].

Garjon FJ, Azparren A, Vergara I, Azaola B, Loayssa JR (2012): Adoption of new drugs by physicians: a survival analysis. BMC Health Serv Res 12: 56.

Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egeberts ACG (2008): Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the Eurpean Union. JAMA, 300 (16): 1887-1896.

Glaeske G (2011): Die Entwicklung der Arzneimittelausgaben im deutschen Gesundheitssystem. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD(Hrsg.): Interessenkonflikte in der Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer. S. 139 – 158.

GPOH (2010): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie „Osteosarkome“. Stand der Information: Dezember 2010.

GSK (2012): GlaxoSmithKline: Head-to-head study of GSK`s Votrient® (pazopanib) vs sunitinib in advanced renal cell carcinoma meets primary endpoint; findings presented at ESMO 2012 Congress. http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2012/2012-pressrelease-1230351.htm. Letzter Zugriff: 26.03.2013.

Gupta S (2012): Side-effects of roflumilast. Lancet 379 (9817): 710-1.

IMS Health (2010): IMS Launch Excellence Study. London: IMS Health. http://www.imshealth.com/launchexcellence. Letzter Zugriff: 08.04.2013.

ISDB (2001): ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/ISDB/ISDB.pdf. Letzter Zugriff: 01.04.2013.

Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG (2010): Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J BoneMiner Res 25(1): 72-81.

Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH (2012): Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. Kardiologe 6: 12-27.

Kowey PR,Dorian P, MitchellLB, PrattCM, RoyD, SchwartzPJ, SadowskiJ, SobczykD, Bochenek A, Toft E (2009): Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2(6): 652-9.

KVNO (2011): Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Verordnungsfähigkeit von Resolor®. http://www.kvno.de/60neues/2011/11_03_me-too/index.html. Letzter Zugriff 28.03.2013.

Mason A (2008): New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing. J Clin Pharm Ther 33 (1): 1-10.

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ, AMG 162 Bone Loss Study Group (2006): Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. N Engl J Med 354(8): 821-831.

McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA (1989): 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med 321: 1567-71.

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J (2009a): A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states; Bipolar Disord Nov 11(7): 673-86.

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J (2009b): Asenapine vs. olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bipolar Disord 11(8): 815-26. Epub 2009 Oct 14.

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J (2010a): Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Disord 122(1-2): 27-38. Epub 2010 Jan 22.

McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J (2010b): Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study; J Affect Disord 126(3): 358-65.

Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM (2012): Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. Schmerz 26(1): 16-26.

Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ml, Conrad E, Ferguson W, Gebhardt M, Goorin AM, Harris MB, Healey J, Huvos A, Link M, Montebello J, Nadel H, Nieder M, Sato J, Siegal G, Weiner M, Wells R, Wold L, Womer R, Grier H (2005): Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyltripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. JClinOncol 23(9): 2004-11.

Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ml, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group (2008): Osteosarcoma: the addition of muramyltripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. JClinOncol 26(4): 633-8.

Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki M, Woodson G,Levine AB,Constantine G,Delmas PD (2008): Effects of Bazedoxifene on BMD and Bone Turnover in Postmenopausal Women: 2-Yr Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Study. J Bone Miner Res 23: 525-535.

Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD (2011): Safety and Efficacy of Dronedarone in the Treatment of Atrial Fibrillation/Flutter. Clinical Medicine Insights: Cardiology 5 103-119.

Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB (2009). 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. Muscle Nerve 40 (5): 795-800.

Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V (2009): Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. Curr Med Res Opin 25(11): 2755-64.

Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Retyk E, Drenning DH; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators (2010): Usefulness ofvernakalanthydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 106(9): 1277-83.

Romero AI, Thore´n FB, Aurelius J, Askarieh G, Brune M, Hellstrand K (2009): Post-consolidation Immunotherapy with Histamine Dihydrochloride and Interleukin-2 in AML. Scandinavian Journal of Immunology 70: 194-205.

Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ (2008): Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 117(12): 1518-25.

Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meyer O, Bailey CK, Arning M, Brainsky A; EXTEND Study Group (2013): Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood 121(3): 537-45.

Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ (2000): A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 8; 54(3): 603-7.

Sanofi-Aventis (2011): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von Multaq® (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden. Stand: 21.01.2011.

Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R; Bilastine Study Group (2012): Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr Med Res Opin 28(1): 121-30.

Schmitt J, Lewalter T, PittrowD, Duray G, Goette A, Brachmann J, Hohnloser SH (2010): Klinisches Profil des neuen Antiarrhythmikums Dronedaron. Dtsch med Wochenschr 135: S38-S42.

Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N (2008): Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 59(11): 1540-8.

Schwabe U, Paffrath D (2011): Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Schwabe U, Paffrath D (2012): Arzneiverordnungs-Report 2012.Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ,Constantine GD, Chines AA (2008): Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial. J Bone Miner Res 23: 1923-1934.

Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjærg CS, Felsenberg D,Mairon N, Constantine GD, Adachi JD; Bazedoxifene Study Group (2012). Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. Osteoporos Int 23(1): 351-63.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE (2010): Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 28(6): 1061-8.

TK (2012): Geschäftsbericht 2011 der Techniker Krankenkasse. http://www.tk.de/tk/broschueren-und-mehr/die-tk/geschaeftsbericht/49468. Letzter Zugriff: 20.04.2013.

vfa (2012): vfa-Positionspapier "Forschungs- und Biotech-Standort Deutschland". Stand: 7/2012. http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-forschungs-und-biotech-standort-deutschland.html. Letzter Zugriff: 20.04.2012.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M (2009): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 361(11): 1045-57.

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, Robak T, Furman RR, Hillmen P, Trneny M, Dyer MJ, Padmanabhan S, Piotrowska M, Kozak T, Chan G, Davis R, Losic N, Wilms J, Russell CA, Osterborg A; Hx-CD20-406 Study Investigators (2010). Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 28(10): 1749-55. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 28(22): 3670.

Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, Titulaer MJ, Tjaden UR, den Hartigh J, van Gerven JM (2009): Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Clin Pharmacol Ther 86(1): 44-8.

Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M, Luo T, Liu L, Chen S, Li Q (2013): Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 35(2): 180-9.

Yiallouros M, Tallen G, Brelack S, Carrle D (2009): Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkom (Kurzinformation). Zuletzt bearbeitet am 05. Juli 2012. http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/osteosarkom/pohpatinfoosteosarkomkurz20101215/index_ger.html. Letzter Zugriff: 02.02.2013

Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; Bilastine International Working Group (2010): Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy 65(4): 516-28.

Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE (2010): Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 126(4): 821-827.

Anhang: Nutzenbewertungs-News zu neuen Arzneimitteln

Die Techniker Krankenkasse (TK) engagiert sich seit Jahren für eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung der Versicherten und unterstützt Ärztinnen und Ärzte bei einer effizienten Verordnungspraxis. Abonnenten des TK-Arzneimittelreports (TK-AMR) bekommen u.a. eine Übersicht über die eigenen Verschreibungen und erhalten Zusammenstellungen von neuesten Arzneimittelinformationen aus der pharmaunabhängigen Fachpresse. Seit Ende 2011 bekommen die TK-AMR-Abonennten zusätzlich auch Informationen zu den aktuellen Beschlüssen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel (Abbildung 7) (Nutzenbewertungs-News). Diese auf einer DIN-A4-Seite zusammengefassten Informationen werden von Autorinnen und Autoren dieses Reports, Wissenschaftlern der Universität Bremen, verfasst.

Bislang wurden zu 16 neuen Wirkstoffen entsprechende Zusammenfassungen erstellt und versendet, jeweils in einer Fassung für die Ärztinnen und Ärzte und für deren Patientinnen und Patienten. Bei den bis dato thematisierten Wirkstoffen handelte es sich um Ticagrelor (Brilique®), Boceprevir (Victrelis®), Pirfenidon (Esbriet®), Fingolimod (Gilenya®), Telaprevir (Incivo®), Abirateronacetat (Zytiga®), Cabazitaxel (Jevtana®), Eribulin (Halaven®), Apixaban (Eliquis®), Rilpivirin (Edurant®), Ipilimumab (Yervoy®), Vemurafenib (Zelboraf®), Pasireotid (Signifor®), Ivacaftor (Kalydeco®), Linagliptin (Trajenta®) und Aclidiniumbromid (Eklira® Genuair®) (in zeitlicher Reihenfolge), also alles Arzneimittel, die frühestens seit 2011 auf dem Markt sind. Im Innovationsreport 2013 wurde Ticagrelor bereits besprochen, die weiteren neuen Arzneimittel werden Gegenstand der Versorgungsanalysen und Bewertungen zukünftiger Innovationsreporte sein.

VERMISCHTES

Service für Ärzte zur frühen Nutzenbewertung

Freitag, 16. Dezember 2011

Hamburg – Die Techniker Krankenkasse (TK) bietet Ärzten einen neuen Service zur frühen Nutzenbewertung. Mediziner, die den TK-Arzneimittelreport (AMR) abonniert haben, erhalten nun zusätzlich auch Informationen zu den aktuellen Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

aerzteblatt.de

- **Erste frühe Nutzenbewertung:** Ticagrelor bietet Vorteile
- **Erste Zusatznutzenbewertung** nach AMNOG abgeschlossen

„Wir möchten mit diesem neuen Service die Umsetzung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes und die Einführung innovativer Therapien unterstützen", erklärt Tim Steimle, Arzneimittelexperte bei der TK. Die erste Zusammenfassung betrifft den G-BA-Beschluss zum Medikament Brilique mit dem Wirkstoff Ticagrelor, der zur Behandlung bestimmter Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt wird. „Wissenschaftlern aus dem Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen haben die Zusammenfassung verfasst", so Steimle.

Sie beinhaltet die wichtigsten und für den Praxisalltag relevanten Ergebnisse. Neben den Arztinformationen hat das Bremer Institut auch eine laienverständliche Darstellung, die die Ärzte bei Bedarf ihren Patienten zur Verfügung stellen können, erstellt. Interessierte Mediziner können den AMR per E-Mail unter arzneimittelreport@tk.de anfordern.

© hil/aerzteblatt.de

Abbildung 7: Service für Ärzte zur frühen Nutzenbewertung (Meldung auf www.aerzteblatt.de vom 16.12.2011)

Auf den folgenden Seiten sind alle bislang erstellten Nutzenbewertungs-News angehängt. Hinweis: Die folgenden Zusammenstellungen geben den Stand der Erkenntnisse zum Zeitpunkt der jeweiligen Veröffentlichung (zeitnah nach Beschlussveröffentlichung durch den G-BA) wieder.

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Brilique®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Brilique® (Wirkstoff: Ticagrelor) - gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) - ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, und zwar bei
- instabiler Angina pectoris (IA) oder
- Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder
- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), sowohl

bei nur medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) oder aortokoronarer Bypass-Operation (CABG).

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung (nach § 35a des 5. Sozialgesetzbuches) unterziehen müssen. Auf Basis der Be-wertung durch das IQWiG* und des am 15.12.2011 veröffentlichten Beschlusses[1] vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Ticagrelor wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit dem Hersteller AstraZeneca die Preisverhandlungen führen. Der Erstattungsbetrag wird in Abhängigkeit vom (Zusatz-)Nutzen für die Patientinnen und Patienten festgelegt.

Das IQWiG stufte den Zusatznutzen von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel (jeweils in Kombination mit ASS) auf Basis von Vergleichsstudien[2,3] bei Patientinnen und Patienten mit IA oder NSTEMI insgesamt als beträchtlich** ein. Bei Ticagrelor war die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität geringer. Auch Myokardinfarkte traten seltener auf. Schwere Blutungen waren nicht häufiger als unter Clopidogrel. Nachteilig waren bei Ticagrelor häufige Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie Atemnot (Dyspnoe) (bei rund 14% der Patienten). Für die weiteren Indikationsgebiete stellte der G-BA keinen Zusatznutzen für Ticagrelor gegenüber der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.***
Die Jahrestherapiekosten von Ticagrelor+ASS liegen bei 1.092 €. Im Vergleich dazu kosten Prasugrel+ASS 942 € (bei STEMI und PCI), Clopidogrel+ASS 139 € (bei IA/NSTEMI) bzw. 25 € (bei STEMI) und ASS-Monotherapie 11 € (bei STEMI und CABG).[1]

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
**) Um das Ausmaß der Zusatznutzens festzustellen, hat der Gesetzgeber drei Stufen vorgegeben: "gering", "beträchtlich" und "erheblich".
***) Ausnahme: Der G-BA sieht Anhaltspunkte für einen allerdings nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei STEMI-Patienten mit PCI, die über 75 Jahre alt sind und nicht für Prasugrel+ASS in Frage kommen, oder die einen Hirninfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hatten.

Literatur:
1. G-BA (2011): http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1418/ (abgerufen am 15.12.2011).
2. Wallentin L et al. (2009). N Engl J Med; 361(11):1045-57.
3. Wiviott SD et al. (2006). Am Heart J;152(4):627-35.

Fazit für die Praxis

Das IQWiG kam für Ticagrelor + ASS zu folgender Bewertung:
- bei Patienten mit **IA** oder **NSTEMI**: **beträchtlicher Zusatznutzen** gegenüber Clopidogrel + ASS belegt (geringere Mortalität, weniger Myokardinfarkte),
- bei Patienten mit **STEMI** incl. medikamentöser Behandlung: **kein Zusatznutzen** gegenüber Clopidogrel + ASS belegt (aussagekräftige Daten fehlen),
- bei Patienten mit **STEMI und PCI**: **kein Zusatznutzen** gegenüber Prasugrel + ASS belegt***,
- bei Patienten mit **STEMI und CABG**: **kein Zusatznutzen** gegenüber ASS-Monotherapie belegt (aussagekräftige Daten fehlen).

Bei einem nachgewiesenen Zusatznutzen wird der GKV-Spitzenverband nach dem Beschluss innerhalb von 6 Monaten einen Erstattungsbetrag mit dem Hersteller aushandeln, der höher liegen darf als bei der Vergleichstherapie.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Brilique®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der seit Januar 2011 neu eingeführte Gerinnungshemmer Brilique® (Wirkstoff: Ticagrelor) wird zusammen mit ASS (Acetylsalicylsäure) eingesetzt, um bei Patientinnen und Patienten mit einem sogenannten akuten Koronarsyndrom-weiteren Erkrankungen des Herzens und der Gefäße vorzubeugen. Beim akuten Koronarsyndrom verursachen Blutgerinnsel Verstopfungen in den Herzkranzgefäßen, was zu starken, vorübergehenden Brustschmerzen (instabile Angina pectoris) oder im schlimmsten Fall auch zu Herzinfarkten führen kann. Über Messungen der Herzstromkurve (Elektrokardiogramm, kurz: EKG) kann Ihr/e Arzt/Ärztin ermitteln, wie stark das Herz beeinträchtigt wird. Bei einem schweren Herzinfarkt ist ein bestimmter Teil der Herzstromkurve, die sogenannte ST-Strecke, häufig typisch verändert (ST-Hebung).

Der Gesetzgeber sieht vor, dass bei allen seit 2011 neu zugelassenen Arzneimitteln, wie auch bei Brilique®, zeitnah der Nutzen bewertet wird. Ziel solcher Bewertungen ist es, Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen entsprechend der Kosten einer schon vorhandenen bewährtenTherapie zu vergüten und bei einem Zusatznutzen einen höheren Erstattungspreis zu ermöglichen. Am 15.12.2011 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss und der Patientenvertretung ein einvernehmlich gefasster Beschluss zum Nutzen von Brilique® veröffentlicht.

Das mit der Bewertung beauftragte IQWiG* stellte auf Basis der vorliegenden Studiendaten für den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit akuten Herzbeschwerden (Koronarsyndrom) ohne typische EKG-Veränderungen einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Bei anderen Anwendungsgebieten war dies nicht der Fall. Es profitieren also Personen, die entweder von einer instabilen Angina pectoris oder einem leichten Herzinfarkt betroffen sind. Todesfälle und Infarkte werden im Vergleich zum Medikament Clopidogrel stärker verhindert. Allerdings kann es unter der Anwendung häufig zu Atemnot kommen (in der Regel jedoch nicht schwerwiegend).

Weitere Informationen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den dafür eingesetzten Arzneimitteln finden Sie z. B. unter:
http://www.gesundheitsinformation.de/herz-und-kreislauf

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Welche Patienten profitieren vom Medikament Brilique®?
Es profitieren Patienten mit akuten Herzbeschwerden ohne typische EKG-Veränderungen. Bei denen konnte Brilique® Herzinfarkte und auch Todesfälle besser verhindern als andere Medikamente.

Und was ist, wenn der Patient nun typische EKG-Veränderungen hat?
Für Patienten mit einem Herzinfarkt und typischen EKG-Veränderungen liegen nur wenige Daten vor. Hier gibt es keine aussagekräftigen Belege, dass Brilique® Vorteile gegenüber anderen Gerinnungshemmern hat.

Was passiert als nächstes?
Bei einem nachgewiesenen Zusatznutzen wird der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit dem Hersteller innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss einen Erstattungsbetrag aushandeln. Haben Patienten einen Mehrwert, darf der Preis des Arzneimittels nach den gesetzlichen Regelungen höher ausfallen als beim Vergleichsmedikament, sonst jedoch nicht.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Victrelis®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Victrelis® (Wirkstoff: Boceprevir) ist ein Proteasehemmer, zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1) in Kombination mit PegInterferon alfa (Handelsnamen: Pegasys®, PegIntron®) und Ribavirin (Handelsnamen: Copegus®, Rebetol®) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

Wie alle neu zugelassenen Arzneimittel musste sich auch Boceprevir einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen, durchgeführt durch das IQWiG*. Auf Basis des am 01.03.2012 veröffentlichten Beschlusses** vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Nutzen von Boceprevir wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit dem Hersteller MSD die Preisverhandlungen führen. Der Erstattungsbetrag wird in Abhängigkeit vom Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten festgelegt.

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

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

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
**) http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir.pdf (abgerufen am 04.03.2012)

Fazit für die Praxis

Das IQWiG kam für Boceprevir (+PegInterferfon alfa+Ribavirin) zu folgender Bewertung (Vergleich mit der Standardtherapie PegInterferfon alfa+Ribavirin):

- bei **Patienten ohne Leberzirrhose (mit Vorbehandlung)**: **Hinweise auf (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen** (virologisches Ansprechen besser),
- bei **Patienten ohne Leberzirrhose (ohne Vorbehandlung)**: **Hinweise auf (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen** (virologisches Ansprechen besser),
- bei **Patienten mit Leberzirrhose**: **kein Zusatznutzen** belegt,
- bei **Patienten mit Nullresponse**: **kein Zusatznutzen** belegt.

Der G-BA wich von der IQWiG-Bewertung ab und ordnete die letzten beiden Subgruppen unter die ersten beiden ein. Damit änderte sich für die übrigbleibenden ersten beiden Gruppen jedoch nichts an der Einstufung des Zusatznutzens. Der GKV-Spitzenverband wird nach dem Beschluss innerhalb von 6 Monaten einen Erstattungsbetrag mit dem Hersteller aushandeln.

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Victrelis®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das seit Mitte 2011 zugelassene Arzneimittel Victrelis® (Wirkstoff: Boceprevir) wird zusammen mit der bisherigen Standardtherapie, bestehend aus den Wirkstoffen PegInterferon alfa und Ribavirin, zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion eingesetzt. Unter Hepatitis versteht man ganz allgemein eine „Leberentzündung“, die im Falle der Hepatitis C durch einen Hepatitis-C-Virus verursacht wird.

Ohne den Einsatz von Arzneimitteln kann der Körper dieses Virus oft nicht besiegen, und aus einer akuten wird eine chronische Infektion. Von einer chronischen Hepatitis C spricht man dann, wenn noch sechs Monate nach der Infektion das Virus nachweisbar ist. Dies ist bei drei von vier Betroffenen der Fall. Durch die Medikamente sollen die Virusvermehrung und letztlich mögliche Folgekomplikationen wie Leberkrebs verhindert werden.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass bei allen seit 2011 neu zugelassenen Arzneimitteln, wie auch bei Victrelis®, zeitnah der Nutzen bewertet wird. Ziel solcher Bewertungen ist es, Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen entsprechend der Kosten einer schon vorhandenen bewährten Therapie zu vergüten, bei einem Zusatznutzen wird aber ein höherer Erstattungspreis ermöglicht. Am 01.03.2012 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss, in dem auch die Patienten vertreten sind, ein einvernehmlich gefasster Beschluss zum Nutzen von Victrelis® veröffentlicht.

Das mit der Bewertung beauftragte IQWiG* fand für bestimmte Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C und zwar bei denen ohne Leberzirrhose**, Hinweise auf einen Zusatznutzen von Victrelis®. Hierbei war es egal, ob bisher keine Vorbehandlung stattgefunden hat oder ob bereits eine Standardbehandlung ohne Erfolg (Rückfall oder kein ausreichendes Ansprechen) durchgeführt worden ist. Bei zuvor unbehandelten Personen kam es durch den Zusatz von Victrelis häufiger zur Nebenwirkung Blutarmut (Anämie) als bei der Standardbehandlung alleine. Diese Nebenwirkungen waren allerdings nur selten schwerwiegend.

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
**) Endstadium chronischer Lebererkrankungen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Welche Patienten profitieren vom Medikament Victrelis®?
Zumindest ein Teil der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion könnte vom Medikament profitieren.

Warum legen Sie sich nicht fest und sagen stattdessen „könnte profitieren“?
Anhand der Daten ist unklar, bei wie vielen Personen Boceprevir tatsächlich Folgekomplikationen wie Leberkrebs verhindert. Es zeigte sich jedoch, dass durch Zugabe von Victrelis® nach einem halben Jahr mehr Hepatitis-C-Infizierte virenfrei waren als bei der Standardbehandlung ohne Gabe von Victrelis®.

Was passiert als nächstes?
Bei einem nachgewiesenen Zusatznutzen wird der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit dem Hersteller innerhalb von 6 Monaten nach dem Beschluss einen Erstattungsbetrag aushandeln. Haben Patienten von der Therapie einen Mehrwert, darf der Preis des Arzneimittels nach den gesetzlichen Regelungen höher ausfallen als beim Vergleichsmedikament, sonst jedoch nicht.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Esbriet®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Esbriet® (Wirkstoff: Pirfenidon) ist das erste und bislang einzige Medikament, dass zur Behandlung von Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) zugelassen wurde. Die IPF zählt mit einer Prävalenz von 20 pro 100.000 bei Männern und 13 pro 100.000 bei Frauen zu den seltenen Leiden („orphan diseases“).[1] Dabei ist sie noch die häufigste der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, die eine schlechte Prognose aufweist (medianes Überleben 2-4 Jahre nach Diagnose).[2] Die Therapie mit Esbriet® sollte von einem/einer Facharzt/-ärztin mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF eingeleitet und überwacht werden.

Für Arzneistoffe gegen seltene Krankheiten (sog. „orphan drugs“), zu denen auch Pirfenidon zählt, gilt der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sie keiner frühen Nutzenbewertung nach § 35a des 5. Sozialgesetzbuches unterzogen werden, um das Ausmaß des Zusatznutzens festzustellen.**

Das IQWiG* stufte den Nutzen auf Basis von zwei Studien ein, in denen die Kontrollgruppe mit Pirfenidon in Kombination mit "best supportive care" (BSC) (=palliative Maßnahmen) behandelt wurde, während die Vergleichsgruppe nur "best supportive care" erhielt. Keine Belege für einen Zusatznutzen wurden für die Studienendpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität, (Dyspnoe und Sauerstoffversorgung) gefunden. Hinweise für einen geringen Zusatznutzen zeigten sich hingegen für das post hoc definierte Kriterium „Belastbarkeit der Patientinnen und Patienten“, untersucht über eine 6-Minuten-Gehstrecke: Hier war der Anteil der Erkrankten, bei denen sich im Studienverlauf die zurückgelegte Gehstrecke um mehr als 50 Meter verkürzte, unter der Therapie mit Pirfenidon signifikant geringer als bei der "best supportive care"-Vergleichsgruppe.Gleichzeitig wurden Belege für häufigere, zum Teil starke unerwünschte Wirkungen gefunden (siehe "Fazit für die Praxis").

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) wertete das Ausmaß des Zusatznutzens mit „nicht quantifizierbar“, da das IQWiG keine ausreichenden Belege für die Verbesserung patientenrelevanter Studienendpunkte fand.[3] Die Bewertung wird die Basis für kommende Preisverhandlungen darstellen. Für das erste Behandlungsjahr sind derzeit Jahrestherapiekosten in Höhe von 38.473,82 Euro zu erwarten.

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
**) Zukünftig sollen allerdings nur noch “orphan drugs” ab einem Umsatz von 50 Mio. Euro bewertet werden.

Literatur:
1. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2032&lng=DE
2. Kim DS et al. (2006). Proc Am Thorac Soc;3(4):285-92
3. G-BA (2012): http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1456/ (abgerufen am 15.03.2012).

Fazit für die Praxis

Das IQWiG kam für Pirfenidon + BSC im Vergleich zu BSC alleine zu folgender Bewertung:

- In Bezug auf die **Belastbarkeit von Patientinnen und Patienten: Hinweise für einen geringen Zusatznutzen**.
- In Bezug auf **negative Wirkungen: Geringes Ausmaß in zwei Punkten** (mehr Studienabbrüche und unerwünschte Wirkungen im Magen-Darm-Trakt) und **beträchtliches Ausmaß in einem Punkt** (häufigere Hautschädigungen).
- Das IQWiG bewertet das Ausmaß des Nutzens unter Berücksichtigung aller positiven und negativen Effekte mit **(insgesamt) „kein Zusatznutzen belegt“**.

Der G-BA stufte in seinem Beschluss **das Ausmaß des Zusatznutzens** mit **„nicht quantifizierbar“** ein. Diese Bewertung wird bei zukünftigen Preisverhandlungen eine Rolle spielen.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Esbriet®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Esbriet® (Wirkstoff: Pirfenidon) ist ein Arzneimittel, das für die Behandlung der Lungenfibrose, genauer der „idiopathischen pulmonalen Fibrose“ (IPF), zugelassen ist. Bei dieser seltenen Lungenerkrankung kommt es infolge einer dauerhaften Entzündung des Lungengewebes zu „Vernarbungen“ (Fibrosen) in den Lungen. Hierbei gehen die für den Austausch der Atemgase wichtigen Lungenbläschen (Alveolen) verloren. Der Wirkstoff Pirfenidon kann die Entzündung im Lungengewebe zurückdrängen und so möglicherweise helfen, ein Fortschreiten der Erkrankung zumindest zu verlangsamen.

Bei der IPF handelt es sich um eine sehr selten auftretende Erkrankung. Für Medikamente zur Behandlung dieser seltenen Erkrankungen, sogenannte "Orphan Drugs", gibt es besondere arzneimittelrechtliche Regelungen. So gilt der Zusatznutzen zu bisherigen Therapien bereits mit der Arzneimittelzulassung als belegt, da es häufig noch keine medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Dennoch ist auch für solche Medikamente seit 2011 eine Nutzenbewertung durch den G-BA vorgesehen, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen.

Das vom G-BA mit der Bewertung beauftragte IQWiG* verglich Pirfenidon mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Beschwerden und Erhöhung der Lebensqualität, der sogenannten „best supportive care“ (BSC). Eine Patientengruppe erhielt Pirfenidon+BSC, die Vergleichsgruppe nur BSC. Auf Basis der vorliegenden Studiendaten fand das Institut für den Einsatz des Medikaments Hinweise auf Vorteile (beim Punkt körperliche Belastbarkeit), aber auch Belege für Nachteile (mehr Nebenwirkungen). In der Gesamtbetrachtung der Vor- und Nachteile fand das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Da der medizinische Zusatznutzen bei Medikamenten zur Behandlung seltener Leiden jedoch durch die Zulassung rechtlich als belegt gilt, lautete das Fazit im entsprechenden Beschluss des G-BA: **„Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar“**. Der Zusatznutzen lässt sich demnach nicht beziffern.

Weitere Information finden Sie z.B. im Internet unter http://www.gesundheitsinformation.de/index.800.de.html (letzter Seitenaufruf am 30.01.2012)
*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Was ist positiv am Medikament Esbriet®?
Bei einer Lungenfibrose verschlechtert sich unter anderem die körperliche Belastbarkeit. Es gibt Hinweise, dass der Rückgang der Belastbarkeit durch das Medikament verlangsamt wird.

Was ist negativ am Medikament Esbriet®?
Das Medikament führt nach den Studienergebnissen im Vergleich zum Scheinmedikament (Placebo) häufiger zu Hautausschlägen, Magen-Darm-Beschwerden sowie Behandlungsabbrüchen aufgrund der Nebenwirkungen.

Wieso lautet die Bewertung „kein Zusatznutzen belegt“ (IQWiG) bzw. „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ (G-BA), obwohl sich auch Vorteile zeigten?
Dieses Urteil ergibt sich aus der Gesamtschau der Vor- und Nachteile. Würde das Medikament die Sterblichkeit reduzieren oder die Lebensqualität nachweislich erhöhen, wäre die Bewertung sicherlich positiver ausgefallen. Zu beiden Punkten mangelt es jedoch an Daten.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Gilenya®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das in Kapselform verfügbare Arzneimittel Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) ist zugelassen für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS*),

- deren Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon hoch ist. Hierbei kann es sich auch um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen oder unvollständigen** Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben, oder
- die einen rasch fortschreitenden schweren schubförmig-remittierenden Krankheitsverlauf aufweisen.

Der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Fingolimod kann die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduzieren, wo diese an der Entzündung und Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären.

Wie alle neu zugelassenen Arzneimittel muss sich auch Fingolimod einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen, durchgeführt durch das IQWiG*** im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Die Bewertung eines neuen Arzneimittels erfolgt im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wird. Auf Basis des am 29.03.2012 veröffentlichten Beschlusses[1] vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Nutzen wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit dem Hersteller des Arzneimittels, Novartis, die Preisverhandlungen führen. Der Erstattungsbetrag wird in Abhängigkeit vom Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten festgelegt.

Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem und schwerem Krankheitsverlauf leiden bei Einnahme von Fingolimod weniger unter grippeähnlichen Symptomen als bei Beta-Interferonen. In der Gesamtschau dieses Vorteils einerseits und der unsicheren Datenlage andererseits sah das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod. Für die beiden weiteren Patientengruppen, Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine vollständige Vorbehandlung mit (IFN-β 1a) erhalten hatten, sowie RRMS-Patienten ohne eine vollständige Interferon-Vorbehandlung, fand das Institut keine verwertbaren Daten. Der G-BA übernahm die Bewertungen des IQWiG. Die in einer Zulassungsstudie[2] nachgewiesene Schubratenreduktion von 52% in der gesamten Studienpopulation wurde u. a. nicht berücksichtigt, da sich G-BA und IQWiG am Zulassungsstatus gemäß Fachinformation orientieren. Die dort aufgeführten Einschlusskriterien waren nicht deckungsgleich mit denen der Zulassungsstudien. Der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung gilt für drei Jahre.****

Die Jahrestherapiekosten betragen bei Gilenya® 26.432,71 €, die der Vergleichstherapien (Glatiramer bzw. IFN-β 1a) liegen bei 16.800-18.400 €.[1]

*) Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, **) Näheres: siehe Fachinformation des Herstellers, ***) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, ****) Die Befristung erfolgte aufgrund der kleinen Patientenanzahl in der Gruppe mit rasch fortschreitender RRMS und des erhöhten Risikoprofils für Patienten mit kardialen Risiken (siehe Rote-Hand-Brief vom 27.01.12).

Literatur:
1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/ (abgerufen am 30.03.2012).
2) Cohen JA et al. N Engl J Med. 2010;362(5):402-15.

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Fingolimod zu folgender Bewertung:

- Bei MS-Erkrankten mit **hochaktiver RRMS mit vollständiger Interferon-Vorbehandlung: Kein Zusatznutzen belegt** gegenüber Glatiramer (Fehlen verwertbarer Daten).
- Bei MS-Erkrankten mit **hochaktiver RRMS mit nicht vollständiger Interferon-Vorbehandlung: Kein Zusatznutzen belegt** gegenüber Interferon-beta 1a (Fehlen verwertbarer Daten).
- Bei MS-Erkrankten mit **rasch fortschreitender schwerer RRMS: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen belegt** gegenüber Interferon-beta 1a (weniger grippeähnliche Symptome).

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Gilenya®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) kann dann zum Einsatz kommen, wenn bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (MS) trotz bisheriger Behandlung mit sogenannten Beta-Interferonen eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt. Zum Anderen ist der Einsatz bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schubförmig-remittierenden MS möglich, unabhängig von der Vorbehandlung. Gilenya® muss nicht wie die häufig eingesetzten Interferone gespritzt werden. Der Wirkstoff Fingolimod wirkt dadurch, dass er eine wichtige Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die Lymphozyten, daran hindert, in das Zentralnervensystem einzuwandern. Dort könnten diese Lymphozyten Nervenbahnen von MS-Erkrankten ansonsten weiter schädigen.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass bei allen seit 2011 neu zugelassenen Arzneimitteln, wie auch bei Gilenya®, zeitnah der Nutzen bewertet wird. Ziel solcher Bewertungen ist es, Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen entsprechend der Kosten einer schon vorhandenen bewährten Therapie zu vergüten, bei einem Zusatznutzen jedoch einen höheren Erstattungspreis zu ermöglichen. Am 29.03.2012 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in dem auch Patienten vertreten sind, ein einvernehmlich gefasster Beschluss zum Nutzen von Gilenya® veröffentlicht.

Das mit der Bewertung beauftragte IQWiG* konnte für zwei von drei definierten Patientengruppen keinen Nutzen feststellen, da nach IQWiG-Meinung keine geeigneten Daten zur Bewertung vorlagen. Dies war der Fall bei Patienten, bei denen die Erkrankung trotz einer ausreichend dosierten mindestens einjährigen Behandlung mit Beta-Interferon aktiv geblieben ist oder bei denen Beta-Interferon nicht lange genug eingesetzt oder zu niedrig dosiert worden war und keine ausreichende Wirkung hatte. Für die Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender MS fand das bewertende Institut hingegen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Beta-Interferonen, genauer Interferon beta-1a. Grippeähnliche Symptome traten bei Gilenya® seltener auf als bei der Vergleichstherapie (4% der Behandelten, Vergleichstherapie: 30% der Behandelten).

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Vier Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für welche Patienten kommt das Medikament in Frage?

Es ist eine Therapieoption für Patienten mit hochaktiver, schubförmig–remittierender MS, die von sog. Beta-Interferonen nicht ausreichend profitieren oder die einen rasch fortschreitenden, schweren Verlauf zeigen.

Was ist beim Behandlungsbeginn mit dem Medikament Gilenya® zu beachten?

Bei Patientinnen und Patienten sollten innerhalb von 6(-12) Stunden nach Behandlungsbeginn die Herz-Kreislauffunktionen besonders intensiv ärztlich überwacht wird, da es gerade zu Beginn zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz kommen kann.

Warum lagen dem IQWiG für zwei von drei Patientengruppen keine verwertbaren Daten vor?

In den vorgelegten Studien wurden nicht exakt die Patienten und Vergleichstherapien untersucht, wie sie sich aus der Zulassung ergeben würden. Der Zulassungsstatus ist für das IQWiG bzw. den G-BA bei der Bewertung maßgeblich.

Hat es sich auf die Nutzenbewertung ausgewirkt, dass Gilenya® nicht mehr wie andere neuere MS-Basismedikamente gespritzt werden muss?

Nein. Dieser Punkt wäre eventuell noch in geeigneten Studien zu überprüfen.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Incivo®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Incivo® (Wirkstoff: Telaprevir) ist ein Proteasehemmer, zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C Infektion (Genotyp 1) in Kombination mit PegInterferon alfa (Handelsnamen: Pegasys®, PegIntron®) und Ribavirin (Handelsnamen: Copegus®, Rebetol®) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kompensierter Lebererkrankung einschließlich Zirrhose,

- die nicht vorbehandelt sind, oder
- die entweder mit Interferon alfa allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich derjenigen, die einen Rückfall erlitten haben oder auf die Therapie lediglich partiell oder gar nicht angesprochen haben (Null-Responder).

Wie alle neu zugelassenen Arzneimittel musste sich auch Telaprevir einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen, durchgeführt durch das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragte IQWiG*. Auf Basis des am 29.03.2012 veröffentlichten Beschlusses[1] vom G-BA zum Nutzen von Telaprevir wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit dem Hersteller Janssen Cilag in die Preisverhandlungen gehen.

Das IQWiG bewertete den Nutzen auf der Grundlage von Vergleichsstudien, in denen der Telaprevir-Zusatz zur Standardtherapie (PegInterferon alfa, Ribavirin) mit der alleinigen Standardtherapie verglichen wurde. Durch den Zusatz verbesserte sich insbesondere bei therapienaiven** Patientinnen und Patienten mit hoher Viruslast das „dauerhafte virologische Ansprechen“ (SVR, sustained virological response). Dieses wird als ausreichend valider Surrogatmarker für einen nicht erhobenen patientenrelevanten Endpunkt (Auftreten von Leberkrebs als Folgekomplikation) eingeschätzt. Allerdings stellte das IQWiG auch einen Beleg für bzw. Hinweis auf einen größeren Schaden fest, und zwar in Bezug auf die unerwünschten Wirkungen Anämie und Hautausschläge mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Der G-BA kommt in der Gesamtschau der Vor- und Nachteile zur Bewertung, dass sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen Hepatitis-C-Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir vorliegt, dessen Ausmaß aufgrund der Datengrundlage nicht quantifizierbar ist. Bemerkenswert ist, dass der G-BA dem IQWiG hinsichtlich der beschriebenen Patientengruppen*** nicht folgte, und verschiedene Gruppen unter die übrigbleibenden (therapienaiv, therapieerfahren) subsumierte.

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
**) therapienaiv = es erfolgte keine medikamentöse Vorbehandlung,
***) Patientengruppen nach der IQWiG-Bewertung: therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapienaive und therapieerfahrene Patienten, die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind

1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/21/ (letzter Zugriff am 02.04.2012)

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Telaprevir+PegInterferfon alfa+Ribavirin im Vergleich mit PegInterferfon alfa+Ribavirin zu folgender Bewertung:

- Bei **therapienaiven Hepatitis-C-Patienten:**
  Hinweis auf einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen.
- Bei **therapieerfahrenen Hepatitis-C-Patienten:**
  Hinweis auf einen (nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen.

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Incivo®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Incivo® (Wirkstoff: Telaprevir) wird zusammen mit der bisherigen Standardtherapie, bestehend aus den Wirkstoffen PegInterferon alfa und Ribavirin, zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine „Leberentzündung“, die durch einen Hepatitis-C-Virus verursacht wird. Ohne den Einsatz von Arzneimitteln kann der Körper dieses Virus oft nicht besiegen, und aus einer akuten wird eine chronische Infektion. Von einer chronischen Hepatitis C spricht man dann, wenn noch sechs Monate nach der Infektion das Virus nachweisbar ist. Dies ist bei etwa drei von vier Betroffenen der Fall. Durch die Medikamente sollen die Virusvermehrung und letztlich mögliche Folgekomplikationen wie Leberkrebs verhindert werden.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass bei allen seit 2011 neu zugelassenen Arzneimitteln, wie auch bei Incivo®, zeitnah der Nutzen bewertet wird. Ziel solcher Bewertungen ist es, Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen entsprechend der Kosten einer schon vorhandenen und bewährten Therapie zu vergüten, bei einem Zusatznutzen jedoch einen höheren Erstattungspreis zu ermöglichen. Am 29.03.2012 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss, in dem auch Patienten vertreten sind, ein einvernehmlich gefasster Beschluss zum Nutzen von Incivo® veröffentlicht.

Die Studiendaten zeigten, dass durch die Ergänzung der Standardtherapie mit Incivo® nach einem gewissen Zeitraum bestimmte Patientengruppen häufiger virenfrei waren (Vergleich mit der Standardtherapie PegInterferon alfa und Ribavirin). Allerdings wurden auch mehr Nebenwirkungen beobachtet (Hautauschläge, Blutarmut). Der G-BA stellte für das Arzneimittel Incivo® in der Gesamtschau der Vor- und Nachteile einen Hinweis auf einen Zusatznutzen fest, sowohl bei unbehandelten Hepatitis-C-Patienten als auch bei Patienten, die bereits mit Standardmedikamenten vorbehandelt wurden. Das Ausmaß ließ sich aufgrund der Datenlage nicht beziffern.

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
**) Endstadium chronischer Lebererkrankungen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Welche Patienteninnen und Patienten profitieren vom Medikament Incivo®?
Ein Teil der Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, insbesondere Unbehandelte mit einer hohen Ausgangsviruslast. Hier war der Anteil virenfreier Personen etwa ein halbes Jahr nach Ende der Behandlung besonders hoch.

Welche Nebenwirkungen sind relevant?
Die Behandlung mit Incivo® kann sehr häufig Blutarmut (Anämie) oder Hautausschläge verursachen, meistens nicht schwerwiegend. Dennoch: Sollten letztere erstmalig auftreten oder sich verschlechtern, ist es empfehlenswert, dass der/die Patient/in Kontakt mit der/dem behandelnden Ärztin/Arzt aufnimmt.

Was passiert als nächstes?
Der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird mit dem Hersteller innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss einen Erstattungsbetrag aushandeln.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Zytiga®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der in oraler Darreichungsform verfügbare Androgen-Biosynthese-Hemmer Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) ist angezeigt zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Er wird angewendet zusammen mit Prednison oder Prednisolon sowie „best supportive care“ (BSC)*.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass sich alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a des 5. Sozialgesetzbuches unterziehen müssen. Auf Basis des am 29.03.2012 veröffentlichten Beschlusses[1] vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Abirateronacetat wird der GKV-Spitzenverband als nächstes in die Preisverhandlungen mit dem Hersteller Janssen Cilag gehen. Der Erstattungsbetrag wird in Abhängigkeit vom Zusatznutzen festgelegt.

Der G-BA sah für die Nutzenbewertung zwei Patientengruppen vor: Eine Gruppe, die für eine erneute Docetaxel-Therapie noch infrage kommt („Docetaxel-Retherapie”-Population), sowie eine Gruppe, bei der dies nicht mehr der Fall ist („best supportive care“-Population). Für letztere stellte das mit der Bewertung beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Basis der vorliegenden Studiendaten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Die Vergleichstherapie bestand in der palliativen Behandlung mit einem Glucocorticoid und BSC. Sowohl das Gesamtüberleben als auch die Zeit bis zum Eintreten skelettaler Ereignisse und die Zeit bis zur Schmerzprogression waren in der Abirateronacetat-Gruppe verlängert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe auf. Für die Bewertung der Docetaxel-Retherapie-Population mangelte es dem IQWiG hingegen an geeigneten Daten, ein Zusatznutzen gilt dementsprechend als nicht belegt. Der G-BA übernahm in seinem Beschluss die Bewertungen des IQWiG.[1]

Die Jahrestherapiekosten von Zytiga® wurden im Beschluss mit 57.806,24 € je Patient angegeben, die Docetaxel-Therapie kostet im Jahr 25.254,55 €, BSC allein 44,64 €.[1]

*) Unter „best supportive care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/ (abgerufen am 02.04.2012)

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Abirateronacetat + Prednison + „best supportive care“ (BSC) zu folgender Bewertung:

- In Bezug auf die **„best supportive care”-Gruppe: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** (u.a. verlängertes Gesamtüberleben um 3,9 Monate im Vergleich zu Prednison + BSC allein).
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** waren in der Abirateronacetat-Gruppe **nicht häufiger** als in der Vergleichsgruppe.
- In Bezug auf die **„Docetaxel-Retherapie“-Gruppe: Kein Zusatznutzen belegt** (es fehlen geeignete Daten zum Vergleich mit Docetaxel).

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Zytiga®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Zytiga® (Wirkstoff: Abirateron) ist für Männer mit metastasiertem Prostatakrebs zugelassen, bei denen eine übliche Hormonblockade nicht mehr wirksam ist und der Krebs sich trotz Chemotherapie-Behandlung mit dem Wirkstoff Docetaxel weiter ausbreitet. Der Einsatz erfolgt zusammen mit den entzündungshemmenden Arzneistoffen Prednison oder Prednisolon. Kommt eine herkömmliche Blockade der Testosteronproduktion in den Hoden nicht mehr in Frage und zeigt die Chemotherapie nicht mehr den gewünschten Erfolg, so wird mit dem Wirkstoff Abirateron eine Blockade der Testosteronproduktion im ganzen Körper angestrebt.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass bei allen seit 2011 neu zugelassenen Arzneimitteln, wie auch bei Zytiga®, zeitnah der Nutzen bewertet wird. Ziel solcher Bewertungen ist es, Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen entsprechend der Kosten einer schon vorhandenen bewährten Therapie zu vergüten und bei einem Zusatznutzen einen höheren Erstattungspreis zu ermöglichen. Zur Nutzenbewertung veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss am 29.03.2012 einen Beschluss. Das mit der Bewertung beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellte auf Basis der vorliegenden Studiendaten für Patienten, die für eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der unterstützenden Therapie mit Prednison allein fest. Das Arzneimittel punktete sowohl bei der Lebenserwartung als auch bei den Krankheitsfolgen (Knochenbrüche oder Operationen, die durch Metastasen bedingt sind). Desweiteren konnte unter Zytiga® auch ein Hinauszögern von Krankheitsfolgen wie Knochenbrüche oder Schmerzen im Zusammenhang mit der Erkrankung festgestellt werden. Für Patienten, bei denen eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel in Frage kommt, konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden, da dem bewertenden Institut hier keine ausreichenden Daten vorlagen.

Weitere Informationen z. B. im Internet unter http://www.gesundheitsinformation.de/prostatakrebs-welche-vor-oder-nachteile-hat-abirateron.804.de.html (letzter Zugriff: 14.03.2012)

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

1. Profitieren auch Patienten von dieser Behandlung, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommen würde?

Dem IQWiG wurden hierzu keine entsprechenden Daten vorgelegt. Damit gilt ein Zusatznutzen formal als nicht belegt.

2. Wie wird Zytiga® angewendet?

Die Anwendung erfolgt in Form von Tabletten zusammen mit den entzündungshemmenden Mitteln Prednison oder Prednisolon. Zytiga® ist mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme einzunehmen und nach der Einnahme sollte mindestens eine Stunde nichts gegessen werden.

3. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nebenwirkungen, die am häufigsten beobachtet wurden, waren Einlagerungen von Flüssigkeit in Gewebe (sog. Ödeme), Bluthochdruck und Infektionen der Harnwege sowie Kaliummangel. Positiv: Hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen wurden keine Unterschiede zwischen Zytiga® und einem Scheinmedikament festgestellt.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Jevtana®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Zytostatikum Jevtana® (Wirkstoff: Cabazitaxel) ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zugelassen zur Behandlung von Männern mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom. Voraussetzung ist eine Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema. Die Anwendung sollte gemäß Fachinformation durch eine/n im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrene/n Arzt/Ärztin erfolgen. Unter anderem wird empfohlen, mindestens 30 Minuten vor jeder Cabazitaxel-Anwendung bestimmte Arzneimittel (H1- und H2-Antihistaminika, Corticosteroide) einzusetzen, um das Risiko für schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermindern.*

Wie alle neu zugelassenen Arzneimittel musste sich auch Jevtana® einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen, durchgeführt durch das IQWiG**. Auf Basis des am 29.03.2012 veröffentlichten Beschlusses[1] vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zusatznutzen von Cabazitaxel wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit dem Hersteller Sanofi Aventis die Preisverhandlungen führen.

Das IQWiG** bewertete den Nutzen auf Basis von Vergleichsstudien und getrennt für zwei Patientengruppen, zum einen für die „best supportive care"-Population, die für eine erneute Docetaxel-basierte Chemotherapie nicht mehr in Betracht kommt, und zum anderen für die „Docetaxel-Retherapie"-Population, die für eine erneute Behandlung mit Docetaxel noch in Frage kommt. Für letztere lagen dem Institut keine Daten vor, weshalb die Bewertung „kein Zusatznutzen belegt" lautete. Für die „best supportive care"-Population wurden Hinweise dafür gefunden, dass Cabazitaxel das Leben verlängern kann, speziell bei den Erkrankten im Alter von mindestens 65 Jahren (Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 12,1 auf 15 Monate). Der G-BA unterteilte in seinem Beschluss nicht nach Altersgruppen und wertete vor dem Hintergrund eines ausgeprägten Schadenspotenzials (Anämie, Durchfall, Neutropenie) mit „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen".

Die Jahrestherapiekosten wurden mit über 80.000 € pro Patient angegeben, bei der Docetaxel-Vergleichstherapie sind es 25.254,55 €, bei der BSC allein 44,64 €.[1]

*) Für nähere Informationen wird auf die Fachinformation zu Jevtana® verwiesen, **) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/ (abgerufen am 02.04.2012).

Fazit für die Praxis

Das IQWiG kam für Cabazitaxel (+Prednison+„best supportive care") zu folgender Bewertung:

- Bei **Patienten im Alter von mind. 65 Jahren**, die für eine erneute Docetaxel-Chemotherapie nicht mehr in Betracht kommen („best supportive care"-Patienten): **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich mit Mitoxantron+Prednison+„best supportive care"
- Bei **„best supportive care"-Patienten unter 65 Jahren: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, höchstens beträchtlichen Zusatznutzen.**
- Bei **Patienten, die für eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht kommen: Zusatznutzen ist nicht belegt** (geeignete Daten zu einem Vergleich mit Docetaxel fehlen).

Der G-BA unterteilte in seinem Beschluss bei den **„best supportive care"-Patienten** nicht nach Altersgruppen und bewertete mit **„Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen"**. Der G-BA berücksichtigt in dieser Gesamtbewertung auch das hohe Schadenspotenzial, das dem beträchtlichen Zusatznutzen gegenübersteht.

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Jevtana®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Jevtana® (Wirkstoff: Cabazitaxel) ist ein Medikament, dass zur Behandlung von Männern mit metastasiertem Prostatakrebs zugelassen ist, bei denen eine sogenannte Hormonblockade nicht ausreichend wirksam war und die bereits eine Chemotherapie-Behandlung mit dem Wirkstoff Docetaxel hinter sich haben.
Prostatakrebs geht vom Drüsengewebe der Prostata (Vorsteherdrüse) aus. Wenn der Tumor streut, bilden sich Metastasen (Absiedelungen) in Lymphknoten, Knochen oder anderen Organen. Ist dies der Fall, kann der/die Arzt/Ärztin mit Hormon- oder Chemotherapien versuchen, eine weitere Ausbreitung zu verhindern.

Die seit Januar 2011 neu zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen, so auch im Falle von Jevtana®. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Zu diesem Zweck legen die Hersteller ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen zu den Arzneimitteln vor. Der G-BA kann mit der Nutzenbewertung das IQWiG* oder Dritte beauftragen. Auf Basis der Ergebnisse finden im Anschluss Verhandlungen über die Preise des Arzneimittels statt.

Das mit der Bewertung beauftragte IQWiG* verglich den Wirkstoff Cabazitaxel mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der vorgelegten Studienergebnisse, einmal bei Patienten, die für eine erneute Docetaxel-Chemotherapie in Frage kommen, und einmal bei Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist. Während für die erstgenannte Gruppe keine ausreichenden Daten vorlagen (Bewertung: Kein Zusatznutzen belegt), wurden für die zweite Gruppe Hinweise auf einen lebensverlängernden Effekt durch Cabazitaxel gefunden, insbesondere bei den Erkrankten im Alter von mindestens 65 Jahren. Im G-BA-Beschluss lautete die Bewertung vor dem Hintergrund schwerer Nebenwirkungen: **„Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen".**

Weitere Informationen zum Prostatakrebs finden Sie z.B. in der Patientenleitlinie "Prostatakrebs 2 – lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom" (http://www.krebsgesellschaft.de/download/patientenleitlinie_pca2_100818.pdf) (letzter Zugriff am 21.03.2012)

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament gedacht?
Für Männer mit metastasiertem Prostatakrebs, bei denen auch die übliche Hormontherapie nicht angeschlagen hat. Weitere Voraussetzung: Auch eine erste Chemotherapie mit der Substanz Docetaxel war nicht ausreichend erfolgreich.

Was ist positiv am Medikament Jevtana®?
Mit dem Medikament verlängerte sich bei den Erkrankten im Alter von mindestens 65 Jahren die mittlere Überlebenszeit von etwa 12 auf 15 Monate. Bei den Jüngeren waren die Ergebnisse nicht so deutlich.

Was ist negativ am Medikament Jevtana®?
Unter dem Medikament kam es häufiger zu schwereren unerwünschten Wirkungen wie Durchfällen und Blutarmut als bei der Vergleichstherapie (57 von 100 im Vergleich zu 39 von 100 Behandelten). Aufgrund der Nebenwirkungen wurde die Behandlung auch vermehrt abgebrochen (18 von 100 im Vergleich zu 8 von 100 Behandelten).

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Halaven®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Zytostatikum Halaven® (Wirkstoff: Eribulin) ist zugelassen für die Monotherapie von Patientinnen* mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin (z. B. Epirubicin) und ein Taxan (z. B. Paclitaxel) enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für die Patientinnen. Der Wirkstoff Eribulin verhindert die Replikation von Tumorzellen durch Hemmung der Mikrotubuli-Wachstumsphase. Die chemische Struktur ist von einem Naturstoff aus einem pazifischen Meeresschwamm abgeleitet.

Wie alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel musste sich auch Halaven® einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen, durchgeführt durch das IQWiG.** Auf Basis des am 19.04.2012 veröffentlichten Beschlusses[1] vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zusatznutzen von Eribulin wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit dem Hersteller Eisai die Preisverhandlungen führen.

Der G-BA wählte als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin und falls für die Patientinnen geeignet, eine erneute Anthrazyklin/Taxan-haltige Therapie. Der Nutzen wurde anhand einer Zulassungsstudie (EMBRACE)[2] und separat für zwei Patientengruppen bewertet, a) einmal für diejenigen, die nicht mehr mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt werden können, und b) einmal für diejenigen, bei denen eine erneute Anthrazyklin/Taxan-haltige Therapie noch möglich ist. Für die erste Patientengruppe zeigte sich, dass Eribulin im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,5 Monate (im Median) führte. Der G-BA stufte dies als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ein. In der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (z. B. Neutropenien, Neuropathien, Alopezie) schnitt Eribulin schlechter ab als die Vergleichstherapie. Unter Berücksichtigung der negativen Punkte (höheres Schadenspotenzial, Fehlen valider Daten zur Lebensqualität, Unsicherheiten bei den Ergebnissen) lautete das Gesamturteil: „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen." Bei Patientinnen, die noch mit Anthrazyklinen/Taxanen behandelt werden können, wurden keine positiven Effekte gefunden. Hier gibt es einen Anhaltspunkt für einen, im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringeren Nutzen.

Die Jahrestherapiekosten von Halaven® betragen 44.411,82 €, die von Xeloda® (Capecitabin) z. B. 7.438,08 €.[1]

*) gilt auch für männliche Patienten, **) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/ (letzter Zugriff: 19.04.2012)
2) Cortes J et al. (2011). Lancet; 377(9769):914-23

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Eribulin zu folgender Bewertung:

- Bei **Patientinnen, die nicht mehr mit Anthrazyklinen/Taxanen behandelt werden können: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** (beträchtlicher Zusatznutzen beim Outcome „Gesamtüberleben", erhöhtes Schadenspotenzial, fehlende Daten zum Outcome „Lebensqualität").

- Bei **Patientinnen, die noch für eine Therapie mit Anthrazyklinen/Taxanen in Frage kommen: Anhaltspunkt für einen, im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringeren Nutzen** (bei dieser Teilpopulation kein Überlebensvorteil, erhöhtes Schadenspotenzial).

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Halaven®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Halaven® mit dem Wirkstoff Eribulin ist für die Behandlung von Patientinnen (und Patienten) mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen, bei denen vorangegangene Chemotherapien nicht erfolgreich waren. Brustkrebs kann nach einer Ersterkrankung in verschiedenen Formen erneut auftreten. Bei manchen Patientinnen bildet sich der Tumor wieder in einer bereits operierten Brust, bei anderen haben sich Tumorzellen vom Krebsherd abgelöst und an anderen Stellen des Körpers Tumorabsiedelungen (Metastasen) gebildet. Dann gilt es in erster Linie, das Leben zu verlängern und die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten.

Die seit Januar 2011 neu zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen, so auch im Falle von Halaven®. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Zu diesem Zweck legen die Hersteller ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen vor. Der G-BA beauftragt in der Regel das IQWiG* mit der Nutzenbewertung. Auf Basis des Beschlusses zum Nutzen finden im Anschluss Verhandlungen über die Preise des Arzneimittels statt.

Im Beschluss zum Zusatznutzen von Halaven® wurden zwei Patientengruppen separat betrachtet: a) Erkrankte, die nicht mehr mit bestimmten Chemotherapie-Medikamenten (sog. Taxane und Anthrazykline) behandelt werden können, sowie b) Erkrankte, bei denen eine solche Behandlung noch möglich ist. Für die letztgenannte Gruppe wurden keine positiven Effekte gefunden (Nutzen geringer als bei der Vergleichstherapie). Bei Patientinnen, die dagegen nicht erneut mit Taxanen und Anthrazyklinen behandelt werden können, wurde ein Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens festgestellt: Die Patientinnen in der untersuchten Eribulin-Gruppe lebten im Mittel 2,5 Monate länger als in der Vergleichsgruppe, bei denen der Arzt die Therapie frei wählen konnte. Die Lebensqualität wurde in der für die Bewertung herangezogenen Studie nicht untersucht. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die unerwünschten gegenüber den erwünschten Wirkungen überwiegen. Das Medikament kann zum Beispiel Blutbildstörungen oder Nervenschmerzen verursachen. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile lautete das Urteil: **„Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen."**

Weitere Informationen zum fortgeschrittenen Brustkrebs finden Sie z. B. in der Patientenleitlinie „ Brustkrebs II - Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung" (http://www.krebsgesellschaft.de/download/186_LL_Brustkrebs_II.pdf) (letzter Zugriff am 05.04.2012)

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Halaven® gedacht?
Für Brustkrebs-Patientinnen mit sog. lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien der Tumor weiter fortschreitet. Hierbei sollte bereits eine Chemotherapie-Vorbehandlung mit anderen Medikamenten stattgefunden haben.

Was ist positiv am Medikament Halaven®?
Mit dem Medikament verlängerte sich bei den Erkrankten die mittlere Überlebenszeit im Mittel um 2,5 Monate im Vergleich zur Kontrolltherapie. Es mangelt allerdings an geeigneten Daten zur Lebensqualität.

Was ist negativ am Medikament Halaven®?
Es könnte sein, dass das Medikament häufiger als bisherige Standardmedikamente schwere unerwünschte Wirkungen wie Blutbildstörungen, Nervenschmerzen oder Haarausfall auslöst.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Eliquis®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Der oral anwendbare Blutgerinnungshemmer Eliquis® (Wirkstoff: Apixaban) ist zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen. Die erste Dosis ist 12 bis 24 Stunden nach der Operation anzuwenden. Bei Hüftgelenksersatz beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 32-38 Tage, bei Kniegelenksersatz sind es 10-14 Tage. Der Wirkstoff Apixaban ist ein reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor von Faktor Xa.

Wie alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel musste sich auch Eliquis® einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen, durchgeführt durch das IQWiG*. Auf Basis des am 07.06.2012 veröffentlichten Beschlusses[1] vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zusatznutzen wird der GKV-Spitzenverband als nächstes mit den Hersteller Bristol-Myers Squibb und Pfizer die Preisverhandlungen führen.

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie niedermolekulare Heparine (z. B. Enoxaparin) fest und bewertete den Nutzen anhand der im Herstellerdossier genannten Studiendaten. In den beiden zulassungsrelevanten doppelblinden randomisierten Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 (insgesamt 8.464 Patienten) wurden 2,5 mg Apixaban oral 2x täglich mit 40 mg Enoxaparin subkutan 1x täglich verglichen. Hiernach ergab sich für Patientinnen und Patienten mit Hüftgelenksersatz ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen:** Symptomatische Thrombosen in den tiefen Beinvenen traten unter Apixaban seltener auf als unter Enoxaparin (Absolute Risikoreduktion = 0,26 %). Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Blutungen) waren die Ergebnisse für den Hüftgelenksersatz insgesamt zu widersprüchlich, um einen größeren oder geringeren Schaden abzuleiten. Bei Patientinnen und Patienten mit Kniegelenksersatz schützt Apixaban ähnlich gut vor tiefen Beinvenenthrombosen (nach ADVANCE-2 kein signifikanter Vorteil gegenüber Enoxaparin), jedoch kam es hier häufiger zu Lungenembolien als bei der Vergleichstherapie (Absolute Risikoreduktion = -0,39 %). Blutungen traten hier nicht signifikant häufiger auf. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile wurde Apixaban bei Kniegelenksersatz mit **„kein Beleg für einen Zusatznutzen“** bewertet.

Beim Hüftgelenksersatz betragen die Therapiekosten je Patient und Operation mit Eliquis® 216,27€-245,02€ (Enoxaparin: 100,57€-201,14€ je nach Packungsgrößenkombination), beim Kniegelenksersatz sind es bei Eliquis® 65,97€-103,19€ (Enoxaparin: 100,57 €)[1].

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/ (letzter Zugriff: 07.06.2012)

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Apixaban zu folgender Bewertung:

- Bei **Patientinnen und Patienten mit elektiver Hüftgelenksersatzoperation:**
  Hinweis auf einen Zusatznutzen (mit dem Ausmaß „gering“) (Symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen seltener als unter Enoxaparin, Ergebnisse zu Blutungen widersprüchlich).
- **Bei Patientinnen und Patienten mit elektiver Kniegelenksersatzoperation:**
  Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (je nach Art der Auswertung Beinvenenthrombosen seltener oder ähnlich selten wie unter Enoxaparin, Lungenembolien jedoch häufiger, Blutungen als schwere unerwünschte Wirkung nicht signifikant häufiger).

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Eliquis®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Eliquis® mit dem Wirkstoff Apixaban dient der Vorbeugung von Venenthrombosen im Zusammenhang mit Operationen, in denen künstliche Hüft- oder Kniegelenke eingesetzt werden. Bei solchen Operationen besteht normalerweise ein erhöhtes Risiko für die Verstopfung von Gefäßen durch Blutgerinnsel. Solche „Blutgefäßverstopfungen“ werden als Thrombosen bezeichnet. Apixaban verdünnt das Blut, indem es ein bestimmtes Enzym (Faktor Xa) hemmt, das bei der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielt.

Die seit Januar 2011 neu zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen, so auch im Falle von Eliquis®. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Zu diesem Zweck legen die Hersteller ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen vor. Der G-BA beauftragt in der Regel das IQWiG* mit der Nutzenbewertung. Auf Basis des Beschlusses zum Nutzen finden im Anschluss Verhandlungen über die Preise des Arzneimittels statt.

Nach den Studiendaten kommt es bei einer von 1.000 Personen trotz Behandlung mit Apixaban zu einer Beinvenenthrombose. Im Rahmen der bisher empfohlenen Vergleichstherapie, der Gabe von „Heparin-Spritzen“ (Enoxaparin), kam dieser Zwischenfall bei vier von 1.000 Personen vor. Demnach treten mit dem in Eliquis® enthaltenen Wirkstoff Apixaban seltener Thrombosen auf. Der G-BA wertete für das Anwendungsgebiet **„Thrombosevorbeugung nach Hüftgelenksoperationen“** deshalb mit **„Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“.** Zwar schützt Apixaban auch nach Kniegelenksoperationen ähnlich wirksam vor Thrombosen, hier traten jedoch häufiger Lungenembolien (Gefäßverstopfungen in der Lunge) auf. Während es unter Heparinen bei etwa einer von 1.000 Personen zu einem solchen Ereignis kam, waren unter Apixaban etwa fünf von 1.000 betroffen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der Gesamtschau der Vor- und Nachteile beim Anwendungsgebiet **„Thrombosevorbeugung nach Kniegelenksoperationen“** keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Eliquis® (Apixaban) im Vergleich zur Heparin-Behandlung.

Weitere Informationen finden Sie zum Beispiel unter: http://www.gesundheitsinformation.de/index.911.de.html (letzter Zugriff am 08.06.2012)

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Eliquis® gedacht?
Für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer Operation ein künstliches Hüft- oder Kniegelenk erhalten. Hier dient das Medikament der Vorbeugung von Venenthrombosen.

Was ist positiv am Medikament Eliquis®?
Das Arzneimittel schützt etwas besser vor Thrombosen als typischerweise eingesetzte Heparin-Spritzen. Darüber hinaus wird Eliquis® auch nicht gespritzt, sondern in Form von Tabletten eingenommen.

Was ist negativ am Medikament Eliquis®?
Bei Kniegelenksoperationen kommt es im Vergleich zu Heparin-Spritzen häufiger zur Lungenembolie. Bei Hüftgelenksoperationen wurde dies nicht beobachtet, weshalb hier letztlich ein (geringer) Zusatznutzen festgestellt wurde.

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Edurant®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Edurant® (Wirkstoff: Rilpivirin) ist zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Der zu den nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) zählende Wirkstoff Rilpivirin wirkt dadurch, dass er das katalytisch aktive Zentrum des viralen Enzyms Reverse Transkriptase in Nähe der Substratbindungsstelle für Nukleoside blockiert.

Wie alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen musste sich auch Edurant® einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen. Mit der Beurteilung der Studiendaten wurde zunächst das IQWiG* beauftragt. Die endgültige Bewertung des Zusatznutzens wurde mit dem Beschluss[1] des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 05.07.2012 veröffentlicht. Dieser Beschluss stellt die Basis für spätere Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Hersteller Janssen-Cilag dar.

Bewertet wurde Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Das virologische Ansprechen wurde als ausreichend valider Surrogatmarker für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ eingeschätzt und für die Bewertung herangezogen. Insgesamt konnte die Viruslast signifikant stärker reduziert werden als mit Efavirenz. Daten aus der Meta-Analyse dreier Studien ergaben, dass 89,3% virologisch auf die Therapie ansprachen (Vergleichstherapie: 83,4%; absolute Differenz: 5,9%). Hinsichtlich des Patientenanteils mit (schweren) unerwünschten Ereignissen zeigten sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede, allerdings gab es weniger Patienten mit Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz) (32,6% vs. 47,4%, absolute Differenz: 14,8%). Der G-BA sah für erwachsene Patienten mit einer Viruslast von höchstens 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Die Jahrestherapiekosten pro Patient betragen bei der Behandlung mit Edurant® 4.913,87 €, bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind es 4.474,41 €.[1]

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28/ (letzter Zugriff: 06.07.2012)

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für die antiretrovirale Therapie mit Rilpivirin zu folgender Bewertung:

- Bei **nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion: Beleg für einen geringen Zusatznutzen** (besseres virologisches Ansprechen; weniger neurologische Nebenwirkungen im Vergleich zur antiretroviralen Therapie mit Efavirenz).

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Edurant®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Edurant® mit dem Wirkstoff Rilpivirin ist zugelassen zur Behandlung von Personen, die das menschliche Immunschwäche-Virus HIV Typ 1 („human immunodeficiency virus“) in sich tragen. Es ist für die Therapie von bislang nicht vorbehandelten HIV-Patienten mit höchstens 100.000 Virenbestandteilen pro Milliliter Blut (Viruslast) vorgesehen. Das Präparat wird kombiniert mit anderen HIV-Medikamenten eingesetzt, um vorzubeugen, dass der Erreger unempfindlich gegenüber der Arzneitherapie wird.

Ohne eine medikamentöse Behandlung kann das Immunsystem bei Infizierten so stark durch die Viren geschwächt werden, dass es zum sog. „erworbenen Immundefektsyndrom“ AIDS kommt. Auch wenn eine HIV-Infektion nicht heilbar ist, lässt sich durch Arzneimittel zumindest über einen längeren Zeitraum die Zahl der Viren gering halten. Der Wirkstoff Rilpivirin wirkt dadurch, dass er das Virus-Enzym Reverse Transkriptase blockiert, welches bei der Virusvermehrung eine wichtige Rolle spielt.

Arzneimittel, die mit neuen Wirkstoffen zugelassen werden, müssen sich seit 2011 einer frühen Nutzenbewertung unterziehen, was nun auch im Falle von Edurant® (Rilpivirin) passiert ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet unter Berücksichtigung der IQWiG*-Ergebnisse, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Efavirenz) gegeben ist. Auf Basis des Beschlusses zum Zusatznutzen finden im Anschluss Verhandlungen über die Preise des neuen Arzneimittels statt.

Anhand der Studiendaten zeigte sich, dass Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz die Anzahl der Virusbestandteile im Blut (=Viruslast) stärker verringert: HIV war nach 48 Wochen Behandlung bei etwa 89 von 100 Patientinnen und Patienten nicht mehr nachweisbar, bei der Efavirenz-Behandlung war dies lediglich bei 83 von 100 der Fall. Zwar ist nicht direkt geklärt, ob das neue Medikament nun stärker das Vollbild AIDS oder den Tod verhindert, durch die erzielte niedrige Viruslast gibt es dafür jedoch gute Chancen. Insgesamt gab es bei den Nebenwirkungen keine Unterschiede. Allerdings traten unter dem Medikament Edurant® seltener Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit) auf als bei der Vergleichstherapie. In der Gesamtschau von Vor- und Nachteilen fand der G-BA für Edurant® (Rilpivirin) einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Weitere Informationen finden Sie zum Beispiel unter: http://www.gesundheitsinformation.de/hiv.463.56.de.html (letzter Zugriff am 26.06.2012)
*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Edurant® gedacht?
Für Patientinnen und Patienten, die mit dem Immunschwäche-Virus HIV Typ 1 infiziert sind und bislang nicht entsprechend medikamentös vorbehandelt wurden.
Was ist positiv am Medikament Edurant®?
Positiv ist zum einen, dass etwas mehr HIV-Patienten hinsichtlich der Viruslast-Reduktion ansprechen als bei der Vergleichstherapie. Zum anderen treten auch seltener Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems auf.
Was ist negativ am Medikament Edurant®?
Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse gibt es hier nichts negativeres als bei vergleichbaren HIV-Medikamenten zu vermelden. In der Gesamtzahl der Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede.

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Yervoy ®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) ist zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben. Ipilimumab hebt die Blockade der Immunzellen auf und verstärkt die gegen die Krebszellen gerichtete T-Zell-vermittelte Immunantwort. Das empfohlene Induktionsregime liegt bei 3mg/kg, intravenös über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen mit insgesamt 4 Dosen.[1]

Wie alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen musste sich auch Yervoy® einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen. Mit der Beurteilung der Studiendaten wurde zunächst das IQWiG* beauftragt. Die endgültige Bewertung des Zusatznutzens wurde mit dem Beschluss[2] des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 02.08.2012 veröffentlicht. Dieser Beschluss stellt die Basis für spätere Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Hersteller Bristol-Myers Squibb dar.

Bewertet wurde Ipilimumab im Vergleich zu best supportive care** (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung wurde eine randomsierte kontrollierte Studie[3] herangezogen, die Ipilimumab+BSC mit BSC allein verglich.*** In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ipilimumab (9,95 Monate vs. 6,44 Monate), während bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Beleg für einen Zusatznutzen gefunden wurde. In der Ipilimumab-Gruppe kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger zu immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (z.T. schwere Hautausschläge, Pruritus) und Therapieabbrüchen aufgrund solcher Negativeffekte. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile konnte ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Ipilimumab (Yervoy®) betragen 91.022,76 Euro, zuzüglich der Kosten für notwendige Bestimmungen der Leber- und Schilddrüsenwerte.[2]

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
**) Unter „best supportive care" wird eine bestmögliche und auf patientenindividuelle Bedürfnisse ausgerichtete Begleittherapie verstanden, die eine Abschwächung von Symptomen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel hat.
***) Von den drei Studienarmen (1. Ipilimumab+gp100+BSC, 2. Ipilimumab+Placebo+BSC, 3. Placebo+gp100+BSC) wurden die Arme 1 und 2 als Ipilimumab+BSC-Intervention betrachtet, da das zusätzlich eingesetzte Tumorvakzin gp100 (keine Zulassung) die Grundaussage der Bewertung nach IQWiG-Meinung nicht beeinflusst.

1) Fachinformation Yervoy (letzter Zugriff: 24.07.2012)
2) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/ (letzter Zugriff: 02.08.2012)
3) Hodi et al. (2010) N Engl J Med;363(8):711-23

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Ipilimumab zu folgender Bewertung:

- Bei erwachsenen **Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (positiver Effekt auf das Gesamtüberleben, allerdings mehr immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen).

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Yervoy ®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Seit Juli 2011 ist das Arzneimittel Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) zugelassen für Patientinnen und Patienten, die an einem fortgeschrittenen schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und bereits eine Therapie erhalten haben. Voraussetzung ist, dass das Melanom nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist oder dass sich Absiedelungen, sogenannte Metastasen, gebildet haben. Das neue Medikament wirkt dadurch, dass es Teile des Immunsystems aktiviert und so die Zerstörung von Krebszellen in Gang bringt.

Der Gesetzgeber sieht eine zeitnahe Nutzenbewertung für alle seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel vor, so auch im Falle von Yervoy®. Ziel solcher Bewertungen ist es, Wirkstoffe ohne nachgewiesenen Zusatznutzen entsprechend der Kosten einer schon vorhandenen bewährten Therapie zu vergüten und bei einem Zusatznutzen einen höheren Preis zu ermöglichen.

Das IQWiG* hat im Auftrag des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) geprüft, ob die Therapie mit Yervoy® (Ipilimumab) bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem Zusatznutzen verbunden ist. Verglichen wurden Patientengruppen, die ausschließlich eine bestmögliche unterstützende Behandlung bekamen (diese wurde individuell erstellt und sollte eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Schmerzlinderung bewirken) mit Patientengruppen, die zusätzlich den Wirkstoff Ipilimumab erhielten. Die Auswertung der Studienergebnisse zeigte, dass Ipilimumab das Leben im Schnitt um 3,5 Monate verlängern kann. Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) konnte kein Beleg für einen Zusatznutzen festgestellt werden. Nachteilig sind Nebenwirkungen, bedingt durch die Aktivierung des Immunsystems (zum Teil schwere Hautausschläge, Juckreiz). Aufgrund solcher Nebenwirkungen kam es auch zu mehr Studienabbrüchen als bei der Vergleichstherapie. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile sah der G-BA in seinem Beschluss vom 2.8.2012 beim Medikament Yervoy® einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Weitere Informationen finden Sie zum Beispiel unter: http://www.gesundheitsinformation.de/schwarzer-hautkrebs-welche-vor-oder-nachteile-hat-ipilimumab-yervoy.925.de.html (letzter Zugriff am 26.07.2012)

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Yervoy® gedacht?
Es ist geeignet für Patientinnen und Patienten, die an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt sind, zuvor bereits eine Hautkrebsbehandlung erhielten und bei denen Metastasen vorliegen und/oder eine Operation nicht (mehr) möglich ist.

Was ist am Medikament Yervoy® positiv, was negativ?
Positiv ist , dass dieses Arzneimittel das Leben der Betroffenen verlängern kann. Negativ sind Nebenwirkungen im Bereich des Immunsystems, die in den Studien auch vermehrt zu Therapieabbrüchen führten.

Wie wird Yervoy® angewendet?
Yervoy® wird per Infusion (Dauer jeweils etwa 90 Minuten) verabreicht. Hierbei richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht. Die Behandlungsdauer beträgt insgesamt zwölf Wochen. In jeweils dreiwöchigen Abständen wird die Infusion insgesamt viermal gegeben.

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Zelboraf®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Zelboraf® (Wirkstoff: Vemurafenib) ist zugelassen zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen, die einen BRAF-V600-Mutation-positiven Tumorstatus aufweisen. Letzteres bedeutet, dass der Einsatz des Arzneimittels mit einem diagnostischen Marker verknüpft ist: Vor der Einnahme muss bei Patienten eine BRAF-V600 Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Bei dem Wirkstoff Vemurafenib handelt es sich um einen Proteinkinase-Inhibitor, der relevante Signalwege beim Tumorwachstum des malignen Melanoms beeinflusst. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 960 mg p.o., wobei die Dosen nicht in Zyklen, sondern kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht werden.[1]

Wie alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen musste sich auch Zelboraf® einer frühen Nutzenbewertung nach §35a des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V) unterziehen. Mit der Beurteilung der Studiendaten wurde zunächst das IQWiG* beauftragt. Die endgültige Bewertung des Zusatznutzens wurde mit dem Beschluss[2] des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 06.09.2012 veröffentlicht. Dieser Beschluss stellt die Basis für spätere Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und dem Hersteller Roche dar.

Vemurafenib wurde im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf Daten einer randomisierten kontrollierten Studie[3] bewertet. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Vemurafenib, das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich gegenüber Dacarbazin von 9,6 auf 13,2 Monate**. Für die Endpunkte „Morbidität“ und „Lebensqualität“ zeigten sich hingegen keine relevanten Vorteile. In der Vemurafenib-Gruppe kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger zu schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, so treten unter der Therapie bei etwa einem von fünf Patienten (im Normalfall gut behandelbare) kutane Plattenepithelkarzinome auf. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile konnte ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin festgestellt werden.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Vemurafenib 131.220,12 €, für Dacarbazin 4.180,30 €.[2]

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, **) Ergebnisse aus dem 3.Datenschnitt unter Zensierung von Cross-Over-Patienten

1) Fachinformation Zelboraf (letzter Zugriff: 03.09.2012)
2) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/30/ (letzter Zugriff: 10.09.2012)
3) Chapman et al. (2011). NEJM, 364(26):2507-16

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin zu folgender Bewertung:

- Bei **Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Melanomen**: **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** (positiver Effekt auf das Gesamtüberleben, allerdings mehr schwere Nebenwirkungen als bei der Vergleichstherapie).

Universität Bremen

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Zelboraf®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Im Februar 2012 wurde das Arzneimittel Zelboraf® (Wirkstoff: Vemurafenib) zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die an einem schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) erkrankt sind und deren Melanom Metastasen* gebildet hat oder nicht mehr durch eine Operation entfernbar ist. Vor dem Einsatz muss getestet werden, ob im Tumorgewebe eine bestimmte genetische Veränderung vorhanden ist, was bei etwa der Hälfte der in Frage kommenden Patientinnen und Patienten der Fall ist. Nur bei einem positiven Testergebnis kann von einer Wirkung ausgegangen werden. Der in den Tabletten enthaltene Wirkstoff Vemurafenib beeinflusst im Körper bestimmte Signalkaskaden und kann so das Tumorwachstum blockieren.

Die seit Januar 2011 neu zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen, so auch im Falle von Zelboraf®. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Zu diesem Zweck legen die Hersteller ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen vor. Der Beschluss zum Nutzen stellt die Basis für mögliche Verhandlungen über den Preis des Arzneimittels dar.

Das IQWiG** prüfte im Auftrag des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA), ob die Therapie mit Zelboraf® (Vemurafenib) bei in Frage kommenden Melanom-Patientinnen und Patienten mit einem Zusatznutzen verbunden ist. Verglichen wurde mit einer Patientengruppe, die den Wirkstoff Dacarbazin erhielt. Die Auswertung der Studiendaten zeigte, dass Vemurafenib das Leben der Betroffenen im Schnitt um mehr als 3 Monate verlängern kann. Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität konnte hingegen kein Vorteil belegt werden. Nachteilig sind im Vergleich zu Dacarbazin häufigere schwere Nebenwirkungen. So kann es unter der Therapie zum Auftreten neuer Hauttumoren kommen, die im Regelfall gut entfernbar sind. In der Gesamtschau der Vor- und Nachteile wurde ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt.

Weitere Informationen finden Sie zum Beispiel unter: http://www.gesundheitsinformation.de/schwarzer-hautkrebs-welche-vor-oder-nachteile-hat-vemurafenib-zelboraf.983.de.html (letzter Zugriff am 04.09.2012)

*) Metastasen = Es haben sich im Körper Tumorabsiedelungen gebildet.
**) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Zelboraf® gedacht?
Es ist zugelassen für Patientinnen und Patienten, die an einem Melanom erkrankt sind und bei denen Metastasen vorliegen und/oder eine Operation nicht (mehr) möglich ist. Außerdem muss über einen Test ein sogenannter Tumor-Biomarker (die BRAF-V600-Mutation) nachweisbar sein, damit man auch von einer Wirksamkeit des Medikaments ausgehen kann.

Was ist am Medikament Zelboraf® positiv?
Positiv ist, dass Zelboraf® laut vorliegender Daten das Leben der Betroffenen verlängern kann. Das Arzneimittel muss übrigens nicht gespritzt werden, sondern wird in Form von Tabletten verabreicht.

Was ist am Medikament Zelboraf® negativ?
Es verursacht relativ häufig schwere Nebenwirkungen, gerade auch im Bereich der Haut. Der Patient sollte den Arzt deshalb am besten zeitnah kontaktieren, wenn er an sich Hautveränderungen während der Behandlung beobachtet.

Universität Bremen
ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Signifor®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Signifor® (Wirkstoff: Pasireotid) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option darstellt oder bei denen ein Operation fehlgeschlagen ist. Beim Morbus Cushing handelt es sich um eine seltene Erkrankung, deren Ursache ein ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)-produzierender gutartiger Tumor der Hypophyse ist. Dieser bewirkt letztlich eine Überproduktion von Cortisol in der Nebennierenrinde. Pasireotid bindet an die Somatostatin-Rezeptoren der ACTH-bildenden Zellen und kann dadurch die Cortisol-Produktion eindämmen. Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,6 mg (=1 ml) als subkutane Injektion zweimal täglich, nach 2 Monaten Behandlung sollte der individuelle Nutzen beurteilt werden.[1]

Signifor® ist ein sogenanntes „Orphan Drug“, da es sich beim Indikationsgebiet um ein seltenes Leiden gemäß EG-Verordnung Nr. 141/2000 handelt. Nach den Regelungen des 5. Sozialgesetzbuches gilt der Zusatznutzen bei „Orphan Drugs“ mit der Zulassung als belegt. Deshalb legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung fest und bewertet nur das Ausmaß eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudien. Der G-BA beauftragte das IQWiG* aus oben genannten Gründen lediglich mit der Beurteilung der Zielpopulation sowie der Kosten. Die endgültige Bewertung wurde mit dem Beschluss[2] des G-BA am 06.12.2012 veröffentlicht.

Basierend auf den Daten der nicht-kontrollierten Zulassungsstudie B2305[3] nahm der G-BA die Bewertung vor. Der primäre Endpunkt, definiert als Normalisierung des mittleren freien Cortisol-Spiegels im 24-Stunden-Urin, wurde mit der 1,2 mg-Tagesdosis ohne Dosissteigerung nach 6-monatiger Behandlung bei 15% (12 von 82) der behandelten Patienten erreicht. Es zeigten sich in der Studie unter anderem Verringerungen von Blutdruck (systolisch 6,8 mmHg, diastolisch 4,2 mmHg) und Körpergewicht (im Mittel um 3,1 kg) sowie Hinweise für Verbesserungen bei depressiver Symptomatik. Nach den Studienergebnissen lag die Nebenwirkungsrate insgesamt hoch (80 von 82 Patienten mit unerwünschten Ereignissen wie gastrointestinalen Beschwerden oder Hyperglykämien). Für 23% der Patienten waren die unerwünschte Ereignisse schwerwiegend und 16% brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Letztlich attestierte der G-BA dem Wirkstoff Pasireotid einen „geringen Zusatznutzen“.

Die Zielpopulation in der GKV wurde auf ca. 160 bis 360 Patientinnen und Patienten beziffert. Die Jahrestherapiekosten pro Patient liegen bei 53.552,56 €.[2]

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
1) Fachinformation Signifor (letzter Zugriff: 03.09.2012)
2) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/34/ (letzter Zugriff: 06.12.2012)
3) Colao et al. (2012). NEJM, 366(10):914-24

Fazit für die Praxis

- Signifor® (Pasireotid) ist ein „Orphan Drug“ zur Behandlung des Morbus Cushing. Aufgrund des „Orphan Drug“-Status wird das Vorliegen eines Zusatznutzens gesetzlich unterstellt und der G-BA bewertet lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation.

- Das Ausmaß des Zusatznutzens **bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus-Cushing** wurde vom G-BA bewertet mit: **„Geringer Zusatznutzen“**.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Signifor®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Im April 2012 erhielt das Arzneimittel Signifor® (Wirkstoff Pasireotid) die Zulassung für die Behandlung eines sogenannten Morbus Cushing (auch Cushing-Krankheit). Bei dieser Erkrankung führt ein gutartiger Tumor in der Hirnanhangdrüse dazu, dass dort übermäßig viel eines Hormons (ACTH, Adrenocorticotropes Hormon) gebildet wird. Durch das Überangebot dieses Hormons im Körper schüttet die Nebennierenrinde sehr viel Cortison (besser: Cortisol) aus. Dies führt letztlich zu Krankheitszeichen wie Muskelschwäche, „Vollmondgesicht“ oder Bluthochdruck. Morbus Cushing ist eine seltene Erkrankung (ca. 1000 Erkrankte in Deutschland), die bislang zumeist nur operativ und nicht mit Medikamenten behandelt werden konnte. Zudem führen die Operationen im Bereich der Hirnanhangdrüse nicht immer zu erfolgreichen Ergebnissen. Mit Signifor® steht nun ein Arzneimittel zur Verfügung, das gespritzt werden kann und gegenüber den hormonbildenden Zellen der Hirnanhangsdrüse als „Wachstumsbremse“ wirkt.

Als neues Medikament gegen ein „seltenes Leiden“ (wie Morbus Cushing) gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Hier ist keine Nutzenbewertung im Vergleich zu anderen Behandlungen notwendig, wie sie seit 2011 für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen vorgeschrieben ist. Der verantwortliche Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), also das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Zahnärzten, Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen, bestimmt in diesem Zusammenhang lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens.

Die Studienergebnisse deuten daraufhin, dass zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten die krankheitsbedingt erhöhten Cortisol-Spiegel zurückgehen. In den Untersuchungen verringerten sich durch den Medikamenteneinsatz typische Symptome des Morbus Cushing. Es kam zur Absenkung von Blutdruck, Cholesterinwerten und Körpergewicht. Auf der anderen Seite führte die Anwendung sehr häufig auch zu Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Problemen. Zu beachten sind insbesondere Überzuckerungen, die in der Studie auch zu Therapieabbrüchen führten. Die Belastbarkeit der Ergebnisse ist dadurch eingeschränkt, dass nicht viele Menschen an der Erkrankung leiden und folglich nur wenige an der Studie teilnahmen. Zudem besteht auch keine Vergleichsmöglichkeit mit einer anderen medikamentösen Therapie. Letztlich attestierte der Gemeinsame Bundesausschuss dem Medikament Signifor® einen **geringen Zusatznutzen.** Eine Behandlung mit dem Arzneimittel kostet im Jahr etwa 54.000 Euro.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Signifor® gedacht?
Es ist zugelassen für Patientinnen und Patienten, die an der Erkrankung Morbus Cushing leiden und bei denen eine Operation nicht durchführbar ist oder nicht den erhofften Erfolg erzielt hat.

Was ist am Medikament Signifor® positiv?
Bis zur Markteinführung von Signifor® gab es für Morbus Cushing keine direkte Behandlungsmöglichkeit mit Medikamenten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Einsatz zumindest bei einem Teil der Erkrankten zu einem Rückgang der Krankheitssymptome führen kann.

Was ist beim Medikament Signifor® zu bedenken?
Die Therapie muss normalerweise lebenslang fortgeführt werden. Wie bei der Operationsmethode profitiert auch hier nicht jeder im gleichen Maße. Es sind zudem Nebenwirkungen wie Überzuckerungen im Auge zu behalten.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Kalydeco®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) ist zugelassen für die Behandlung von Mukoviszidose(cystische Fibrose)-Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren, die eine spezifische G551D-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)-Gen aufweisen. Lediglich bis zu 5 Prozent aller Mukoviszidose-Kranken sind von dieser Mutation betroffen. Der CFTR fungiert in den Zellen als Ionenkanal (z. B. für Chlorid-Ionen). Bei entsprechenden Mutationen, die dann zur Mukoviszidose führen, kommt es in verschiedenen Organen zu Funktionsverlusten (z. B. Lunge, Bauchspeicheldrüse). Mit Ivacaftor sollen die CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche länger offen gehalten werden, so dass der Transport der Chloridionen durch die Zellmembran bei den betroffenen Patienten erleichtert und damit die Lungenfunktion verbessert wird. Das oral verfügbare Arzneimittel ist in der Dosierung 150 mg alle 12 Stunden zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen.

Kalydeco® ist ein sogenanntes „Orphan Drug“, da es sich beim Indikationsgebiet um ein seltenes Leiden nach der EG-Verordnung Nr. 141/2000 handelt. Nach den Regelungen des 5. Sozialgesetzbuches gilt der Zusatznutzen bei „Orphan Drugs“ mit der Zulassung als belegt. Aus diesem Grund legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung fest und bewertet nur das Ausmaß eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudien. Der G-BA beauftragte das IQWiG* aus oben genannten Gründen lediglich mit der Beurteilung der Zielpopulation sowie der Kosten. Die endgültige Bewertung wurde mit dem Beschluss[1] des G-BA am 07.02.2013 veröffentlicht.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Basis zweier Zulassungsstudien festgestellt. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren verbesserte sich nach 24 und 48 Wochen das forcierte Einsekundenvolumen als Morbiditätsmarker signifikant im Vergleich zu Placebo (Begleitmedikation möglich), ebenso die krankheitsspezifische Lebensqualität bei der Elternbefragung (=geringer Zusatznutzen). Bei den Jugendlichen und Erwachsenen verbesserten sich ebenfalls Lebensqualität und Morbiditätsmarker. Zusätzlich konnte hier gezeigt werden, dass es seltener zu pulmonalen Exazerbationen kommt (=beträchtlicher Zusatznutzen).

Die Zielpopulation in der GKV wurde auf ca. 170 Patientinnen und Patienten beziffert, davon 27 im Alter von 6 bis 11 Jahren. Die Jahrestherapiekosten pro Patient liegen bei knapp 290.000 €.[1]

*) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/ (letzter Zugriff: 08.02.2013)

Fazit für die Praxis

- Kalydeco® (Ivacaftor) ist ein „Orphan Drug“ zur Behandlung der Mukoviszidose mit G511D-Mutation. Der G-BA bewertet bei „Orphan Drugs“ lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation.
- Das Ausmaß des Zusatznutzens bei **Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Mukoviszidose und der G551D-Mutation** wurde vom G-BA bewertet mit: „**Geringer Zusatznutzen**“.
- Das Ausmaß des Zusatznutzens bei **Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen mit Mukoviszidose und der G551D-Mutation** wurde vom G-BA bewertet mit: „**Beträchtlicher Zusatznutzen**“.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Kalydeco®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Kalydeco® mit dem Wirkstoff Ivacaftor ist ein neues Medikament zur Behandlung der Mukoviszidose (auch zystische Fibrose genannt). Bei dieser vererbbaren Stoffwechselkrankheit kommt es zu einer übermäßigen Bildung von klebrigem, zähflüssigen Schleimsekret vor allem in den Atemwegen und im Verdauungstrakt. Auch andere Organe können betroffen sein. Verursacht wird Mukoviszidose durch einen Gendefekt, der mit einem gestörten Transport geladener Teilchen (z. B. Chlorid-Ionen) durch die Zellmembranen im menschlichen Körper einhergeht. Mit Kalydeco® steht nun ein Arzneimittel zur Verfügung, das den Chlorid-Transport durch die Zellen verbessert. Allerdings wirkt Kalydeco® nur dann ausreichend, wenn ein ganz bestimmter Gendefekt vorliegt, und zwar eine sogenannte G551D-Mutation im CFTR-Gen. Deshalb ist das neue Arzneimittel nur für Mukoviszidose-Kranke im Alter von mindestens 6 Jahren zugelassen, die einen solchen Defekt aufweisen.

Aufgrund der Seltenheit des Anwendungsgebietes (nur ein geringer Prozentsatz hat einen solchen Gendefekt) ist Kalydeco® als Medikament gegen „seltene Leiden“ eingestuft worden. Bei solchen Arzneimitteln gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Hier ist keine Nutzenbewertung im Vergleich zu anderen Behandlungen notwendig, wie sie seit 2011 für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen vorgeschrieben ist. Der verantwortliche Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), also das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Zahnärzten, Psychotherapeuten, Krankenhäusern und Krankenkassen, bestimmt in diesem Zusammenhang lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) überprüft zudem Behandlungskosten und Zahl potenzieller Anwender auf Basis von Herstellerunterlagen.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien zeigten, dass mit Kalydeco® sowohl bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren als auch bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen Lungenfunktion und Lebensqualität verbessert werden können. Für die Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen konnte zudem gezeigt werden, dass durch den Einsatz des Medikaments bei sonst üblicher Behandlung akute Verschlechterungen (Exazerbationen) stärker verringert werden. Letztlich attestierte der Gemeinsame Bundesausschuss dem Medikament Kalydeco® bei Kindern einen **geringen Zusatznutzen,** bei Jugendlichen und Erwachsenen einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Kalydeco®-Therapie kostet im Jahr knapp 290.000 Euro.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Kalydeco® gedacht?
Es ist zugelassen für Patientinnen und Patienten, die an der Erkrankung Mukoviszidose leiden und bei denen ein ganz bestimmter Gendefekt nachgewiesen ist.

Was ist an diesem Arzneimittel positiv?
Es zeigte sich in Studien, dass Kalydeco® bei einem Teil der Mukoviszidose-Kranken nicht nur die Lungenfunktion verbessert, sondern auch akute Verschlechterungen verringern kann.

Was gibt es zu bedenken?
Ein Großteil der Mukoviszidose-Kranken, nämlich die ohne den bestimmten Gendefekt, profitiert leider nicht von diesem neuen Arzneimittel.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Trajenta®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen:

- für die Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen und Metformin ungeeignet oder kontraindiziert ist,
- im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Metformin (Zweier-Kombi), wenn Diät und Bewegung sowie Metformin allein nicht ausreichen,
- im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin (Dreier-Kombi), wenn Diät und Bewegung sowie diese beiden Wirkstoffe nicht ausreichen.

Der Wirkstoff Linagliptin blockiert das Enzym Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Dadurch wird der Abbau des Peptidhormons Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) gehemmt, was sich positiv auf die Insulin-Freisetzung (wird durch GLP-1 gefördert) auswirkt.

Bereits mit dem Beschluss vom 29.03.2012 stellte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis der Nutzenbewertung durch das IQWiG* fest, dass ein Zusatznutzen für Linagliptin als nicht belegt gilt[1]. Es lagen damals keine Nachweise vor, die einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen konnten (Grund: Hersteller wählte Sitagliptin und nicht Sulfonylharnstoffe als Vergleichstherapie). Nach der ersten Negativbewertung beantragte der Hersteller Boehringer Ingelheim eine erneute Nutzenbewertung und reichte neue Studienunterlagen ein. Die zweite Bewertung des Zusatznutzens wurde nun mit dem Beschluss des G-BA am 21.02.2013 veröffentlicht, mit erneut negativem Ausgang (siehe unten)[2]. Der Hersteller will das Präparat nun weiterhin nicht in Deutschland vermarkten, da er für anschließende Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband einen zu geringen Erstattungsbetrag erwartet.

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

Die aktuellen Jahrestherapiekosten für Linagliptin würden bei 607,21 Euro liegen und damit deutlich über denen von Metformin und Sulfonylharnstoffen (bis ca. 150 Euro).[2]

1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/ 2) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/37/ (jeweils letzter Zugriff: 26.02.2013)
*) IQWiG=Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Linagliptin nach einer erneuten Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Bei einer **Monotherapie** (Vergleich mit Sulfonylharnstoffen): **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (keine geeigneten Daten).
- Bei einer **Zweier-Kombi-Therapie** (Vergleich mit Sulfonylharnstoff+Metformin): **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (weniger Hypoglykämien mit Linagliptin, aber mangelnde Aussagekraft der Ergebnisse, da unterschiedliche Therapiestrategien verglichen worden).
- Bei einer **Dreier-Kombi-Therapie** (Vergleich mit Metformin+Humaninsulin): **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (keine geeigneten Daten).

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Trajenta®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Trajenta® mit dem Wirkstoff Linagliptin ist zugelassen für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 („Zuckerkrankheit“) zur Verbesserung der Blutzuckerwerte, wenn Ernährungsumstellung und Bewegung sowie andere bewährte Arzneimittel (Metformin, Glimepirid oder Glibenclamid) nicht ausreichen. Wird Metformin nicht vertragen oder ist dieses Arzneimittel aufgrund weiterer Erkrankungen nicht geeignet, könnte Trajenta® auch ohne zusätzliche Blutzucker-regulierende Arzneimittel zum Einsatz kommen. Andernfalls wird Trajenta® jedoch zusammen mit anderen Präparaten in einer Zweier- oder Dreier-Kombination angewendet. Der in Trajenta® enthaltene Wirkstoff Linagliptin blockiert im Körper ein Enzym (DPP-4*), das sonst eine für den Zuckerstoffwechsel wichtige Substanz (GLP-1**) abbauen würde. GLP-1 hilft nämlich, Insulin aus der Bauchspeicheldrüse freizusetzen, welches den Blutzuckerspiegel senken kann.

Die seit Januar 2011 neu zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen, so auch im Falle von Trajenta®. Diese Bewertung stellt dann die Basis für spätere Preisverhandlungen dar. Bei fehlendem Zusatznutzen gegenüber einer passenden Vergleichstherapie, darf das neue Medikament nicht mehr kosten als die bewährten Medikamente. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte bereits im letzten Jahr eine Bewertung vorgenommen und dem Präparat Trajenta® keinen Zusatznutzen zugesprochen, da in den vom Hersteller vorgelegten Studiendaten kein Vergleich mit der vom G-BA gewünschten Therapie stattfand. Der Hersteller, der Trajenta® bis dato nicht in den deutschen Markt einführte, beantragte daraufhin eine Neubewertung und reichte neue Studiendaten ein.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit bewertete den Zusatznutzen von Linagliptin (Trajenta®) im Auftrag des G-BA und zwar hier getrennt für den Einsatz allein (Monotherapie) oder für die Kombination mit ein oder zwei weiteren Diabetes-Arzneimitteln. Letztlich wurde bei allen drei Behandlungsvarianten erneut kein Zusatznutzen festgestellt. Es kam bei der Kombination von Linagliptin mit Metformin im Vergleich zur Kombination Glimepirid+Metformin zwar seltener zur Nebenwirkung Unterzuckerung bei vergleichbarer Wirksamkeit, da der G-BA methodische Schwächen in der Studiendurchführung sah, wurde dies jedoch nicht als Verbesserung gewertet. In Bezug auf die anderen Behandlungsmöglichkeiten (Monotherapie und Dreier-Kombi) mangelte es generell an Vergleichen mit bewährten Arzneimitteln. Aus diesen Gründen sah der G-BA erneut keinen Zusatznutzen für Trajenta®, das der Hersteller nun weiterhin nicht auf den deutschen Markt bringen will.

Weitere Informationen finden Sie zum Beispiel unter: http://www.gesundheitsinformation.de/typ-2-diabetes-welche-vor-oder-nachteile-hat-linagliptin-trajenta.803.de.html (letzter Zugriff am 27.02.2013)

*) DPP-4=Dipeptidylpeptidase 4; **) GLP-1=Glucagon-like Peptide 1

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Trajenta® gedacht?
Für Patientinnen und Patienten, die an Diabetes mellitus vom Typ 2 leiden und bei denen Ernährungsumstellung, körperliche Bewegung und bewährte Arzneimittel allein nicht den gewünschten Erfolg bringen.

Warum stellte das Beschlussgremium keinen Zusatznutzen fest?
Zum Teil lagen keine Vergleiche mit bewährten Arzneimitteln vor und zum Teil wurden positive Studienergebnisse (weniger Unterzuckerungen als Nebenwirkung) wegen methodischer Schwächen nicht berücksichtigt.

Wird der Hersteller Trajenta® noch auf den Markt bringen?
Zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht, da der Hersteller fürchtet, nun bei Preisverhandlungen schlecht abzuschneiden.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Universität Bremen*

*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative

Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Ärzte: Zum Arzneimittel Eklira® Genuair®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Eklira® (auch Bretaris®) Genuair® ist zugelassen für die symptomlindernde bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Der enthaltene Wirkstoff Aclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) mit einer langen Bindungsdauer an M3-Rezeptoren, über welche die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur geregelt wird. Aclidiniumbromid wirkt lokal in den Lungen bronchodilatierend. Das Medikament soll zweimal täglich inhalativ angewendet werden.

Am 21.03.2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Beschluss zum Zusatznutzen des neuen Arzneimittels[1]. Hintergrund: Bei allen seit 2011 in den Markt eingeführten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ist eine frühe Nutzenbewertung gesetzlich vorgesehen. Im Regelfall nimmt zunächst das dazu beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Bewertung vor, und zwar auf Basis der Herstellerunterlagen mit den Studienergebnissen. Nur bei Vorliegen eines Zusatznutzens gegenüber bisher verfügbaren Therapien darf das neue Arzneimittel mehr kosten als bisherige Medikamente.

Bei der Bewertung und der Wahl der Vergleichstherapien wurde das aus COPD-Leitlinien bekannte vierstufige Therapie-Schema berücksichtigt. Erst ab Stufe II ist danach eine bronchodilatatorische Dauerbehandlung vorgesehen, ab Stufe III bei wiederholten Exazerbationen auch der Einsatz inhalativer Glucocorticoide. Der Hersteller legte Daten aus zwei direkt mit Tiotropiumbromid vergleichenden Studien vor, die dem G-BA mit einer Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen jedoch zu kurz waren, um Aussagen zum Stellenwert einer Langzeittherapie treffen zu können. Folglich wurden diese Daten vom G-BA nicht für den Beleg eines Zusatznutzens herangezogen. Ebenso bemängelte der G-BA die schlechte Qualität eines zusätzlichen indirekten Vergleichs mit Tiotropiumbromid und das Fehlen ausreichend valider Daten zu einigen patientenrelevanten Endpunkten wie COPD-Symptomatik und Lebensqualität. Letztlich bewertete der G-BA Aclidiniumbromid aufgrund fehlender geeigneter Daten sowohl bei der ersten Gruppe (*ab Therapiestufe II; zweckmäßige Vergleichstherapie: langwirksame Beta-2-Agonisten wie Formoterol und/oder langwirksame Anticholinergika wie Tiotropiumbromid*) als auch bei der zweiten Gruppe (*ab Therapiestufe III, >2 Exazerbationen; zweckmäßige Vergleichstherapie: wie Therapiestufe II, zusätzlich inhalative Glucocorticoide*) mit: „**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**."

Die aktuellen Jahrestherapiekosten für Aclidiniumbromid würden bei 588,61 Euro liegen und damit zwar etwas unter denen des chemisch verwandten langwirksamen Anticholinergikums Tiotropiumbromid (602,70 Euro), aber deutlich über denen des langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums Formoterol (188,56 - 373,11 Euro).[1]

1) http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/ (letzter Zugriff: 22.03.2013)

Fazit für die Praxis

Der G-BA kam für Aclidiniumbromid im Rahmen einer Nutzenbewertung zu folgenden Ergebnissen (Vergleich mit anderen langwirksamen Bronchodilatatoren bei COPD und je nach Therapiestufe ± Glucocorticoide):

- Bei **Patientinnen und Patienten mit COPD ab Therapiestufe II**: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (keine geeigneten Daten).
- Bei **Patientinnen und Patienten mit COPD ab Therapiestufe III mit mehr als zwei Exazerbationen**: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt** (keine geeigneten Daten).

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Zusammenfassung für Patienten: Zum Arzneimittel Eklira® Genuair®

Frühe Nutzenbewertung
kompakt & unabhängig

Das Arzneimittel Eklira® (auch Bretaris®) Genuair® ist zugelassen für die atemwegserweiternde Dauerbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der chronischen Lungenkrankheit COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Bei dieser Erkrankung ist die Atmung durch das Vorliegen einer chronischen Bronchitis oder eines sogenannten Lungenemphysems (Überblähung der Lungenbläschen) erschwert. Meistens wird die COPD durch jahrelanges Rauchen verursacht. Der in Eklira® Genuair® enthaltene Wirkstoff Aclidiniumbromid blockiert in der Atemwegs-muskulatur bestimmte Rezeptoren (Muskarinrezeptoren) und führt so zu einer Erweiterung der Atemwege und damit zur Linderung der Atemnot-Symptome.

Bei allen seit Januar 2011 neu in den Markt eingeführten Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen wird der Zusatznutzen im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung bestimmt. In der Regel beauftragt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zunächst damit, die Herstellerunterlagen mit den Studiendaten zu bewerten, so auch im Falle von Eklira® Genuair®. Im Anschluss daran einigt sich der G-BA auf eine Bewertung, die per Beschluss veröffentlicht wird. Liegt ein Zusatznutzen vor, kann ein Preis ausgehandelt werden, der höher liegen darf als der von bisher verfügbaren und vergleichbaren Arzneimitteln. Andernfalls wird kein höherer Preis akzeptiert.

Die Bewertung zum Zusatznutzen von Aclidiniumbromid (Eklira® Genuair®) erfolgte auf Basis von zwei direkten sowie einer indirekten Vergleichsstudie, in denen mit dem chemisch verwandten Wirkstoff Tiotropiumbromid verglichen wurde. Der G-BA bemängelte in diesem Zusammenhang die Kürze der vorgelegten Studien. Vor dem Hintergrund, dass Aclidiniumbromid für die Dauerbehandlung zugelassen wurde, seien Daten zu patientenrelevanten Studienendpunkten (wie Lebensqualität, Verbesserung der Symptome) aus Langzeitstudien (mindestens 6 Monate) notwendig. Die Bewertung des neuen Arzneimittels erfolgte separat einmal für die COPD-Therapiestufe 2 und höher, ab der eine atemwegserweiternde Dauerbehandlung empfohlen wird, sowie für die Therapiestufe 3 und höher mit mehreren akuten Krankheitsverschlimmerungen in der Vergangenheit, bei der zusätzlich auch eine Dauerbehandlung mit einem „Cortison-Spray“ angezeigt ist. In beiden Fällen lagen nach Ansicht des G-BA keine ausreichend geeigneten Daten vor, weshalb das Beschlussgremium jeweils mit **„Kein Zusatznutzen belegt“** bewertete.

Drei Fragen an Prof. Dr. Gerd Glaeske

Für wen ist das Medikament Eklira® Genuair® gedacht?
Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit COPD, deren Schweregrad eine symptomlindernde Dauerbehandlung erfordert.

Warum sah der Gemeinsame Bundesausschuss keine Belege für einen Zusatznutzen?
Es mangelte an geeigneten Studien, in denen mit ähnlichen (Dauer-)Behandlungen verglichen wurde und die auch ausreichend lang durchgeführt wurden.

Wie ist letztlich der Stellenwert von Eklira® Genuair® zu beurteilen?
Hier bräuchten wir mehr Daten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist Eklira® Genuair® lediglich ein sogenanntes „Me-too“-Arzneimittel, bei dem ein bewährter Wirkstoff (Tiotropiumbromid) lediglich etwas abgewandelt wurde, ohne dass sich therapeutisch relevante Verbesserungen zeigten.

ZeS Zentrum für Sozialpolitik
Universität Bremen*
*EXZELLENT. Gewinnerin in der Exzellenzinitiative
Verantwortlich für den Inhalt: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Mary-Somerville-Str. 3, 28359 Bremen

Innovationsreport 2013

ZeS Zentrum für Sozialpolitik

Universität Bremen*

*EXZELLENT.
Gewinnerin in der Exzellenzinitiative

Techniker Krankenkasse
Gesund in die Zukunft.