

# Innovationsreport 2013

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



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

**Innovationsreport 2013**  
**(Langfassung)**

**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

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

<b>Vorwort zum Innovationsreport 2013.....</b>	<b>5</b>
<b>Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2013.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Rahmenbedingungen für Innovationen im Arzneimittelmarkt .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Was sind Arzneimittelinnovationen? .....</b>	<b>16</b>
<b>3 Methodik .....</b>	<b>21</b>
3.1 Methodik zur Bewertung der neuen Arzneimittel.....	21
3.2 Methodik der Routinedaten-Analyse.....	23
<b>4 Neue Arzneimittel des Jahres 2010 – Übersicht .....</b>	<b>25</b>
<b>5 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen .....</b>	<b>35</b>
5.1 Amifampridin .....	35
5.2 Asenapin .....	38
5.3 Bazedoxifen.....	41
5.4 Bilastin.....	42
5.5 Conestat alfa .....	45
5.6 Corifollitropin alfa .....	46
5.7 Denosumab .....	49
5.8 Dronedaron.....	52
5.9 Eltrombopag .....	55
5.10 Febuxostat .....	58
5.11 Histamindihydrochlorid .....	61
5.12 Indacaterol .....	62
5.13 Mifamurtid .....	65
5.14 Ofatumumab.....	66
5.15 Pazopanib.....	69
5.16 Pitavastatin .....	72
5.17 Prucaloprid.....	73
5.18 Roflumilast .....	76
5.19 Silodosin .....	79
5.20 Tapentadol .....	82
5.21 Ticagrelor .....	85
5.22 Velaglucerase alfa .....	88
5.23 Vernakalant.....	91
<b>6 Spezialkapitel .....</b>	<b>92</b>
6.1 Arzneimittelversorgung von Patienten mit Vorhofflimmern unter Berücksichtigung neuer Arzneimittel .....	92
6.2 Versorgung von COPD-Patienten mit neuen Arzneimitteln .....	96
6.3 Versorgung von Schmerzpatienten mit neuen Arzneimitteln .....	100
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>103</b>

<b>8 Diskussion .....</b>	<b>108</b>
<b>9 Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen .....</b>	<b>113</b>
9.1 Amifampridin .....	113
9.2 Asenapin .....	116
9.3 Bazedoxifen.....	120
9.4 Bilastin.....	124
9.5 Conestat alfa .....	127
9.6 Corifollitropin alfa .....	130
9.7 Denosumab .....	134
9.8 Dronedaron.....	139
9.9 Eltrombopag .....	144
9.10 Febuxostat .....	148
9.11 Histamindihydrochlorid .....	151
9.12 Indacaterol .....	155
9.13 Mifamurtid .....	159
9.14 Ofatumumab.....	162
9.15 Pazopanib.....	166
9.16 Pitavastatin .....	170
9.17 Prucaloprid.....	174
9.18 Roflumilast .....	177
9.19 Silodosin .....	180
9.20 Tapentadol .....	184
9.21 Ticagrelor .....	187
9.22 Velaglucerase alfa .....	191
9.23 Vernakalant.....	194
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>197</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>214</b>

## 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 Versorgungsanalysen dargestellt. Bei diesem Report wurden bewusst Arzneimittel mit einer Markteinführung vor dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) betrachtet, um in Folgeberichten 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 Thera-

pieerfolg 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 Be-

standsmarkt 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.

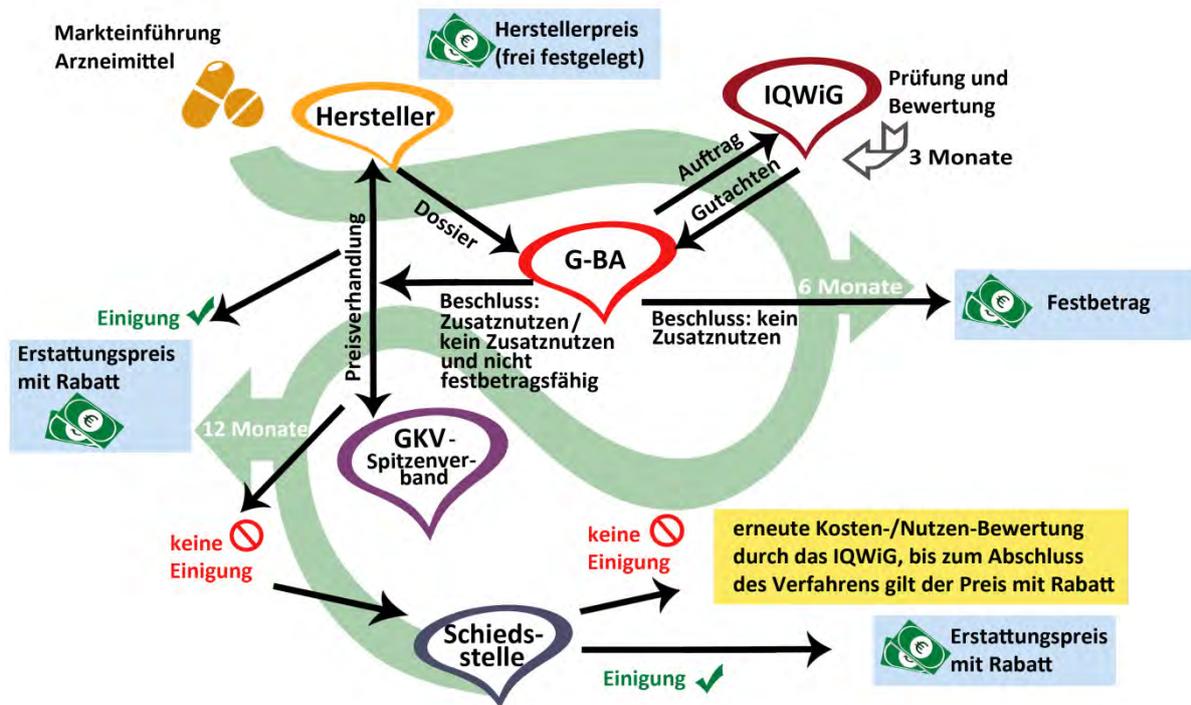
Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung und des Innovationsreports verdeutlichen, dass die Innovationskrise in der pharmazeutischen Industrie keineswegs beseitigt ist. Es bleibt abzuwarten, ob sich pU im Hinblick auf die Vorgaben im AMNOG um eine Verbesserung der Studienlage bei neuen Wirkstoffen bemühen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

## 1 Rahmenbedingungen für Innovationen im Arzneimittelmarkt

Die Herausforderung im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland ist es, mit begrenzten finanziellen Mitteln für alle Patientinnen und Patienten auch weiterhin verlässlich eine Therapie nach dem allgemein anerkannten Kenntnisstand unter Berücksichtigung des therapeutischen Fortschritts zur Verfügung zu stellen. Zur Verbesserung von Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Versorgung der Versicherten wurde 2004 im Zuge der Umsetzung des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) das fachlich unabhängige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gebildet, dessen Träger der Gemeinsame Bundesausschuss ist. Ein wichtiges Aufgabengebiet ist die Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren und die Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln. In der Zeit vor dem IQWiG gab es keine Prüfung des patientenrelevanten Nutzens. Sobald die Zulassung für neue Medikamente nach Prüfung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erteilt war, konnte die pharmazeutische Industrie das Arzneimittel in den Markt einführen und überdies auch die Preise frei festlegen. Die Krankenkassen mussten die Kosten bei ärztlicher Verschreibung erstatten, es gab keine Kopplung der Kosten an den Nutzen wie in vielen anderen europäischen Ländern. Daher wurde das IQWiG mit der Umsetzung des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) im Jahr 2007 seitens des Gesetzgebers neben der Nutzen- auch mit der Kosten-Nutzen-Bewertung betraut. Diese konnte aber insbesondere aufgrund der langwierigen Diskussion zur Methodik keine Wirksamkeit entfalten, bis dato liegen keine abgeschlossenen Berichte zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln vor. Mit dem am 1. Januar 2011 in Kraft getretenen Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, AMNOG) wurde nun der Ansatz, die Kosten des Arzneimittels an seinen Nutzen zu koppeln, weiterentwickelt: Das Gesetz verpflichtet die Pharmaunternehmen, für neu eingeführte Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen den Zusatznutzen nachzuweisen (Abbildung 1). Auf Basis der Bewertungen zum Zusatznutzen soll dann innerhalb eines Jahres der Preis bzw. Erstattungsbetrag des Arzneimittels mit dem GKV-Spitzenverband ausgehandelt werden. In der Regel beauftragt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zunächst damit, die Herstellerunterlagen zu bewerten und festzustellen, ob gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen vorliegt, und wenn ja, welches Ausmaß dieser Zusatznutzen aufweist. Im Anschluss daran einigt sich der G-BA auf eine Bewertung, die per Beschluss veröffentlicht wird. Liegt ein Zusatznutzen vor, kann im Anschluss ein Preis ausgehandelt werden, der höher liegen darf als bisherige vergleichbare Arzneimittel. Andernfalls wird kein höherer Preis akzeptiert. Der Preis wird zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband ausgehandelt. Gegebenfalls wird das Arzneimittel dann auch in eine vorhandene Festbetragsgruppe mit vergleichbaren Arzneimitteln einsortiert, denen dann allen eine gemeinsame Erstattungshöchstgrenze (Festbetrag) gemein ist. Ziel dieser regulatorischen Instrumente ist, dass Patientinnen und Patienten von „echten“ Innovationen profitieren können.

Innovationen sind in der Arzneimittelversorgung erwünscht und unverzichtbar. Eine moderne, zeitnah auf Innovationen reagierende Pharmakotherapie, welche die Gesundheitspotenziale von Arzneimitteln weitgehend ausschöpft, geht zwangsläufig mit einem entsprechenden Kostenvolumen einher. Daher kommt einer frühzeitigen Bewertung von neuen Arzneimitteln unter Nutzen- und unter Kosten-Nutzen-Aspekten eine besondere Bedeutung zu – Innovationen müssen nach ihrem patientenorientierten Nutzen klassifiziert und zu einem Preis verordnet werden können, der am Nutzen orientiert ist. In diesem Zusammenhang sind die grundsätzlichen Überlegungen zu nennen, die in den Diskussionen zur Einführung des AMNOG angestellt worden sind.

Efficacy und Effectiveness – diese beiden Begriffe prägen die Beurteilung und Bewertung von vor allem neuen Arzneimitteln auf unterschiedlichen Ebenen. Bei der Zulassung steht die Efficacy, also der Wirksamkeitsnachweis nach den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes im Vordergrund, bei der Effectiveness die patientenorientierte Nutzenbewertung in der Versorgung (Glaeske, 2012).



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

Die patientenorientierte Nutzenbewertung stellt keine Voraussetzung für die Arzneimittelzulassung dar und regelt somit nicht den Marktzugang, für den weiterhin der Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität ausreicht. Dies gilt trotz des Passus im § 25, 2 Abs. 5 des Arzneimittelgesetzes, worin es heißt: „Die zuständige Bundesoberbehörde (gemeint ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), d.V.) darf die Zulassung nur versagen, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist.“ Diese Anforderung im Zulassungsrecht ist schon deshalb kaum zu erfüllen, weil ein patientenorientierter Nutzen durch Zulassungsstudien mit zumeist erheblichen Ein- und Ausschlusskriterien, mit Placebo-Vergleichskontrollen, mit gezielt ausgewählten eher überschaubaren Populationen (800 bis 3.000 Patienten), mit einem strikt durchgeführten Monitoring der beteiligten Ärztinnen und Ärzte sowie einem relativ „übersichtlichen“ Studienzeitraum kaum vergleichbar ist mit dem Nutzen für Patientinnen und Patienten in der „Regelversorgung“ (real life). Daher gilt letztlich: Zulassungs-Wirksamkeit (efficacy) ist nicht gleichzusetzen mit patientenorientiertem Nutzen (effectiveness). Für den Nachweis dieses Nutzens sind daher häufig weitere Studien notwendig, die eine Abschätzung darüber erlauben, wie sich die Behandlung für die Patientinnen und Patienten mit einem neuen Mittel im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapieoptionen auf Dauer auswirken wird. Beim Nachweis der Effectiveness steht daher bezogen auf den Nutzen und die Risiken der *Vergleich gegen den Standard* im Mittelpunkt. Eine Therapieentscheidung wird *relativ* unter Berücksichtigung der vorhandenen Alternativen – sowohl medikamentös als auch nicht-medikamentös – getroffen, während die

Zulassungsentscheidung sowohl eine *Einzelentscheidung* als auch eine *absolute Entscheidung* darstellt, die nicht im Vergleich zu bereits verfügbaren Alternativen zustande kommt.

Ein solches Verfahren kann auch bei bereits im Markt befindlichen Arzneimitteln eine wertvolle Entscheidungshilfe zur Verbesserung der Pharmakotherapie leisten. Hier bieten sich für eine solche Untersuchung vor allem Medikamente mit umstrittenem therapeutischen Nutzen und Präparate an, die hochpreisig in großen Indikationsbereichen zum Einsatz gelangen. Das AMNOG hat sein Kosten-Nutzen-Bewertungsverfahren daher nicht nur auf neue Arzneimittel, sondern auch auf den relevanten „Marktbestand“ ausgeweitet. Es wäre im Übrigen zu kurz gegriffen, dieses nun seit 2011 in Kraft getretene Gesetz primär mit dem Ziel einer Minimierung der Arzneimittelausgaben in der GKV in Verbindung zu bringen. Es soll umgekehrt gerade dazu führen, Versicherte bzw. Patientinnen und Patienten am pharmakologischen Fortschritt teilhaben zu lassen. Es soll allerdings auch dazu führen, im Nutzen zweifelhafte Arzneimittel von der Versorgung durch die GKV auch unter Kostenaspekten auszuschließen.

Die Erfahrungen aus Ländern wie Australien, Kanada und Großbritannien, wo eine Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung bereits seit langem existiert, deuten darauf hin, dass das Ziel der Ausgabensenkung keineswegs dominiert. So führten die Leitlinien des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) seit seiner Gründung 2000 zu jährlichen Mehrausgaben von 575 Mio. £, da der Einsatz neuer Technologien und Medikamente in der Regel voll oder zumindest eingeschränkt empfohlen wurde (Mayor, 2002). Das eigentliche Ziel einer Nutzen- bzw. einer Kosten-Nutzen-Bewertung, wie sie im AMNOG vorgesehen sind, liegt ohne Zweifel darin, eine kosteneffektive und qualitativ hochwertige Pharmakotherapie zu ermöglichen und Arzneimittel mit zweifelhaftem Nutzen oder Analogpräparate aus der GKV-Versorgung auszuschließen.

Entgegen mancher Befürchtungen und Fehlinterpretationen bildet die Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung, wie sie im AMNOG ausgestaltet ist, ein marktkonformes Instrument einer dirigistischen Gesundheitspolitik. Eine solche Interpretation übersieht, dass auf dem Arzneimittelmarkt, insoweit die Produkte einer weitgehenden Vollversicherung unterliegen, die ordnungspolitischen Voraussetzungen für einen funktionsfähigen Markt- und Preismechanismus fehlen. Da weder der verschreibende Arzt als faktischer Nachfrager noch der Patient als Konsument ein Entgelt für das von der Krankenkasse finanzierte Arzneimittel zahlen, sehen sich die Beteiligten nicht veranlasst, ihre individuelle Zahlungsbereitschaft für ein solches Medikament zu offenbaren. Die Kosten-Nutzen-Bewertung kann hier die Aufgabe wahrnehmen, eine fehlende Bewertung der Nachfrageseite einzuführen und den therapeutischen Nutzen von bestimmten Arzneimitteln abzuschätzen und diese Information als Grundlage für die Erstattung durch die GKV zu verwenden.

Ein solches Verfahren könnte vor allem zur besseren Erfüllung folgender, konkreter Funktionen beitragen:

- Im Rahmen der Arzneimitteltherapie den Fokus stärker auf die Outcome-Dimension lenken.
- Im Hinblick auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis von vorwiegend patentgeschützten Wirkstoffen die Informationsbasis von Ärzten und Patienten verbessern.
- Durch Substitutionen oder Preissenkungen von bzw. bei Medikamenten mit vergleichsweise ungünstiger Kosten-Nutzen-Relation Finanzierungsspielräume für den Abbau von Unterversorgung und für neue effektive Arzneimittelinnovationen gewinnen.
- Verstärkte finanzielle Anreize für Arzneimittelinnovationen setzen, die nach objektivierten Kriterien einen eindeutig höheren Nutzen stiften als bisher im Markt befindliche Präparate.

Um den Beteiligten, d.h. den pharmazeutischen Unternehmen, den Krankenkassen und auch den versicherten Patientinnen und Patienten eine verlässliche Planungsgrundlage zu geben, wird die Kosten-Nutzen-Bewertung nach eindeutigen Kriterien in einem transparenten Verfahren durchgeführt. Sie kann so die Attraktivität des Forschungsstandorts Deutschland erhöhen und zu mehr therapeutisch relevanten Innovationen führen. Unternehmen, deren Produkte die „AMNOG-Hürde“ der Zulassung zum GKV-Markt überwinden, bietet sich der Vorteil, vor dem Wettbewerb mit patentgeschützten Analogpräparaten, die keinen oder einen nur marginalen therapeutischen Nutzen stiften, geschützt zu sein.

Das AMNOG hat die Vorschläge des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen aufgegriffen und ein zweistufiges Verfahren eingeführt, das die medizinisch-pharmakologische Nutzenbewertung inhaltlich und organisatorisch von den ökonomischen Aspekten einer angemessenen Erstattung trennt. Ein solches Vorgehen vermag den – nicht ganz unberechtigten – Befürchtungen begegnen, schon die Nutzenbewertung stehe unter dem ökonomischen Primat und richte sich nach der jeweiligen finanziellen Lage der Krankenkassen. Eine solche Abhängigkeit der Nutzenbewertung von den jeweiligen ökonomischen Verhältnissen würde nicht nur die Betroffenen verunsichern und damit eine langfristig ausgerichtete Investitionspolitik verhindern, sondern auch zu ungerechten Entscheidungen führen, unter denen dann nicht nur die betreffenden Unternehmen, sondern auch die betroffenen Patienten leiden. Den ersten Teilschritt bildet dann die medizinisch-pharmakologische Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels im Vergleich zu seinen therapeutischen Alternativen. Dabei geht es z.B. um den differenziellen Nutzen einer patentgeschützten Arzneimittelinnovation im Vergleich zur bestehenden Standardtherapie bzw. zur besten existierenden therapeutischen Alternative unter Einschluss nichtmedikamentöser Verfahren („Zweckmäßiger Vergleich“).

Die differenzielle Bewertung des (Netto-)Nutzens eines Arzneimittels kann im Rahmen des „AMNOG-Verfahrens“ nur nach objektivierten Kriterien erfolgen und dabei zwangsläufig nicht den Präferenzen bzw. der subjektiven Einschätzung eines jeden Betroffenen Rechnung tragen. Wenn medizinisch-pharmakologische Experten den differenziellen (Mehr-)Nutzen einer Arzneimittelinnovation als geringfügig bzw. vernachlässigbar einstufen, schließt dies nicht aus, dass bestimmte Patienten diesen gleichwohl für relevant erachten. In diesem Kontext bedarf es jedoch für die Abschätzung des differenziellen Nutzens eines Arzneimittels keiner kardinalen Messung, für die hier im Mittelpunkt stehenden Zwecke reicht eine ordinale Skala mit vier bis fünf Bewertungskategorien aus. In Analogie zur Einstufung der neuen patentgeschützten Arzneimittel im ‚Arzneiverordnungs-Report‘ geht es im Prinzip darum zu ermitteln, ob das betreffende Arzneimittel im Vergleich zur bestehenden

(medikamentösen) Standardtherapie, d.h. zur besten existierenden therapeutischen Alternative, einen geringeren, den gleichen, einen geringfügig verbesserten, einen spürbar höheren oder einen erheblich höheren therapeutischen Nutzen aufweist.

In diesem Kontext können u.a. folgende Prüfkriterien für die Nutzenbewertung therapeutischer Innovationen zur Anwendung kommen:

1. Das Mittel ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Arzneimitteln. Eine medizinisch nützliche Behandlung in einem klinisch relevanten Bereich einer Krankheit, für den bislang keine Therapie-Option verfügbar war, wird durchführbar.
2. Das Mittel bietet eine Verbesserung in der Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte an. Der erforderliche Zusatzeffekt kann in Abhängigkeit von der Indikation festgelegt werden. Wenn bisher bei lebensbedrohlichen Erkrankungen noch keine Arzneimittel verfügbar waren, nun aber mit einem Mittel eine Reduzierung der Mortalität wahrscheinlich wird, gewinnen auch kleine Verbesserungen im Outcome an Gewicht.
3. Das Arzneimittel zeigt eine überlegene Wirksamkeit gegenüber den bisher angebotenen Mitteln in Studien an (z.B. > 30 %, auch hier gilt die Überlegung aus 2.), die für einen Vergleich bzw. Nachweis des therapeutischen Fortschritts geeignet sind (siehe oben).
4. Mit dem Arzneimittel können besser als bisher mögliche Komplikationen oder Folgen einer Erkrankung behandelt werden.
5. Das Arzneimittel bietet eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Verminderung von unerwünschten Wirkungen). Hierzu gehören auch Vorteile bezüglich der Adhärenz, die mit dem neuen Arzneimittel einhergehen.
6. Das Arzneimittel bietet im Sinne der Kosteneffektivität eine positiv zu beurteilende Kosten-Nutzen-Relation gegenüber den bisher angebotenen Arzneimitteln oder sonstigen medizinischen Interventionen (z.B. operative Verfahren). Diese substantielle Prüfung folgt der Strategie, mit Arzneimitteln und nicht an Arzneimitteln zu sparen, wenn sie ihren Zusatznutzen unter Beweis stellen können.
7. Das Mittel führt zu einer veränderten Empfehlung in evidenzbasierten Leitlinien oder Therapieempfehlungen, vor allem mit Blick auf die Verringerung der Verschreibung von weniger gut verträglichen und weniger kosteneffektiven Mitteln.

Die medizinisch-pharmakologische Bewertung des differenziellen therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels bildet die Informationsgrundlage für die anschließende Festlegung des Erstattungsbetrages durch die GKV, d.h. für den zweiten Teilschritt des Prozesses im Rahmen der „AMNOG-Bewertung“.

Wie bereits mehrfach betont, interessiert bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels nicht nur dessen Wirksamkeit unter klinischen Idealbedingungen (*efficacy*), sondern vor allem unter den Alltagsbedingungen ambulanter oder stationärer Versorgung (*effectiveness*). Gleichwohl besteht bei einem neu zugelassenen patentgeschützten Arzneimittel zunächst keine andere Möglichkeit, als dessen therapeutische Wirksamkeit auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden klinischen Studien zu bewerten. Bei der Zulassung und Patenterteilung eines Wirkstoffes liegen nämlich noch keine validen Informationen über den differenziellen therapeutischen Nutzen dieses Medikamentes unter den Bedingungen in der alltäglichen ärztlichen Praxis vor. Also bedürfen beide Teilschritte einer entsprechenden Begleitforschung als Controlling, die vor allem

zwischenzeitlich anfallende relevante Informationen für die Beurteilung im Sinne des AMNOG berücksichtigt. Sofern bei einem Arzneimittel, das auf der Grundlage klinischer Studien einen relevanten differenziellen (Mehr-)Nutzen verspricht, Zweifel an dessen Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen existieren, bietet sich für seine unbegrenzte finanzielle Erstattung eine zeitlich limitierte Zulassung in der GKV an. Der Hersteller erhält dann die Auflage, den in Zulassungsstudien aufgezeigten therapeutischen Nutzen seines Medikamentes innerhalb eines bestimmten Zeitraums auch durch eine begleitende Versorgungsforschung unter Alltagsbedingungen nachzuweisen (siehe die Anforderung an Versorgungsstudien im § 35 b des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V)). Bei positiver Nutzenbewertung könnte, sofern mit europäischem Wettbewerbsrecht konform, eine Verlängerung der Patentschutzfristen zum Ausgleich zusätzlicher Studienzeiten erfolgen.

Zu den methodischen Anforderungen an Studien zur ‚*efficacy*‘ bzw. ‚*effectiveness*‘ gehören:

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

Die derzeit zur Zulassung vorgeschriebenen *efficacy*-Studien beschreiben die Effekte an der Gruppe von Probanden, die die Präparate exakt wie empfohlen auch tatsächlich eingenommen haben. Sie lassen aber keine Aussagen zu, welche Auswirkungen das Medikament beim Praxiseinsatz unter den verschiedenen Einflussfaktoren auf Verordnungsverhalten des Arztes und Adhärenz des Patienten haben wird. Eine Auswertung mit einer ‚*intention to treat*‘ Analyse bewertet das Arzneimittel unabhängig davon, ob die Probanden das ihnen aufgrund der Randomisierung verordnete Medikament überhaupt regelgerecht einnehmen, und lässt so eine realistischere Aussage über die Effektivität von Arzneimitteln zu, wenn z.B. schwerwiegende unerwünschte Wirkungen zu häufigen Therapieabbrüchen führen (Erektionsstörungen bei Blutdrucksenkern, Blähungen beim Antidiabetikum Acarbose). Eine ‚*intention to treat*‘-Analyse stellt demnach eine notwendige, die ‚*number needed to treat*‘-Analyse (wie viele Probanden müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird) eine ausreichende Bedingung von *Effectiveness*-Studien dar. Die häufig zur besseren Produktvermarktung durchgeführten ‚*non inferiority*‘- bzw. Äquivalenzstudien erfüllen diese Anforderungen in der Regel nicht.

Der nun erstmals vorgelegte „Innovations-Report“, basierend auf Daten der Techniker Krankenkasse (TK), beschäftigt sich daher mit all den dargestellten Überlegungen und greift auf „Vor-AMNOG-Klassifikationen“ von Innovationen zurück, wie sie z.B. vom Arzneiverordnungs-Report oder vom Arzneitelegramm publiziert werden (siehe Tabelle 1). Für diese Innovationen werden zunächst nach der Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz Bewertungen vorgenommen, und zwar im Hinblick auf die (bisher) im jeweiligen Indikationsgebiet verfügbaren Therapien, den patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen und die komparativen Kosten. Im Anschluss werden Verordnungsdaten ausgewertet, die zeigen sollen, wo welche Arzneimittel in welchen Größenordnungen eingesetzt werden – es wird jeweils eine „Charakterstudie“ für die auf den Markt gekommenen neuen Mittel erstellt. Solche Auswertungen sollten dazu beitragen, den Nutzen von neuen Produkten beschreiben zu können und gleichzeitig Hinweise dafür bieten, wo die Verordnung neuer Präparate optimiert werden muss - Unter-, Über- und Fehlversorgung sind eben noch immer Begleiterscheinungen der alltäglichen

Arzneimitteltherapie in der GKV. Entsprechende Empfehlungen an die verordnenden Ärztinnen und Ärzte könnten zu einer Qualitätsoptimierung beitragen. Die Fortsetzung dieses Innovationsreportes in den kommenden Jahren wird dann auch Arzneimittel aus dem AMNOG-Prozess evaluieren – man darf gespannt darauf sein, ob und wenn ja welche qualitativen Veränderungen erkannt werden können.

## 2 Was sind Arzneimittelinnovationen?

Das Wort Innovation leitet sich vom lateinischen Verb „innovare“ ab, was „erneuern“ bedeutet. Der Begriff, wie wir ihn heute verwenden, wurde im Wesentlichen durch Schumpeter geprägt, speziell durch sein 1912 erschienenes Werk „Die Theorie der wirtschaftlichen Entwicklung“ (Schumpeter, 2006). Als Vorstufe ist danach die Invention (Erfindung) zu sehen, erst wenn aus dieser Neuentwicklung ein Produkt in den Markt gelangt, also eine wirtschaftliche Umsetzung vollzogen wird, spricht man von Innovation. Der Begriff Innovation, zunächst allgemein 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.

So bezeichnen auch Motola et al. (2005) therapeutische Innovationen als neue Arzneimittel, bei denen die Patientinnen und Patienten im Vergleich zu bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten einen Mehrwert haben. Dies können natürlich auch Arzneimittel für Krankheiten ohne verfügbare Therapien (z.B. seltene Leiden) sein oder eben Arzneimittel, die wirksamer als vorhandene Therapien sind oder wirksam bei denjenigen Patientinnen und Patienten sind, die nicht auf die bisherige Therapie ansprechen (z.B. aufgrund von Resistenzen). Das Konzept der therapeutischen Innovation steht auch im Vordergrund bei der eingangs erwähnten frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Sieht man von dieser Nutzenbewertung ab, die auch auf bereits länger auf dem Markt befindliche Arzneimittel ausgedehnt ist, gab es in den Jahren zuvor bereits Ansätze, neue Arzneimittel zu bewerten. Im Folgenden sollen einige Konzepte zur Bewertung von Arzneimittelinnovationen vorgestellt werden, die im Rahmen einer Literaturrecherche identifiziert wurden oder den Autoren aufgrund ihrer wissenschaftlichen Praxis bereits bekannt waren.

### Bewertung des Innovationsgrades nach Fricke/Klaus

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

- A. Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz.
- B. Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien.
- C. Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten.
- D. Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.

Diese Bewertung orientiert sich an der jeweils aktuellen Marktsituation im betreffenden Anwendungsgebiet und basiert auf den publizierten Ergebnissen der Pharmakologie-Studien und klinischen (Zulassungs-)Studien. Nach Angaben der Autoren liegt das Hauptaugenmerk auf dem angestrebten therapeutischen Effekt. In diesem Zusammenhang sind auch Doppelbewertungen möglich (wie z.B. A/C), wenn das Wirkprinzip neuartig ist, ohne dass das neue Arzneimittel jedoch therapeutische Überlegenheit gegenüber bereits verfügbaren Arzneimitteln zeigt. Diese Klassifikation findet auch Verwendung bei der Beschreibung neuer Arzneimittel im jährlich erscheinenden Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2012).

### **Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen nach der DPhG**

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

### **Bewertungen durch das arznei-telegramm**

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

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

- **Mittel der Reserve:** Arzneimittel, die erst eingesetzt werden sollten, wenn Mittel der Wahl versagen oder nicht anwendbar erscheinen. Zum Teil wird auch mit „Mittel der letzten Reserve“ bewertet, wenn sämtliche anderen Mittel versagen oder nicht anwendbar sind.
- **Variante ohne besonderen Stellenwert:** Molekülvarianten oder Arzneimittel des gleichen Wirktyps, bei denen hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber erprobten Bezugsubstanzen erkannt werden kann.
- **Umstrittenes Therapieprinzip:** Arzneimittel, bei denen das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kontrovers beurteilt wird oder deren dokumentierter Nutzen durch besondere Risiken in Frage gestellt wird.
- **Zweifelhaftes Therapieprinzip:** Arzneimittel, deren Stellenwert und therapeutischer Nutzen im Rahmen einer rationalen Arzneimitteltherapie nicht hinreichend belegt erscheint.
- **Überholtes Therapieprinzip:** Arzneimittel, deren therapeutischer Stellenwert durch besser wirksame oder besser verträgliche therapeutische Strategien in Frage gestellt wird.

### Bewertungen durch die Stiftung Warentest

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

- **Geeignet:** Medikamente mit nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit für das jeweilige Krankheitsbild, mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis und hohem Erprobungsgrad.
- **Auch geeignet:** Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit ebenfalls nachgewiesen ist, die aber noch nicht so lange erprobt sind wie die als „geeignet“ bewerteten.
- **Mit Einschränkung geeignet:** Medikamente, die zwar therapeutisch wirksam sind, die aber im Vergleich zu „geeigneten“ Medikamenten mit einem höheren Risiko z.B. für bestimmte unerwünschte Wirkungen verbunden sind oder Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend nachgewiesen ist oder deren therapeutische Wirksamkeit geringer ist als die der besser bewerteten Medikamente.
- **Wenig geeignet:** Medikamente, deren therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist, die nicht ausreichend dosiert sind, die ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen oder Medikamente mit mehr als einem Wirkstoff, wenn sich die Wirkstoffe nicht sinnvoll ergänzen oder keinen therapeutischen (Zusatz-)Nutzen aufweisen.

Nach dieser Methodik fallen neue Arzneimittel mit nachgewiesener therapeutischer Wirksamkeit vorrangig unter „auch geeignet“, da hier der Erprobungsgrad naturgemäß eher gering ausfällt.

### Internationale Beispiele für Innovationsbewertungen

In diesem Kontext möchten wir die Anstrengungen der italienischen Zulassungsbehörde AIFA nicht unerwähnt lassen, deren „Working Group“ 2007 die „Criteria for ranking therapeutic innovation of new drugs“ veröffentlichte. Dieses Prozedere ist auch bereits bei Motola et al. (2005) beschrieben worden. Hierbei klassifizieren die Autoren zunächst einmal nach der Verfügbarkeit bestehender Therapien (A = keine adäquate Therapie vorhanden; B = Non-Responder bei der Erstlinientherapie

bzw. resistente Gruppen vorhanden; C = adäquate Therapie bereits vorhanden) und wenn C zutrifft, auch noch nach Subgruppen (C1 = im Vergleich zu bereits verfügbaren Arzneimitteln bessere Wirksamkeit, bessere Sicherheit oder zumindest ein besseres pharmakokinetisches Profil; C2 = lediglich eine pharmakologische Innovation: neuer Wirkmechanismus; C3 = lediglich eine technologische Innovation: z.B. biotechnologische Produktion bereits bekannter Wirkstoffe). Im Anschluss wird das Ausmaß des therapeutischen Effekts festgestellt (a = Zusatznutzen im Bezug auf klinisch relevante Endpunkte oder validierte Surrogatendpunkte; b = teilweise Zusatznutzen, begrenzte Evidenz; c = weniger Nutzen als bestehende Therapie oder nur marginale temporäre Verbesserungen). Je nachdem, wie der therapeutische Effekt ausfällt, wird bei Vorliegen der Verfügbarkeitskriterien A, B, C1 der Grad der therapeutischen Innovation (relevant [important], moderat [moderate], geringfügig [modest]) festgestellt, während C2, C3 wie gesagt, keine therapeutischen, sondern lediglich pharmakologische bzw. technologische Innovationen darstellen (siehe Abbildung 2).

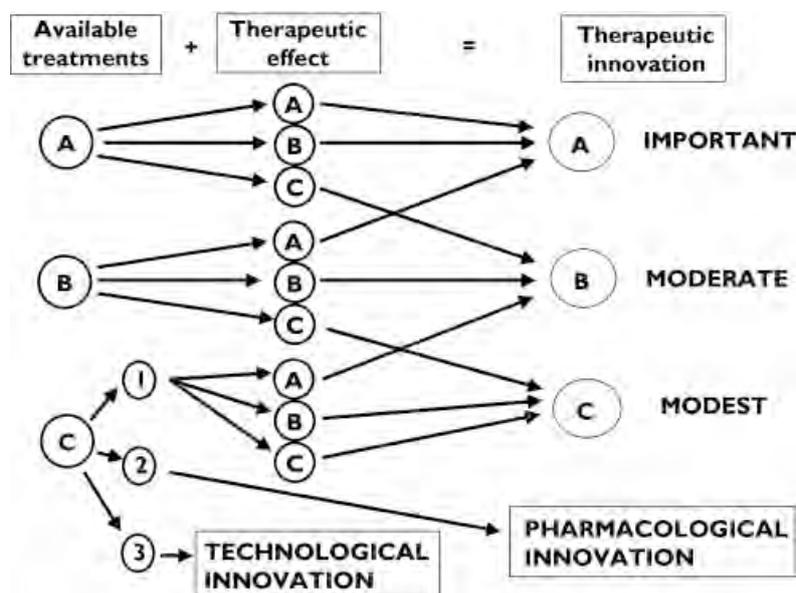


Abbildung 2: Algorithmus zur Bewertung von Innovationen durch die italienische Arzneimittelzulassungsbehörde (AIFA, 2007)

International findet man zahlreiche weitere Klassifikationssysteme, die entweder von Drug-Bulletins oder Zulassungsbehörden entwickelt wurden, auf die aber aus Platzgründen nicht näher eingegangen werden soll. Ahlqvist-Rastad et al. (2004) sprechen sich in diesem Zusammenhang für die Schaffung eines international einheitlichen Bewertungssystem aus, dass auf die Beantwortung folgender Fragestellungen abziehen sollte:

- Is this drug the first one for treating or preventing this disease? (*Ist es das erste Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung einer Erkrankung?*)
- Is it more effective than previous drug or non-drug treatments? (*Ist es therapeutisch wirksamer als bisher verfügbare Arzneimittel bzw. nichtmedikamentöse Behandlungen?*)
- Is it safer? (*Ist es sicherer?*)
- Is it more convenient for the patient? (*Ist es für die Patientinnen und Patienten zweckmäßiger/komfortabler anwendbar?*)
- Is it less effective? (*Ist es therapeutisch weniger wirksam?*)
- Is it less safe? (*Ist es weniger sicher?*)

Auch wenn wir diese Fragestellungen als relevant für die Innovationsbewertung erachten, erscheint eine internationale Harmonisierung der Innovationsbewertung auch vor dem Hintergrund unterschiedlicher Zulassungssysteme und Regulatorien wohl nur schwer realisierbar.

### Fazit

Es existieren unterschiedliche Konzepte, um im Arzneimittelmarkt Innovationen zu definieren. Stellt man den patientenorientierten Nutzen in den Vordergrund, ist hier das Konzept des therapeutischen Fortschritts die sinnvollste Wahl. Unterschiedliche Institutionen sowie Autorinnen und Autoren bewerten in Deutschland (neue) Arzneimittel. Während die Systeme des Transparenz-Telegramms und der Stiftung Warentest für die Bewertung aller (relevanten) Arzneimittel entwickelt worden sind, wurden die Klassifikation nach Fricke/Klaus sowie das DPhG-Konzept direkt auf die Bestimmung des Innovationsgrades neuer Arzneimittel ausgerichtet. Dies gilt natürlich auch für die seit 2011 durchgeführte frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nach dem AMNOG, wobei hier auch eine Ausdehnung auf den Bestandsmarkt vorgesehen ist. Zur Klassifikation nach Fricke/Klaus ist zu sagen, dass beispielsweise völlig neuartige Wirkstoffmoleküle auch mit „A“ bewertet werden können, selbst wenn sie keinen therapeutischen Zusatznutzen zeigen. Für diesen Fall sind zwar Doppelbewertungen wie „A/C“ vorgesehen, was aber auf Kosten der Eindeutigkeit geht. Die Autoren betonen, wie auch die DPhG, dass der therapeutische Effekt im Vordergrund steht, letztlich werden aber auch in der Definition einer Sprunginnovation nach DPhG unterschiedliche Konzepte miteinander vermischt („völlig neu entwickelter Wirkstoff“ und „bedeutender therapeutischer Fortschritt“). Zu begrüßen ist, dass in dem DPhG-Positionspapier zurecht betont wird, dass sich der Innovationsgrad zum Zeitpunkt der Markteinführung neuer Arzneimittel meist noch nicht richtig abschätzen lässt, da bis dato keine ausreichenden Studiendaten für die Beurteilung eines (Zusatz-)Nutzens vorliegen (siehe auch Kapitel 1). In diesem Zusammenhang ist auch die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG kritisch zu sehen. In vielen Fällen wird daher eine Neubewertung im Sinne einer Spätbewertung notwendig sein, die aber immerhin in den gesetzlichen Rahmenbedingungen vorgesehen ist. Entsprechend ist z.B. ebenso eine regelmäßige Überarbeitung der Bewertungen nach Fricke/Klaus wünschenswert, angepasst an den aktuellen Stand der Erkenntnisse. Diese ist jedoch nicht geplant.

Unserer Meinung nach ist speziell an der AMNOG-Nutzenbewertung positiv, dass hier der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen klar im Vordergrund steht und sich durch Kopplung späterer Preisverhandlungen mit dem Ergebnis der Nutzenbewertung nicht nur die Wirtschaftlichkeit der Therapie, sondern auch allgemein die Studienqualität verbessern könnte (mehr direkte Vergleiche zum Zeitpunkt der Markteinführung). Im Rahmen des vorliegenden Reports haben wir uns entschieden, Arzneimittel des Jahres 2010 zu bewerten, um hier ebenfalls Studien aus den Jahren nach der Markteinführung für die Beurteilung ausreichend berücksichtigen zu können. Bei der Bewertung haben wir uns gegen eine Vermischung der unterschiedlichen Innovationskonzepte entschieden und bewerten die Punkte „Verfügbarkeit bestehender Therapien“, „(Zusatz-)Nutzen“ und auch „Kosten“ separat. Aus Sicht der Patientinnen und Patienten sind hier insbesondere der Zusatznutzen und damit das Konzept des therapeutischen Fortschritts relevant, aus Sicht des Kostenträgers sind auch die Kosten der Arzneimittelinnovationen von Bedeutung.

### 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 Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Sollte zu den bestimmten Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie zu finden gewesen sein, wurde nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen gesucht. Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet, einmal die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, der patientenorientierte (Zusatz-)Nutzen und die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. 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 Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z.B. auch kleinere (aber patientenrelevante) Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Auch wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien z.B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen reduziert ist, wurde mit „grün“ bewertet.

## Kosten

- **Rot:** Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als 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 wird jedoch auf Basis der aktuellen Literatur (Redaktionsschluss: 01.04.2013) bestimmt, ebenso werden 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, was etwa zu 99 % der Fall war. Eine durchgehende Versicherung (= in jedem Quartal mindestens einen Tag versichert) wurde lediglich bei Verlaufsuntersuchungen gefordert. Nach unserer Methodik entsprach eine ärztliche Verordnung analog zum Arzneiverordnungs-Report (Schwabe & Paffrath, 2011) genau einer Arzneimittelpackung, d.h. zwei auf einem Rezeptblatt verordnete Packungen zählten als zwei Verordnungen. 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). Bei den Verordnungsanalysen wurden neben den Fertigarzneimitteln auch Rezepturen mit den neuen Wirkstoffen berücksichtigt.

Bei der Untersuchung der Arzneimittelverordnungsdaten wurde die Codierung des Anatomisch-Therapeutischen-Chemischen (ATC) – Arzneimittelklassifikationssystems, wie von der WHO seit 1981 empfohlen, genutzt. Es handelt sich hierbei um ein Klassifikationssystem („anatomical therapeutic chemical“), bei dem die jeweiligen Wirkstoffe entsprechend dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen aufgeteilt werden (WHO, 2004). Das wissenschaftliche Institut der Orts-

Krankenkassen (WIdO) führt eine ATC-Datenbank, die den deutschen Verhältnissen nach WHO-Richtlinien angepasst wurde. Die Arzneimittel werden nach dem ATC-System in 14 Hauptgruppen (Ebene 1) gegliedert, mit zwei therapeutisch-pharmakologischen Untergruppen (Ebene 2 und 3). Eine anatomisch-therapeutisch-chemische Untergruppe bildet die 4. Ebene, während die 5. Ebene den chemischen Wirkstoff benennt.

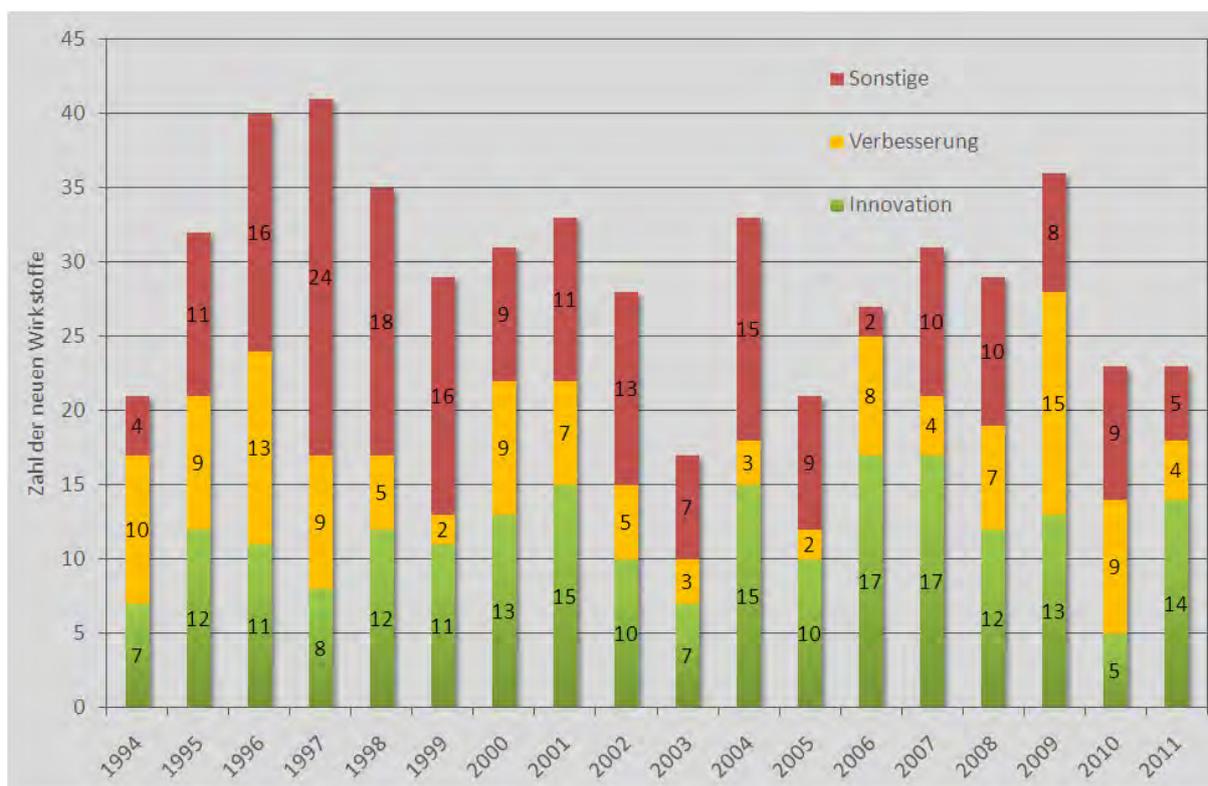
Wirkstoff	ATC-Code
Amifampridin	N07XX05
Asenapin	N05AH05
Bazedoxifen	G03XC02
Bilastin	R06AX29
Conestat alfa	B06AC04
Corifollitropin alfa	G03GA09
Denosumab	M05BX04
Dronedaron	C01BD07
Eltrombopag	B02BX05
Febuxostat	M04AA03
Histamindihydrochlorid	L03AX14
Indacaterol	R03AC18
Mifamurtid	L03AX15
Ofatumumab	L01XC10
Pazopanib	L01XE11
Pitavastatin	C10AA08
Prucaloprid	A03AE04
Roflumilast	R03DX07
Silodosin	G04CA04
Tapentadol	N02AX06
Ticagrelor	B01AC24
Velaglucerase alfa	A16AB10
Vernakalant	C01BG11

**Tabelle 1: Neue Wirkstoffe des Jahres 2010 (+ Pitavastatin und Ticagrelor) und ihre ATC-Codes**

Zur Messung der Verordnungsvolumina verwendeten wir definierte Tagesdosen (DDD). Es handelt sich um eine rein rechnerische, international gebräuchliche Messgröße, die nicht notwendigerweise die empfohlene Dosierung oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (PDD – Prescribed Daily Dose) eines Arzneimittels wiedergibt (Pfannkuche et al., 2009). Für jeden Wirkstoff legt die WHO eine Dosierung fest, die für dessen Hauptindikation der mittleren täglichen Erhaltungsdosis für Erwachsene entspricht (Fricke & Günther, 2001). Eine Übersetzung und Anpassung an den deutschen Markt wird jährlich vom WIdO erstellt und wurde 2004 vom damaligen Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung als amtlich erklärt (Fricke et al., 2005). Diese jährlich aktualisierte Liste ist unter <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/atcddd/> verfügbar. Hierbei wurden je nach Untersuchungs-jahr jeweils die zuletzt geänderten Fassungen der entsprechenden Jahre genutzt.

## 4 Neue Arzneimittel des Jahres 2010 – Übersicht

Im Jahr 2010 wurden 21 neue Wirkstoffe zugelassen (Tabelle 2), einschließlich neuer Impfstoffe 23, womit für den letzten 5-Jahres-Zeitraum in 2010 die niedrigste Zahl an neu in den Markt eingeführten Fertigarzneimitteln mit neuen Wirkstoffen erreicht wurde (Schwabe & Paffrath, 2012). Gleiches gilt für die Innovationsrate: Wenn man die Fricke/Klaus-Bewertung zu Grunde legt, wurde nur fünfmal ein „A“ für innovative Substanzen vergeben. In den letzten sechs Jahren zuvor war dies immer zwischen zehn- und 17mal der Fall. Bei den fünf A-Wirkstoffen handelt es sich um Amifampridin zur Behandlung einer seltenen Muskelerkrankung (Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom), Denosumab zur Behandlung einer Knochenkrankheit (postmenopausale Osteoporose), Febuxostat zur Behandlung eines zu hohen Harnsäurespiegels, Histamin zur Behandlung der seltenen akuten myeloischen Leukämie und Mifamurtid zur Behandlung des ebenfalls seltenen hochmalignen Osteosarkoms (Knochenkrebs). Febuxostat bietet allerdings keinen ausreichenden therapeutischen Vorteil im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln und erhielt deshalb eine Doppelbewertung „A/C“.



**Abbildung 3: Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen mit der Anzahl innovativer und verbesserter Wirkstoffe im Zeitraum 1994-2011 (eigene Darstellung nach Schwabe & Paffrath, 2012)**

Nüchterner fällt die in der Tabelle 2 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, Denosumab und Mifamurtid waren nach dem a-t „umstrittene Therapieprinzipien“ (Histamin wurde nicht bewertet). Ansonsten erhielten Ticagrelor (Brilique®), das erste nach dem AMNOG bewertete Neu-Arzneimittel, sowie Eltrombopag mit „Mittel der Reserve“ bzw. „Mittel der letzten Reserve“ noch verhältnismäßige gute Bewertungen vom a-t.

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 Krankheiten. Hierzulande gilt eine Krankheit als selten, wenn weniger als 40.000 Menschen (<5:10.000 Einwohner) an ihr leiden. Bis auf Pazopanib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenkrebs‘ wurden diese „Orphan Drugs“ in der EU als solche ausgewiesen. Unter den neuen Arzneimitteln des Jahres 2010 befinden sich fünf gentechnisch bzw. biotechnologisch hergestellte Präparate („Biologicals“): Conestat alfa zur Angioödem-Behandlung, Corifollitropin alfa zur künstlichen Befruchtung, Denosumab zur Osteoporose-Therapie, Ofatumumab zur Leukämie-Behandlung und Velaglucerase alfa zur Behandlung des Morbus Gaucher (Tabelle 2). Solche Biologika gewinnen zunehmend an Marktbedeutung, sind in Bezug auf die Herstellung als technologische Innovation zu sehen, können oftmals aber auch eine therapeutische Innovation darstellen.

In der TK lag der Umsatz der neuen Arzneimittel (inklusive Ticagrelor und Pitavastatin) bei 16,6 Millionen Euro (gemessen im Jahr 2011). Damit entfallen 0,7 % der Leistungsausgaben für Arzneimittel im Jahr 2011 (2,5 Mrd. €) auf neue Arzneimittel (TK, 2012). Dabei wurden insgesamt lediglich 68.941 Packungen verordnet (Tabelle 4). Dies entspricht durchschnittlich 242 Euro pro Packung eines neuen Arzneimittels. Zum Vergleich: In der gesamten GKV kostete eine Fertigarzneimittelpackung (alle Wirkstoffe) im Jahr 2010 durchschnittlich etwa 48 Euro, im Jahr 2011 etwa 42 Euro (Schwabe & Paffrath, 2011; Schwabe & Paffrath, 2012). Das mit deutlichem Abstand verordnungstärkste neue Arzneimittel in der untersuchten Population war Dronedaron (Multaq®) zur Behandlung des Vorhofflimmerns (Tabelle 4), welches auch in der Top-Liste nach Umsatz auf Platz 1 rangiert (Tabelle 3). Auf Platz 2 nach Umsatz 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, nach Umsatz auf Platz 4. In der nach Anzahl verordneter Packungen geordneten Top-Liste (Tabelle 4) sind auf den ersten Plätzen dann jedoch ausnahmslos Arzneimittel zur Behandlung von Volkskrankheiten wie Vorhofflimmern (Dronedaron), starken chronischen Schmerzen (Tapentadol) oder COPD (Indacaterol, Roflumilast). Auch das erste Arzneimittel mit früher Nutzenbewertung, Ticagrelor (Brilique®), befindet sich nach der Anzahl verordneter Packungen bereits auf Platz 8, obwohl es erst Januar 2011 in den Markt eingeführt wurde und damit neben Pitavastatin die geringste Vorlaufzeit zur Marktdurchdringung hatte. Im ambulant-ärztlichen Bereich wurden drei neue Wirkstoffe im untersuchten Zeitraum 2010 bis Ende 2011 an TK-Versicherte gar nicht verordnet: Bazedoxifen, Conestat alfa und Histamin.

Wirkstoff (Handelsname)	Indikation	Pharm. Unternehmer	Markt- einführung	Bewertung nach Fricke	a-t-Bewertung
Amifampridin (Firdapse®)	Lambert-Eaton- Syndrom	Biomarin Europe	15.03.2010	A	Variante
Asenapin (Sycrest®)	Manien bei einer Bipolar-1-Störung	Lundbeck	15.12.2010	C	Umstrittenes Therapieprinzip
Bazedoxifen (Conbriza®)	Postmenopausale 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®)	Postmenopausale 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®)	Fettstoffwechsel- störungen	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 Prostata- hyperplasie (BPH)	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 Gaucher Typ-1	Shire	15.09.2010	C	-
Vernakalant (Brinavess®)	Herzrhythmus- störungen	MSD	01.12.2010	B	-

**Tabelle 2: Übersicht der neuen Arzneimittel des Jahres 2010 + Pitavastatin und Ticagrelor**

Erklärungen: 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, a-t = arznei-telegramm, Variante = Variante ohne besonderen Stellenwert.

Rang	Wirkstoff (Handelsname)	Techniker Krankenkasse			Deutschland gesamt	
		Umsatz 2011 [in Tsd. €]	Umsatzänd. zum Vorjahr [%]	Verordnete Pack. 2011 [in Tsd.]	Umsatz 2011 [in Tsd. €]	Absatz 2011 [in 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
<b>1-20</b>	<b>Gesamt</b>	<b>16.659,3</b>	<b>+175,7</b>	<b>68,9</b>	<b>144.765,8</b>	<b>1.114,3</b>

\*) Daten nach IMS Health: Der pharmazeutische Markt (DPM)

**Tabelle 3: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2010 + Pitavastatin und Ticagrelor - nach Umsatz im Jahr 2011 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)**

Rang	Wirkstoff	Techniker Krankenkasse			Deutschland gesamt*	
		Verordnete Pack.2011 [in Tsd.]	Pack. Änderung zum Vorjahr [ %]	Umsatz 2011 [in Tsd. €]	Absatz 2011 [in Tsd.]	Umsatz 2011 [in Tsd. €]
1	Dronedaron (Multaq®)	21,5	+30,0	3.538,8	292,1	33.550,4
2	Tapentadol (Palexia®)	12,1	+524,2	2.245,6	212,5	27.379,5
3	Indacaterol (Onbrez®)	11,4	+29,8	1.420,0	189,5	16.457,0
4	Febuxostat (Adenuric®)	6,4	+280,1	642,2	133,7	8.855,2
5	Roflumilast (Daxas®)	4,1	+418,7	526,7	93,8	8.230,0
6	Denosumab (Prolia®)	3,8	+564,7	1.278,4	59,2	14.101,3
7	Silodosin (Urorec®)	3,0	+245,8	205,2	38,1	1.734,7
8	Ticagrelor (Brilique®)	2,4	keine VO	366,1	34,6	3.843,8
9	Prucaloprid (Resolor®)	2,1	+251,0	162,4	25,3	1.324,5
10	Pazopanib (Votrient®)	0,6	+528,4	1.936,6	5,1	14.580,1
11	Velaglucerase alfa (VPRIV®)	0,5	+61,8	2.369,1	1,8	9.839,8
12	Eltrombopag (Revolade®)	0,4	+103,2	827,3	k. A.	k. A.
13	Asenapin (Sycrest®)	0,3	keine VO	52,7	3,1	473,8
14	Corifollitropin alfa (Elonva®)	0,2	+184,5	157,5	1,5	1.111,0
15	Ofatumumab (Arzerra®)	0,1	+156,5	513,1	6,0	1.395,8
16	Amifampridin (Firdapse®)	0,1	+197,3	318,2	8,0	1.759,5
17	Bilastin (Bitosen®)	0,04	keine VO	0,8	8,0	8,5
18	Mifamurtid (Mepact®)	0,03	keine VO	96,9	<0,1	72,0
19	Pitavastatin (Livazo®)	0,006	keine VO	0,2	1,0	6,2
20	Vernakalant (Brinavess®)	0,003	keine VO	1,5	1,0	42,7
<b>1-20</b>	<b>Gesamt</b>	<b>68,9</b>	<b>+119,9</b>	<b>16.659,3</b>	<b>1.114,3</b>	<b>144.765,8</b>

\*) Daten nach IMS Health: Der pharmazeutische Markt (DPM)

**Tabelle 4: Top-Liste der neuen Arzneimittel des Jahres 2010 + Pitavastatin und Ticagrelor - nach Anzahl verordneter Packungen im Jahr 2011 (TK und gesamter Apothekenmarkt Deutschlands)**

Etwa 0,3 % (n = 23.577) der TK-Versicherten erhielten im Jahr 2011 ein Arzneimittel, das im Laufe des Vorjahres in den Markt eingeführt wurde<sup>1</sup>. Im Schnitt bekamen drei von 1.000 Versicherten im Jahr (2011) ein neues Arzneimittel verordnet. Auf Bundeslandebene zeigten sich hinsichtlich der Verordnungsprävalenz bei innovativen Arzneimitteln regionale Differenzen mit einer höheren Häufigkeit in den östlichen Bundesländern und niedrigen Prävalenzen im Nordwesten und im Süden Deutschlands (Abbildung 4). So war der Anteil TK-Versicherter mit mindestens einer Verordnung eines neuen Arzneimittels in Sachsen-Anhalt mit 5,3 pro 1.000 Versicherte mehr als doppelt so hoch wie in Bayern mit lediglich 2,6 pro 1.000 Versicherte. Nur bei acht der 23 neuen Wirkstoffe war die Verordnungshäufigkeit höher als 10 je 100.000 TK-Versicherte, die höchsten Werte waren beim Herzmedikament Dronedaron (65/100.000) und beim Atemwegsmedikament Indacaterol (61/100.000) zu finden (Tabelle 5). Im Mittel waren TK-Versicherte mit Verordnung eines neuen Arzneimittels mit 64,9 Jahren überdurchschnittlich alt und bei einem Frauenanteil von lediglich 41,2 % eher männlich (Tabelle 5). Nur bei den Wirkstoffen Bilastin (Indikation: Allergien), Corifollitropin alfa (künstliche Befruchtung), Mifamurtid (Knochentumor) und Velaglucerase alfa (Morbus Gaucher) lag das mittlere Alter der Versicherten mit mindestens einer Verordnung unter 40 Jahren (Abbildung 5). Abbildung 5 verdeutlicht noch einmal grafisch, dass lediglich bei fünf neuen Wirkstoffen im Folgejahr die Medikamente an mehr als 2.000 Versicherte verordnet wurden (Denosumab, Dronedaron, Febuxostat, Indacaterol und Tapentadol), wobei es sich auch um entsprechend häufig vorkommende Indikationsgebiete wie Vorhofflimmern, COPD, Schmerzen sowie erhöhte Harnsäurespiegel (Hyperurikämie) handelte.

Die höchsten Pro-Kopf-Bruttoumsätze waren bei Velaglucerase alfa (im Jahr 2011: 338.444 €) zu verzeichnen, das bei der vererbten Speicherkrankheit Morbus Gaucher (Sphingolipidose) eingesetzt wird (Abbildung 7). Solche Speicherkrankheiten erhalten aufgrund der sehr hohen Behandlungskosten derzeit auch die höchsten Zuweisungen aus dem Gesundheitsfond (Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich). Immerhin 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.

Betrachtet man alle Verordnungen an neuen Arzneimitteln zusammen, entfielen auf die Hausärzte einschließlich der hausärztlich tätigen Internisten erwartungsgemäß die meisten Verschreibungen (Tabelle 6), da diese zahlenmäßig am häufigsten in Deutschland vertreten sind, eine „Gate-keeper“-Funktion besitzen und in der Regel die erste Anlaufstelle in der ambulanten Versorgung darstellen. Weiterhin machte sich bemerkbar, dass bei den Anwendungsgebieten der neuen Arzneimittel auch Volkskrankheiten wie die chronische Lungenkrankheit COPD, chronische Schmerzen und Herzkrankheiten (akutes Koronarsyndrom, Herzrhythmusstörungen) vorhanden waren: Fachärztinnen und Fachärzte der Pneumologie (Lungenspezialisten), Kardiologie (Herzspezialisten) und Anästhesiologie (Schmerzspezialisten) sind unter den ersten sechs Plätzen der nach Verordnungen je Facharztgruppe absteigend sortierten Tabelle zu finden (Tabelle 6).

---

<sup>1</sup> An dieser Stelle wurden auch Ticagrelor (Markteinführung 01.01.2011) und Pitavastatin (Markteinführung erst 01.06.2011, aber nicht marktrelevant) mit berücksichtigt.

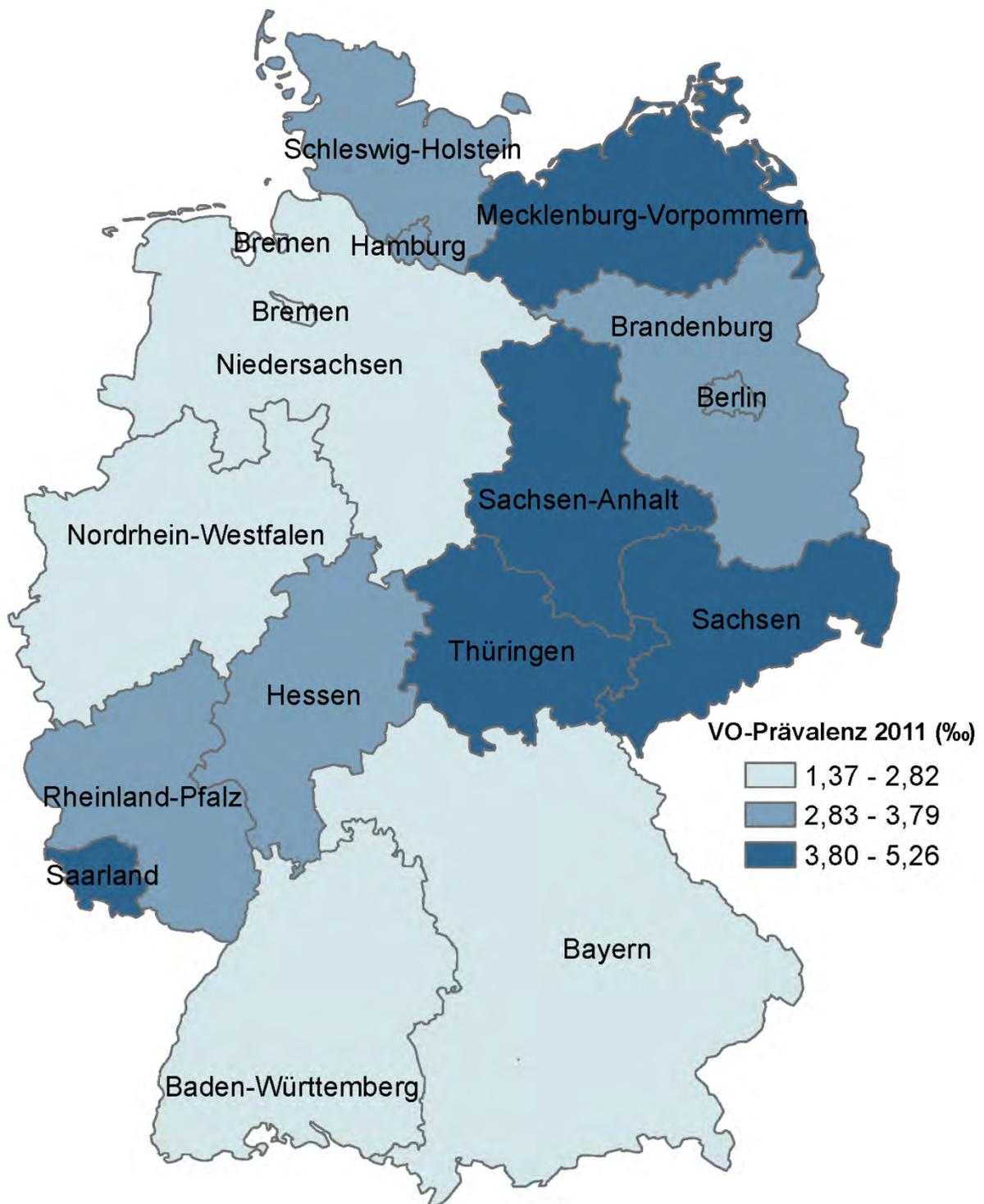
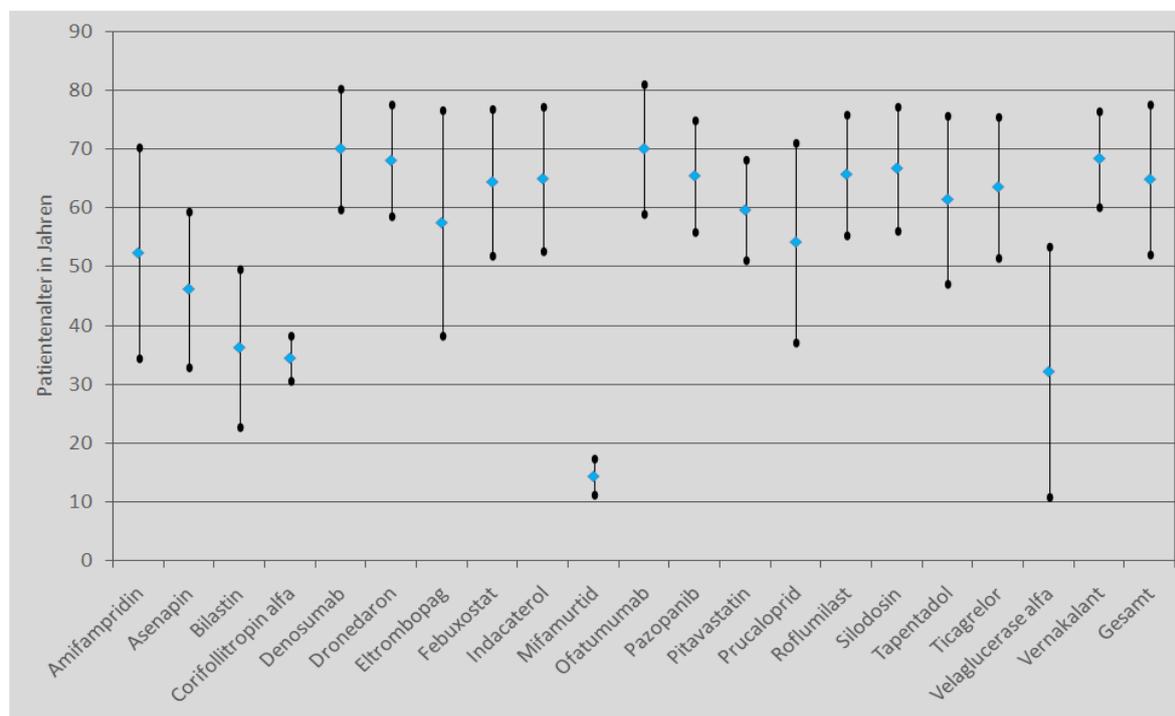


Abbildung 4: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2011, Einfärbung nach der Höhe der Verordnungsprävalenz)



**Abbildung 5: Durchschnittsalter der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2011, Darstellung inklusive Standardabweichung des Alters)**

Wirkstoff	Anz. Versicherte	Prävalenz je 100.000 Vers.	Alter Mittelwert	Anteil weiblich
Amifampridin	10	0,1	52,3	50,0 %
Asenapin	127	1,6	46,2	53,5 %
Bilastin	18	0,2	36,2	50,0 %
Corifollitropin alfa	145	1,9	34,4	100,0 %
Denosumab	2.360	30,4	70,0	82,5 %
Dronedaron	5.052	65,0	68,0	33,0 %
Eltrombopag	56	0,7	57,4	39,3 %
Febuxostat	2.957	38,0	64,3	22,7 %
Indacaterol	4.773	61,4	64,9	36,1 %
Mifamurtid	3	0,0	14,3	33,3 %
Ofatumumab	11	0,1	70,0	18,2 %
Pazopanib	106	1,4	65,4	18,9 %
Pitavastatin	5	0,1	59,6	20,0 %
Prucaloprid	677	8,7	54,1	87,0 %
Roflumilast	1.716	22,1	65,7	35,7 %
Silodosin	1.584	20,4	66,7	0,6 %
Tapentadol	3.636	46,8	61,4	60,6 %
Ticagrelor	842	10,8	63,5	20,7 %
Velaglucerase alfa	7	0,1	32,1	71,4 %
Vernakalant	3	0,0	68,3	33,3 %
<b>Gesamt</b>	<b>23.577<sup>1</sup></b>	<b>303,3</b>	<b>64,9</b>	<b>41,2 %</b>

**Tabelle 5: Daten zu Anzahl, Alter und Geschlechterverteilung der Versicherten mit mindestens einer Verordnung der neuen Wirkstoffe (Daten aus dem Jahr 2011)**

<sup>1</sup> Einige Versicherte haben auch mehrere neue Wirkstoffe verordnet bekommen, weshalb dieser Wert nicht durch Aufsummieren der Tabellenwerte errechenbar ist.

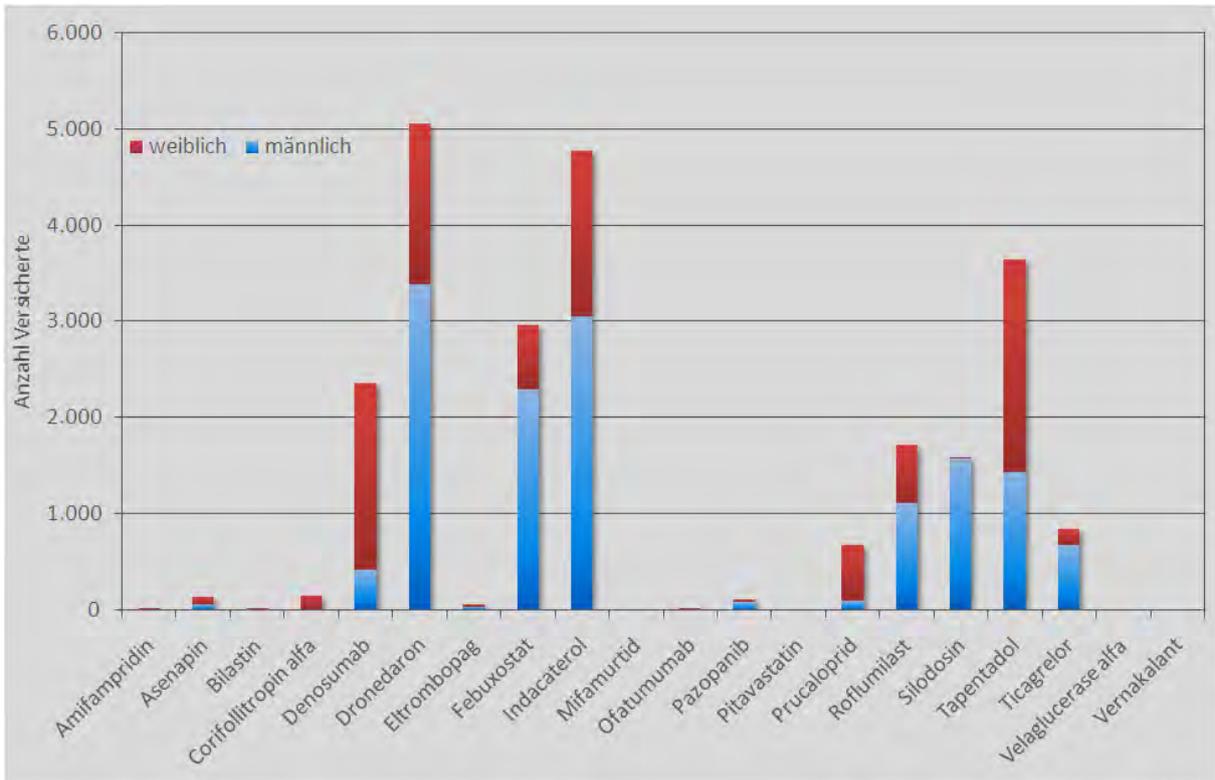


Abbildung 6: Anzahl männlicher und weiblicher Versicherter mit mindestens einer Verordnung eines neuen Wirkstoffs (Daten aus dem Jahr 2011)

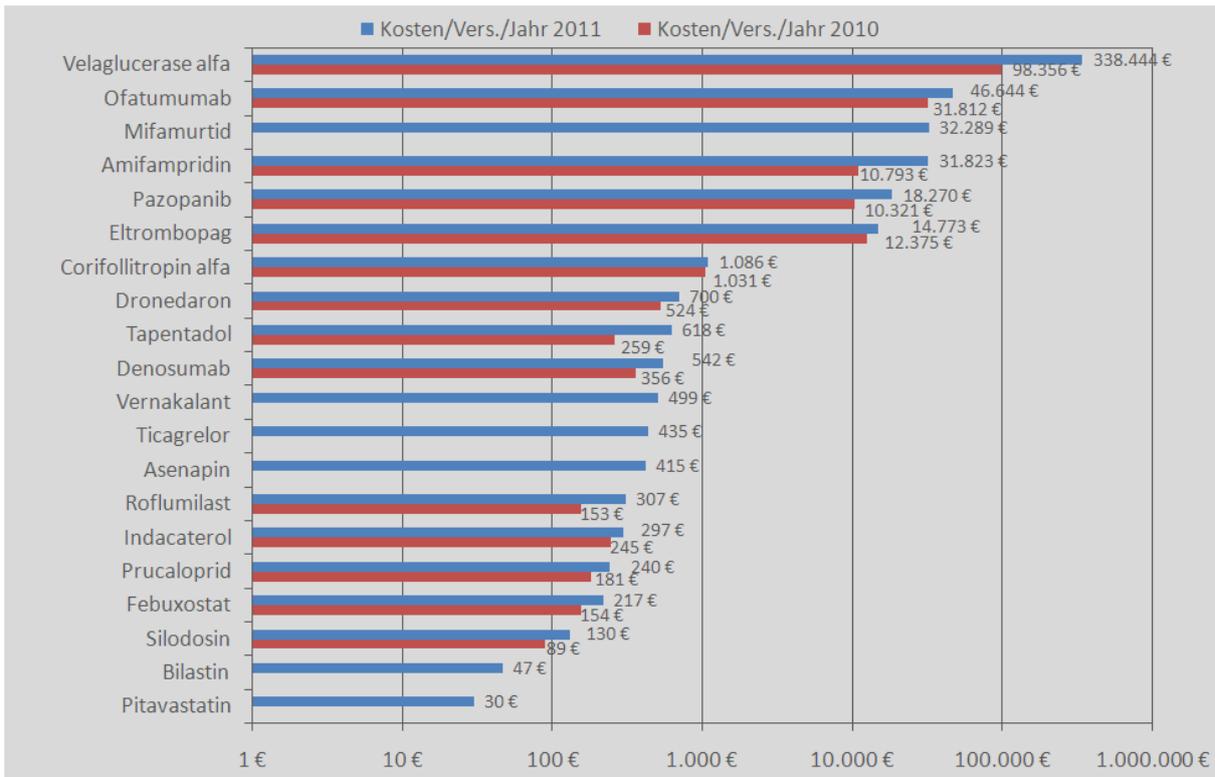


Abbildung 7: Logarithmische Darstellung der Arzneimittel-Kosten je Versichertem und Jahr absteigend sortiert nach Kosten im Jahr 2011 (berechnet anhand der Verordnungsdaten der Jahre 2010 und 2011)

Facharztgruppe	2011	%-Anteil	2010	%-Anteil
Hausarzt (Innere und Allgemeinmedizin)	23.917	34,7 %	11.111	34,2 %
Hausarzt (innere Medizin)	12.694	18,4 %	6.359	19,5 %
Pneumologie (Lungenheilkunde)	6.255	9,1 %	3.954	12,2 %
Kardiologie	3.617	5,2 %	3.592	11,0 %
Hausarzt (praktischer Arzt)	3.503	5,1 %	1.509	4,6 %
Anästhesiologie (Schmerzspezialist)	3.268	4,7 %	617	1,9 %
Urologie	3.104	4,5 %	896	2,8 %
keine Angabe (Klinikambulanzen)	2.431	3,5 %	1.122	3,4 %
Innere Medizin (allgemein)	2.429	3,5 %	1.563	4,8 %
Orthopädie/Unfallchirurgie	2.357	3,4 %	407	1,3 %
Hämatologie/Onkologie	1.042	1,5 %	340	1,0 %
Gastroenterologie	651	0,9 %	260	0,8 %
Neurologie, Psychiatrie, Psychotherapie	948	1,4 %	158	0,5 %
Neurochirurgie	404	0,6 %	40	0,1 %
Rheumatologie	510	0,7 %	111	0,3 %
Nephrologie	350	0,5%	123	0,4 %
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	336	0,5 %	55	0,2 %
Physikalische u. Rehabilitative Medizin	329	0,5 %	59	0,2 %
Endokrinologie und Diabetologie	184	0,3 %	31	0,1 %
Angiologie (Gefäßmedizin)	100	0,1%	85	0,3 %
div. Fachgruppen z.B. Anatomie, Arbeitsmedizin	97	0,1 %	19	0,1 %
Allgemeine Chirurgie	80	0,1 %	18	0,1 %
Facharztzuordnung zur freien Verfügung für die KVen	45	0,1 %	11	0,0 %
Transfusionsmedizin	37	0,1 %	27	0,1 %
Gefäßchirurgie	28	0,0 %	6	0,0 %
Visceralchirurgie	25	0,0 %	10	0,0 %
Gynäkologische Endokrinologie u. Reproduktionsmedizin	25	0,0 %	8	0,0 %
Kinder- u. Jugendmedizin; Hausarzt	23	0,0 %	3	0,0 %
Augenheilkunde	22	0,0 %	6	0,0 %
Gynäkologische Onkologie	17	0,0 %	3	0,0 %
Haut- u. Geschlechtskrankheiten	15	0,0 %	4	0,0 %
Kinder- und Jugendmedizin	14	0,0 %	2	0,0 %
Strahlentherapie	13	0,0 %	5	0,0 %
Sonstige	71	0,1 %	17	0,1 %
<b>Gesamt</b>	<b>68.941</b>	<b>100,0 %</b>	<b>32.531</b>	<b>100,0 %</b>

Tabelle 6: Häufigkeit der Verordnungen der neuen Wirkstoffe je Facharztgruppe in den Jahren 2010 und 2011

## 5 Wirkstoffporträts mit Versorgungsanalysen

### 5.1 Amifampridin

<b>Handelsname:</b> Firdapse®	<b>Hersteller:</b> Biomarin
<b>Indikation:</b> Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom	<b>Markteinführung:</b> März 2010
<b>ATC-Code:</b> N07XX05	<b>DDD:</b> 40 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 113

#### Bewertung

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. 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, 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.

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

### Versorgungsanalyse

Nach der Markteinführung von Amifampridin (Firdapse®) im März 2010 erschienen die ersten Verordnungen in den Daten des Folgemonats, insgesamt zeichnete sich im Jahr 2011 ein leichter Trend zu einem Anstieg der Verordnungen ab (Abbildung 8). Amifampridin wurde größtenteils von Fachärzten der Nervenheilkunde (Neurologie) (50,3 %) und Klinikambulanzen (44,2 %) verordnet (2010-2011). Es erhielten lediglich zehn Versicherte (2011) Verordnungen, sowohl Jüngere als auch Ältere beiderlei Geschlechts (Abbildung 9). Das Volumen der verordneten definierten Tagesdosen (DDD) und die damit verbundenen Bruttoumsätze, auf Basis des Apothekenverkaufspreises errechnet, verhielten sich proportional. Im Jahr 2011 zeichnet sich ein Trend zu einer Zunahme von DDD und Kosten ab (Abbildung 10).

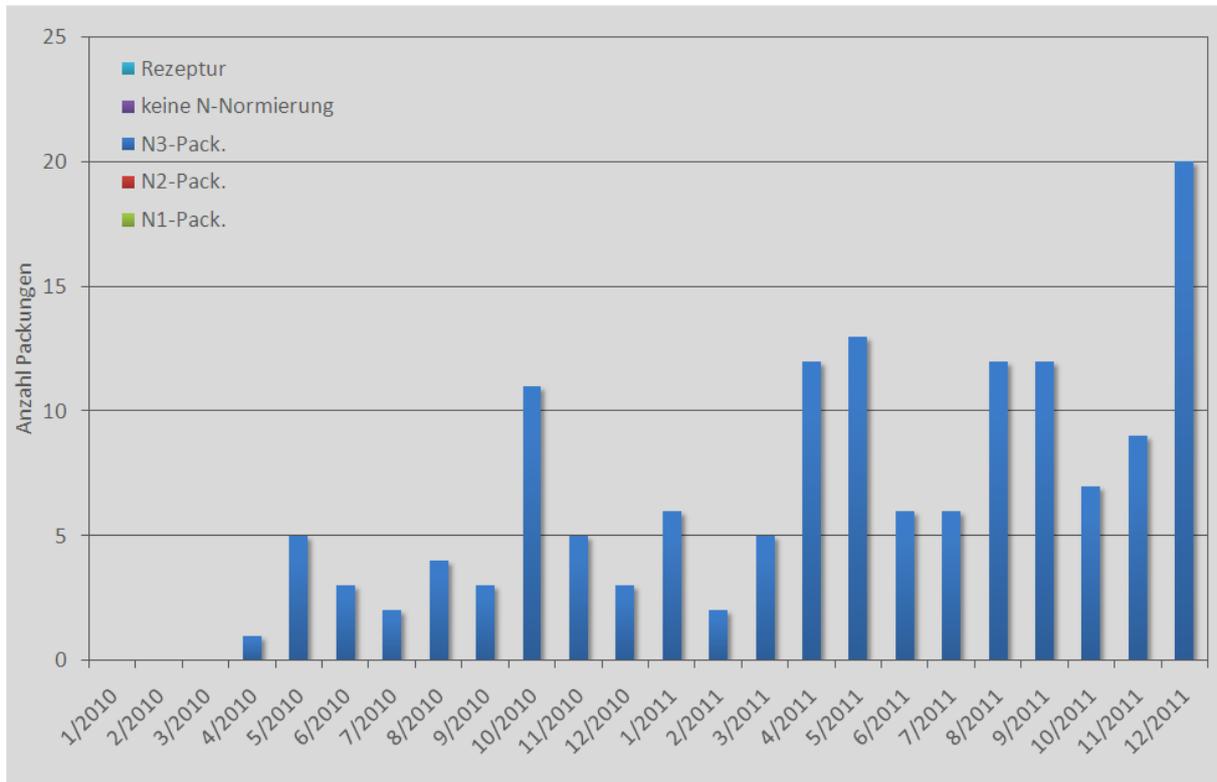


Abbildung 8: Anzahl verordneter Packungen Amifampridin je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

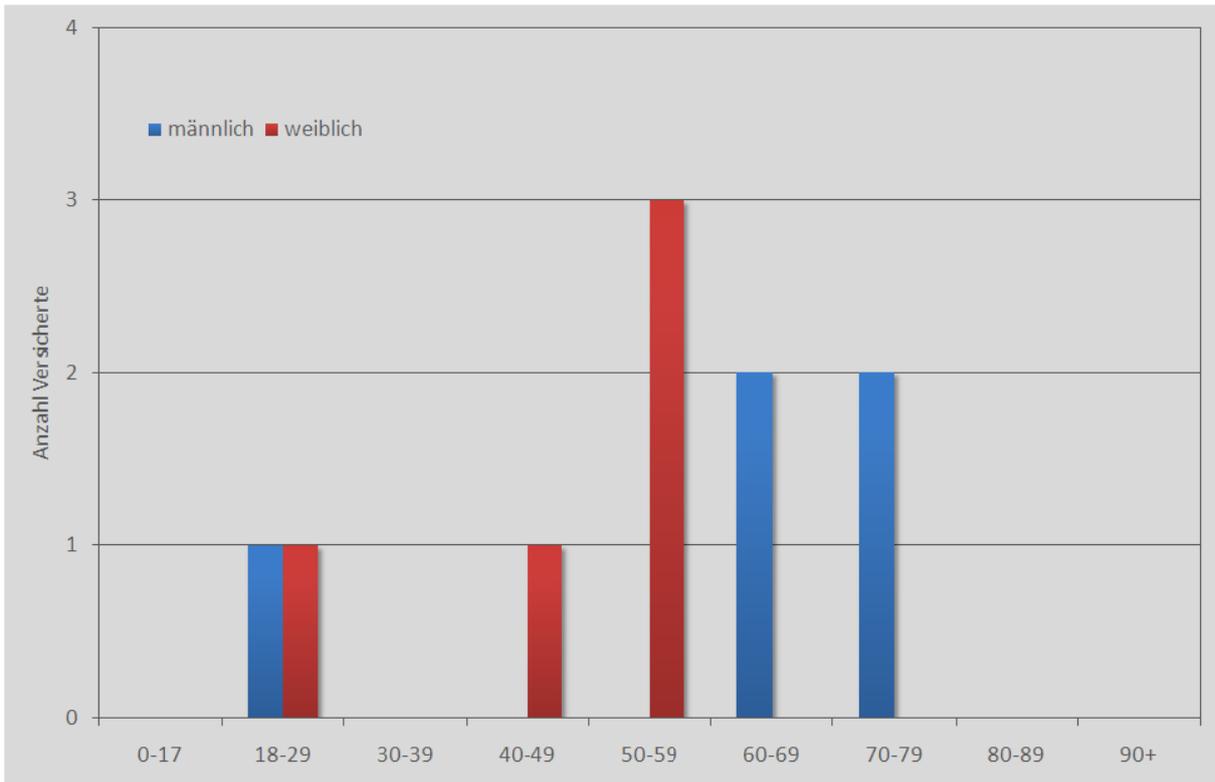


Abbildung 9: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Amifampridin nach Alter und Geschlecht (2011)

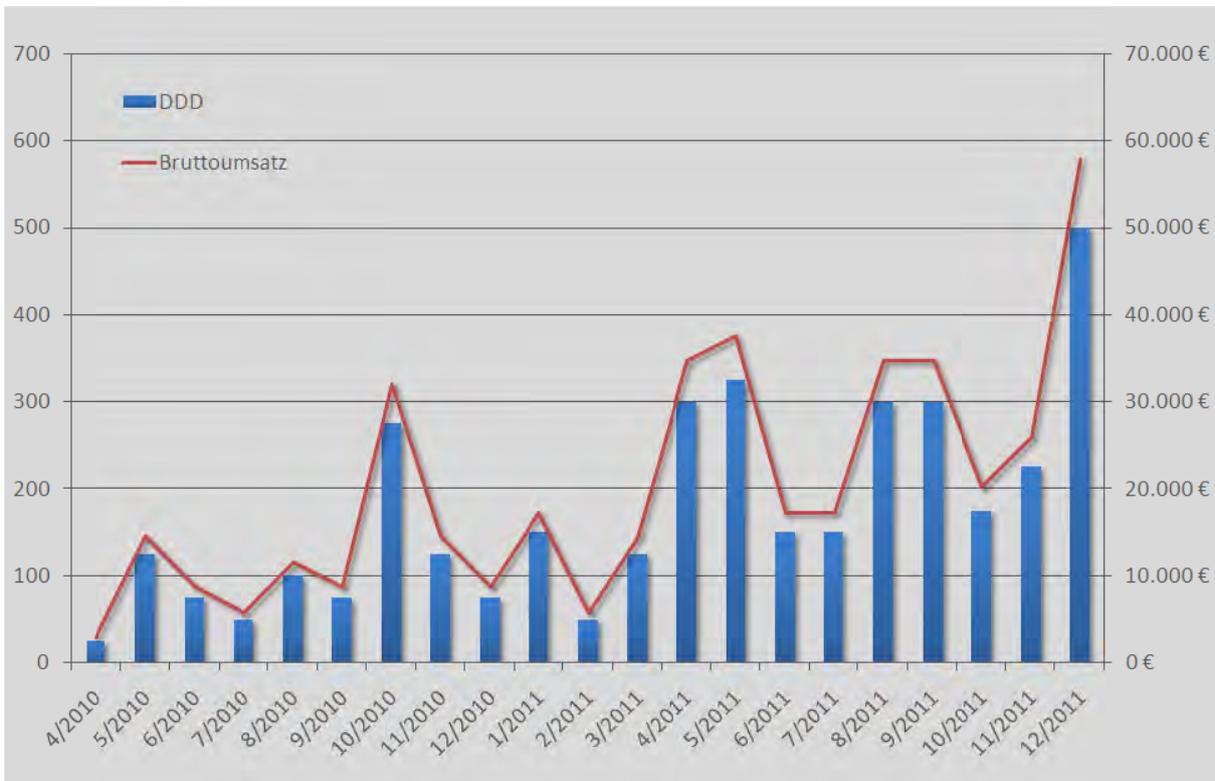


Abbildung 10: Amifampridin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.2 Asenapin

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 116

### Bewertung

Mit Asenapin steht ein weiteres atypisches Neuroleptikum zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung zur Verfügung. In dieser Indikation ist der Wirkstoff ähnlich wirksam wie andere atypische Neuroleptika.

Weder im Hinblick auf die Effektivität noch auf das Risikoprofil kann – nach Auswertung zulassungsrelevanter Studien – 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.

Der Wirkstoff als Gabe einer 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.

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 phasenspezifischen Behandlung der (akuten) 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

### Versorgungsanalyse

Asenapin (Sycrest®) wurde trotz Markteinführung im Herbst 2010 erst im Frühjahr 2011 erstmals verordnet (Abbildung 11, Abbildung 13). Dann kam es jedoch innerhalb weniger Monate bis zu einer Verfünffachung der Verordnungen. Das Arzneimittel wurde zu fast zwei Dritteln (64,3 %) von Fachärzten der Neurologie und Psychiatrie verschrieben. Bei den relativ wenigen Empfängern handelte es sich dabei vorwiegend um Versicherte mittleren Alters (Abbildung 12). Im Alter von 18 bis 60 Jahren waren es mehr weibliche Patientinnen, im höheren Alter ab 60 Jahren mehr männliche Patienten mit mindestens einer Verordnung.

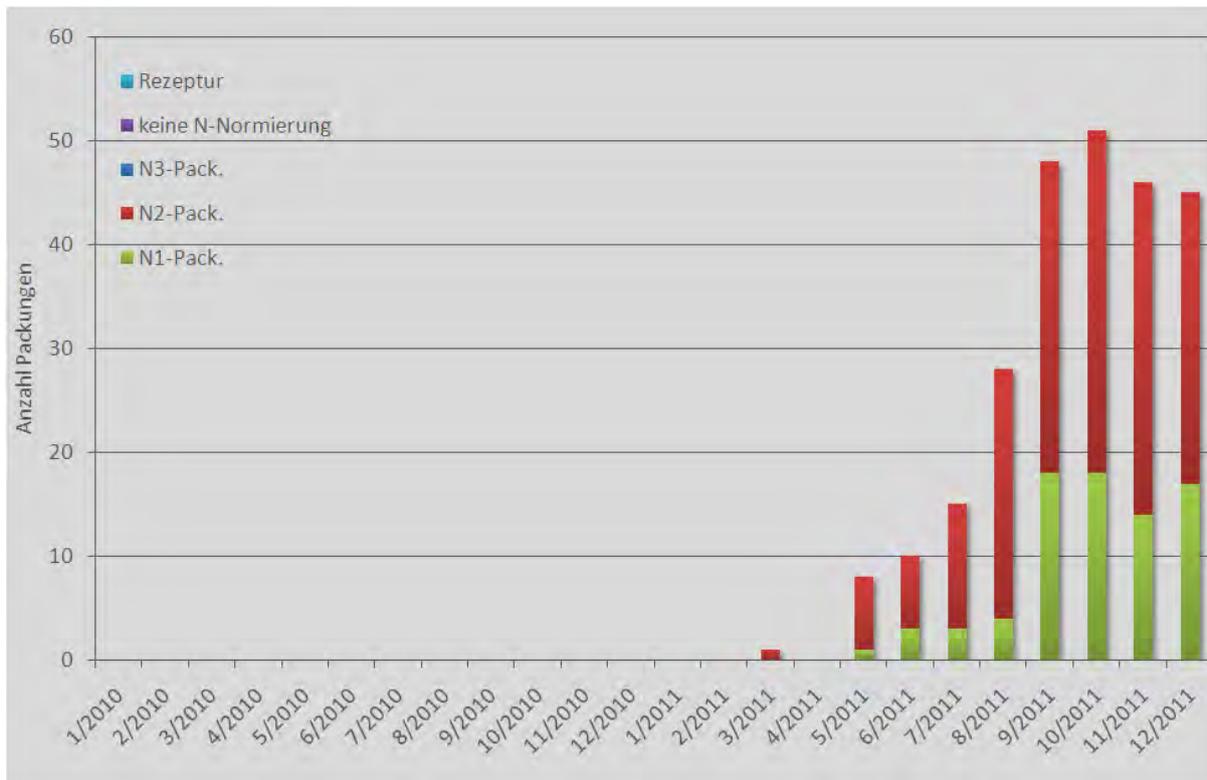


Abbildung 11: Anzahl verordneter Packungen Asenapin je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

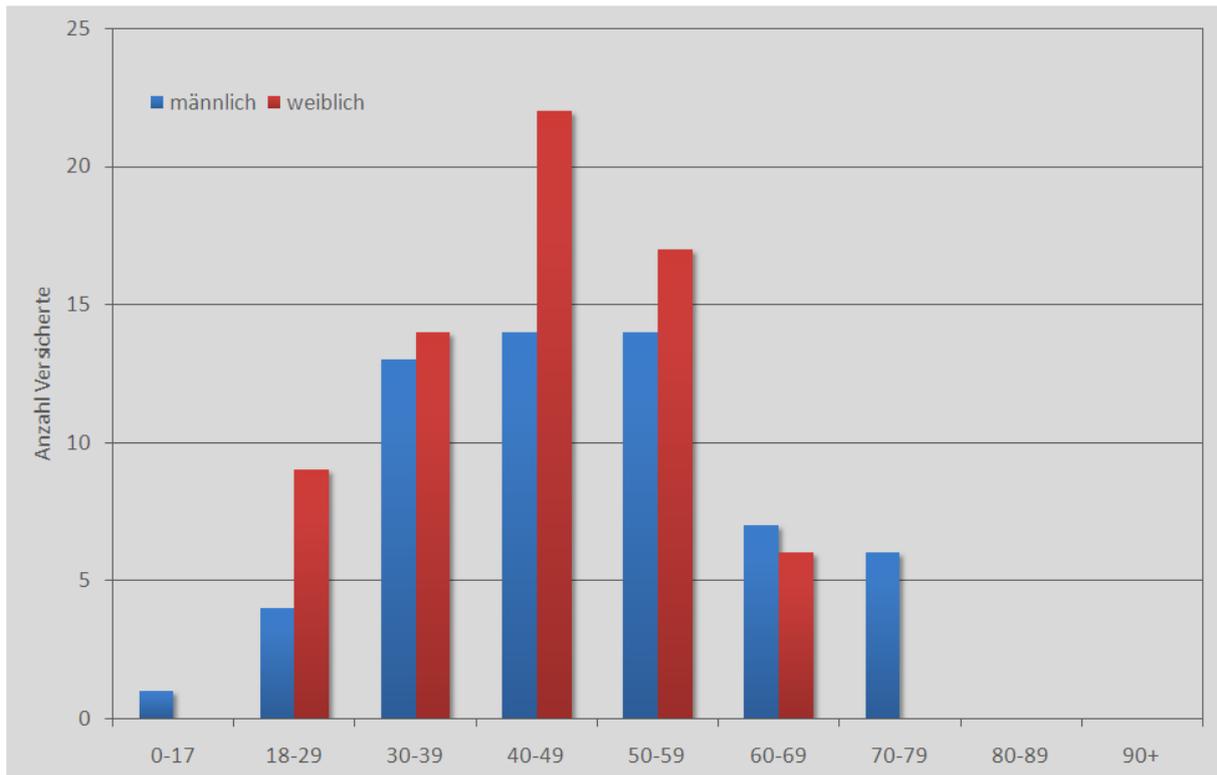


Abbildung 12: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Asenapin nach Alter und Geschlecht (2011)

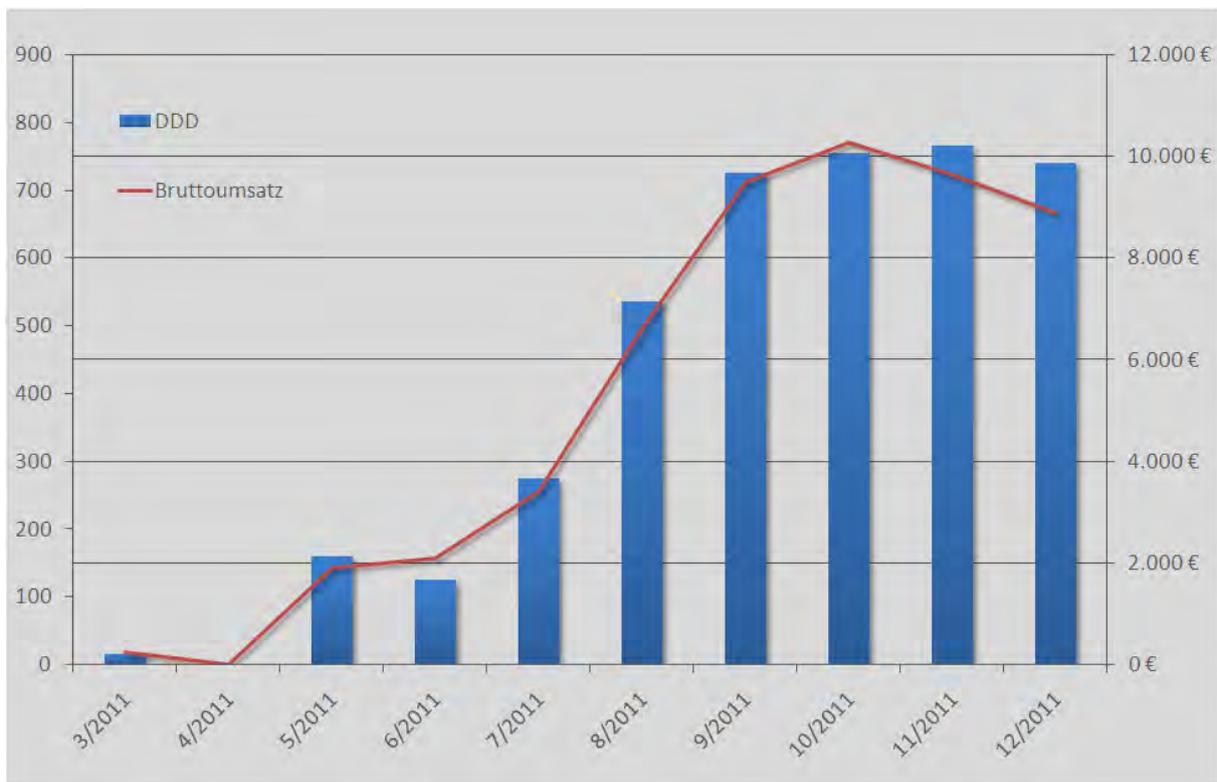


Abbildung 13: Asenapin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

### 5.3 Bazedoxifen

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 120

#### Bewertung

Mit Bazedoxifen ist ein weiterer selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei erhöhtem Frakturrisiko auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen worden. Zwar konnten klinische Studien belegen, dass die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen signifikant gesenkt werden konnten, die Inzidenz nichtvertebraler Osteoporose-bezogener Frakturen zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo (eine Ausnahme bildete hier eine Subgruppe von Hochrisiko-Patientinnen). Somit scheint Bazedoxifen in diesem klinischen Endpunkt den Bisphosphonaten unterlegen zu sein, direkte Vergleiche fehlen jedoch. Bazedoxifen steigert wie Raloxifen das Thromboembolierisiko.

Hinsichtlich 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 erhöht.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption		keine Verbesserung hinsichtlich bestehender Therapieoptionen, Thromboembolierisiko 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?

<b>Bewertung nach Fricke/Klaus</b>	<b>a-t-Bewertung</b>
C	Umstrittenes Therapieprinzip

#### Versorgungsanalyse

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

## 5.4 Bilastin

<b>Handelname:</b> Bitosen®	<b>Hersteller:</b> Berlin Chemie
<b>Indikation:</b> Allergie (Urtikaria, Heuschnupfen)	<b>Markteinführung:</b> Dezember 2010
<b>ATC-Code:</b> R06AX29	<b>DDD:</b> 20 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 124

### Bewertung

Nach den verfügbaren Ergebnissen ist Bilastin zur Behandlung allergischer Symptome vergleichbar wirksam wie bewährte H1-Antihistaminika (Loratadin, Cetirizin). 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 und wird in Deutschland wahrscheinlich auch in Zukunft keine große Rolle spielen. Es wird vermutet, dass selbst der Hersteller dem deutschen Markt für Bilastin keine große Bedeutung zumisst (vgl. Schwabe & Paffrath, 2011: S. 55 ).

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiteres H1-Antihistaminikum gegen Allergien		keine relevante Verbesserung der Allergie-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

## Versorgungsanalyse

Das Ende 2010 in den Markt eingeführte Antiallergikum Bilastin (Bitosen®) wurde nach den vorliegenden Daten vorwiegend saisonal im Frühjahr (Verordnungsspitze im April) sowie dann noch einmal stärker im August 2011 verordnet (Abbildung 14, Abbildung 16). Das Medikament wurde vorwiegend von Hausärzten (55,6 %) verschrieben, Allergologen/Dermatologen spielten nur eine kleinere Rolle (16,7 %). Bei den relativ wenigen Versicherten mit Verordnung waren es bei den Jüngeren bis zum Alter von 30 Jahren mehr männliche, bei den 30 bis 50 Jahre alten Versicherten mehr weibliche Patientinnen und Patienten (Abbildung 15).

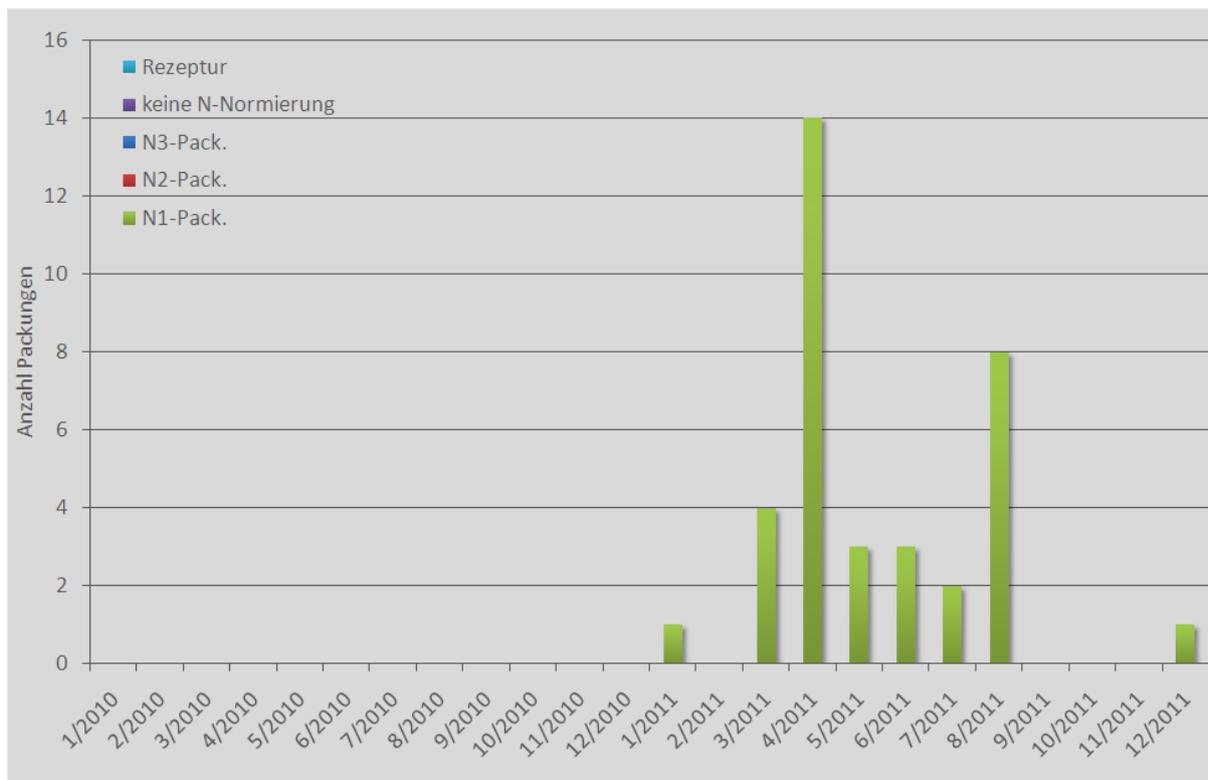


Abbildung 14: Anzahl verordneter Packungen Bilastin je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

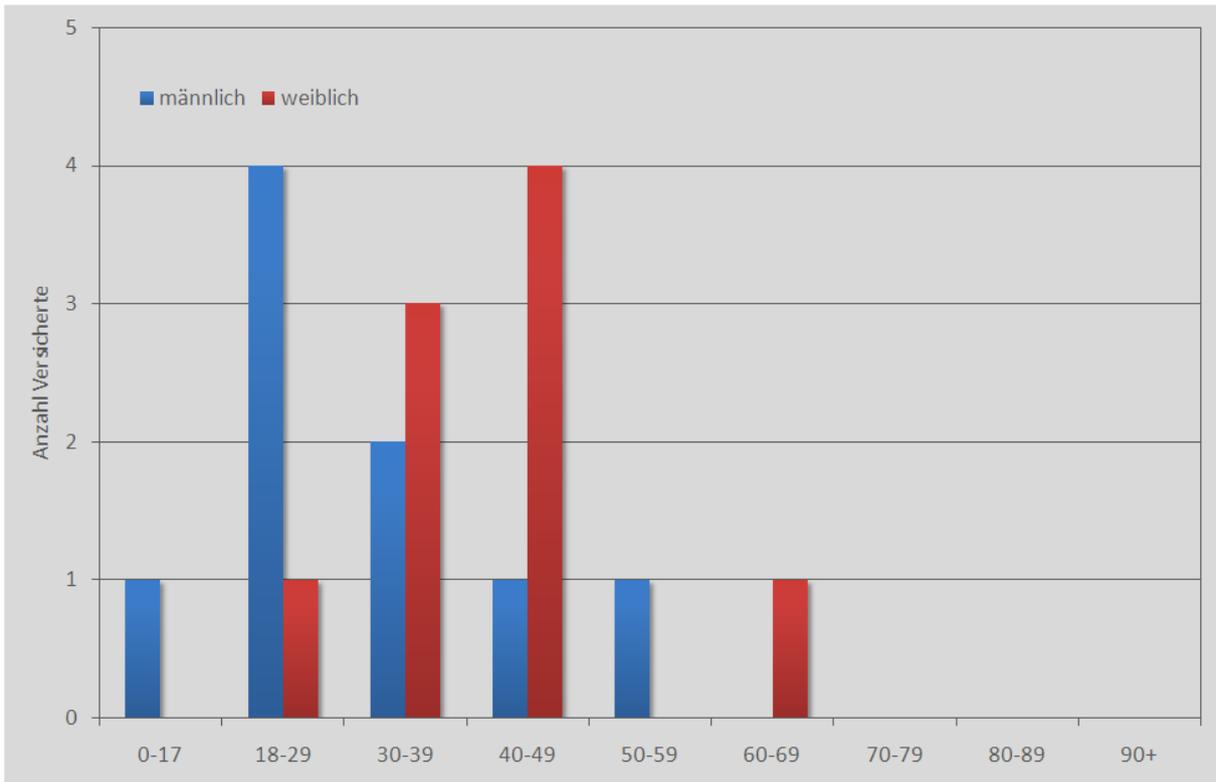


Abbildung 15: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Bilastin nach Alter und Geschlecht (2011)

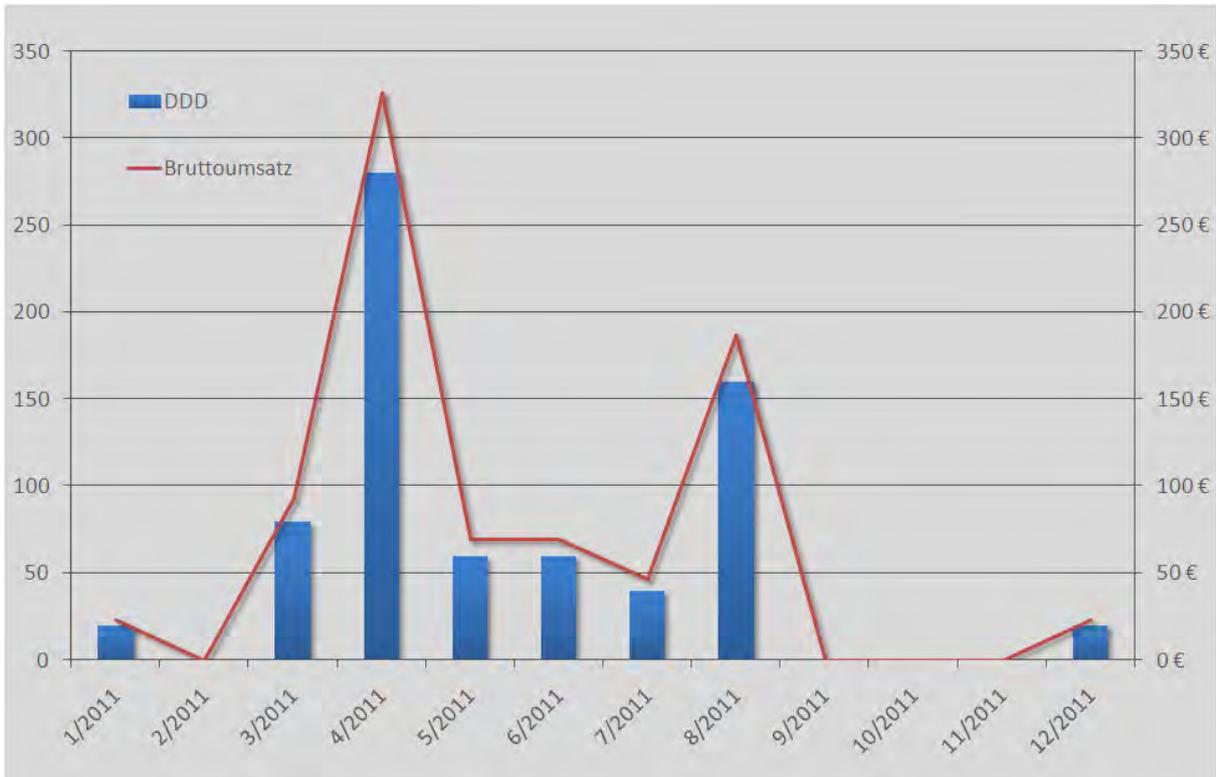


Abbildung 16: Bilastin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.5 Conestat alfa

<b>Handelsname:</b> Ruconest®	<b>Hersteller:</b> Swedish Orphan / Pharming
<b>Indikation:</b> Hereditäres Angioödem	<b>Markteinführung:</b> Dezember 2010
<b>ATC-Code:</b> B06AC04	<b>DDD:</b> 3,5 Tsd. Einheiten
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 127

### Bewertung

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. Die gentechnische Gewinnung des beim Angioödem fehlenden Proteins ist eine technologische Innovation. Aufgrund der Tatsache, dass bereits Therapiemöglichkeiten bestehen, 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 Vergleichstherapie
					
					

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

### Wie bewerten andere?

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

### Versorgungsanalyse

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

## 5.6 Corifollitropin alfa

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 130

### Bewertung

Mit Corifollitropin alfa ist ein langwirkendes, rekombinantes Follitropinanalogen für die kontrollierte ovarielle Stimulation im Rahmen der assistierten Reproduktionstechnik auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen worden. Von Vorteil ist die Einmalinjektion aufgrund der verlängerten Halbwertszeit, anstelle der täglichen Injektion von Follitropin in der ersten Woche. 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. 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 5 (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 Hyperstimulationssyndrom führt zu häufigeren Behandlungsabbrüchen		teurer als Therapiealternative (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

## Versorgungsanalyse

Corifollitropin alfa wurde seit der Markteinführung in jedem Monat verordnet (Abbildung 17), eine Zunahme der Verschreibungen und Bruttosumsätze ist deutlich zu erkennen, mit einem Maximum im August 2011 (Abbildung 19). Als Arzneimittel zur künstlichen Befruchtung wurde es nur für Frauen verschrieben, zum Großteil im Alter zwischen 30 und 40 Jahren (Abbildung 18). Sofern sich die Verordnung Facharztgruppen zuordnen ließen, wurden bis auf eine Ausnahme (Orthopäde) alle Rezepte von Fachärztinnen und Fachärzten der Frauenheilkunde, Geburtshilfe bzw. Reproduktionsmedizin ausgestellt.

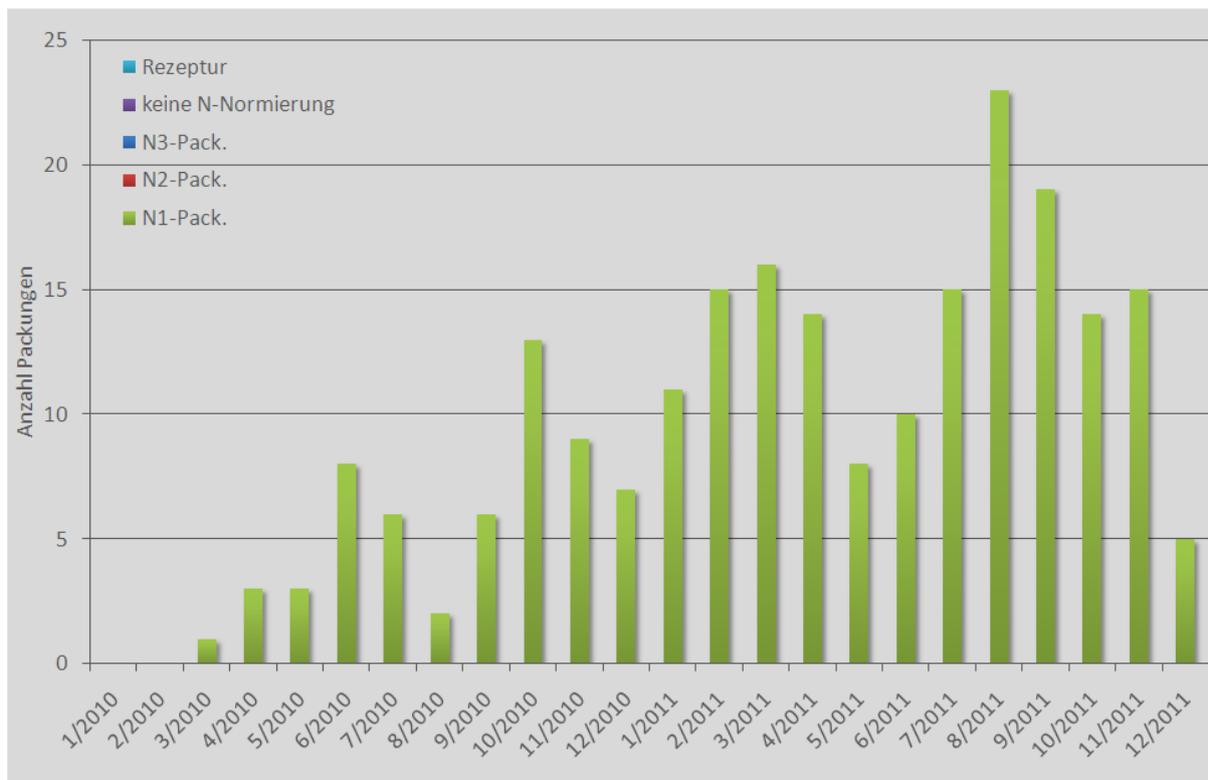


Abbildung 17: Anzahl verordneter Packungen Corifollitropin alfa je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

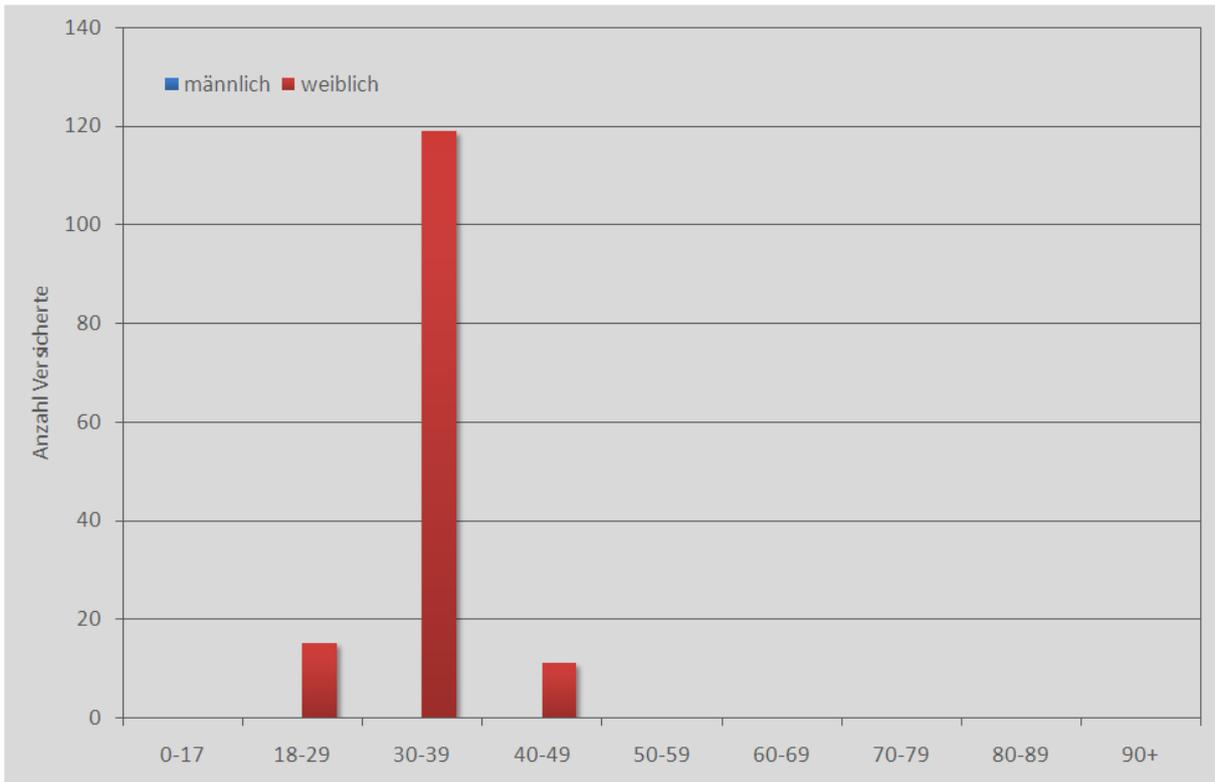


Abbildung 18: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Corifollitropin alfa nach Alter und Geschlecht (2011)

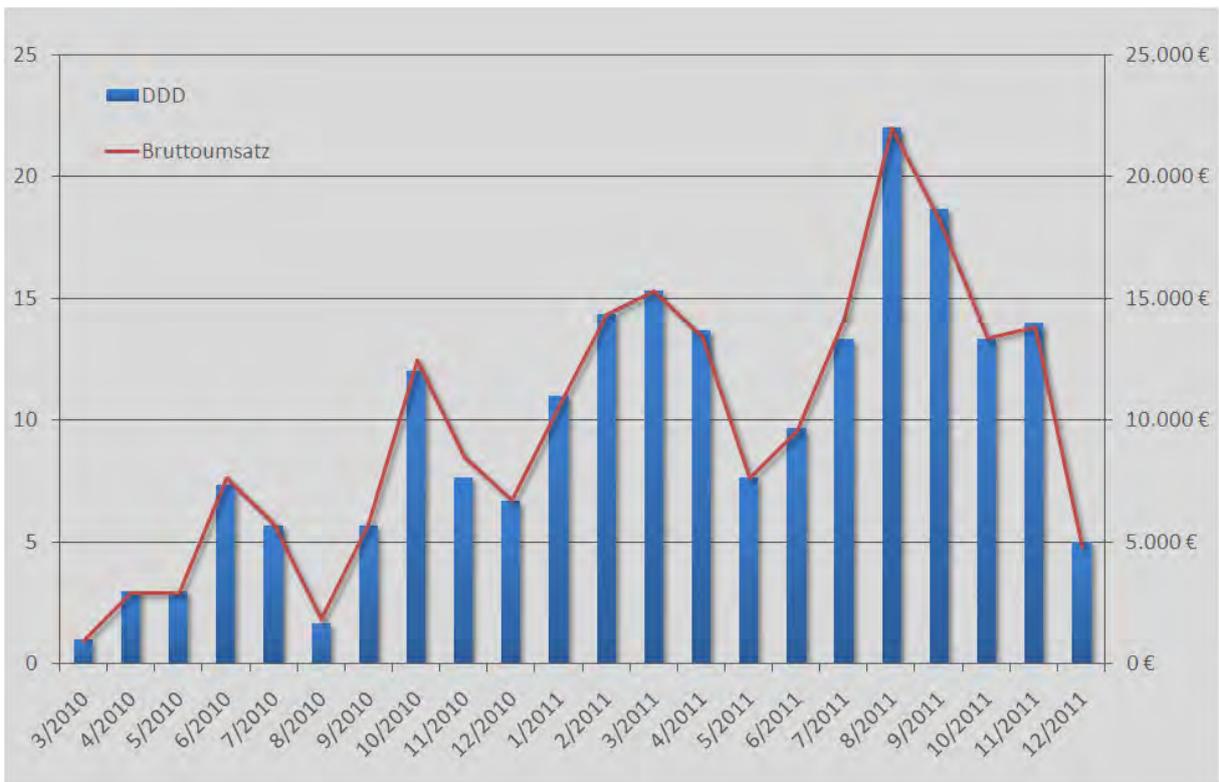


Abbildung 19: Corifollitropin alfa: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.7 Denosumab

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 134

### Bewertung

Denosumab ist der erste Vertreter aus der Gruppe der RANK-Liganden (RANKL)-Hemmstoffe. Denosumab wirkt 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. Auch konnte Denosumab in direkten Vergleichsstudien mit der Leitsubstanz Alendronsäure keine überlegene klinische Wirkung aufweisen.

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 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

### Versorgungsanalyse

Bei Denosumab (Prolia® bzw. Xgeva®) war ab dem Zeitpunkt der Markteinführung eine stetige Zunahme der Verordnungen zu beobachten (Abbildung 20), die verordneten Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze verhielten sich entsprechend (Abbildung 22). Ab Mitte 2011 war hier sogar eine noch steilere Zunahme zu erkennen. Bei den Empfängern handelte es sich vorwiegend um ältere weibliche Versicherte im Alter zwischen 60 und 80 Jahren (Abbildung 21). Das Arzneimittel wurde zum größten Teil von Orthopäden verordnet (40,0 %), gefolgt von Hausärzten (13,6 %) und Urologen (8,8 %).

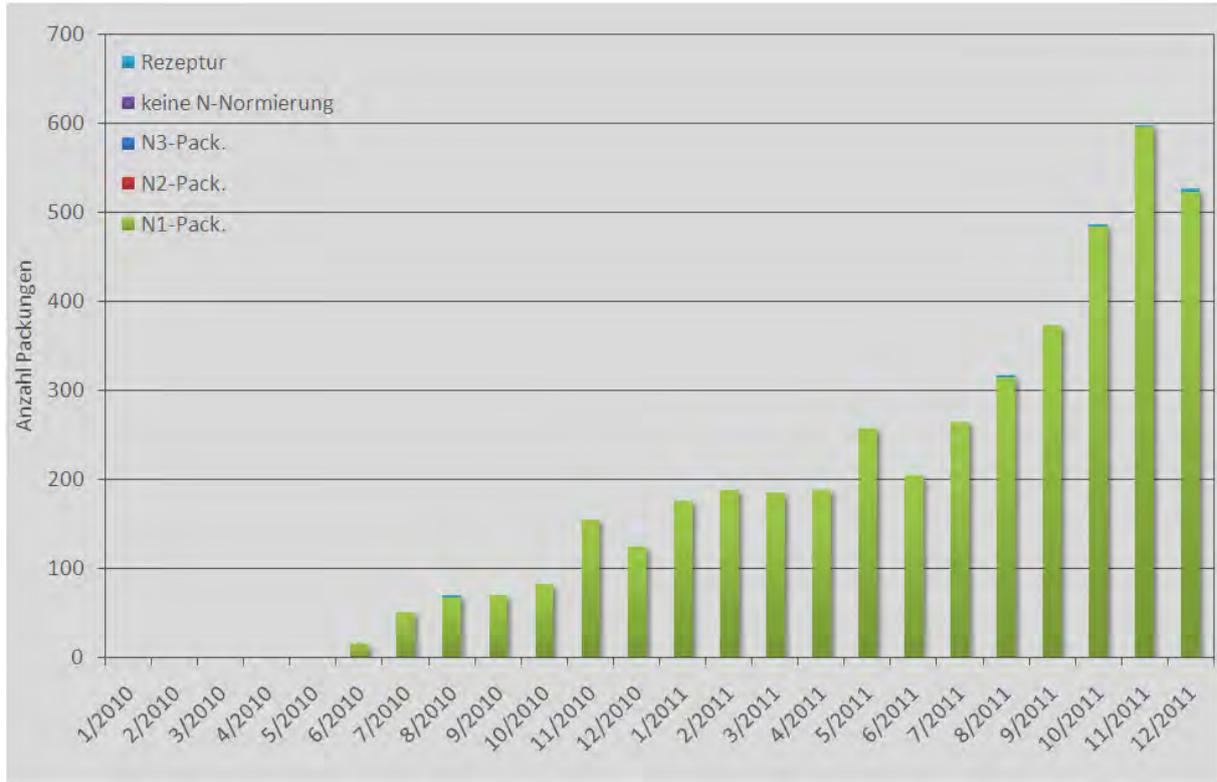


Abbildung 20: Anzahl verordneter Packungen Denosumab je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

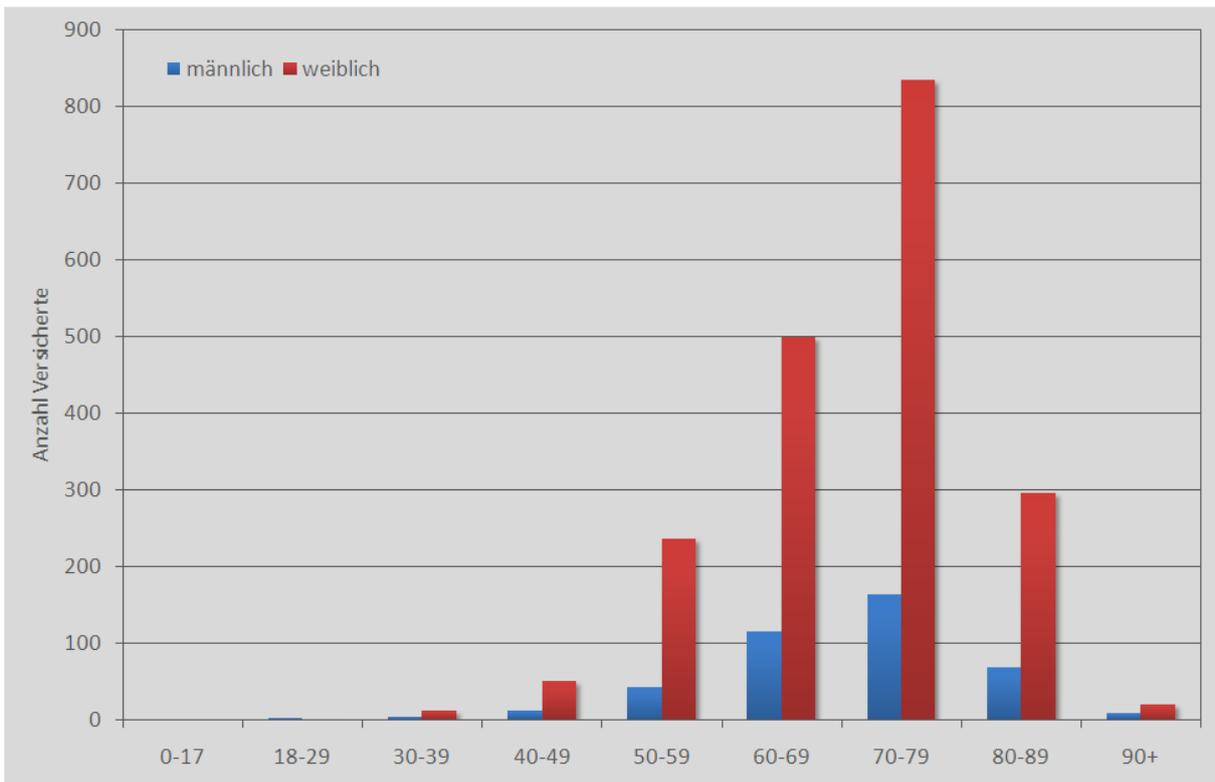


Abbildung 21: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Denosumab nach Alter und Geschlecht (2011)

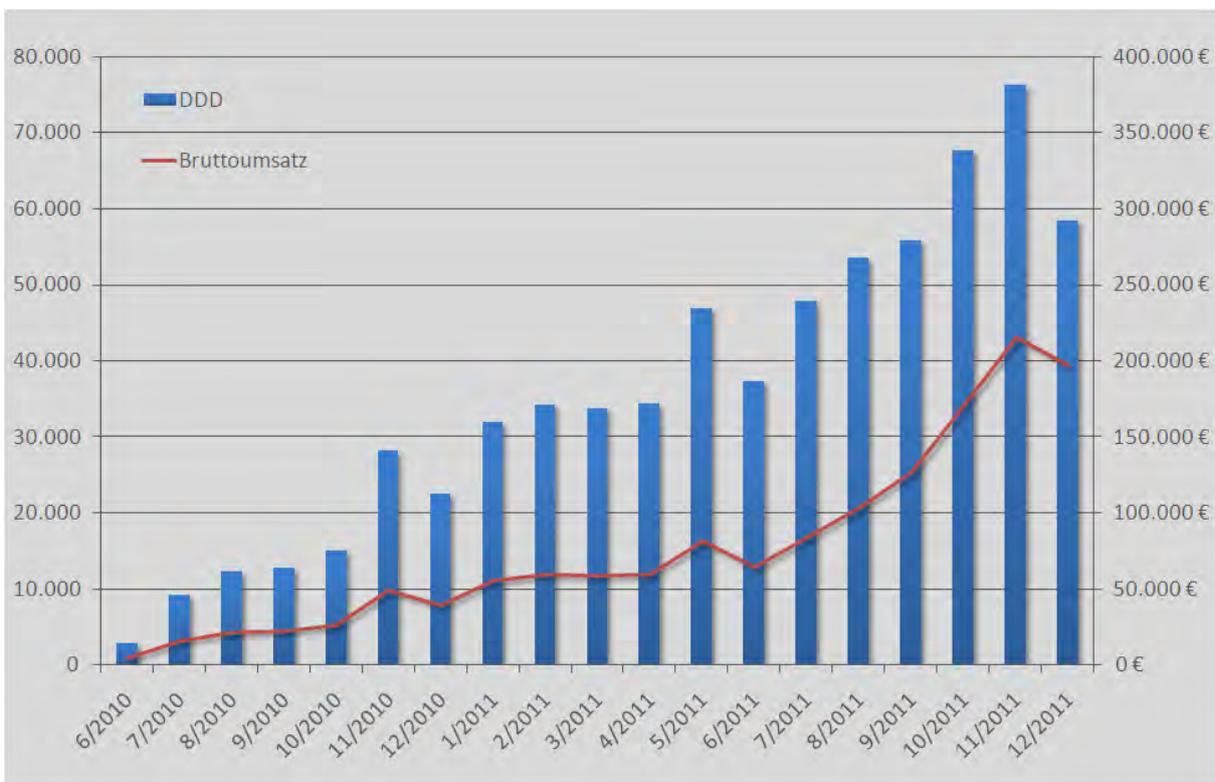


Abbildung 22: Denosumab: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.8 Dronedaron

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 139

### Bewertung

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. Nach wie vor ist Amiodaron die einzige Substanz, die bei Herzinsuffizienz gegeben werden kann. Dies stellt für Dronedaron eine ausgewiesene Kontraindikation dar – eine klinische Studie musste wegen erhöhter Sterblichkeit infolge einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz abgebrochen werden.

Ebenfalls müssen die leberschädigende Wirkung des Medikaments 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). 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

## Versorgungsanalyse

Das Herzmedikament Dronedaron (Multaq®) war von allen im vorliegenden Report berücksichtigten neuen Arzneimitteln das am meisten verordnete. Die Verordnungszahlen stiegen im Jahr 2010 ab dem Zeitpunkt der Markteinführung zum Jahresbeginn deutlich an (Abbildung 23). Der Anstieg bezog sich vor allem auf die mehrverordneten Großpackungen, während die kleineren N2- und N1-Packungen auf dem gleichen Niveau blieben. Nach Erreichen eines Gipfels zum Jahreswechsel sanken die Verordnungszahlen interessanterweise im Laufe des Jahres 2011 stetig in ähnlicher Art und Weise wie sie im Jahr 2010 anstiegen. Dies gilt entsprechend auch für die DDD und Bruttoumsätze (Abbildung 25). Gründe für das Absinken könnten Negativmeldungen wie die abgebrochene PALLAS-Studie bzw. daraus resultierende Zulassungsbeschränkungen sein. In dieser Studie wurde eine signifikante Zunahme von schweren Herz-Kreislauf-Komplikationen unter der Dronedaronbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit permanentem Vorhofflimmern beobachtet.

Vorwiegend waren es ältere männliche Patienten (Maximum bei einem Alter 70 bis 80 Jahren), denen das neue Herzmedikament verordnet wurde (Abbildung 24). Mehr als zwei Drittel der Verschreibungen ging auf das Konto von Hausärzten, einschließlich hausärztlich tätiger Internisten (67,4 %), 18 % der Verordnungen entfielen auf Kardiologen, also eindeutig als Herzspezialisten ausgewiesene Fachärzte.

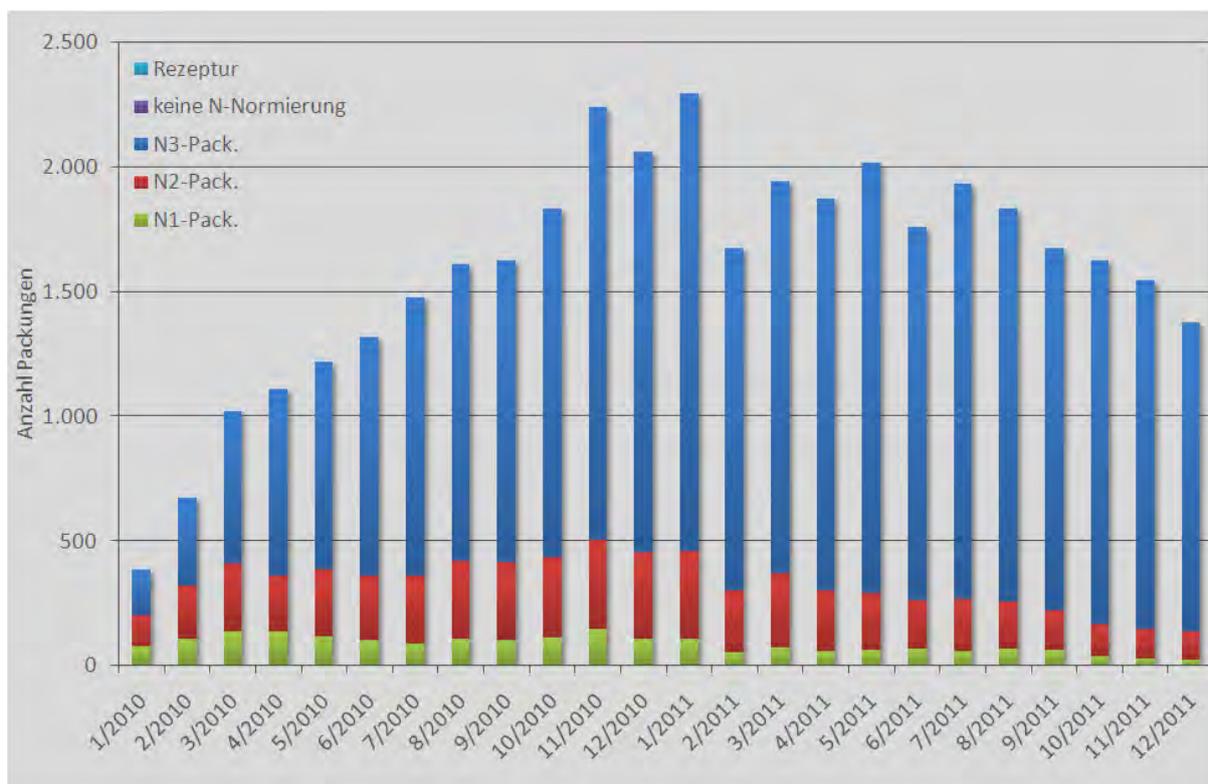


Abbildung 23: Anzahl verordneter Packungen Dronedaron je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

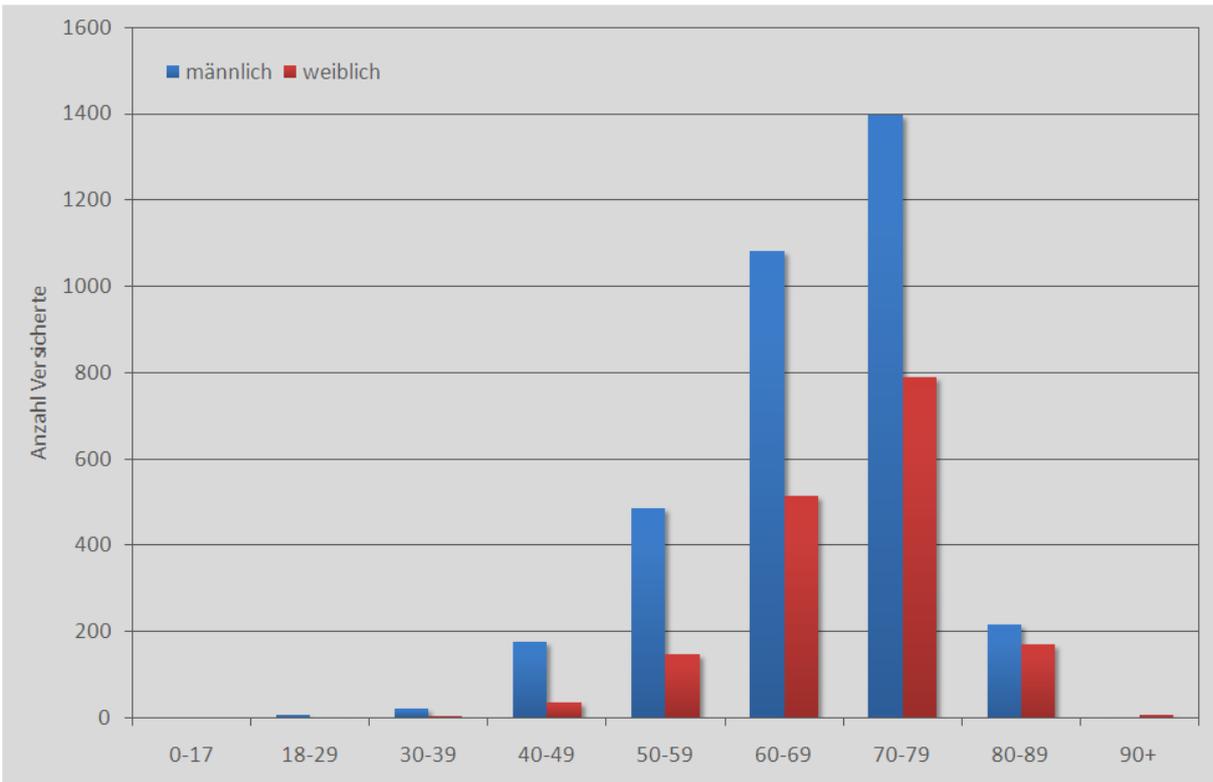


Abbildung 24: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Dronedaron nach Alter und Geschlecht (2011)



Abbildung 25: Dronedaron: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.9 Eltrombopag

<b>Handelsname:</b> Revolade®	<b>Hersteller:</b> GlaxoSmithKline
<b>Indikation:</b> Chronische Thrombozytopenie	<b>Markteinführung:</b> März 2010
<b>ATC-Code:</b> B02BX05	<b>DDD:</b> 50 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 144

### Bewertung

Als erster oral wirksamer Thrombopoetin-Rezeptoragonist wurde Eltrombopag zugelassen zur Behandlung der chronischen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP). Die Anwendung ist bei splenektomierten Patienten nach Versagen der Standardtherapie mit Glucocorticoiden und Immunglobulinen angezeigt, sollten weiterhin Blutungszeichen bestehen.

Die für die Zulassung relevanten Studien zeigten eine gute Wirksamkeit. 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 nicht abschätzbar, da aufgrund des Wirkmechanismus' auch immer ein potenzielles Tumorrisiko durch Thrombopoetin-Rezeptoragonisten besteht.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	oral anwendbare Therapieoption		Verbesserung harter Endpunkte wie das verminderte Auftreten von Blutungen und der Verbesserung der Lebensqualität, jedoch 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

### Versorgungsanalyse

Bei Eltrombopag (Revolade®) verdreifachten sich die Verordnungszahlen innerhalb des ersten Jahres ab der Markteinführung (Abbildung 26). Es wurden insbesondere die größeren N2-Packungen verordnet. Im Jahr 2011 lagen die Bruttoumsätze pro Monat jeweils zwischen 50.000 und 90.000 € (Abbildung 28). Die Verordner waren hierbei in erster Linie Fachärzte der Hämatologie und Onkologie (Blut- und Krebsmedizin) (70,5%). 9,7% der Verordnungen entfielen zudem auf Transfusionsmediziner. Die Empfänger befanden sich im Erwachsenenalter bis zum Alter von 90 Jahren (Abbildung 27).

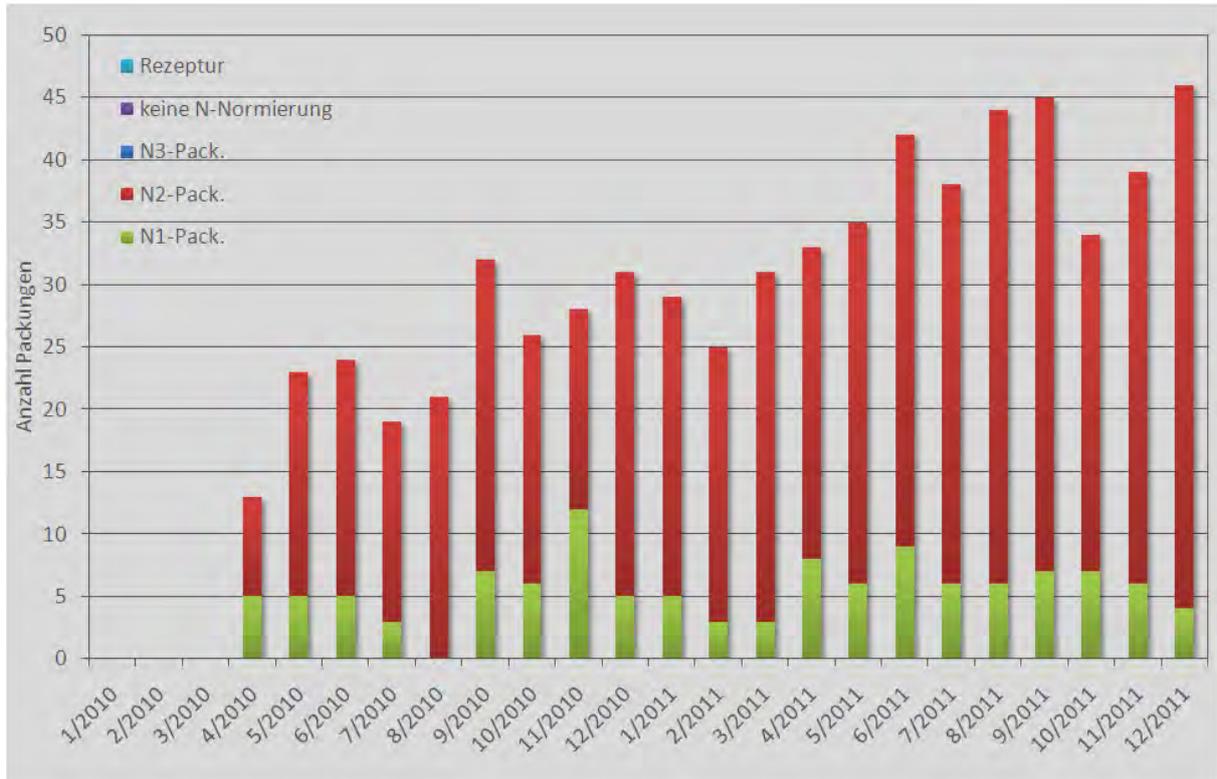


Abbildung 26: Anzahl verordneter Packungen Eltrombopag je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

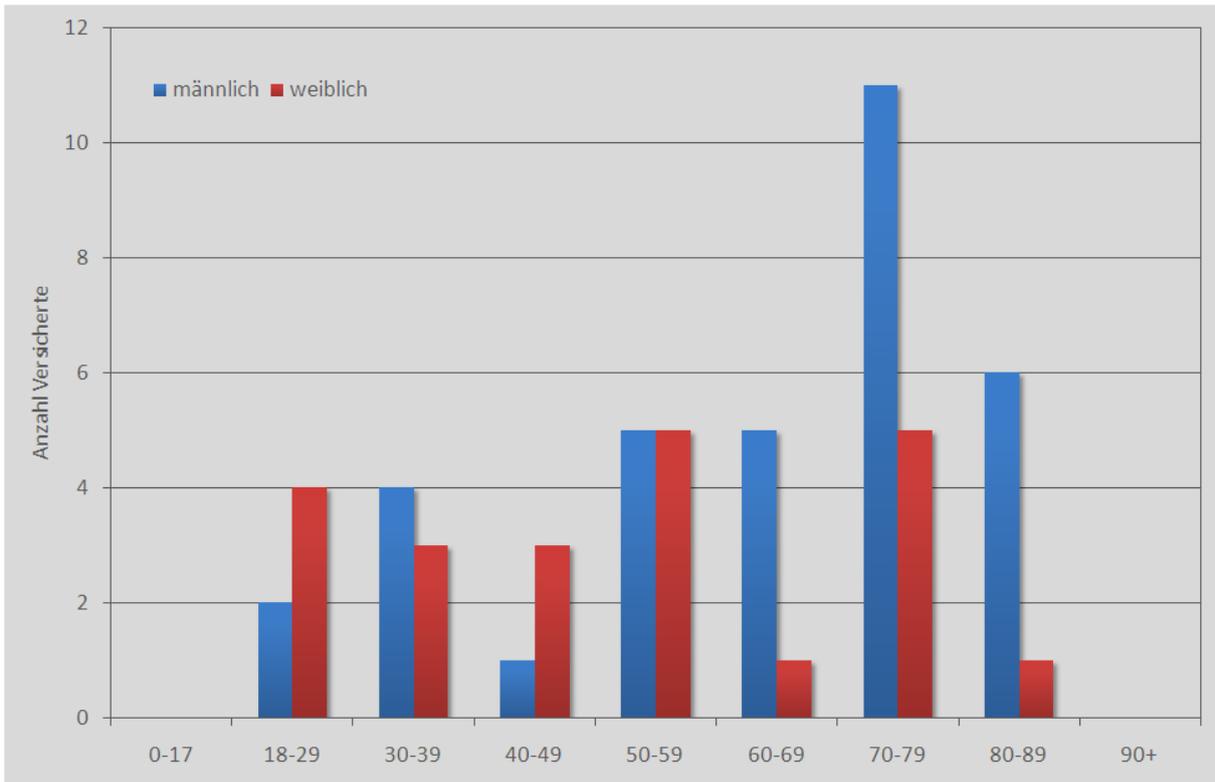


Abbildung 27: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Eltrombopag nach Alter und Geschlecht (2011)

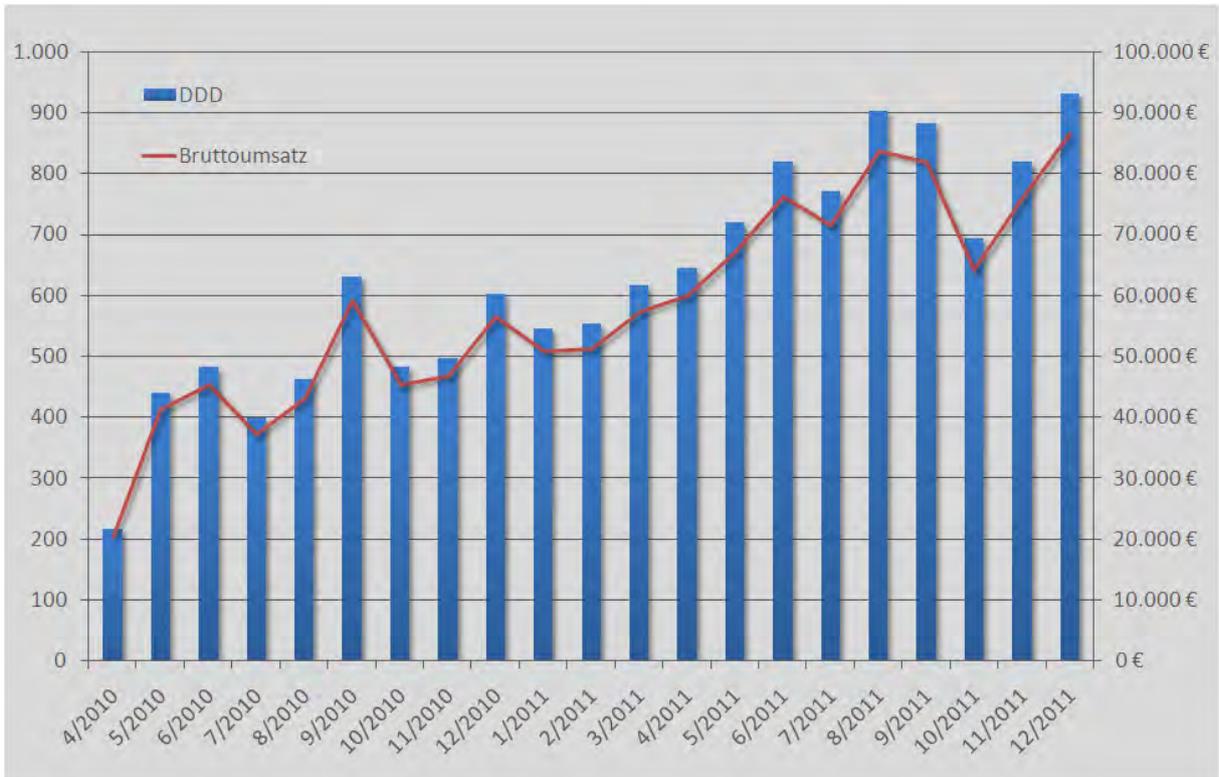


Abbildung 28: Eltrombopag: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.10 Febuxostat

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 148

### Bewertung

Febuxostat ist ein weiterer Xanthinoxidase-Hemmer zur Absenkung erhöhter Harnsäurewerte bei Gicht-Patienten. Harnsäurewerte lassen sich nach den Studiendaten effektiver senken als mit dem bewährten Urikostatikum Allopurinol. Allerdings wurde in den Studien keine Allopurinol-typische Auftitration berücksichtigt, zur Vergleichbarkeit mit einer täglichen Allopurinol-Dosis über 300 mg liegen keine Daten vor. 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. 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

## Versorgungsanalyse

Bei Febuxostat (Adenuric®) stiegen die Verordnungszahlen seit der Markteinführung im März 2010 bei den Packungen relativ kontinuierlich auf um die 300 (Ende 2010) und dann weiter auf über 700 (Ende 2011) an (Abbildung 29). Gleiches galt für die verordneten Tagesdosen, die grob bei etwa 20 Tsd. DDD Ende 2010 lagen, Ende 2011 bei etwa 50 Tsd. DDD (Abbildung 31). Die Bruttoumsätze verhielten sich hier sogar überproportional, stiegen im Jahr 2011 stärker an als die DDD. Bei den Versicherten handelte es sich zu mehr als zwei Dritteln um Männer, diese vor allem im Alter zwischen 50 und 80 Jahren (Abbildung 30). Bei den Verordnungen handelte es sich zu 78,4 % um Hausärzte.

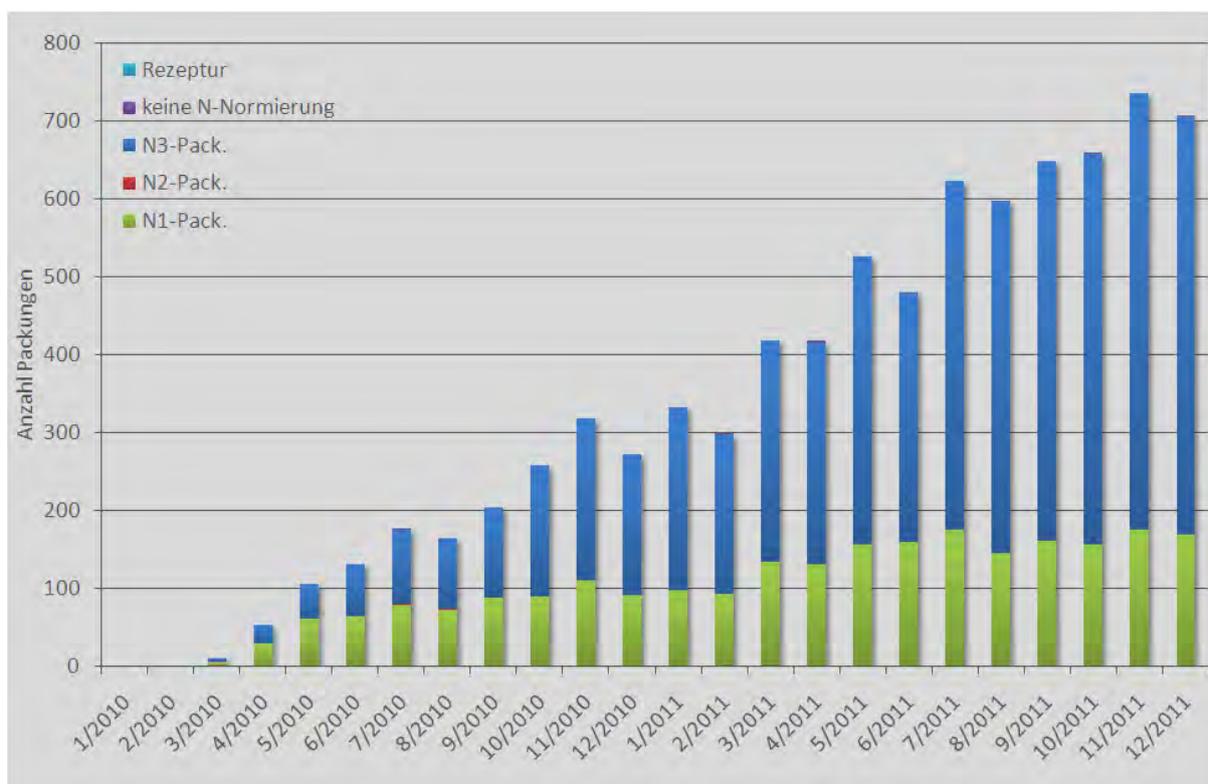


Abbildung 29: Anzahl verordneter Packungen Febuxostat je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

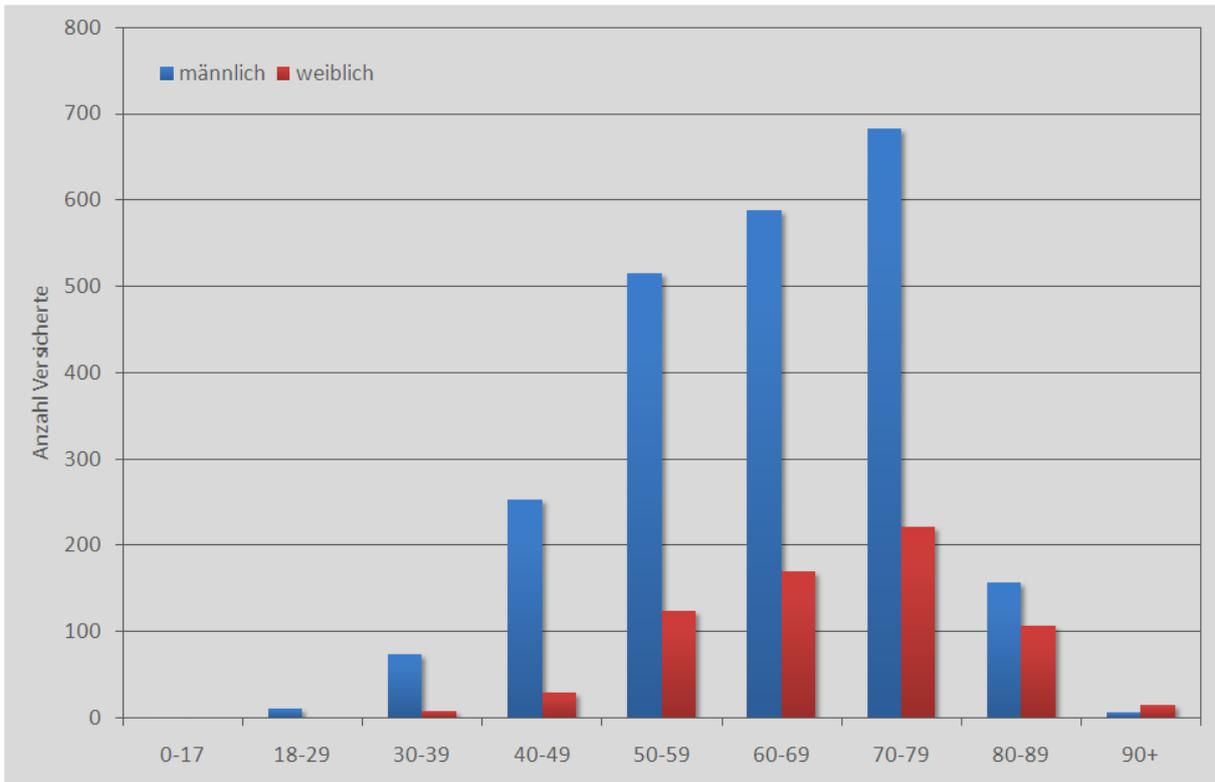


Abbildung 30: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Febuxostat nach Alter und Geschlecht (2011)

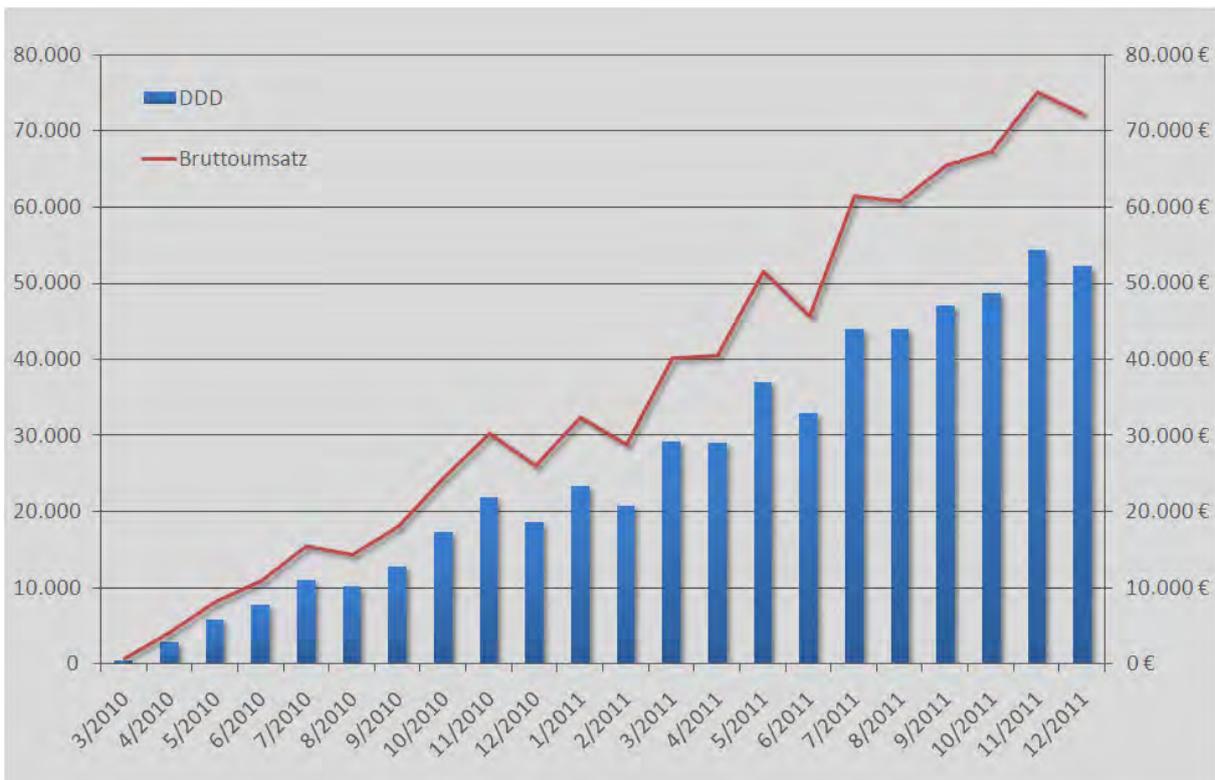


Abbildung 31: Febuxostat: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.11 Histamindihydrochlorid

<b>Handelsname:</b> Ceplene®	<b>Hersteller:</b> Meda Pharma
<b>Indikation:</b> Akute Myeloische Leukämie (AML)	<b>Markteinführung:</b> Mai 2010
<b>ATC-Code:</b> L03AX14	<b>DDD:</b> 0,5 mg
<b>Darreichungsform:</b> Injektionslösung	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 151

### Bewertung

Histamindihydrochlorid wurde als Arzneimittel für seltene Leiden für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in erster Remission zugelassen und wird zusammen mit Interleukin-2 nach Abschluss einer Konsolidierungstherapie (bestehend aus entweder einer intensiven Chemotherapie mit hoch dosiertem Cytarabin oder einer Blutstammzelltransplantation) eingesetzt. Die Kombinationstherapie verlängert nach erster Remission signifikant das leukämiefreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben. 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.

Aufgrund der Neuartigkeit ist ein unmittelbarer Kostenvergleich mit anderen Behandlungsmethoden nicht möglich, jedoch erscheint der Preis für Ceplene® unverhältnismäßig hoch.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					bei Betrachtung der Rezeptur-Substanz ist das Fertigarzneimittel unverhältnismäßig teuer
			verlängerte nach erster Remission signifikant das leukämiefreie Überleben		
	neues Therapiekonzept				

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

### Wie bewerten andere?

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

### Versorgungsanalyse

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

## 5.12 Indacaterol

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 155

### Bewertung

Der Beta<sub>2</sub>-Rezeptoragonist Indacaterol stellt eine weitere Therapieoption für die bronchierweiternde Langzeitbehandlung der chronischen Lungenerkrankung COPD dar. Im Gegensatz zu anderen langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten reicht eine einmal tägliche Gabe aus. Es ist jedoch in Studien nicht geklärt, ob dies Vorteile bei nicht-adhärenenten Patienten bietet. Die Studienergebnisse deuten im Feld der Beta<sub>2</sub>-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. 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 sozusagen im Mittelfeld einzuordnen: Weitere Vertreter der Wirkstoffgruppe sind für den gleichen Therapiezeitraum im Falle der Formoterol-Generika günstiger, im Falle von Salmeterol und dem Anticholinergikum Tiotropium dagegen teurer. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt Indacaterol keine wesentliche therapeutische Innovation dar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiterer Beta <sub>2</sub> -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

### Versorgungsanalyse

Bei Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®) verdreifachten sich die Verordnungszahlen ab der Markteinführung zu Beginn des Jahres 2010 bis zum Herbst 2011 (Abbildung 32). Dass die Verordnungszahlen und damit auch die Bruttoumsätze Ende 2011 dramatisch einbrachen (Abbildung 32, Abbildung 34), war höchstwahrscheinlich die Folge der Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe mit den daraus resultierenden Mehrkosten für die Versicherten (der Preis des Arzneimittels liegt deutlich über der als Festbetrag bezeichneten Erstattungshöchstgrenze). Indacaterol wurde zu 55,5 % von Hausärzten und zu 38,9 % von Lungenfachärzten (Pneumologen) verordnet. Der Erkrankung COPD entsprechend waren es Versicherte zwischen 50 und 80 Jahren, die dieses Atemwegsmedikament erhielten, zum größeren Teil handelte es sich dabei um Männer (Abbildung 33).

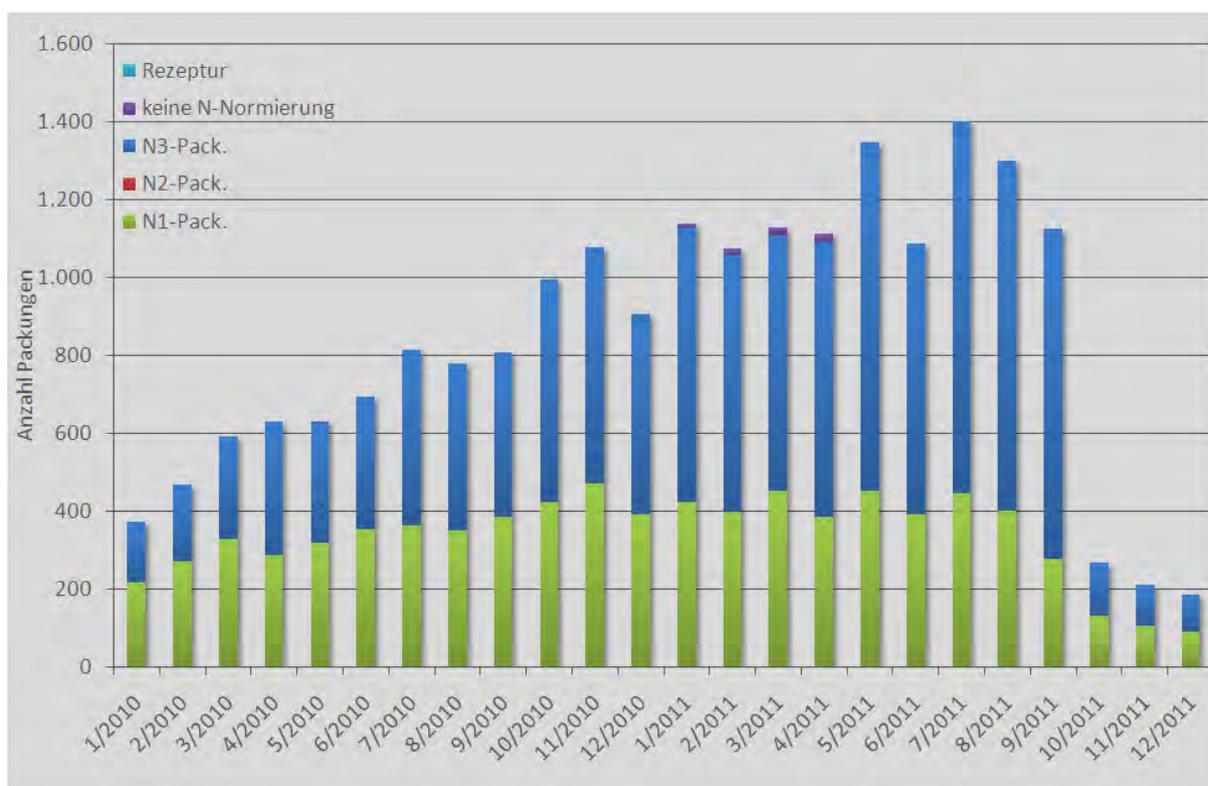


Abbildung 32: Anzahl verordneter Packungen Indacaterol je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

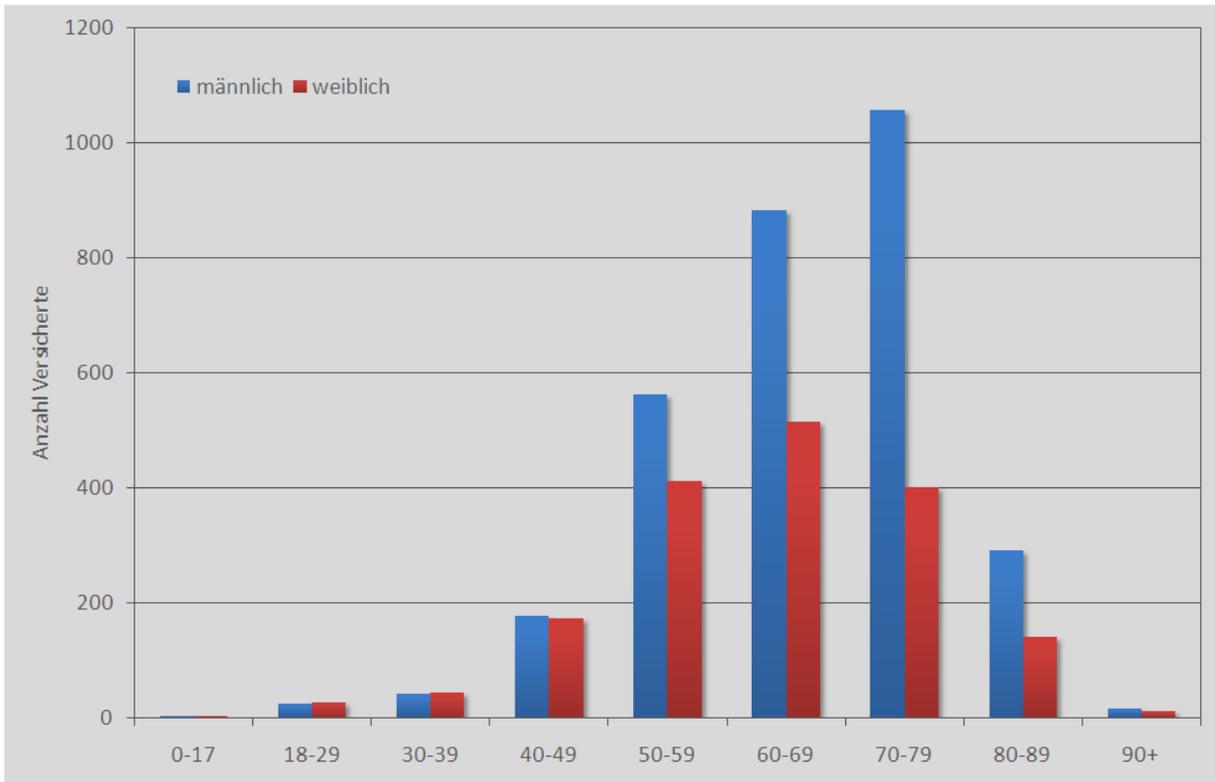


Abbildung 33: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Indacaterol nach Alter und Geschlecht (2011)

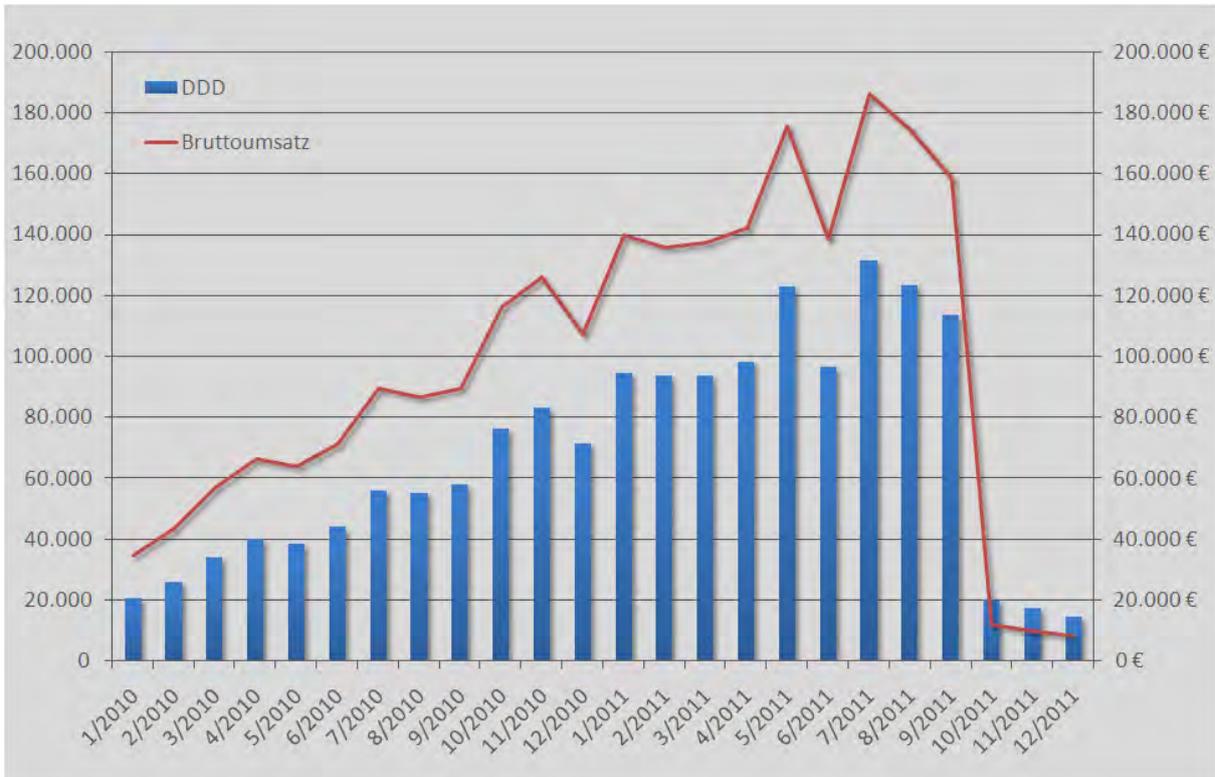


Abbildung 34: Indacaterol: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

### 5.13 Mifamurtid

<b>Handelsname:</b> Mepact®	<b>Hersteller:</b> idm Pharma
<b>Indikation:</b> Hochmalignes Osteosarkom	<b>Markteinführung:</b> Februar 2010
<b>ATC-Code:</b> L03AX15	<b>DDD:</b> 0,7 mg
<b>Darreichungsform:</b> Infusionssuspension	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 159

#### Bewertung

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. 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. 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. Mifamurtid verteuert die Behandlung als Zusatz zur Standardchemotherapie deutlich.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
					verteuert als Zusatz zur Standardbehandlung 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

#### Versorgungsanalyse

Mifamurtid wurde im ambulanten Bereich im Jahr 2011 lediglich an drei Kinder/Jugendliche verordnet, hier ausnahmslos auch über Klinikambulanzen. Weitere Analysen wurden nicht durchgeführt.

## 5.14 Ofatumumab

<b>Handelsname:</b> Arzerra®	<b>Hersteller:</b> GlaxoSmithKline
<b>Indikation:</b> Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	<b>Markteinführung:</b> Mai 2010
<b>ATC-Code:</b> L01XC10	<b>DDD:</b> 133 mg
<b>Darreichungsform:</b> Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 162

### Bewertung

Der humanisierte CD20-Antikörper ist unter der Auflage, dass weitere Nachweise für die Wirksamkeit erbracht werden, von der Europäischen Zulassungsbehörde für die Behandlung von therapierefraktären Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen worden.

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.

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-therapierefraktären 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

## Versorgungsanalyse

Ofatumumab (Arzerra®) wurde im Gegensatz zu den meisten anderen neuen Arzneimitteln vorwiegend als Rezeptur verordnet (Abbildung 35). Ein Trend zu Verordnungszunahmen war nicht zu erkennen, der Gipfel bei den Verordnungen und entsprechend bei den verschriebenen Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze (Abbildung 37) war im März 2011 zu finden. Für zukünftige Analysen interessant ist, ob die Marktrücknahme des Leukämie-Arzneimittels MabCampath® mit dem Wirkstoff Alemtuzumab in Deutschland Auswirkungen auf die Verordnungen von Ofatumumab haben wird.

Der größere Teil der Versicherten mit Ofatumumab-Verordnung war männlich, alle Anwender waren mindestens 50 Jahre alt (Abbildung 36). Ofatumumab wurde zu 59,8% von Onkologen (Krebsmedizinern) verordnet, der Rest von Fachärzten der Inneren Medizin, darunter möglicherweise auch weitere Krebspezialisten.

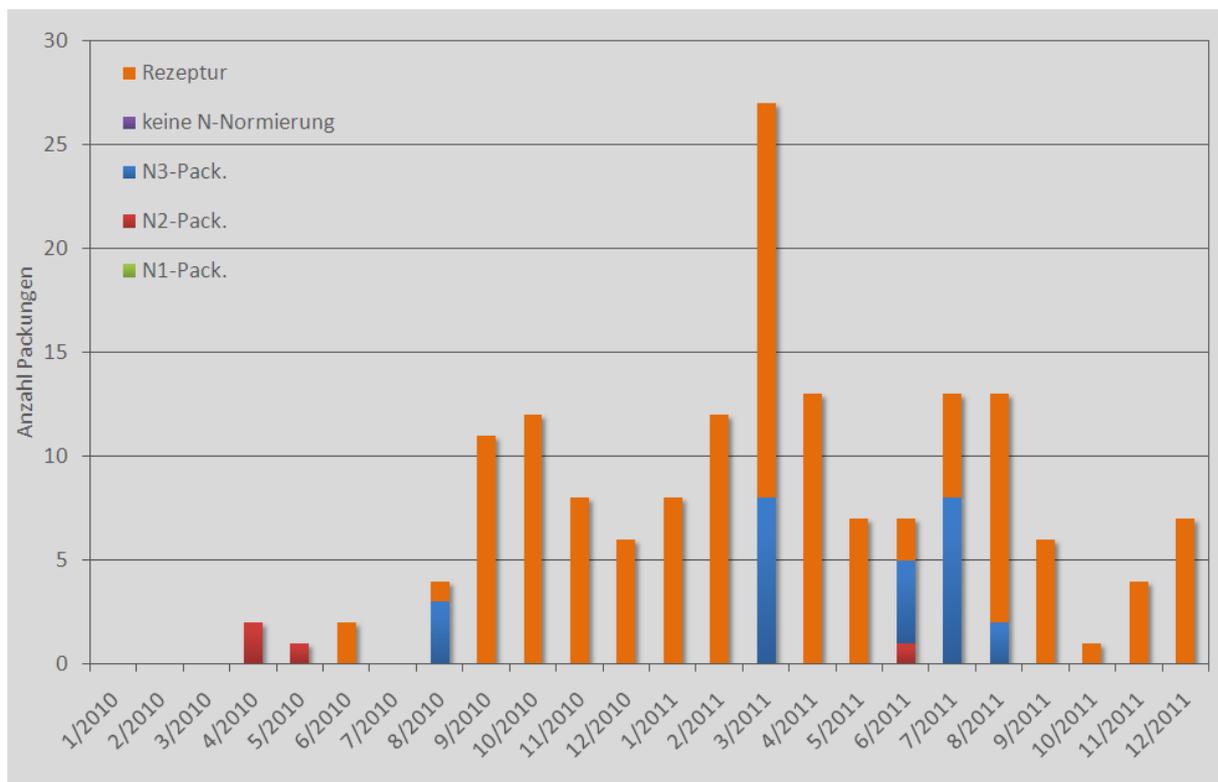


Abbildung 35: Anzahl verordneter Packungen Ofatumumab je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

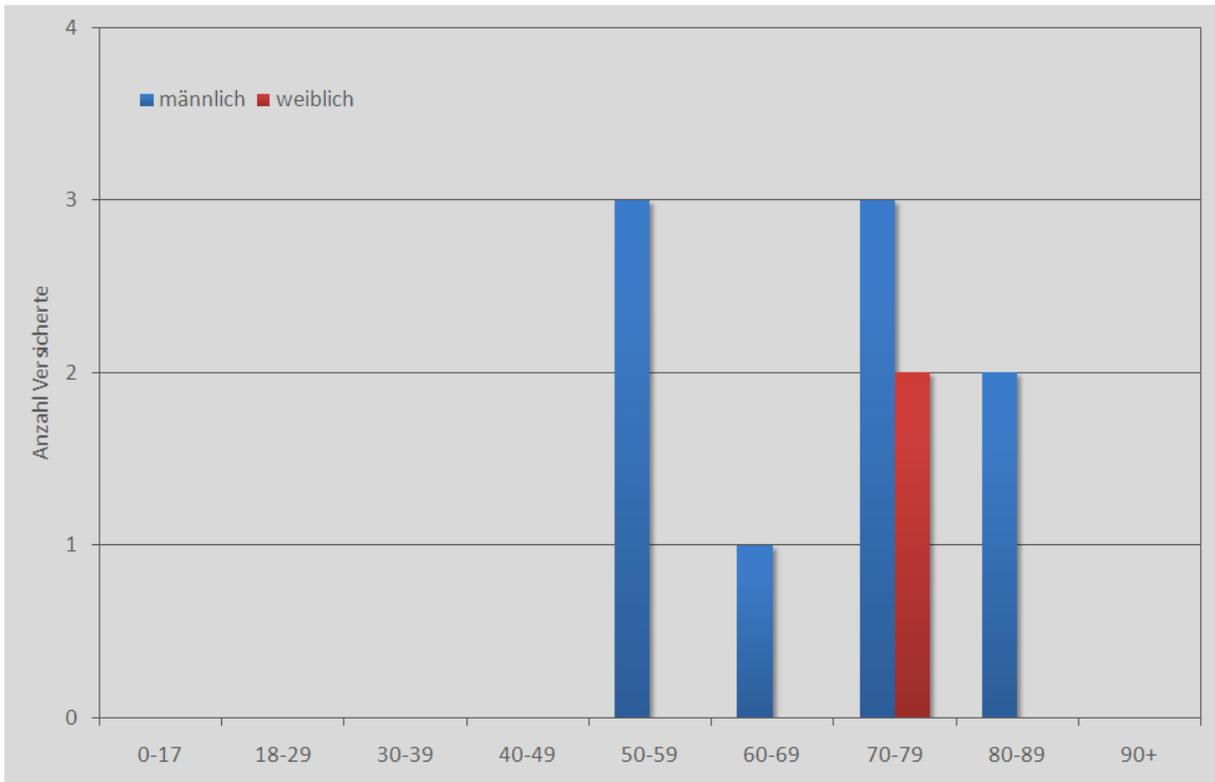


Abbildung 36: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ofatumumab nach Alter und Geschlecht (2011)

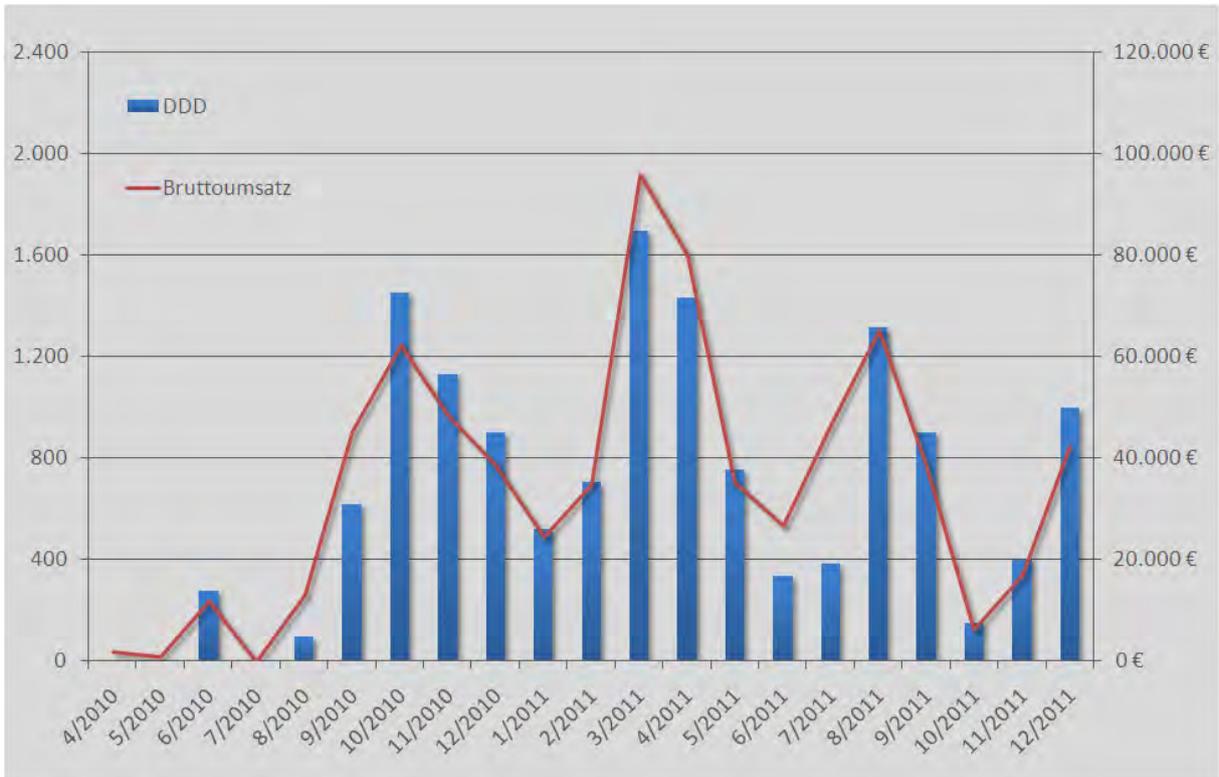


Abbildung 37: Ofatumumab: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.15 Pazopanib

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 166

### Bewertung

Als dritter Vertreter der Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde das Arzneimittel Votrient® mit dem Wirkstoff Pazopanib 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. Daten aus der bislang unveröffentlichten COMPARZ-Studie weisen für Pazopanib auch auf eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sunitinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben hin. Ob ein patientenrelevanter Zusatznutzen besteht, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt abschließend nicht geklärt werden. Aufgrund des verbesserten Nebenwirkungs- und Kosten-Nutzen-Profiles könnte der neue Arzneistoff eine sinnvolle Alternative zu bislang bestehenden Tyrosinkinase-Inhibitoren sein.

Die Jahres-Therapiekosten 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

### Versorgungsanalyse

Bei dem Krebsarzneimittel Pazopanib (Votrient®) ließen sich Zunahmen der Verordnungen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums gut erkennen (Abbildung 38), damit korrelierend verhielten sich die Bruttoumsätze (Abbildung 40). Bei den Versicherten mit Verordnung handelte es sich zum Großteil um Männer, diese vor allem im Alter zwischen 50 und 80 Jahren (Abbildung 39). Pazopanib wurde zu 39,8 % von Onkologen (Krebsmediziner), zu 35,4 % über Klinikambulanzen und zu 17 % von Urologen verordnet.

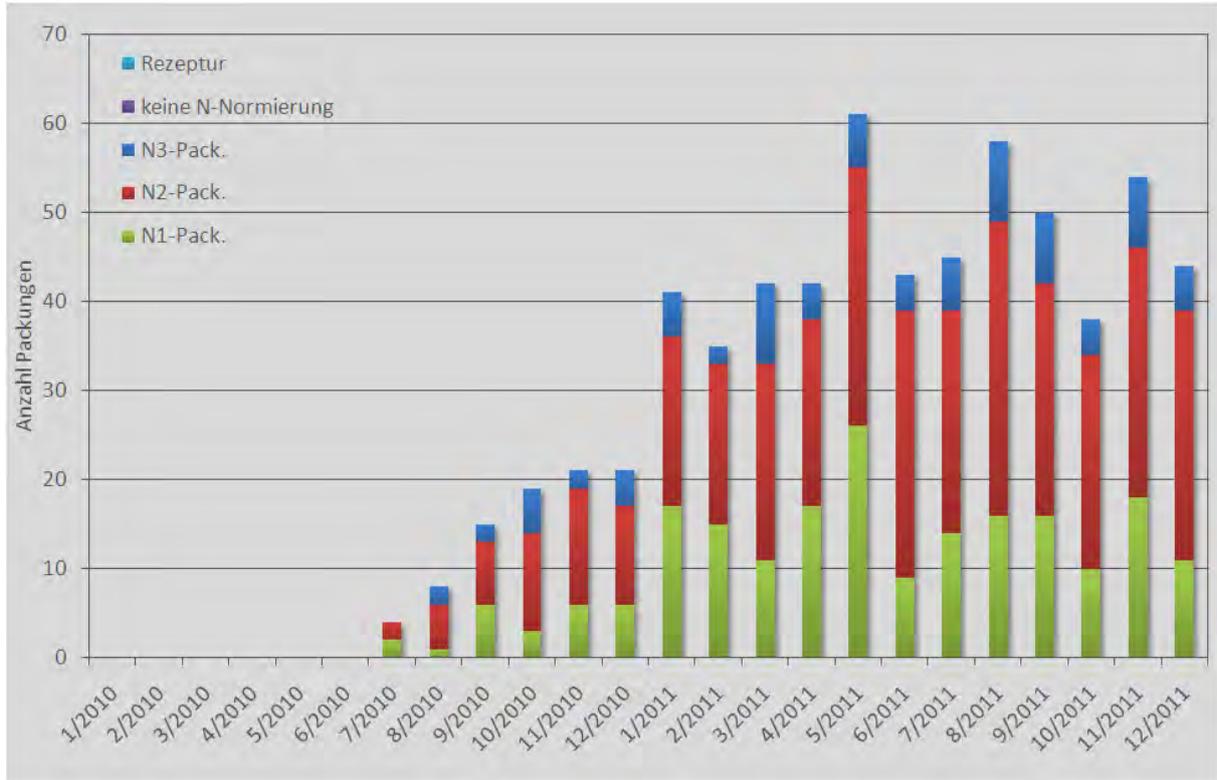


Abbildung 38: Anzahl verordneter Packungen Pazopanib je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

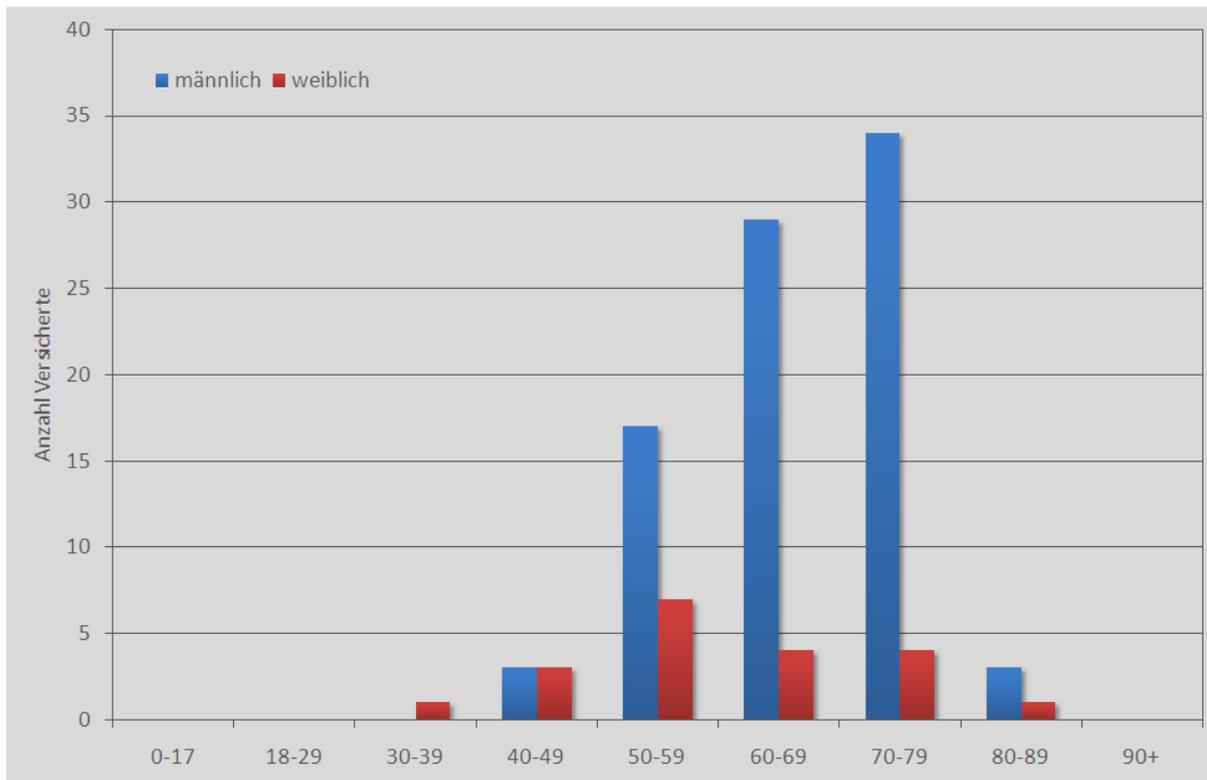


Abbildung 39: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Pazopanib nach Alter und Geschlecht (2011)

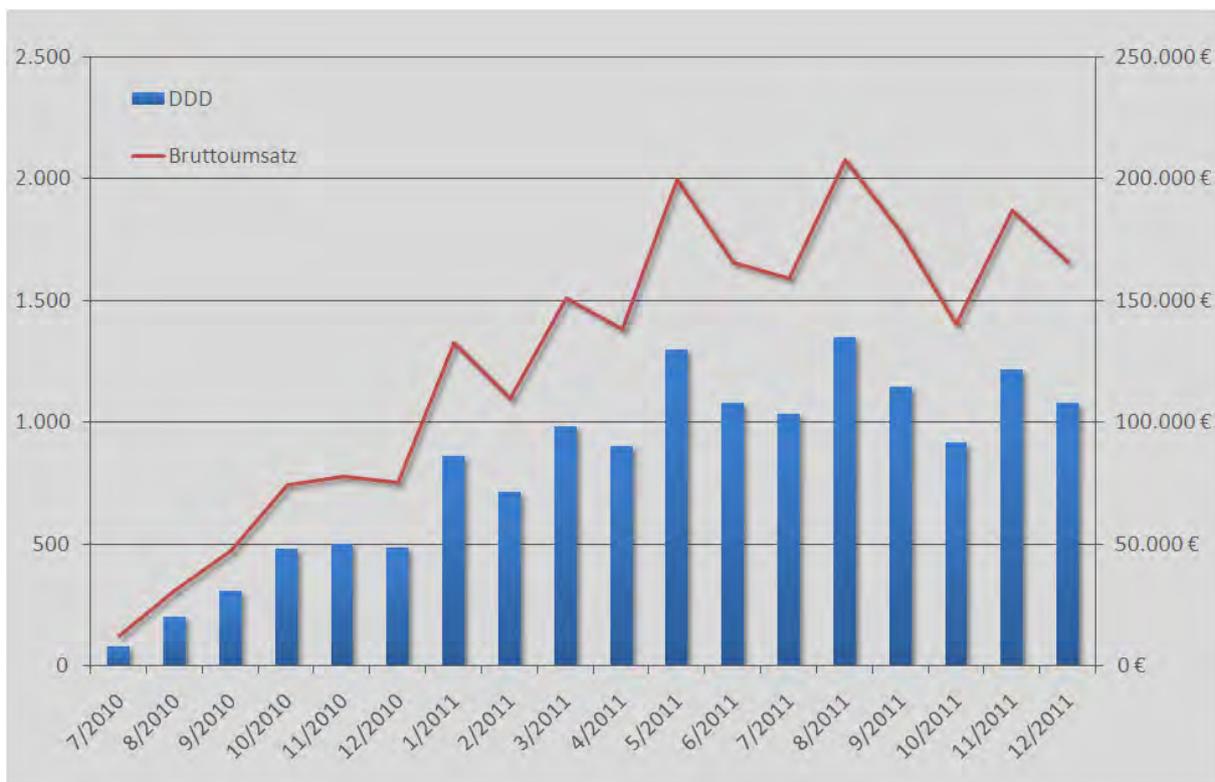


Abbildung 40: Pazopanib: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.16 Pitavastatin

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 170

### Bewertung

Pitavastatin zählt zu den sogenannten HMG-CoA-Reduktasehemmern bzw. Statinen und ist zugelassen zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Nach den verfügbaren Ergebnissen ist Pitavastatin zur Senkung der LDL-Cholesterinwerte vergleichbar wirksam wie bewährte Statine (Simvastatin). Das Handelspräparat Livazo® war deutlich teurer als die vergleichbaren Präparate. Die Evidenz zu Pitavastatin auf Basis von Kurzzeitstudien reicht nicht aus, um eine möglicherweise bessere Verträglichkeit festzustellen. Letztlich stellt Pitavastatin keine therapeutische Innovation dar. Das Medikament ist seit dem 15.02.2013 in Deutschland nicht mehr auf dem Markt verfügbar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Statin bei Hypercholesterinämie		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

### Versorgungsanalyse

Es wurden von Pitavastatin (Livazo®) im untersuchten Zeitraum lediglich sechs Packungen an drei Versicherte im Alter zwischen 50 und 70 Jahren verordnet; dabei fielen fünf Verordnungen auf Hausärzte und eine auf einen Endokrinologen/Diabetologen. Der sehr geringe Markterfolg erklärt die Marktrücknahme im Jahr 2013. Auf eine grafische Darstellung wurde verzichtet.

## 5.17 Prucaloprid

<b>Handelsname:</b> Resolor®	<b>Hersteller:</b> Shire Deutschland GmbH
<b>Indikation:</b> Chronische Verstopfung bei Frauen	<b>Markteinführung:</b> Januar 2010
<b>ATC-Code:</b> A03AE04	<b>DDD:</b> 2 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 174

### Bewertung

Der Wirkstoff Prucaloprid ist der erste selektive 5-HT4-Rezeptoragonist, der für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Abführmittel keine ausreichende Wirkung gezeigt haben, zugelassen worden ist. Auch wenn die Zulassungsstudien keine Hinweise dafür lieferten, 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-HT4-Rezeptoragonisten sollten weitere Untersuchungen zu Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt werden. 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 Ausnahmefällen<sup>1</sup> zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. 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. Mit Jahrestherapiekosten von 1.045,46 € ist Resolor® unverhältnismäßig teuer im Vergleich zu anderen Laxanzien, die bei chronischer Obstipation in der medikamentösen Therapie eingesetzt werden.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	neue Wirkstoffgruppe, aber lediglich 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

<sup>1</sup> Ausnahmeindikation gemäß Arzneimittel-Richtlinie: zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Tumorleiden, Megacolon, Divertikulose, Divertikulitis, Mukoviszidose, neurogener Darmlähmung, diagnostischen Eingriffen, bei phosphatbindender Medikation, bei chronischer Niereninsuffizienz, bei der Opiat- und Opioidtherapie sowie in der Terminalphase.

### Wie bewerten andere?

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

### Versorgungsanalyse

Bei Prucaloprid (Resolor®) stiegen die Verordnungszahlen im 1. Halbjahr 2010 schnell an, erreichten zunächst ein Plateau; ab Oktober 2010 konnte dann ein kontinuierlicher Anstieg verzeichnet werden (Abbildung 41). Ein vergleichbares Bild zeigte sich bei den DDD und Kosten (Abbildung 43). Die Anwender waren überwiegend weiblich, allerdings wurde das Medikament nicht ausschließlich an Frauen verordnet, wie Abbildung 42 zeigt. Und dies, obwohl es nur für den Einsatz bei Frauen zugelassen ist, was demnach für einen so genannten „off-label-use“, also eine zulassungsüberschreitende Anwendung spricht. Das Arzneimittel wurde zu 46,5 % von Hausärzten und zu 27,1% von Gastroenterologen verordnet.

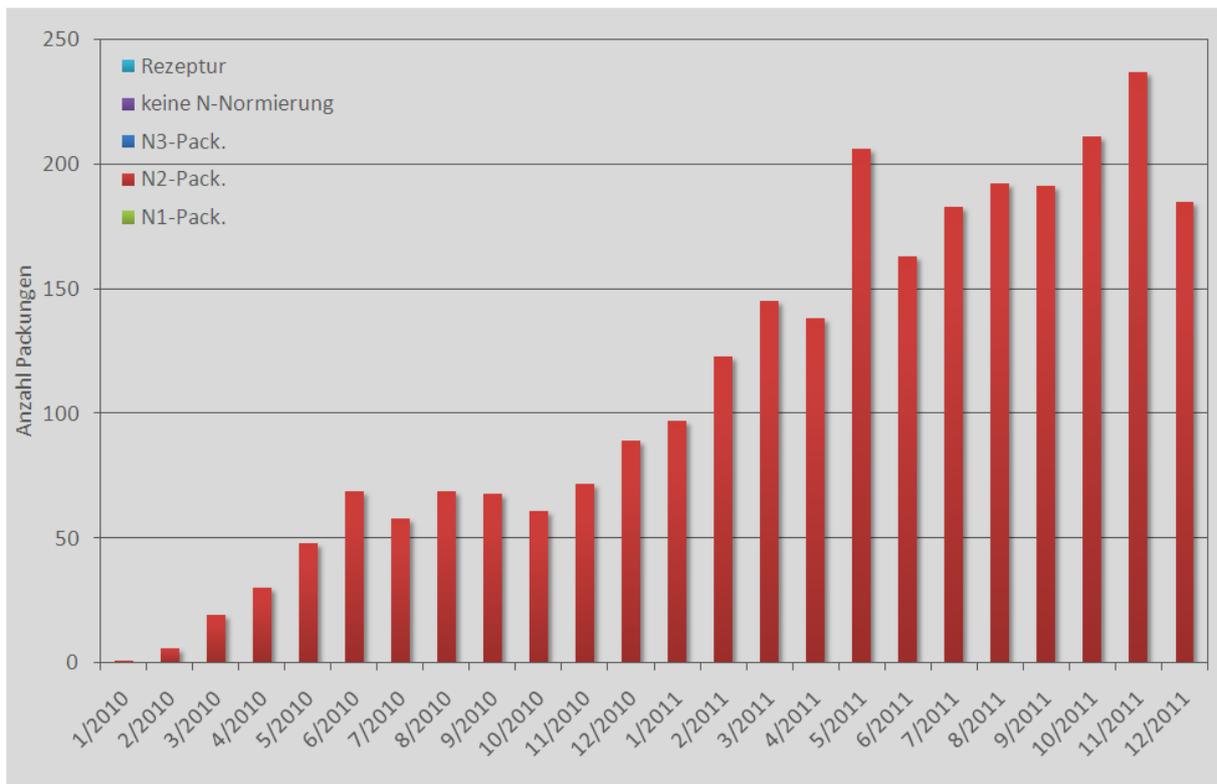


Abbildung 41: Anzahl verordneter Packungen Prucaloprid je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

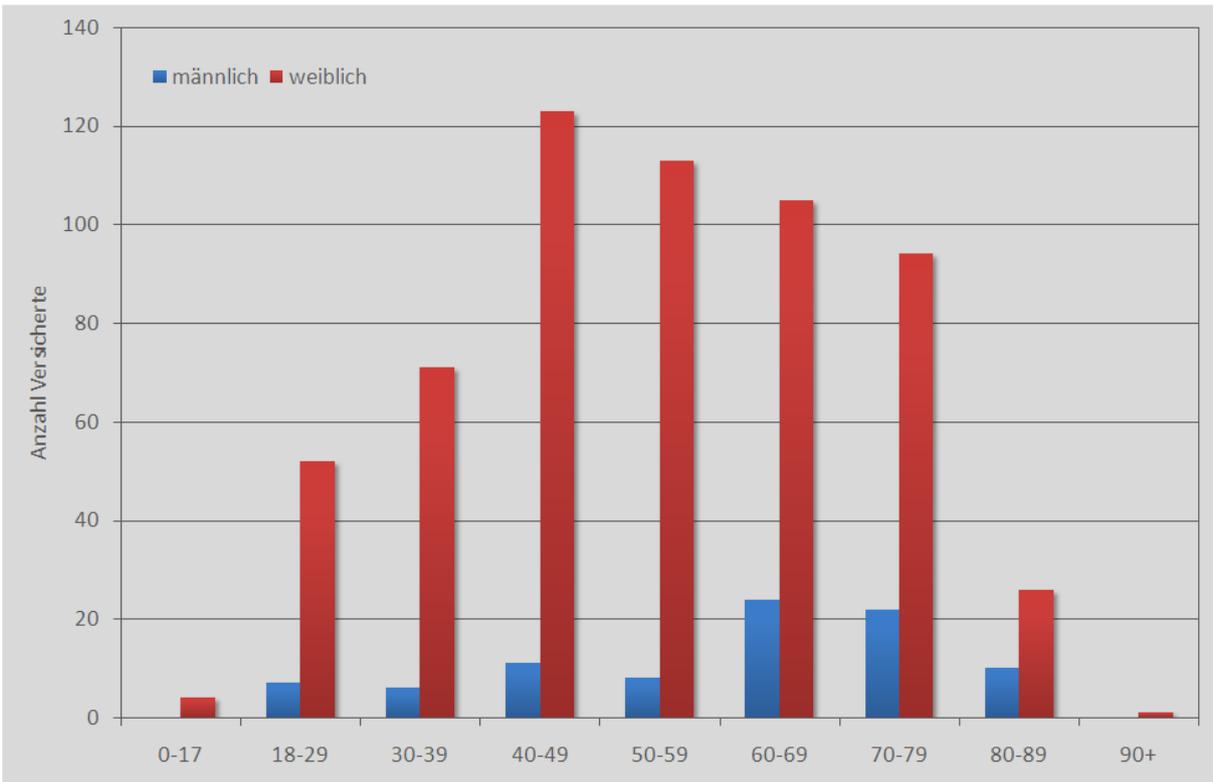


Abbildung 42: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Prucaloprid nach Alter und Geschlecht (2011)

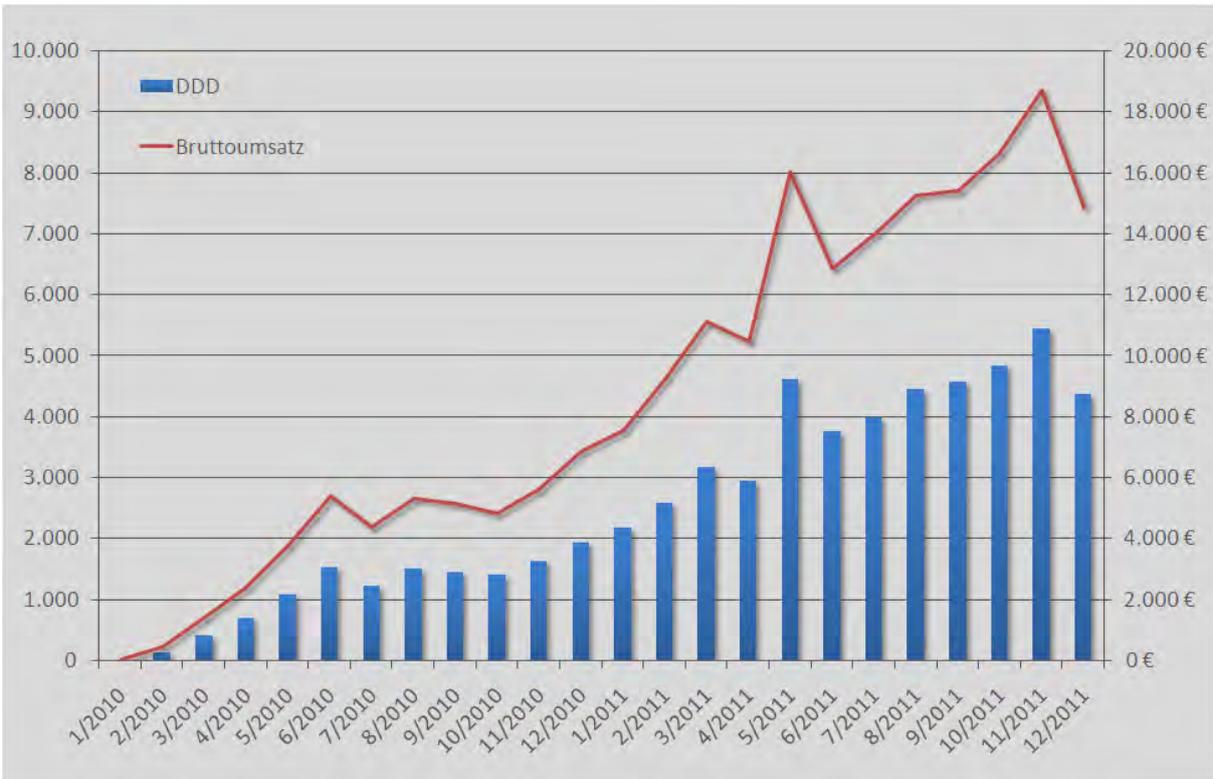


Abbildung 43: Prucaloprid: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.18 Roflumilast

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 177

### Bewertung

Roflumilast stellt 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. Auf der anderen Seite sind schwere Nebenwirkungen möglich, so kann der häufig auftretende Gewichtsverlust bei schwerer COPD ein oft sehr ungünstiger Effekt sein.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere entzündungshemmende Therapieoption bei schwerer COPD		eher ungünstige Nutzen/Schaden-Relation		
					günstiger als Spiriva®, aber teurer als Cortison-Sprays, Formoterol 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

## Versorgungsanalyse

Bei Roflumilast (Daxas®) war im Beobachtungszeitraum ein Anstieg der Verordnungszahlen gut zu erkennen, es wurden zunehmend Großpackungen (N3) verordnet, während die Zahl kleineren N2-Packungen relativ konstant blieb (Abbildung 44). Ähnlich verhielten sich DDD und Bruttoumsätze. Letztere überschritten im Oktober und November des Jahres 2011 die 50.000 €-Schwelle (Abbildung 46). Der Erkrankung COPD entsprechend waren es Versicherte zwischen 50 und 80 Jahren, die dieses Atemwegsmedikament erhielten, zum größeren Teil handelte sich dabei um männliche Versicherte (Abbildung 45). Das Arzneimittel wurde zu 47,0 % von Pneumologen und zu 46,5 % von Hausärzten verordnet.

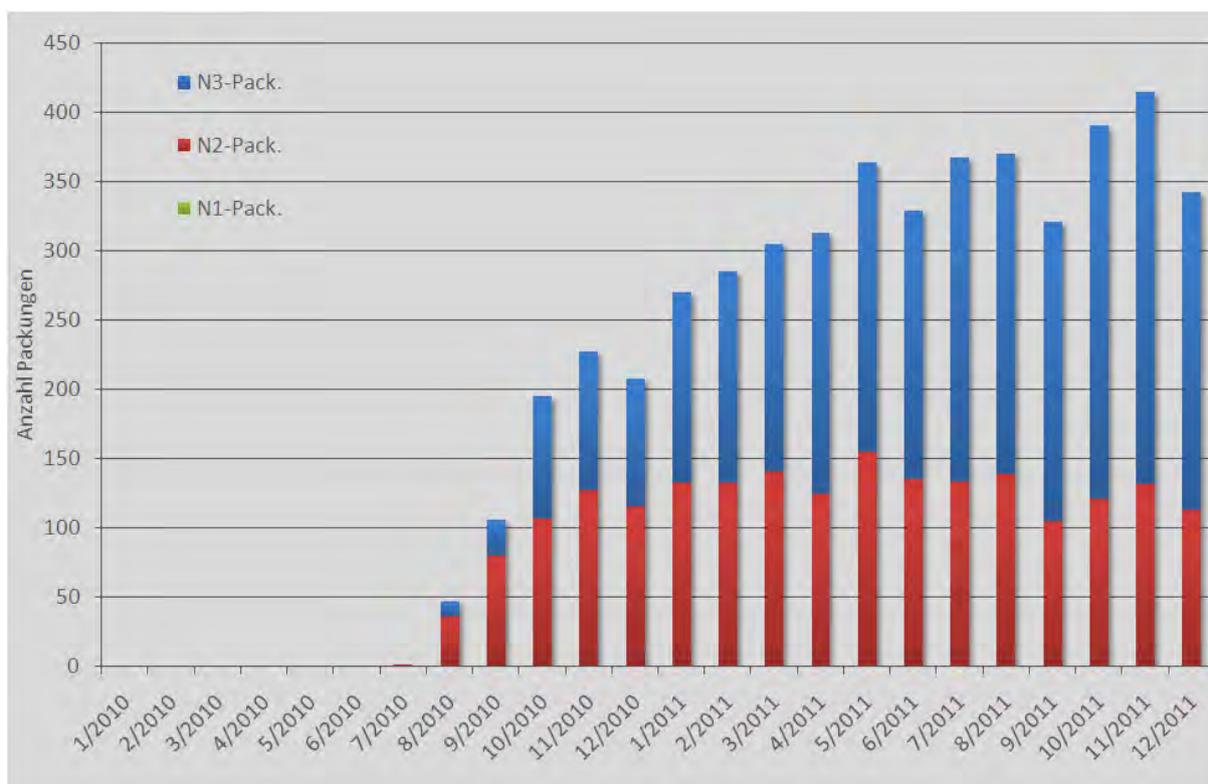


Abbildung 44: Anzahl verordneter Packungen Roflumilast je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

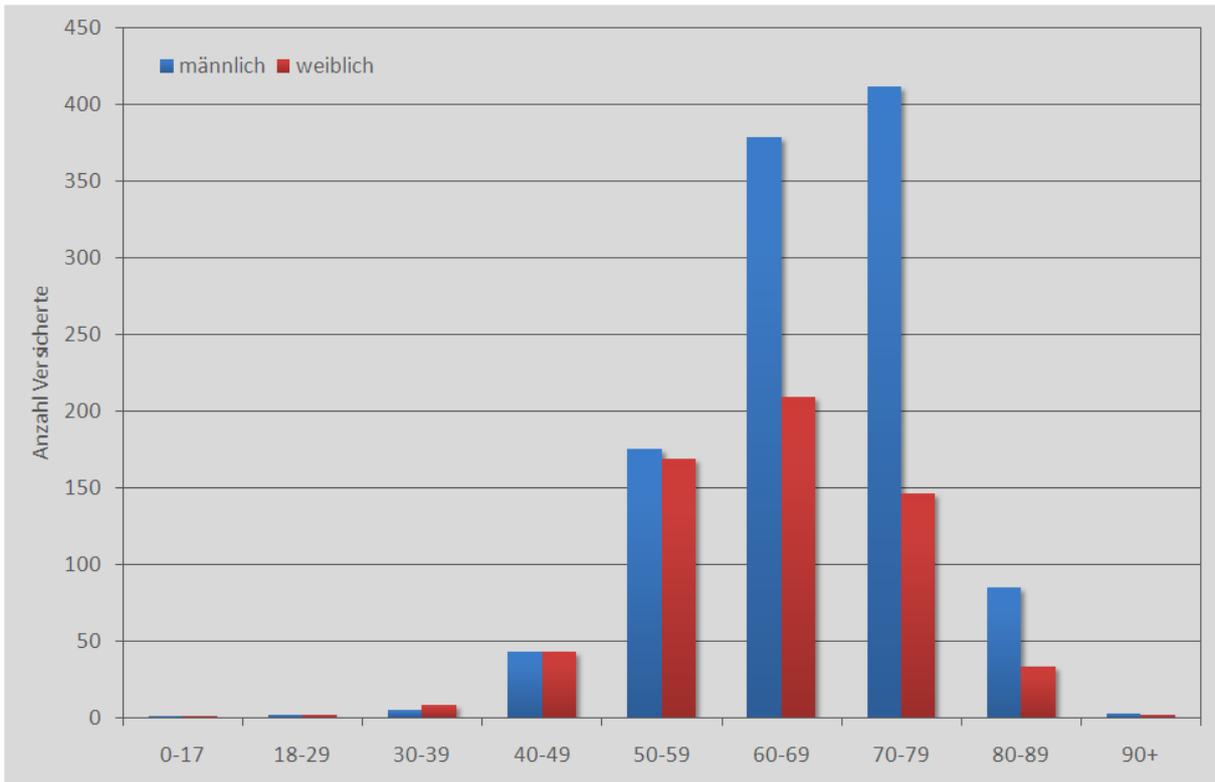


Abbildung 45: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Roflumilast nach Alter und Geschlecht (2011)

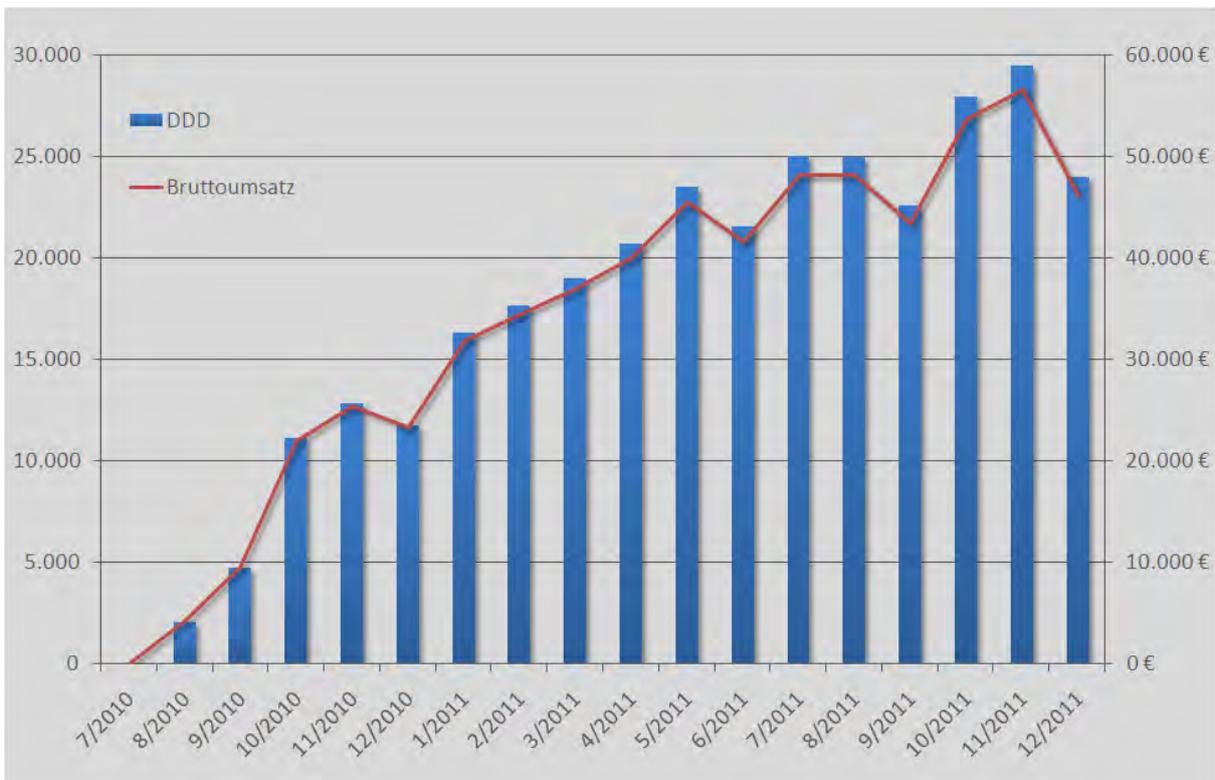


Abbildung 46: Roflumilast: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.19 Silodosin

<b>Handelname:</b> Urorec®	<b>Hersteller:</b> Recordati
<b>Indikation:</b> Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	<b>Markteinführung:</b> Januar 2010
<b>ATC-Code:</b> G04CA04	<b>DDD:</b> 8 mg
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 180

### Bewertung

Der Alpha-1-Blocker Silodosin (Urorec®) stellt eine weitere Therapieoption für die Behandlung der Symptome einer BPH dar. Wie alle Alpha-Blocker lindert der Wirkstoff allerdings nur die Symptome des unteren Harntraktes wie Harnverhalt und Schmerzen beim Wasserlassen (LUTS für engl. lower urinary tract symptoms) und reduziert nicht das Prostatavolumen. Der Wirkstoff besitzt zwar – wie auch Tamsulosin und Alfuzosin – eine größere Uroselektivität als die Vorgänger Doxazosin und Tera-zosin, ohne gegenüber anderen Alpha-Blockern jedoch therapeutisch relevante Vorteile zu zeigen. Im Vergleich zu Tamsulosin verursacht Silodosin zudem mehr Nebenwirkungen, besonders häufig Eja-kulationsstörungen, 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 LUTS einstellt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt der Wirkstoff keine wesentliche therapeutische Innovation dar.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weiterer Alpha-Blocker in der BPH-Symptombehandlung		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

**Versorgungsanalyse**

Bei Silodosin (Urorec®) stiegen die Verordnungszahlen ab dem Zeitpunkt der Markteinführung schnell an, erreichten dann im 1. Halbjahr 2011 ein Plateau, infolgedessen sich zum Ende 2011 ein weiterer Anstieg andeutete (Abbildung 47). Ähnlich verhielten sich die Monatszahlen bei den DDD und Bruttoumsätzen (Abbildung 49). Letztere überschritten im Herbst 2011 erstmalig die 20.000 €-Schwelle. Als Prostatamittel wurde Silodosin im Beobachtungszeitraum fast ausschließlich an Männer verordnet, interessanterweise vereinzelt auch an Frauen, die von Natur aus keine Vorsteherdrüse besitzen (Abbildung 48). Der Großteil der Rezepte ging erwartungsgemäß an ältere Männer, die häufig an einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) leiden, aber zum kleinen Teil auch an Jüngere. Das Arzneimittel wurde mit 88,9 % überwiegend von Urologen verordnet.

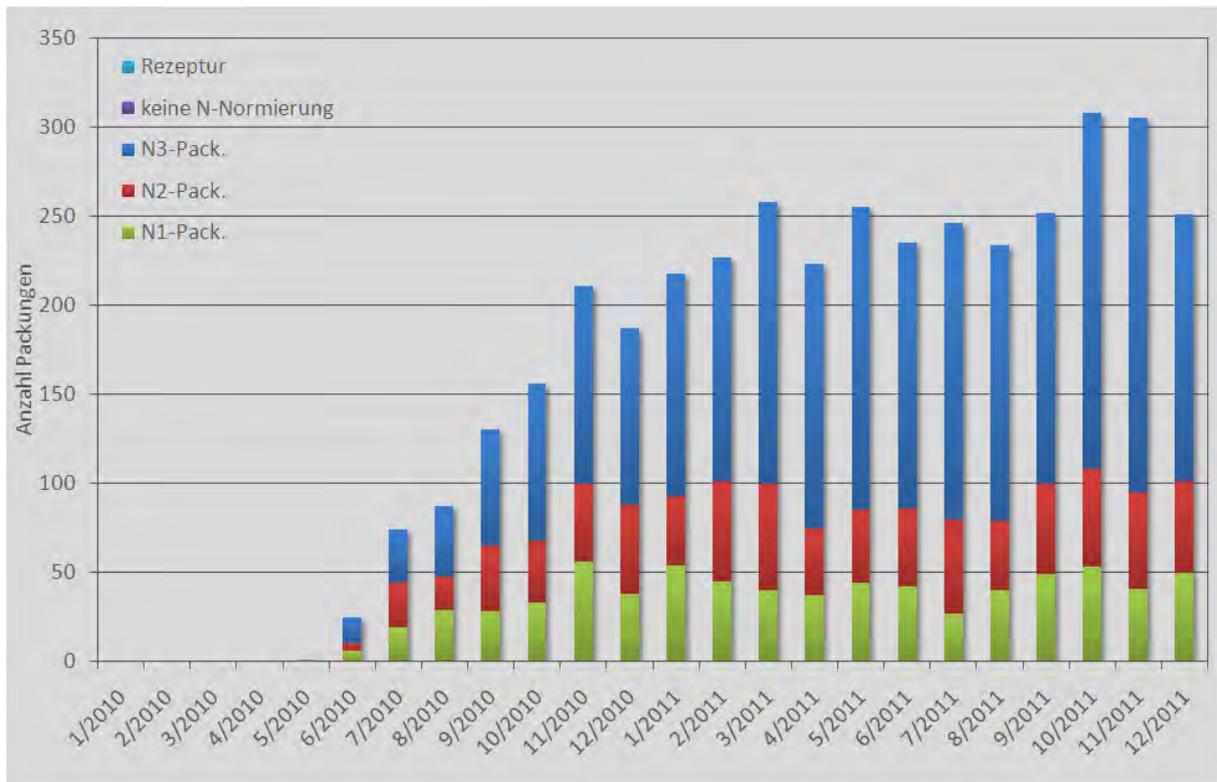


Abbildung 47: Anzahl verordneter Packungen Silodosin je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

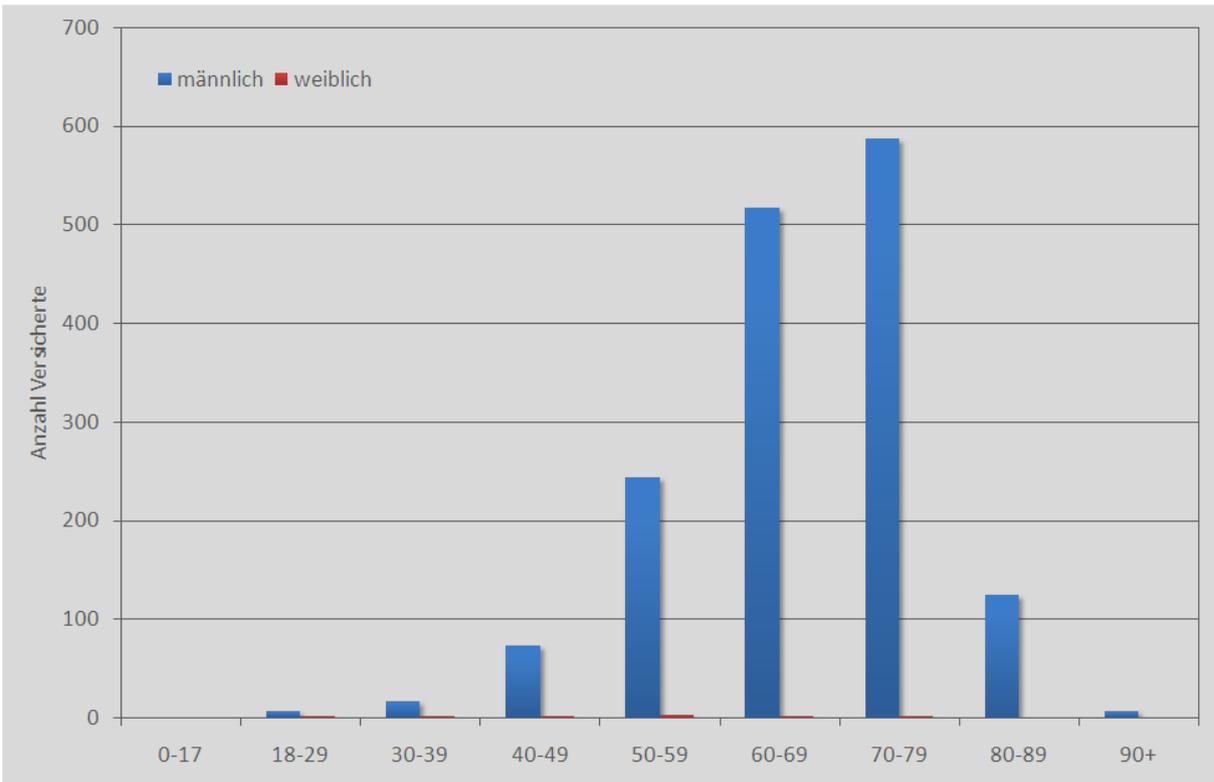


Abbildung 48: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Silodosin nach Alter und Geschlecht (2011)

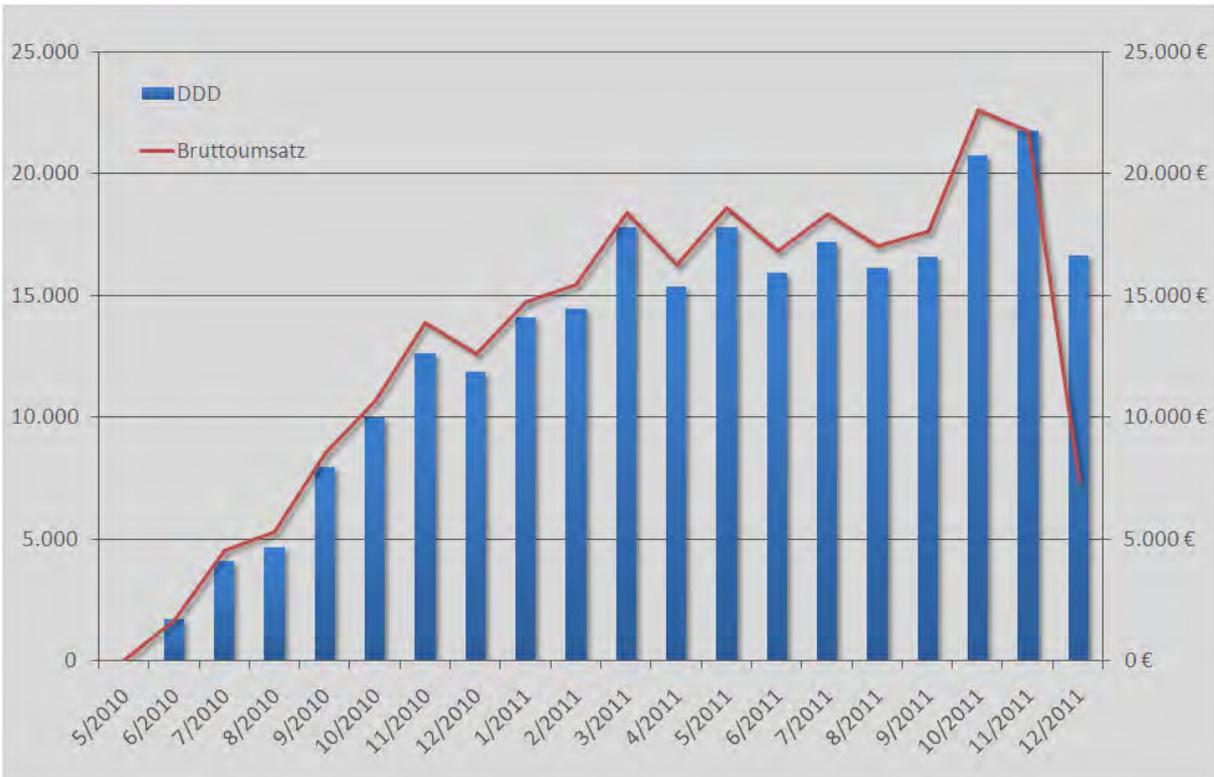


Abbildung 49: Silodosin: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.20 Tapentadol

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 184

### Bewertung

Die Zulassung für 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. Die unerwünschten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich fielen besser aus als unter der Vergleichsmedikation (Oxycodon), daher könnte Tapentadol eine Alternative darstellen.

Vergleichsstudien mit dem pharmakologisch ähnlichen Tramadol fehlen bislang. Auch die numerisch ähnliche Schmerzreduktion auf der 11-Punkte-Skala ist nicht ausreichend, um Äquivalenz oder Nicht-unterlegenheit zu belegen. 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.

Verfügbare Therapien		(Zusatz-)Nutzen		Kosten	
	weitere Therapieoption				teurer als bestehende Therapien
			möglicherweise besseres Nebenwirkungsprofil		
					

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

### Wie bewerten andere?

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

## Versorgungsanalyse

In Abbildung 50 ist eine Zunahme der Verordnungen des Opioids Tapentadol (Palexia®) nach Markteinführung gut erkennbar. Was insbesondere auffällt: Es wurden zunehmend Großpackungen (N3) verschrieben. Während die N3-Packungen zu Beginn den kleinsten Verordnungsanteil hinter N1- und N2-Packungen aufwiesen, wurden Ende 2011 am häufigsten die Großpackungen verordnet. Die Bruttoumsätze überschritten ab August 2011 die Schwelle von 200.000 € je Monat (Abbildung 52). Es erhielten mehr weibliche Versicherte Tapentadol-Rezepte, diese überwiegend im Alter zwischen 40 und 80 Jahren (Abbildung 51). Das Arzneimittel wurde zu 46,3 % von Hausärzten und zu 27,3 % von Fachärzten der Anästhesiologie (Schmerzspezialisten) verordnet.

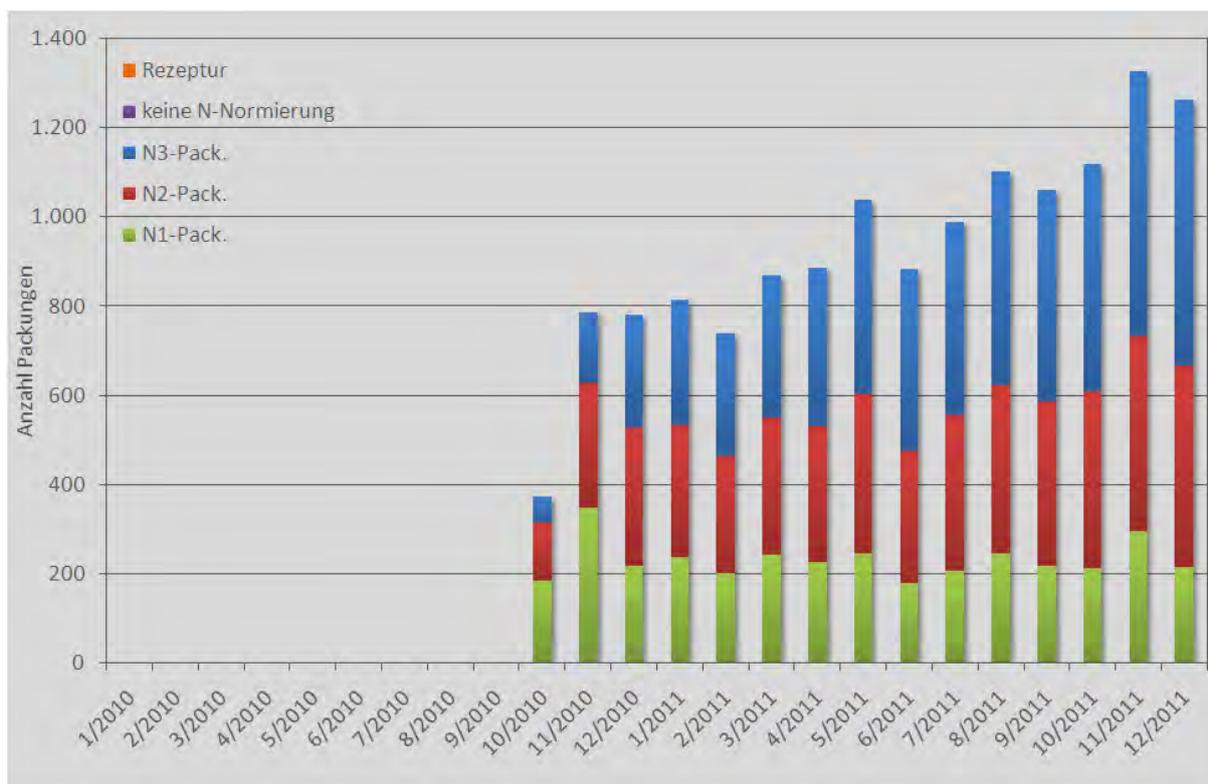


Abbildung 50: Anzahl verordneter Packungen Tapentadol je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

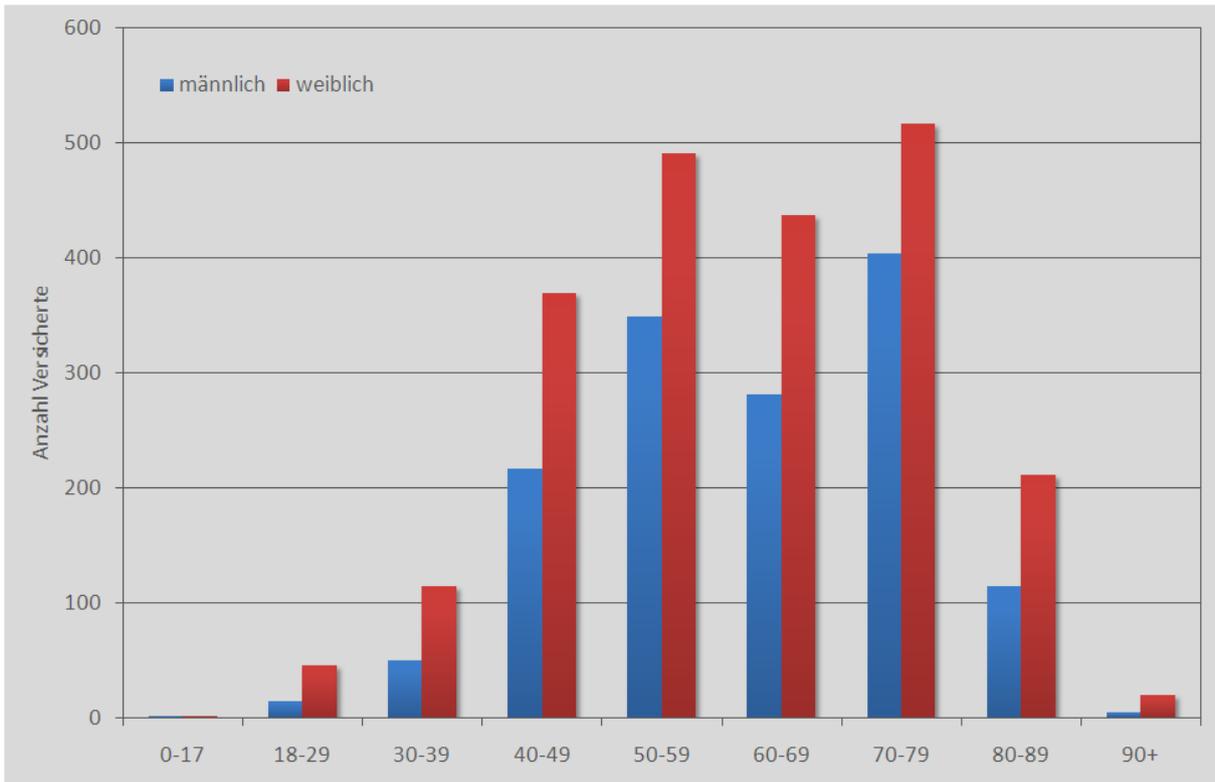


Abbildung 51: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Tapentadol nach Alter und Geschlecht (2011)

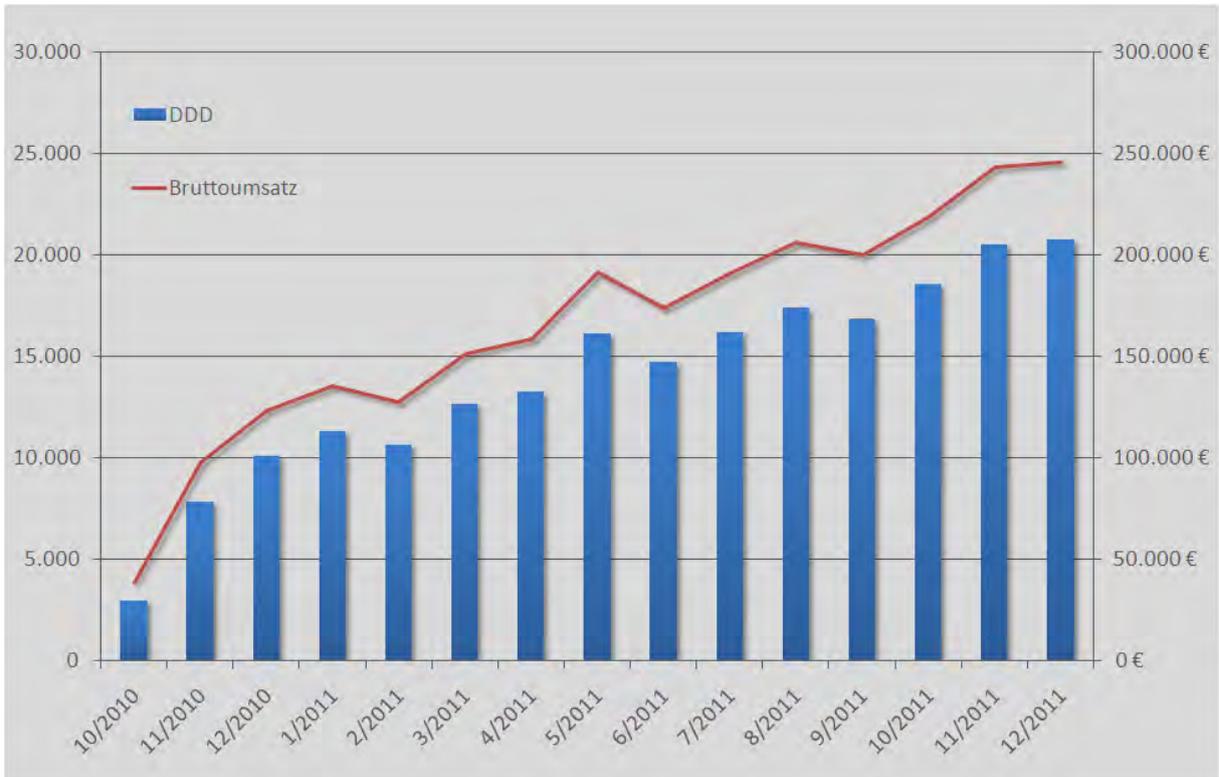


Abbildung 52: Tapentadol: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.21 Ticagrelor

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 187

### Bewertung

Ticagrelor ist der Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe zur Hemmung der Blutplättchenfunktion, der bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Herzinfarkt ohne [NSTEMI] oder mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]) eingesetzt werden kann. Es ist der erste Wirkstoff der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bewertet wurde. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (AP) und Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) konstatierte der G-BA einen 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.

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

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

### Wie bewerten andere?

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

### Versorgungsanalyse

Es zeigte sich eine Zunahme der Verordnungszahlen bei Ticagrelor (Brilique®) ab dem Zeitpunkt der Markteinführung im Januar 2011 (Abbildung 53). Bruttoumsätze und verordnete Tagesdosen (DDD) erreichten dann zum Jahresende Monatswerte von knapp 70.000 € und über 20.000 DDD (Abbildung 55). Hier bleibt die weitere Entwicklung spannend, da im Dezember 2011 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auch ein Beschluss zum Zusatznutzen von Ticagrelor veröffentlicht wurde. Möglicherweise ist aufgrund des positiven Ergebnisses und der späteren Ausweisung als Praxisbesonderheit (ab 2012) mit einer weiteren Zunahme der Verordnungszahlen zu rechnen. Ticagrelor wurde zum großen Teil an männliche Versicherte im Alter zwischen 50 und 80 Jahren verschrieben (Abbildung 54). Das Arzneimittel wurde zu 85,5 % von Hausärzten und zu 8,8 % von Kardiologen (Herzspezialisten) verordnet.

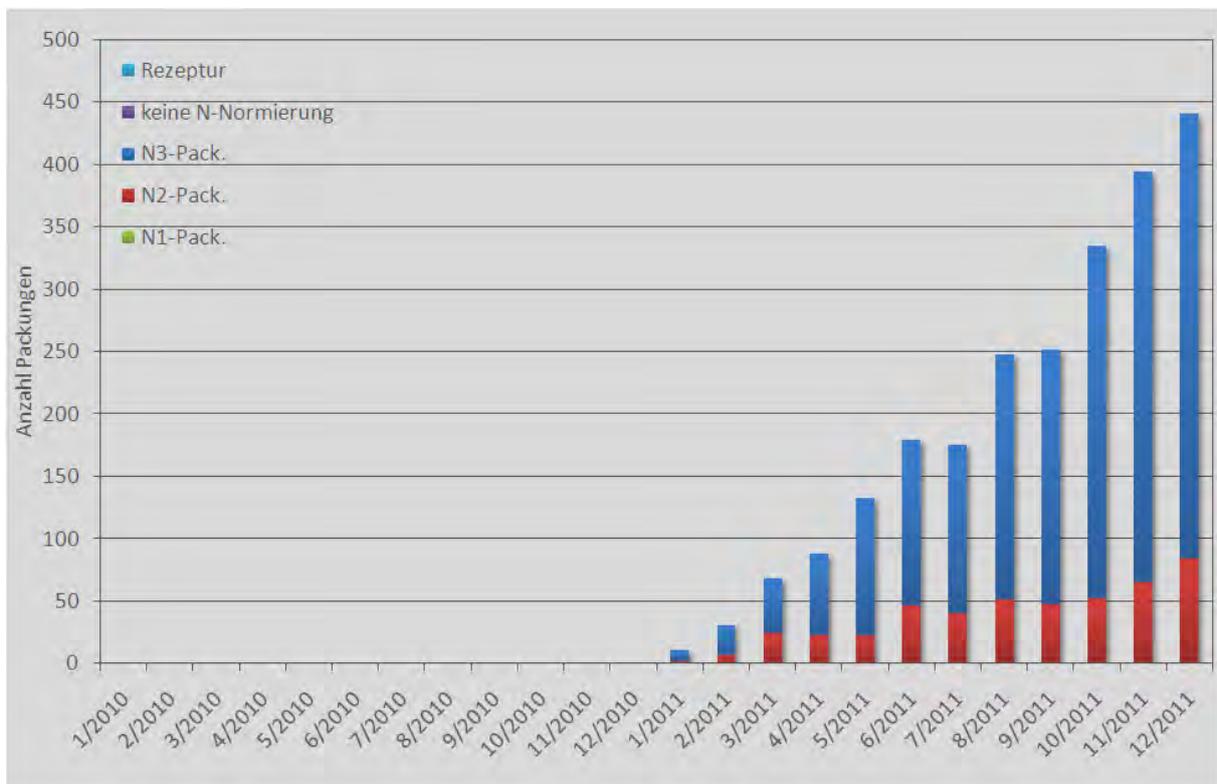


Abbildung 53: Anzahl verordneter Packungen Ticagrelor je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

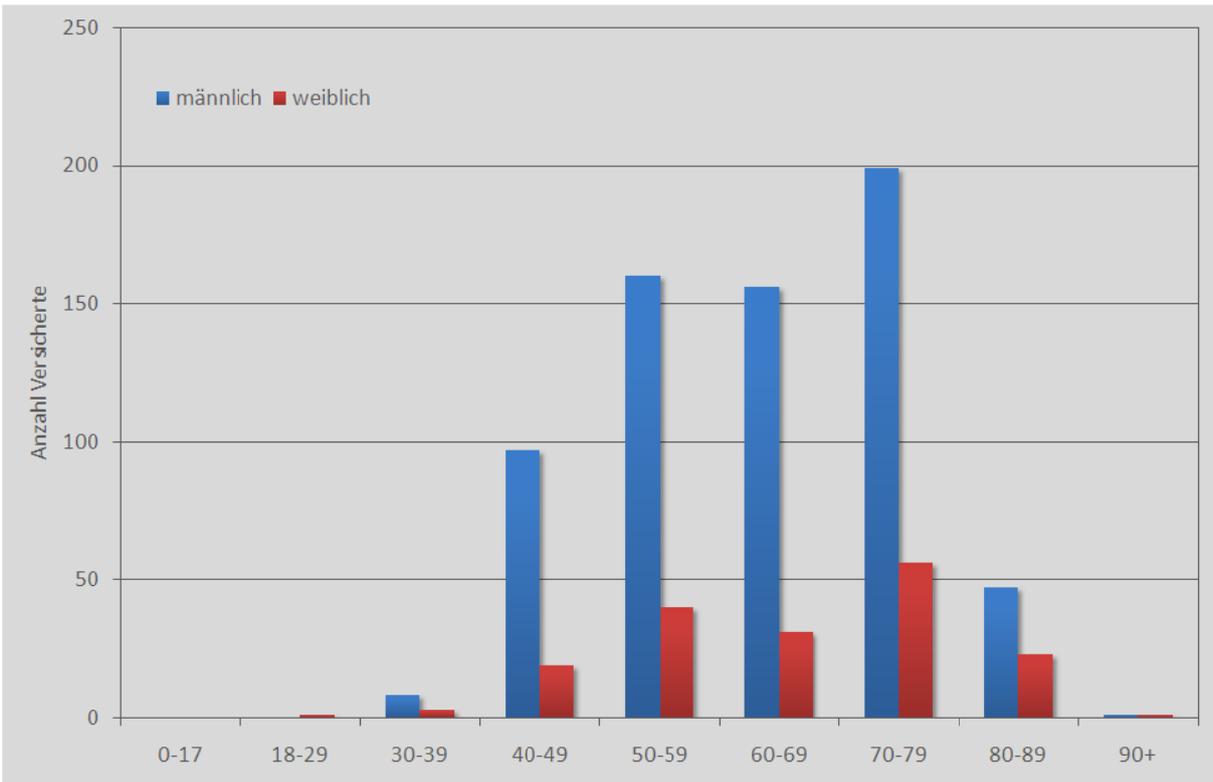


Abbildung 54: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Ticagrelor nach Alter und Geschlecht (2011)

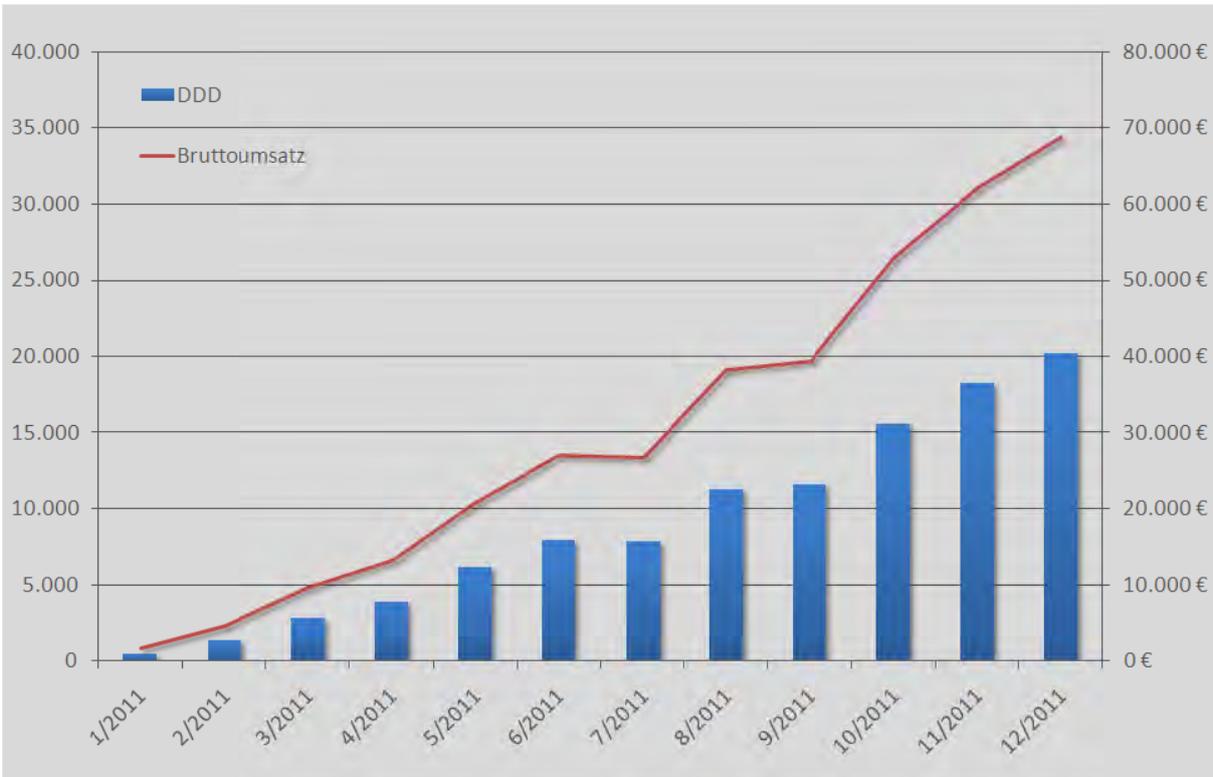


Abbildung 55: Ticagrelor: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.22 Velaglucerase alfa

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 191

### 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 von der Europäischen Zulassungsbehörde zugelassen.

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. 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		
	ähnlicher Wirkstoff häufig nicht verfügbar, daher verbesserte Versorgungssituation				
					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

## Versorgungsanalyse

Beim „Orphan drug“ Velaglucerase alfa (VPRIV®) ist ein eher untypisches Muster bei den Verordnungszahlen zu erkennen: Nach zwei Spitzen mit über 100 verordneten Packungen im ersten halben Jahr nach Markteinführung, war ein Absinken der Verschreibungen erkennbar (Abbildung 56). Aufgrund des hohen Arzneimittelpreises lagen die Bruttoumsätze je Monat häufig über 100.000 € (Abbildung 58). Das Arzneimittel wurde zu 40,6 % von Klinikambulanzen und zu 25,0 % von Neurologen verordnet. Bei den Anwenderinnen und Anwendern handelte es sich insgesamt um lediglich sieben (im Jahr 2011) eher jüngere Versicherte, darunter auch zwei Kinder/Jugendliche (Abbildung 57).

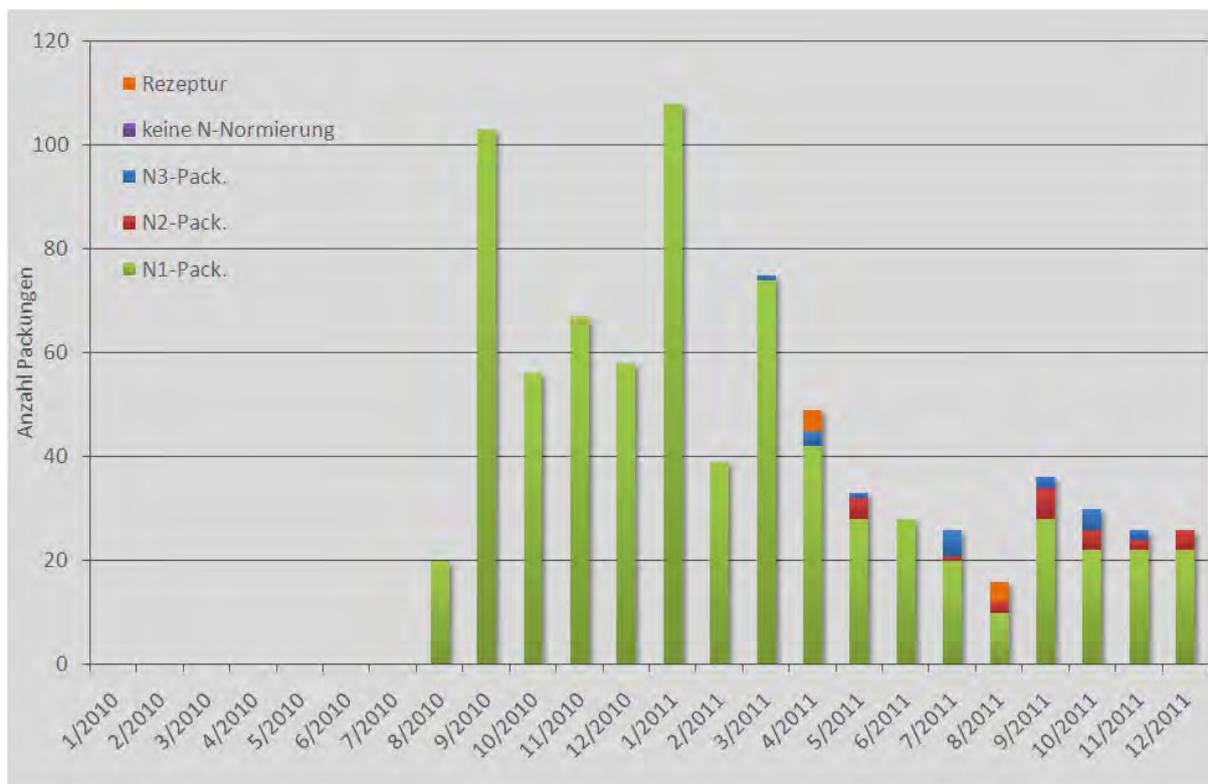


Abbildung 56: Anzahl verordneter Packungen Velaglucerase alfa je Monat nach Packungsgrößen (2010-2011)

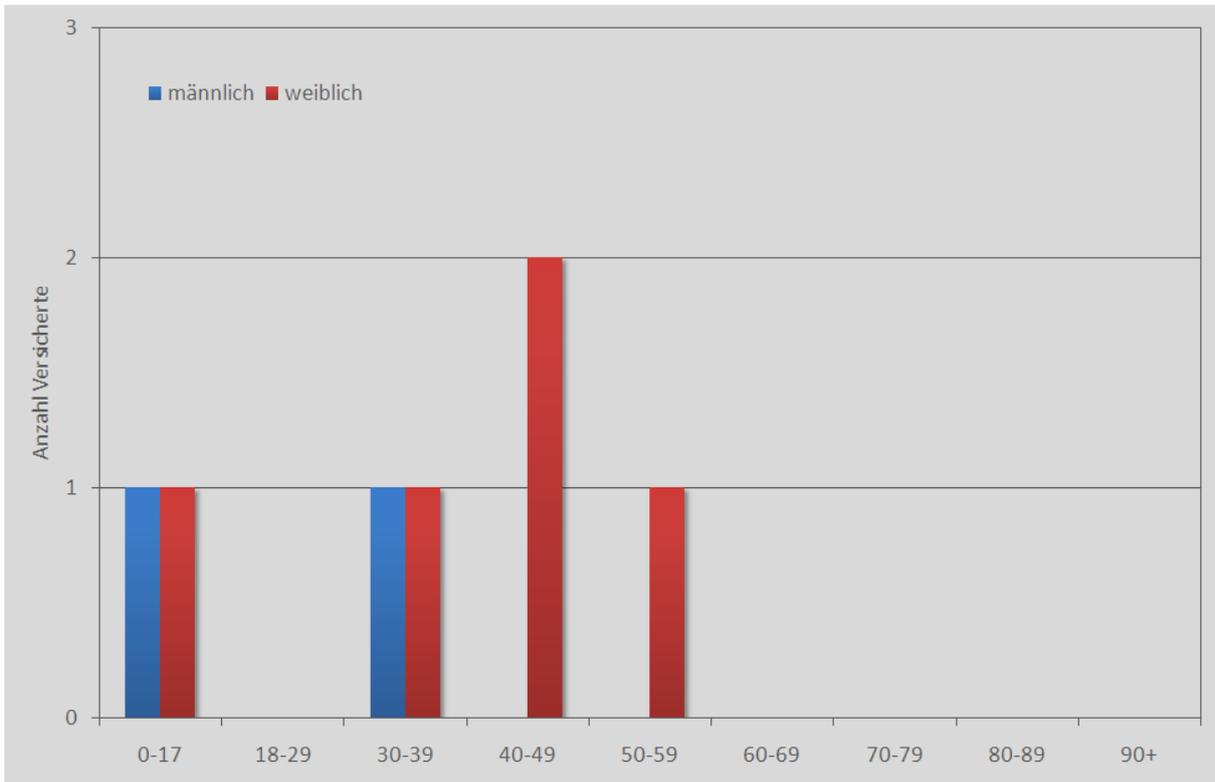


Abbildung 57: Versicherte mit mindestens einer Verordnung Velaglucerase alfa nach Alter und Geschlecht (2011)

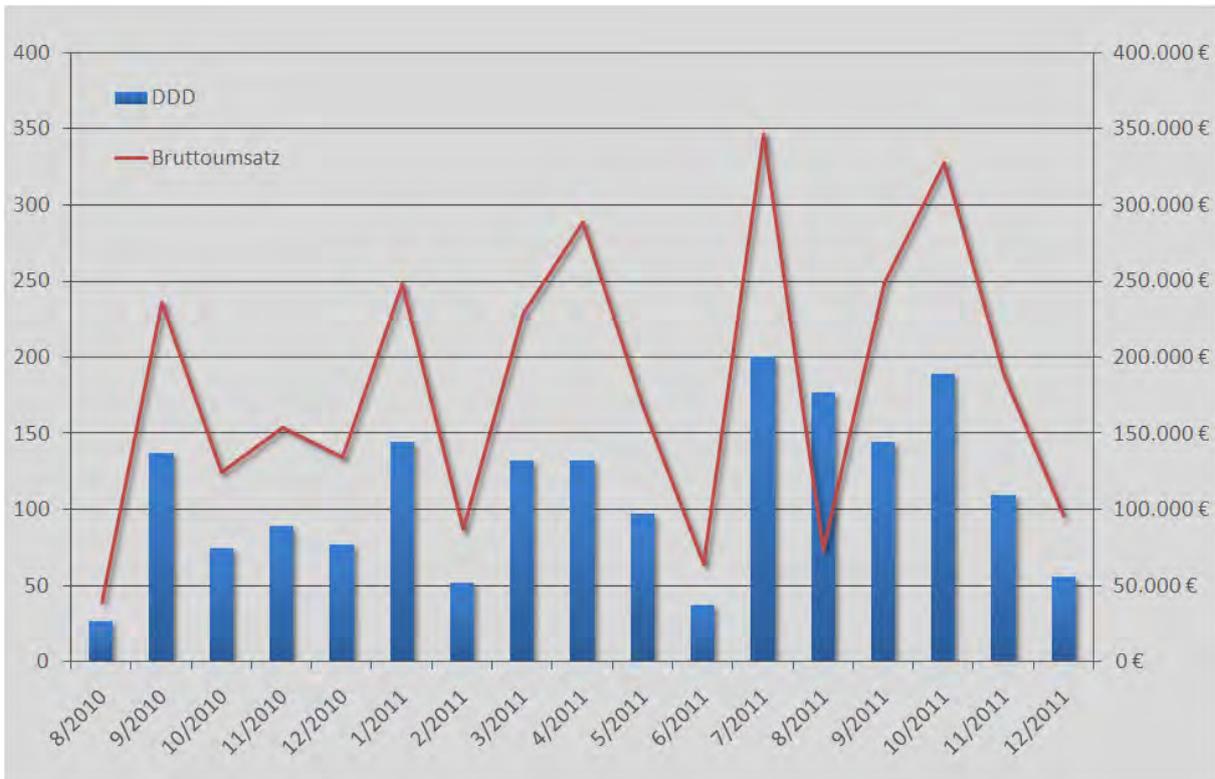


Abbildung 58: Velaglucerase alfa: verordnete Tagesdosen (DDD) und Bruttoumsätze nach Monaten (2010-2011)

## 5.23 Vernakalant

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

**Hintergrundinformationen:** siehe Seite 194

### Bewertung

Vernakalant ist ein intravenös (i.v.) zu verabreichendes Antiarrhythmikum zur raschen Umkehr (Konversion) eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den 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). Mit Wirkungseintritt nach im Mittel 14 Minuten erreicht es eine Konversionsrate von 47-51 %.

Die pharmakologische Standardtherapie nach der Leitlinie (siehe „Hintergrundinformationen“) 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. Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist eine Beurteilung des klinischen Stellenwertes von Vernakalant nicht möglich. 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		aufgrund der derzeitigen Studienlage 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

### Versorgungsanalyse

Es wurden lediglich drei Packungen im Untersuchungszeitraum verordnet. Die geringe Verordnung verwundert nicht, da das Medikament gemäß Fachinformation in einem kontrollierten klinischen (in der Regel stationären) Umfeld erfolgen sollte, das sich für eine Kardioversion eignet.

## 6 Spezialkapitel

### 6.1 Arzneimittelversorgung von Patienten mit Vorhofflimmern unter Berücksichtigung neuer Arzneimittel

Bei Herzrhythmusstörungen ist die Herzschlagfolge (Frequenz) als Folge einer Irritation oder Schädigung im Herzmuskel bzw. in den Systemen der Erregungsbildung (Sinusknoten) oder der Reizleitung (Atrioventrikularknoten, AV-Knoten) gestört (AkdÄ, 2009). Vorhofflimmern (VHF) stellt die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar. Nach den Ergebnissen einer auf GKV-Routinedaten (Jahre 2007-2008) basierenden Studie liegt die Vorhofflimmern-Häufigkeit in der Bevölkerung bei 2,1 %, das Durchschnittsalter der Erkrankten bei 73 Jahren (Wilke et al., 2012). Aufgrund des demografischen Wandels ist mit einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu rechnen. Die adäquate Behandlung setzt eine Elektrokardiogramm (EKG)-Dokumentation voraus. Ein Großteil der tachykarden Herzrhythmusstörungen, also Störungen mit erhöhter Herzschlagfrequenz, ist primär elektrisch zu behandeln. Zur Vorbeugung weiterer Herzrhythmusstörungen können medikamentöse Therapiemöglichkeiten angezeigt sein (AkdÄ, 2009; DGK & ESC 2010). Medikamente zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, sogenannte Antiarrhythmika, werden im Wesentlichen in folgende Klassen eingeteilt:

- Klasse Ia           Aktionspotenzial verlängernde Natriumkanalblocker (z.B. Chinidin)
- Klasse Ib           Aktionspotenzial verkürzende Natriumkanalblocker (z.B. Lidocain)
- Klasse Ic           Aktionspotenzial nicht beeinflussende Natriumkanalblocker (z.B. Flecainid)
- Klasse II           Betablocker (z.B. Metoprolol)
- Klasse III          Amiodaron, Dronedaron, Sotalol
- Klasse IV          Calciumkanalblocker (z.B. Verapamil, Diltiazem)

Die Bedeutung der Klasse Ia- und Klasse Ib-Antiarrhythmika ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. So hat beispielsweise Lidocain (Klasse Ib) seine Stellung in den Behandlungsempfehlungen als Standardmittel zur Unterbrechung von anhaltendem Kammerflimmern an Amiodaron (Klasse III) verloren, welches hier besser wirksam ist. Bei strenger Indikationsstellung sind Flecainid und Propafenon (Klasse Ic) weiterhin Wirkstoffe der ersten Wahl zur Rückfallprophylaxe bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern, sofern keine strukturelle Herzerkrankung wie die KHK vorliegt. Betablocker (Klasse II) sind als Herzfrequenz-senkende Arzneimittel ebenso erste Wahl zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern (AkdÄ, 2009). Klasse IV-Antiarrhythmika wie Verapamil eignen sich insbesondere zur Akutbehandlung der sogenannten AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AkdÄ, 2009). Hierbei handelt es sich um die am häufigsten anfallsartig (paroxysmal) auftretende Herzrhythmusstörung.

Im Jahr 2010 wurden mit Dronedaron und Vernakalant zwei neue Wirkstoffe in den deutschen Markt eingeführt, die für die Vorhofflimmern-Behandlung zugelassen sind. Das Klasse III-Antiarrhythmikum Dronedaron ist hierbei zum Erhalt der normalen Herzfrequenz nach erfolgter Kardioversion angezeigt, also dann, wenn nach Vorhofflimmern die normale Herzfrequenz wiederhergestellt wurde. Vernakalant ist für die rasche Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus zugelassen, würde also zeitlich vor Dronedaron zur medikamentösen Kardioversion eingesetzt werden. Im Folgenden soll die medikamentöse Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern

anhand von Routinedaten der TK aus dem ambulant-ärztlichen Bereich analysiert werden, unter besonderer Berücksichtigung von Dronedaron. Die therapeutische Behandlung mit Vernakalant soll gemäß Herstellerempfehlungen (Fachinformation) in einem kontrollierten klinischen Umfeld erfolgen, das sich für eine Kardioversion eignet und spielt im ambulant-ärztlichen Bereich keine Rolle (siehe z.B. Tabelle 4).

Im Zeitraum 2010 bis Ende 2011 erhielten 143.577 TK-Versicherte eine (gesicherte) Diagnose Vorhofflimmern (ICD10-Code I48), was in der gesamten berücksichtigten Population einem Anteil von etwa 2 % entspricht. Von den Vorhofflimmern-Patienten wurden 17,2 % (n = 24.673) medikamentös mit Antiarrhythmika der Klassen I und III (ATC-Code C01B) behandelt, 4,5 % erhielten mindestens einmal eine Verordnung von Dronedaron. Abbildung 59 stellt die Verteilung der Antiarrhythmika-Verordnungen je Wirkstoff nach Quartalen dar. Die generell sehr häufig verordneten Betablocker (Klasse II-Antiarrhythmika) sowie Calciumkanalblocker (Klasse IV-Antiarrhythmika) wurden hierbei nicht berücksichtigt, da sie keine „reinen Antiarrhythmika“ sind, sondern aufgrund ihrer vielfältigen Anwendungsgebiete auch für andere Krankheitsgebiete verschrieben werden können. Die Abbildung spiegelt wider, dass Arzneimittel aus der Klasse Ia und Ib in Therapieempfehlungen aktuell nicht die erste Wahl bei Vorhofflimmern darstellen. Sie wurden kaum verordnet. Interessanterweise verschob sich im Zuge der Markteinführung von Dronedaron das Verhältnis von Klasse Ic- und Klasse III-Antiarrhythmika etwas. Entfielen im 1. Quartal 2010 noch knapp 60 % aller Verordnungen (n = 9.613) auf die Klasse Ic, nahm der Anteil des zu Beginn des Jahres 2010 in den Markt eingeführten Wirkstoffs Dronedaron stetig zu, erreichte zum Jahreswechsel 2010/2011 ein Maximum (etwa 28 % Verordnungsanteil) und sorgte letztlich dafür, dass der Klasse Ic-Anteil auf unter 50 % absackte. Diese wahrscheinlich durch die Markteinführung induzierten Veränderungen sind auch in Tabelle 7 ersichtlich: Von den Versicherten mit Dronedaron-Erstverordnung (N = 3.345) im Zeitraum Juli 2010 bis Ende Juni 2011 erhielten knapp 14 % im Halbjahr vor der ersten Verordnung ein Klasse Ic-Antiarrhythmikum, aber nur noch 7 % im Halbjahr danach. Im Halbjahr vor der ersten Dronedaron-Verordnung erhielten 80 % gar kein Antiarrhythmikum (nur bezogen auf Klasse I oder III). Bei 78 % gab es mindestens noch eine Dronedaron-Folgeverordnung im Halbjahr nach der Erstverordnung, 77 % erhielten ab der Erstverordnung auch nur noch diesen Wirkstoff. Auf der anderen Seite gab es im Halbjahr nach der Erstverordnung mehr Klasse III-(ohne Dronedaron)-Nutzer als im Halbjahr davor, was möglicherweise dafür spricht, dass hier nicht die gewünschten Effekte mit Dronedaron erzielt wurden oder Nebenwirkungen auftraten, die dazu führten, dass ein anderer Klasse-III-Wirkstoffvertreter wie Amiodaron gewählt wurde. Ein möglicher Grund: Mitte 2011 wurde die PALLAS-Studie mit Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern vorzeitig abgebrochen, weil eine Zwischenauswertung zeigte, dass es unter Dronedaron zu einer Zunahme von schweren Herz-Kreislauf-Komplikationen kam. Es erschien hierzu auch ein Rote-Hand-Brief zur Information der Ärztinnen und Ärzte. Dies könnte auch den Rückgang der Marktanteile für Dronedaron in der zweiten Hälfte des Jahres 2011 erklären, der gut in Abbildung 59 zu erkennen ist.

Abbildung 59 zeigt die Verteilung der VHF-Patientinnen und Patienten nach der Menge verordneter Packungen Dronedaron ab Erstverordnung innerhalb eines Jahres (maximal bis Ende 2011). Um auch eine einjährige Beobachtungszeit (Zeit unter Risiko) zu garantieren, wurden nur Versicherte berücksichtigt, die nach dem Quartal der Erstverordnung mindestens in den vier folgenden Quartalen durchgehend versichert waren und deren erstes Dronedaron-Rezept noch im Jahr 2010 ausgestellt wurde. Betrachtet man den Ein-Jahres-Zeitraum nach der Erstverordnung von Dronedaron, so ergibt sich für die prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern folgendes

Bild: 27,8 Prozent der entsprechenden Versicherten bekamen 8-9 Packungen in diesem Zeitraum verordnet. Auf der anderen Seite erhielten 17,5 % der Dronedaron-Empfänger innerhalb des Beobachtungszeitraums nur einmal eine Packung (Abbildung 60).

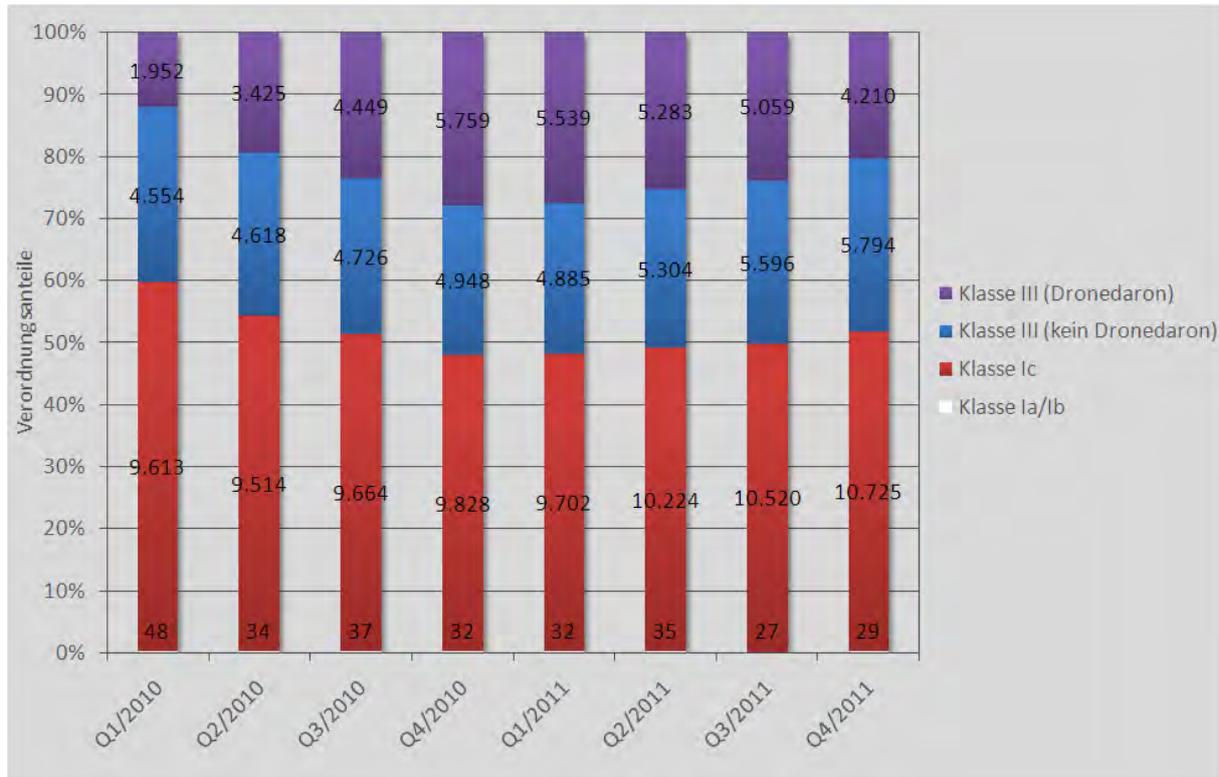


Abbildung 59: Verteilung der Antiarrhythmika-Verordnungen (Anzahl Packungen) je Wirkstoffklasse bei Vorhofflimmern-Patienten (N = 24.687) nach Quartalen (2010-2011)

Antiarrhythmika-Versorgung im Halbjahr vor Dronedaron-Erstverordnung				Antiarrhythmika-Versorgung im Halbjahr <u>nach</u> Dronedaron-Erstverordnung			
Wirkstoffverordnung	Versicherte mit VO			Wirkstoffverordnung	Versicherte mit VO		
Klasse Ia	0	0,0 %		Klasse Ia	2	0,1 %	
Klasse Ib	1	0,0 %		Klasse Ib	0	0,0 %	
Klasse Ic	459	13,7 %		Klasse Ic	247	7,4 %	
Klasse III <sup>1</sup>	215	6,4 %		Klasse III	254	7,6 %	
kein Antiarrhythmikum	2.686	80,3 %		Mind. 2 VO Dronedaron	2.618	78,3 %	
1 Wirkstoff	643	19,2 %		kein Antiarrhythmikum	500	14,9 %	
>1 Wirkstoff	16	0,5 %		1 Wirkstoff	2.576	77,0 %	
				>1 Wirkstoff	269	8,0 %	

Tabelle 7: Antiarrhythmika-Versorgung bei durchgehend (2010-Ende 2011) versicherten Vorhofflimmern-Patienten (N = 3.345) mit Dronedaron-Erstverordnung im Zeitraum 1.7.2010-30.6.2011

<sup>1</sup> Klasse III = excl. Dronedaron, 1 Wirkstoff= 1 Antiarrhythmika-Wirkstoffgruppe (nur Dronedaron separat).

**Daten zu Dronedaron und der Indikation Vorhofflimmern:**

**Diagnosen und Verordnungen**

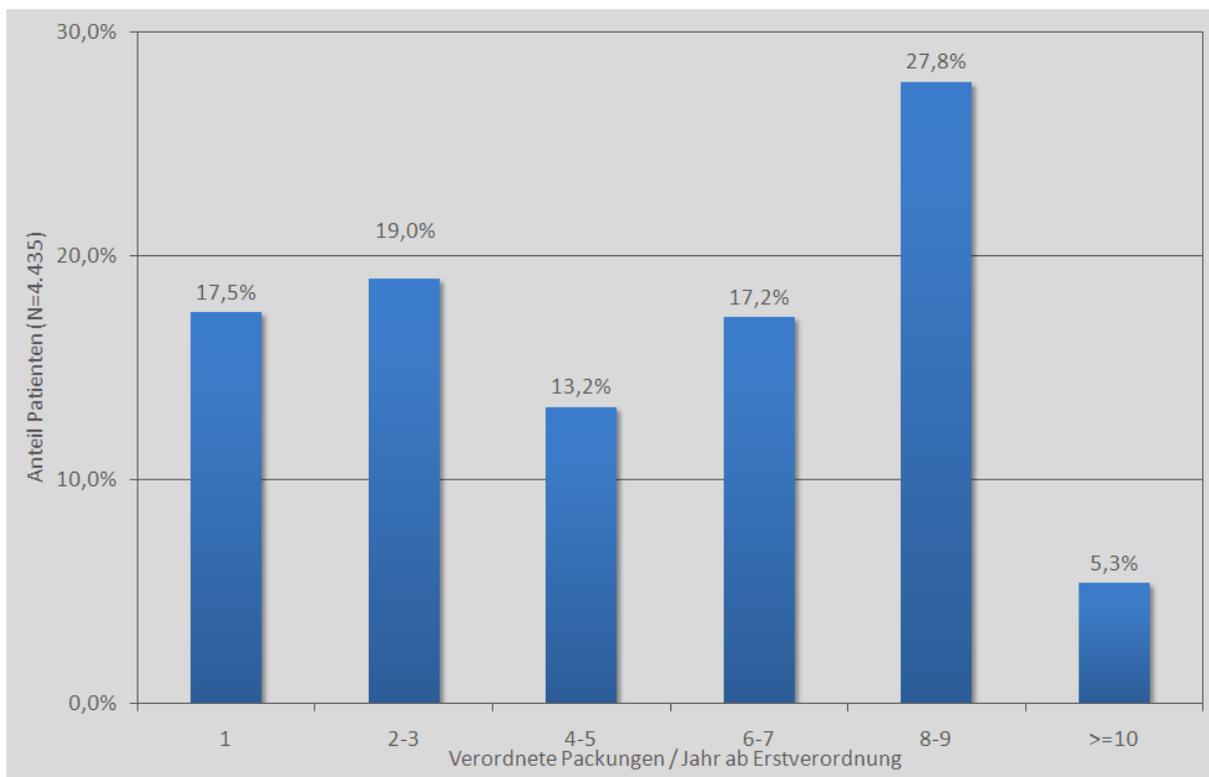
- Für 143.577 Versicherte der TK wurde im Zeitraum 2010 bis Ende 2011 mindestens eine Diagnose Vorhofflimmern (ICD10-Diagnose I48) codiert.
- 17,2 % davon (N = 24.673) wurden mit Antiarrhythmika versorgt.
- 4,5 % (N = 6.489) erhielten mindestens einmal das neue Antiarrhythmikum Dronedaron.
- Insgesamt erhielten 6.984 Versicherte mindestens einmal eine Dronedaron-Verordnung im Zeitraum 2010-2011 (mit und ohne Vorhofflimmern-Diagnose).

**Anzeichen für „off-label use“?**

- 495 von 6.984 Versicherten (7,1 %) erhielten Dronedaron ohne Vorhofflimmern-Diagnose im Zeitraum 2010 bis Ende 2011,
- 177 von 6.984 Versicherten (2,5 %) wiesen auch keine sonstige Arrhythmie-Diagnose (ICD 10-Diagnosen I47 und I49) auf.

**Verordnung trotz vorliegender Kontraindikation?**

- 1.707 von 6.984 Versicherten (24,4 %) erhielten im Zeitraum 2010 bis Ende 2011 mindestens einmal Dronedaron und eine Diagnose Herzinsuffizienz, die eine Kontraindikation für Dronedaron darstellt.
- Bei 775 (11,1 %) Versicherten lag im Jahr 2010 eine Herzinsuffizienz-Diagnose vor und im Jahr 2011 mindestens eine Dronedaron-Verordnung (sicherere Aussage zur Kontraindikation, zumal Dronedaron auch bei einer Herzinsuffizienz in der Vergangenheit nicht eingesetzt werden sollte).



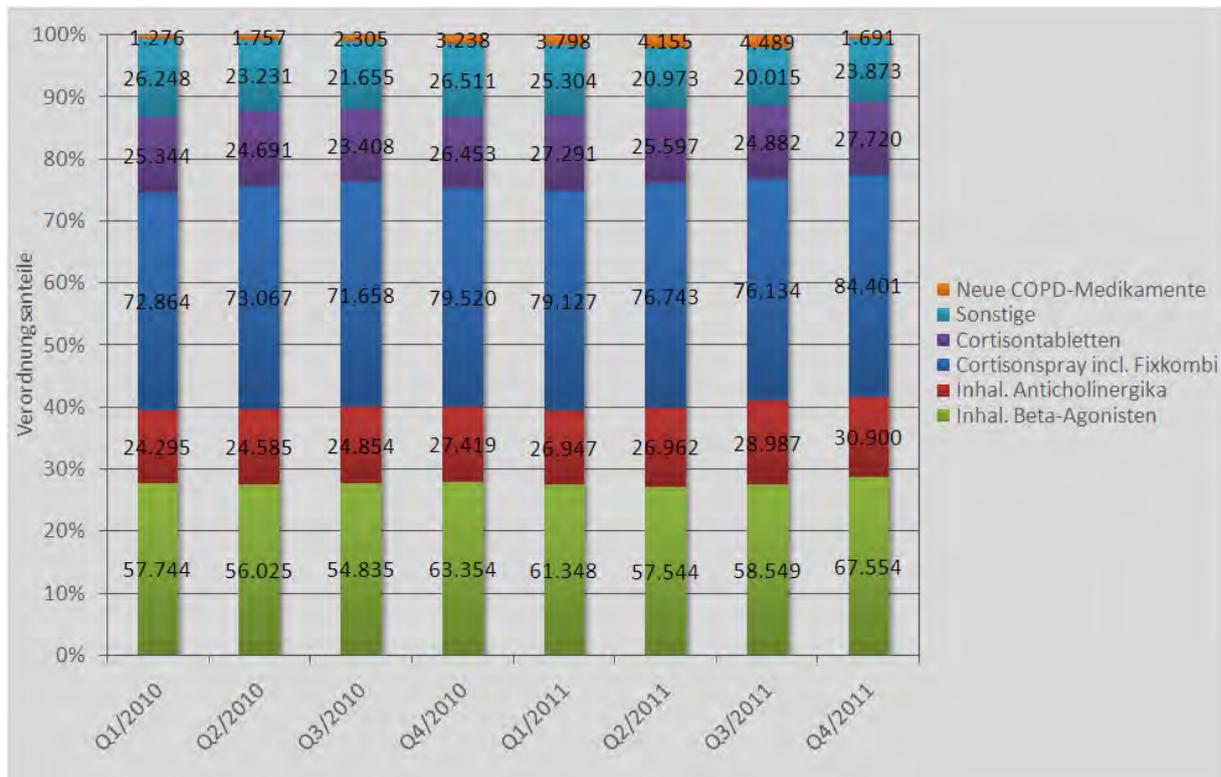
**Abbildung 60: Prozentuale Verteilung der VHF-Patienten mit Dronedaron-Verordnungen nach Anzahl verordneter Packungen im Zeitraum 1 Jahr ab Erstverordnung**

## 6.2 Versorgung von COPD-Patienten mit neuen Arzneimitteln

COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist wie Asthma eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. „Obstruktiv“ bedeutet hier das Vorliegen verengter Atemwege. Im Gegensatz zu Asthma ist die COPD-Obstruktion in der Regel weniger gut behandelbar, die Erkrankung verschlimmert sich (progredienter Verlauf). Charakteristisch für die COPD sind Lungenemphysem und/oder chronische Bronchitis, die sich über die AHA-Symptomatik (Atemnot, Husten, Auswurf) bemerkbar macht. Hauptverursacher der COPD ist Tabakrauchen, während bei Asthma vor allem genetische Faktoren und - bei allergischem Asthma - Allergene in der Krankheitsentwicklung eine Rolle spielen. In der Arzneibehandlung der COPD kommen insbesondere bronchienerweiternde Medikamente (Bronchodilatoren) zum Einsatz, häufig z.B. die inhalativen, also über Pulverinhalatoren oder als Dosieraerosole einzuzatmenden Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika bzw. Beta-Agonisten Salbutamol (rasch- und kurz wirksam) oder Formoterol (rasch- und lang wirksam). Solche Substanzen entspannen die Bronchialmuskulatur durch Andocken an Beta-Adrenozeptoren, speziellen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien, die im Körper ansonsten über Adrenalin erregbar sind, welches ebenfalls bronchienerweiternd wirkt.

Das 2010 in den Markt eingeführte Indacaterol (Onbrez<sup>®</sup>) ist ein neuer und mit 24 Stunden besonders lang wirkender Vertreter dieser Wirkstoffgruppe. Ob sich therapeutisch relevante Vorteile gegenüber anderen bronchienerweiternden COPD-Medikamenten ergeben, ist bislang nicht ausreichend belegt. Eine weitere wichtige Gruppe stellen die Anticholinergika dar, die durch Blockade einer anderen Rezeptorgruppe (Muskarinrezeptoren) wirken, hier ist insbesondere das lang wirksame Tiotropium (Spiriva<sup>®</sup>) zu nennen. Bei schwereren COPD-Formen spielen auch anti-entzündliche Medikamente wie Glucocorticoide („Cortison“) eine Rolle, diese werden vorrangig inhalativ, in schweren Fällen aber auch in Form von Tabletten (oder Spritzen) angewendet. Gegen Entzündungen (und Obstruktionen) in den Atemwegen wirkt zudem Theophyllin, eines der ersten Asthma-Medikamente, welches aber aufgrund vieler Neben- und Wechselwirkungen heute weniger eingesetzt wird. Eine neue Alternative ist das seit 2010 in den Markt eingeführte Roflumilast (Daxas<sup>®</sup>), welches ganz gezielt das Enzym Phosphodiesterase-4 hemmt, während Theophyllin weniger selektiv ist. Der Stellenwert in der Therapie schwererer COPD-Formen, für die Roflumilast zugelassen ist, bleibt bislang unklar. Häufige unerwünschte Wirkungen sind zu beachten.

Im Folgenden soll die medikamentöse Versorgung der COPD-Patienten unter besonderer Berücksichtigung der neuen Arzneimittel Indacaterol (Onbrez<sup>®</sup>) und Roflumilast (Daxas<sup>®</sup>) untersucht werden. In den Jahren 2010 und 2011 codierten die Ärzte im ambulanten Bereich für 290.790 Versicherte der TK mindestens einmal eine COPD-Diagnose mit dem Diagnosekennzeichen „G“ für gesicherte Diagnose. Im Jahr 2010 waren es 207.377 und im Jahr 2011 222.433 Versicherte. Diese Zahlen entsprechen in etwa einer Häufigkeit von drei Prozent in der betrachteten Population der TK-Versicherten. 167.671 (2010) bzw. 177.784 (2011) Personen erhielten in mindestens zwei Abrechnungsquartalen eine entsprechende Diagnose, was auf eine chronische Erkrankung hinweist. Geht man von mindestens einer Diagnose aus, ist der Anteil der Patienten mit Verordnung eines Atemwegsmedikaments (ATC-Code R03) mit 62,1 % (n = 128.668) bzw. 62,4 % (n = 138.681) entsprechend niedriger. Bezieht man sich mindestens auf die zwei Diagnosequartale, fällt der Anteil der Erkrankten mit Medikation etwas höher aus: Im Jahr 2010 waren es 64,1 % (n = 107.411) und im Jahr 2011 63,4 % (n = 112.676) der COPD-Patienten.



**Abbildung 61: Verteilung der Atemwegstherapeutika-Verordnungen (Anzahl Packungen) je Wirkstoffklasse bei COPD-Patienten (N = 210.250<sup>1</sup>) nach Quartalen (2010-2011)**

Von den 290.790 Versicherten mit mindestens einer COPD-Diagnose im Zeitraum 2010 bis Ende 2011 erhielten 72,3 % (n = 210.250) mindestens einmal ein Arzneimittel zur Behandlung dieser Erkrankung. Abbildung 61 zeigt, wie sich die Arzneimittelverordnungen auf die einzelnen Wirkstoffgruppen verteilen. Neben den inhalativen Beta-Agonisten (ohne Indacaterol) spielen die Cortisonsprays/-Fixkombinationen die größte Rolle: Die Formoterol/Budesonid-Kombination Symbicort® und die Salmeterol/Fluticason-Kombination Viani® befinden sich seit Jahren in den TOP-Listen der meistverkauften Arzneimittel in Deutschland (Schwabe & Paffrath, 2012). Der Verordnungsanteil der neuen COPD-Medikamente (Indacaterol, Roflumilast) fällt insgesamt gering aus, erreicht im 3. Quartal des Jahres 2011 mit 4.539 Verordnungen das Maximum. Zuvor konnte ein kontinuierlicher Anstieg verzeichnet werden, wobei Roflumilast erst im August 2010 eingeführt wurde, während Indacaterol bereits seit Januar 2010 auf dem Markt ist. Allerdings hat Roflumilast nicht die gleiche Marktbedeutung wie das knapp dreimal so häufig verordnete Indacaterol. Zukünftige Analysen könnten zeigen, ob die Verordnungszahlen nach dem Abfall im darauffolgenden 4. Quartal längerfristig wieder zurückgehen, oder ob es sich hier nur um einen „Ausrutscher“ handelte.

Im Rahmen einer Verlaufsanalyse wurde analysiert, was bei entsprechenden COPD-Kranken vor und nach der ersten Verordnung von Indacaterol verordnet wurde (Tabelle 8). Es zeigte sich, dass nach der Erstverordnung von Indacaterol weniger Versicherte weitere Vertreter der gleichen Wirkstoffgruppe der langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) erhielten. Auch das kurzwirksame Salbutamol zur Akutmedikation bekamen weniger Patientinnen und Patienten verschrieben. Eine Zunahme konnte hingegen beim langwirksamen Anticholinergikum

<sup>1</sup>Anzahl Versicherte mit mindestens einer COPD-Diagnosecodierung und mindestens einer Arzneimittelverordnung aus dem Bereich der Atemwegstherapeutika (ATC-Code R03) + Glucocorticoide („Cortison-Tabletten“, ATC-Code H02AB).

Tiotropium verzeichnet werden. Bei 64 % der Versicherten mit Indacaterol-Erstverordnung folgte im Halbjahreszeitraum auch mindestens eine weitere Verschreibung dieses Wirkstoffs, damit aber etwas weniger als beispielsweise beim Wirkstoff Dronedaron (Vorhofflimmern), der zur gleichen Zeit in den Markt eingeführt wurde (siehe Kapitel 6.1).

Tabelle 9 zeigt, dass 9 % der Versicherten mit Indacaterol-Verordnung nach den Diagnosedaten reine Asthmatiker waren, obwohl dieses Arzneimittel nur für die Dauerbehandlung der COPD zugelassen ist. Entsprechend stellt der Einsatz bei Asthma einen „off-label use“ dar, also einen zulassungüberschreitenden Einsatz. Für diese Analyse wurden alle Diagnosecodierungen in den Jahren 2010 und 2011 mit dem Diagnosekennzeichen „G“ für „gesichert Diagnose“ berücksichtigt und es mussten im entsprechenden Jahr mindestens zwei verschiedene Abrechnungsquartale mit der jeweiligen Diagnose vorliegen, damit die Versicherten einer Krankheit zugeordnet werden konnten. Wie in der Tabelle zu sehen ist, lag bei fast einem Drittel offenbar auch eine Mischform Asthma und COPD vor, die in der Praxis nicht unüblich zu sein scheint. Weniger Hinweise auf einen „off-label use“ zeigten sich bei Roflumilast.

Bronchodilatator-Versorgung im Halbjahr vor Indacaterol-Erstverordnung			Bronchodilatator -Versorgung im Halbjahr <u>nach</u> Indacaterol-Erstverordnung		
Wirkstoffverordnung	Versicherte mit VO		Wirkstoffverordnung	Versicherte mit VO	
Salbutamol	758	26,2 %	Salbutamol	665	23,0 %
Formoterol	454	15,7 %	Formoterol	327	11,3 %
Salmeterol	55	1,9 %	Salmeterol	17	0,6 %
Tiotropium	1.106	38,3 %	Tiotropium	1.219	42,2 %
			Mind. 2 VO Indacaterol	1.835	63,5 %
kein Bronchodilatator	1.240	42,9 %	kein Bronchodilatator	543	18,8 %
1 Wirkstoff	928	32,1 %	1 Wirkstoff	991	34,3 %
>1 Wirkstoff	723	25,0 %	>1 Wirkstoff	1.357	46,9 %

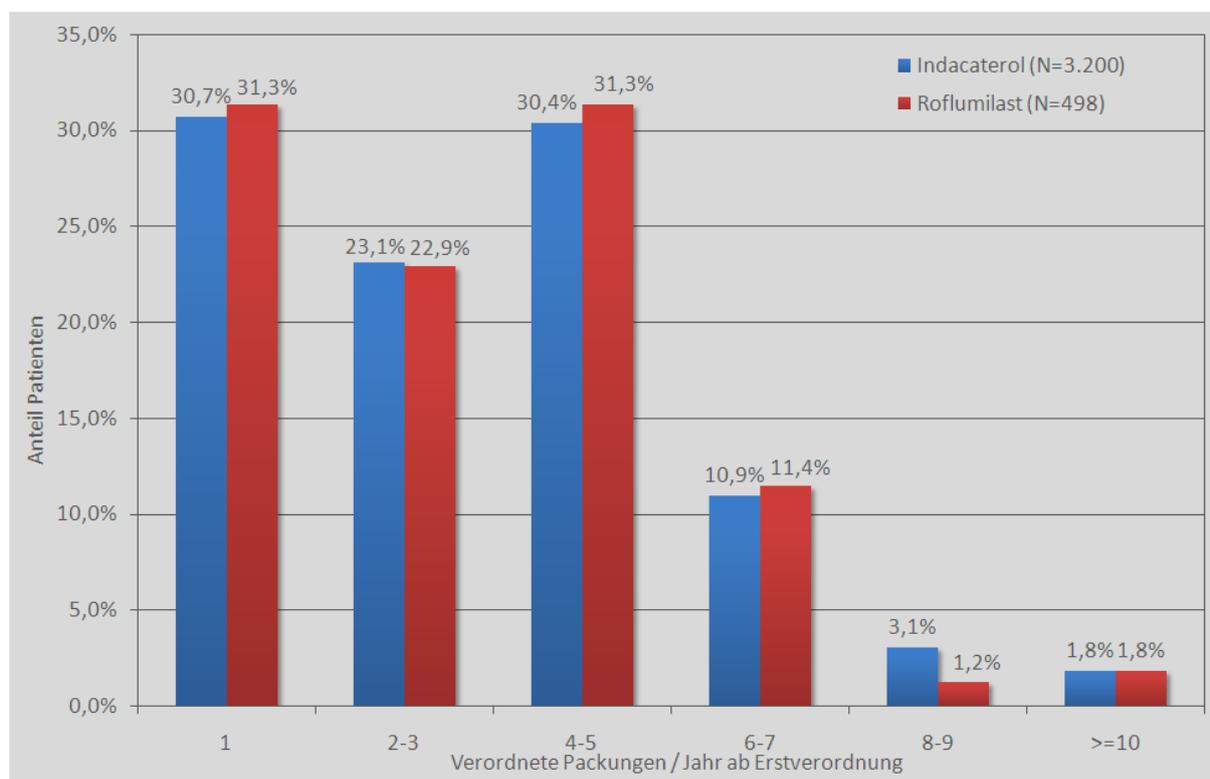
**Tabelle 8: Versorgung mit bronchienerweiternden Medikamenten (Bronchodilatoren) bei durchgehend (2010 bis Ende 2011) versicherten COPD-Patienten mit Indacaterol-Erstverordnung im Zeitraum 1.7.2010-30.6.2011 (N = 2.891)**

Abbildung 62 zeigt die Verteilung der COPD-Patientinnen und Patienten<sup>1</sup> nach der Menge verordneter Packungen Indacaterol bzw. Roflumilast ab der entsprechenden Erstverordnung innerhalb eines Jahres (maximal bis Ende 2011). Um auch eine einjährige Beobachtungszeit (Zeit unter Risiko) zu garantieren, wurden nur Versicherte berücksichtigt, die nach dem Quartal der Erstverordnung mindestens in den vier folgenden Quartalen durchgehend versichert waren und deren erstes Indacaterol- bzw. Roflumilast-Rezept noch im Jahr 2010 ausgestellt wurde. Bei beiden Wirkstoffen waren der Patientenanteil mit nur einer Verordnung innerhalb eines Jahres sowie der Anteil mit vier oder fünf verschriebenen Packungen jeweils am größten (knapp über 30 %).

<sup>1</sup> Hier: Einstufung als Patientin oder Patient mit COPD bei mit mindestens einer ambulanten J44-Diagnose im Zeitraum 2010 bis Ende 2011.

Wirkstoff und Diagnosen der Versicherten	Versicherte mit VO im Jahr 2010		Versicherte mit VO im Jahr 2011	
<b>Indaceterol</b>				
COPD	1.930	53,1 %	2.587	57,8 %
Asthma+COPD	1.130	31,1 %	1.301	29,1 %
Asthma	329	9,1 %	351	7,9 %
Diagnose unklar	245	6,7 %	234	5,2 %
<b>Gesamt</b>	<b>3.634</b>	<b>100,0 %</b>	<b>4.473</b>	<b>100,0 %</b>
<b>Roflumilast</b>				
COPD	284	51,8 %	920	54,3 %
Asthma+COPD	244	44,5 %	694	41,0 %
Asthma	14	2,6 %	51	3,0 %
Diagnose unklar	6	1,1 %	28	1,7 %
<b>Gesamt</b>	<b>548</b>	<b>100,0 %</b>	<b>1.693</b>	<b>100,0 %</b>

**Tabelle 9: Versicherte mit Verordnungen der COPD-Medikamente Indacaterol und Roflumilast in den Jahren 2010 und 2011 und deren Diagnosen<sup>1</sup>**



**Abbildung 62: Prozentuale Verteilung der COPD-Patienten mit Indacaterol- und Roflumilast-Verordnungen nach Anzahl verordneter Packungen im Zeitraum 1 Jahr ab Erstverordnung**

<sup>1</sup> Hier wurde die Diagnose erst gewertet bei Vorliegen von mindestens zwei Abrechnungsquartalen im entsprechenden Jahr mit ICD10-Diagnose J44 (COPD) bzw. J45 (Asthma bronchiale). D.h. „Asthma + COPD“ bedeutet das Vorliegen von mindestens zwei Abrechnungsquartalen mit einer Diagnosenennung COPD, sowie mindestens zwei Abrechnungsquartalen mit einer Diagnosenennung Asthma (mehrere unterschiedliche Krankheitsdiagnosen pro Quartal bzw. Behandlungsfall sind möglich).

### 6.3 Versorgung von Schmerzpatienten mit neuen Arzneimitteln

Schmerzen gehören zu den am häufigsten auftretenden Symptomen in Deutschland, oftmals treten sie nicht nur akut auf, sondern auch langfristig. Bei einer Schmerzdauer von sechs Monaten und länger spricht man von chronischen Schmerzen. Die Häufigkeit des chronischen Schmerzes wird auf bis zu 10 % in der deutschen Bevölkerung geschätzt (Frießem et al., 2009). Um eine (fortschreitende) Chronifizierung zu vermeiden, sollten Schmerzen möglichst frühzeitig behandelt werden. In diesem Zusammenhang ist die medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema zu nennen, welches ursprünglich für die Schmerzbehandlung bei Krebspatientinnen und -patienten entwickelt wurde. Danach sollen schwache Schmerzen zunächst auf der Stufe I mit nicht-opioiden Schmerzmitteln (Analgetika) wie Paracetamol behandelt werden, bei mäßig starken Schmerzen kommen auf der Stufe II dann schwach wirkende Opioide wie z.B. Tramadol hinzu. Auf der letzten Stufe (Stufe III) werden die schwachen gegen starke Opioide wie z.B. Morphin ersetzt. Auf jeder Stufe können je nach Diagnose sogenannte Adjuvantien wie trizyklische Antidepressiva die Therapie unterstützen.

Mit Hilfe der im WHO-Schema genannten Schmerzmittel kann der Schmerz von 70 % der Krebspatientinnen und -patienten erfolgreich therapiert werden, bei weiteren 16 % zumindest zufriedenstellend (Meuser et al., 2001). Etwa die Hälfte der im ambulanten Bereich mit stark wirkenden Opioiden versorgten Patientinnen und Patienten leidet an Tumorschmerzen (Simmenrodt-Nayda, 2003). Lange Jahre galt Morphin als Wirkstoff der ersten Wahl auf der Stufe III des WHO-Therapieschemas, nach den 2012 aktualisierten Empfehlungen der European Association for Palliative Care (EAPC) zur Behandlung von Tumorschmerzen werden nun jedoch die drei Opioide Morphin, Oxycodon und Hydromorphon gleichberechtigt genannt (Caraceni et al., 2012). In Deutschland sind alle stark wirkenden Opioide nur auf Betäubungsmittelrezepten verordnungsfähig.

Im Zeitraum 2010 bis Ende 2011 wurden 481.120 TK-Versicherte, also etwa 6,3 % der gesamten TK-Population, mit stark wirkenden Opioiden versorgt. Abbildung 63 zeigt die Verteilung der Verordnungen auf die einzelnen Wirkstoffe nach Quartalen. In jedem der betrachteten Quartale ist der nahezu ausschließlich transdermal über Pflaster angewendete Wirkstoff Fentanyl nach Verordnungen führend. Die hohen Verordnungszahlen lassen vermuten, dass der Wirkstoff nicht immer entsprechend aktueller Empfehlungen zum Einsatz kommt. Danach ist Fentanyl lediglich als Alternative bei den Patientinnen und Patienten zu sehen, bei denen orale Opioide nicht angewendet werden können. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft warnte kürzlich insbesondere vor einem unkritischen Einsatz bei Schmerzpatientinnen und -patienten, die zuvor noch kein (orales) Opioid erhalten haben. Hier könne es leichter zu Überdosierungen mit lebensbedrohlichen Folgen kommen (AkdÄ, 2012b). Der zweitgrößte Teil der Opioidverordnungen entfällt auf den „Klassiker“ Morphin. Auffällig ist besonders die Zunahme bei der Wirkstoffkombination Oxycodon/Naloxon. Das entsprechende Handelspräparat Targin® wurde 2006 in den Markt eingeführt und hat sich zum „Blockbuster“ entwickelt. Der enthaltene Opioidgegenspieler Naloxon soll lokal im Darm die Opioidrezeptoren blockieren und dort die durch Opioide typischerweise verursachte Verstopfung verhindern. Der Stellenwert lässt sich allerdings bisher nicht eindeutig beurteilen, da im Protokoll der Studien beispielsweise keine, wie hierzulande empfohlen, prophylaktische Gabe der Abführmittel Macrogol oder Lactulose vorgesehen war (Hoffmann et al., 2012). Das im September 2010 eingeführte Präparat Palexia® mit dem neuen Opioid Tapentadol ist ebenfalls gut gestartet und konnte seine Verordnungszahlen bis zum Ende

2011 fast verdoppeln, und das, obwohl Studien zu Tumorschmerzen sowie Daten zur Langzeitsicherheit bislang fehlen und das Arzneimittel nach DDD mehr als 10mal teurer ist als der „Vorläuferwirkstoff“ Tramadol. Mit Tramadol, für das als mittelstarkes Opioid kein Betäubungsmittelrezept notwendig ist, wurde im Übrigen auch keine direkte Vergleichsstudie zusammen mit Tapentadol durchgeführt. Letztlich ist der Stellenwert des neuen Opioids in der Therapie starker Schmerzen unklar.

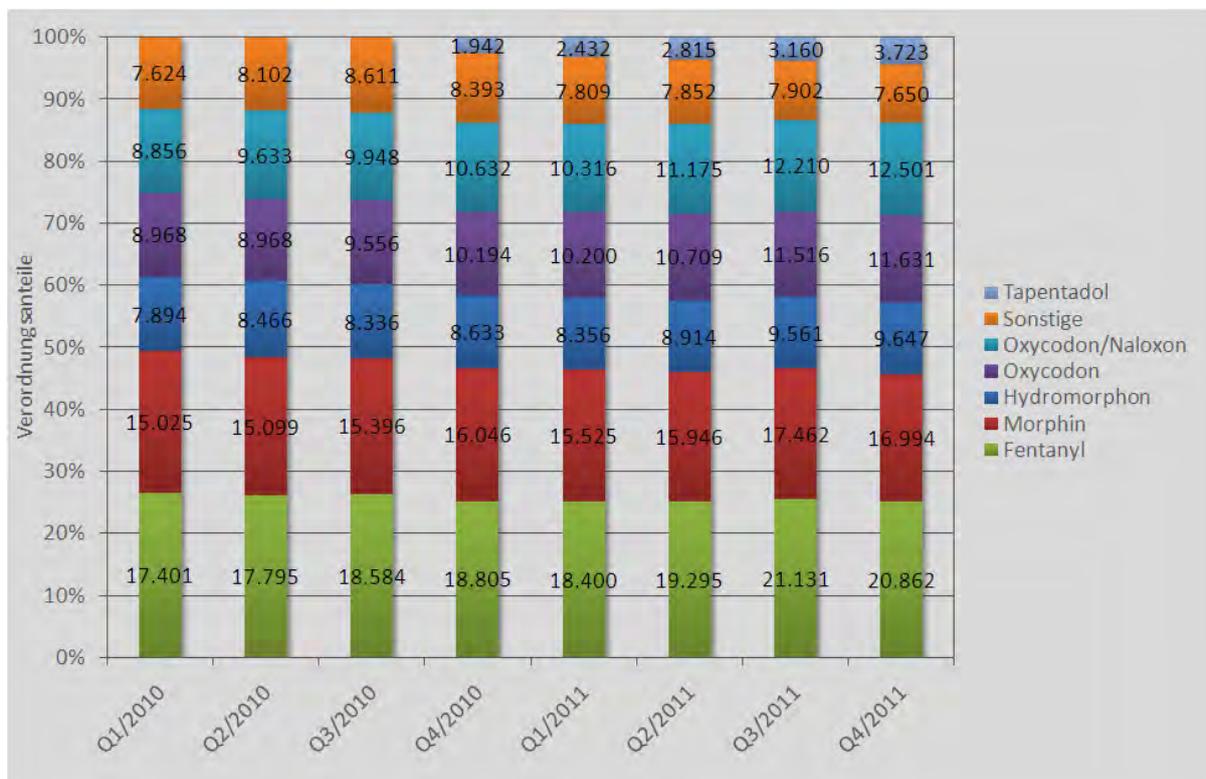
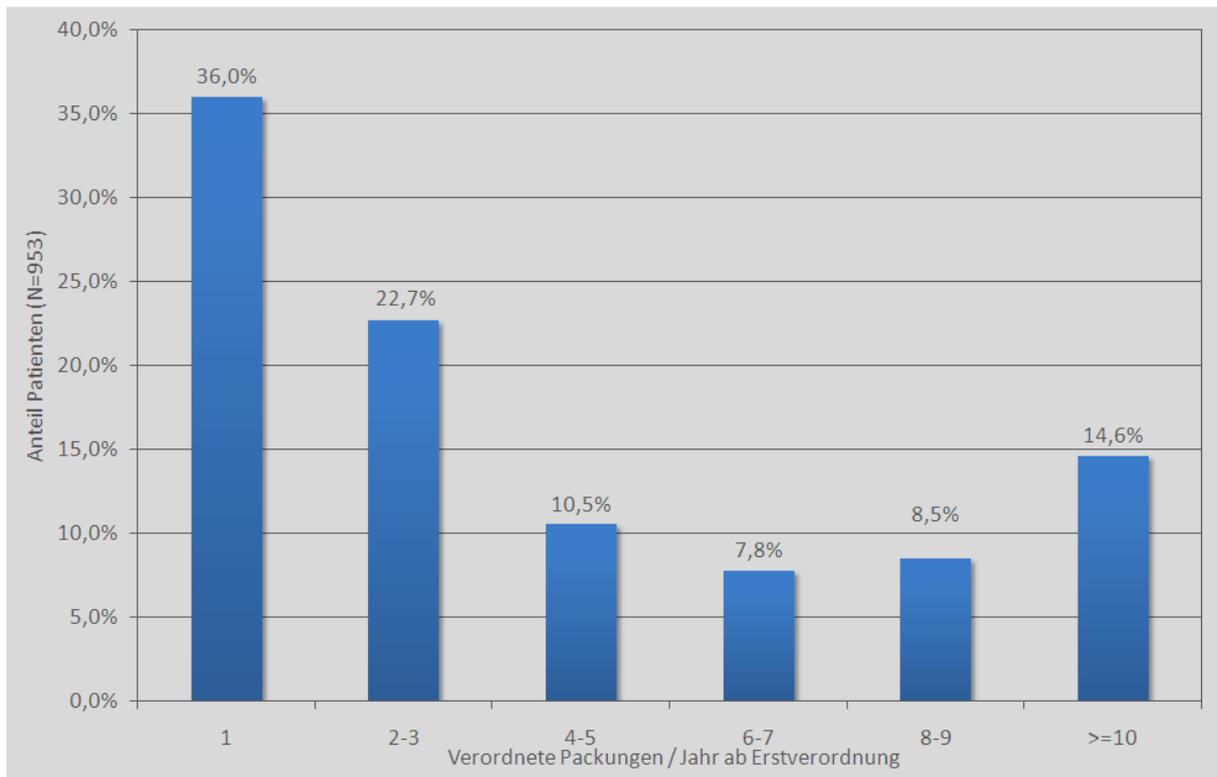


Abbildung 63: Verteilung der Verordnungen stark wirksamer Opiode (Anzahl Packungen) bei Schmerzpatienten (N = 481.120) nach Quartalen (2010-2011)

Versorgung mit oralen hochwirksamen Opioiden im Halbjahr vor Tapentadol-Erstverordnung		Versorgung mit oralen hochwirksamen Opioiden im Halbjahr <u>nach</u> Tapentadol-Erstverordnung	
Wirkstoffverordnung	Versicherte mit VO	Wirkstoffverordnung	Versicherte mit VO
Hydromorphon	148 6,3 %	Hydromorphon	133 5,7 %
Morphin	132 5,6 %	Morphin	137 5,8 %
Oxycodon	169 7,2 %	Oxycodon	144 6,1 %
Oxycodon/Naloxon	282 12,0 %	Oxycodon/Naloxon	165 7,0 %
Sonstige	196 8,3 %	Sonstige	137 5,8 %
kein Opioid	1.589 67,5 %	Mind. 2 VO Tapentadol	1.360 57,8 %
1 Wirkstoff	632 26,9 %	kein Opioid	689 29,3 %
>1 Wirkstoff	132 5,6 %	1 Wirkstoff	1.320 56,1 %
		>1 Wirkstoff	344 14,6 %

Tabelle 10: Versorgung mit hochwirksamen oralen Opioiden bei durchgehend (2010-Ende 2011) versicherten Schmerz-Patienten mit Tapentadol-Erstverordnung im Zeitraum 1.7.2010-30.6.2011 (N = 2.353)



**Abbildung 64: Prozentuale Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Tapentadol-Verordnungen nach Anzahl verordneter Packungen im Zeitraum 1 Jahr ab Erstverordnung**

In Tabelle 10 ist dargestellt, wie die Schmerzpatientinnen und –patienten vor und nach der Erstverordnung des neuen Opioids Tapentadol mit starken Schmerzmitteln versorgt wurden. Hierbei fanden nur starke orale Schmerzmittel Berücksichtigung. Mit 67,5 % erhielten ungefähr zwei Drittel im Halbjahr vor der Erstverordnung keine starken Schmerzmittel (hochpotente Opiode), von denjenigen mit bereits bestehender Opioid-Versorgung erhielten die meisten die Oxycodon/Naloxon-Kombination Targin® (12,0 %), nach der ersten Verordnung Tapentadol reduzierte sich der Anteil auf 7,0 %. 57,8 % der Tapentadolanwenderinnen und –anwender bekamen im Halbjahreszeitraum nach dem ersten Rezept mindestens ein Zweit Rezept für Tapentadol. Bei 29,3 % folgte hingegen überhaupt kein weiteres Rezept für ein starkes Opioid nach der ersten Verordnung Tapentadol.

Abbildung 64 zeigt die Verteilung der Patientinnen und Patienten nach der Menge verordneter Packungen Tapentadol ab Erstverordnung innerhalb eines Jahres (maximal bis Ende 2011). Um auch eine einjährige Beobachtungszeit (Zeit unter Risiko) zu garantieren, wurden nur Versicherte berücksichtigt, die nach dem Quartal der Erstverordnung mindestens in den vier folgenden Quartalen durchgehend versichert waren und deren erstes Tapentadol-Rezept noch im Jahr 2010 ausgestellt wurde. Bei 36,1 % der entsprechend selektierten Patientinnen und Patienten blieb es nach den Ergebnissen bei nur einer einzigen Packung innerhalb eines Jahres, am zweithäufigsten kam es vor, dass zwei bis drei Packungen verschrieben wurden (bei 22,7 %). Bei 14,6 % kann von einem Hochverbrauch ausgegangen werden: Hier wurden innerhalb eines Jahres mindestens zehn Packungen verordnet.

## 7 Zusammenfassung

Die hier vorgestellten und auf der Basis einer Literaturrecherche vorgenommenen Bewertungen verdeutlichen, dass neue Arzneimittel häufig nicht mit einem erkennbaren therapeutischen Fortschritt verbunden sind und daher keine wirklichen therapeutischen Innovationen darstellen, sondern in vielen Fällen lediglich als „kommerzielle Innovationen“ angesprochen werden müssen, deren Einsatz die Therapien verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten (Tabelle 11). 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 (Tabelle 12).

Wirkstoff	Hersteller	Bewertung			Eingang in Leitlinien	Besonderheiten nach Markteinführung
		Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten		
Amifampridin	Biomarin	○○●	○○●	○○●	Ja	Kritik an hohen Kosten
Asenapin	Lundbeck	○○●	○○●	○○●	Ja	FDA meldete schwere allergische Reaktionen
Bazedoxifen	Pfizer	○○●	○○●	○○●	Nein	in den USA wegen fehlender Daten noch nicht zugelassen
Bilastin	Berlin-Chemie	○○●	○○●	○○●	Nein	
Conestat alfa	Swedish Orphan	○○●	○○●	○○●	Ja	Preis mittlerweile halbiert
Corifollitropin alfa	MSD	○○●	○○●	○○●	Nein	
Denosumab	Amgen	○○●	○○●	○○●	Nein	Rote-Hand-Briefe (2012, 2013)
Dronedaron	Sanofi-Aventis	○○●	○○●	○○●	Ja	Rote-Hand-Briefe (2011), PALLAS-Studie abgebrochen
Eltrombopag	GSK	○●○	○●○	○○●	Ja	ELEVATE-Studie: Portalvenenthrombosen
Febuxostat	Berlin-Chemie	○○●	○●○	○○●	Ja	Rote-Hand-Brief (2012)
Histamin-dihydrochlorid	Meda Pharma	●○○	○●○	○○●	Nein	
Indacaterol	Novartis	○○●	○●○	○●○	Nein	weitere Studien zu Symptomatik/LQ publiziert
Mifamurtid	IDM Pharma	○●○	○●○	○○●	Ja	
Ofatumumab	GSK	○●○	○●○	○○●	Ja	
Pazopanib	GSK	○○●	○●○	●○○	Ja	mittlerweile im Kostenvergleich günstiger
Pitavastatin	Recordati	○○●	○○●	○○●	Nein	seit 2012 außer Handel
Prucaloprid	Shire	○○●	○○●	○○●	Ja	
Roflumilast	Takeda	○○●	○○●	○●○	Nein	Hinweise auf erhöhtes Krebsrisiko
Sildenafil	Recordati	○○●	○○●	○○●	Nein	neue Vergleichsdaten publiziert
Tapentadol	Grünenthal	○○●	○●○	○○●	Nein	
Ticagrelor	AstraZeneca	○●○	●○○	○○●	Ja	positive AMNOG-Nutzenbewertung
Velaglucerase alfa	Shire	○●○	○○●	●○○	Nein	
Vernakalant	MSDn	○○●	○○●	○○●	Ja	

Tabelle 11: Zusammenfassung der Wirkstoffbewertungen

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 11). 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. Beispiele für negative Ereignisse nach der Markteinführung: Für Denosumab und Dronedaron wurden Rote-Hand-Briefe mit Hinweisen zu Risiken veröffentlicht, die bei der Zulassung noch nicht ausreichend bekannt waren. Tabelle 11 fasst die im Innovationsreport getroffenen Bewertungen „auf einen Blick“ zusammen und gibt eine Gesamtübersicht hinsichtlich der positiven und weniger positiven bzw. negativen Bewertungen – zusammengefasst nach dem im Report genutzten „Ampelschema“.

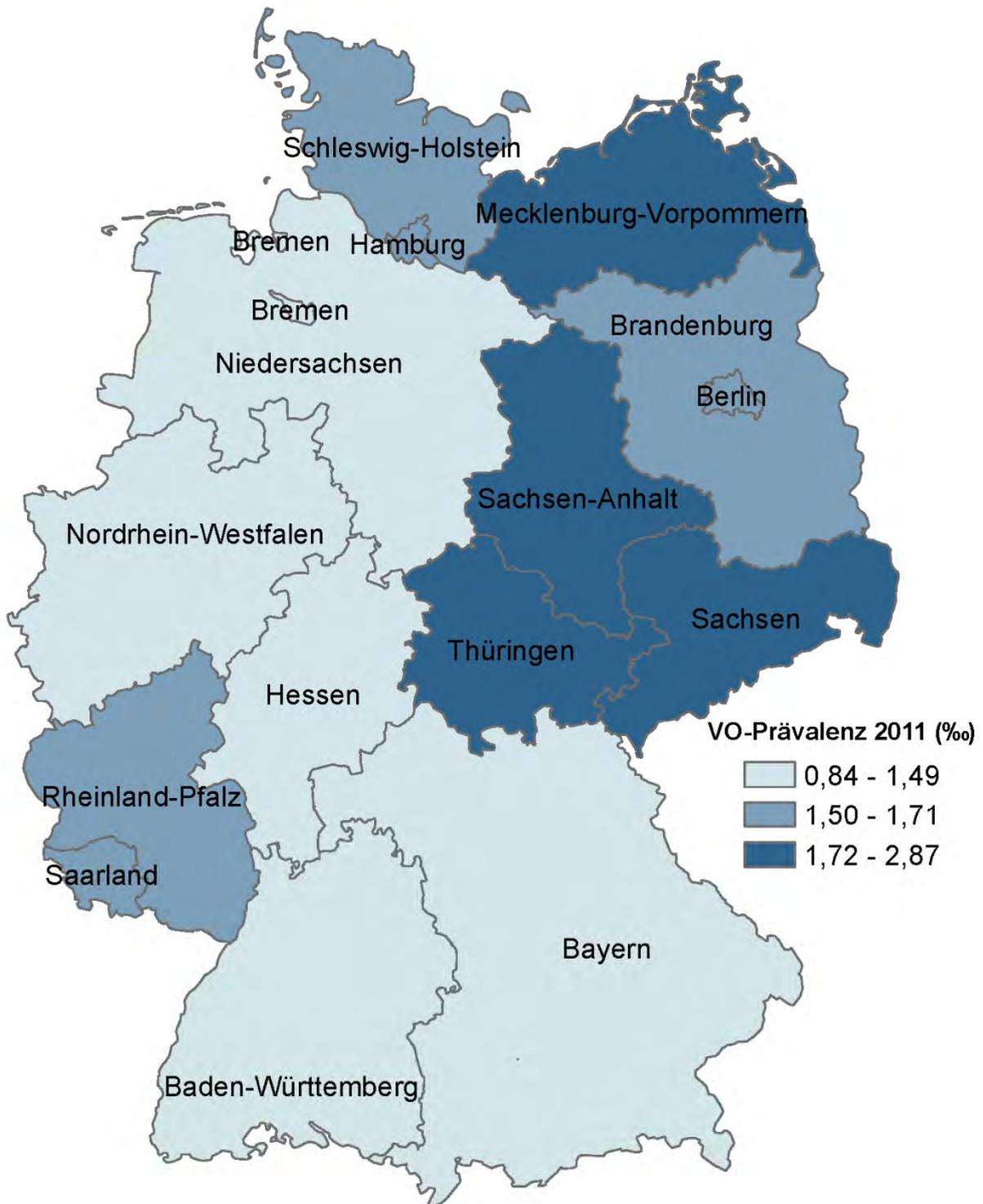
Die neuen Erkenntnisse nach der Markteinführung - von denen gab es für die neuen Arzneimittel sowohl negative als auch positive - zeigen, dass erneute Bewertungen (Spätbewertungen) nach einer Frühbewertung Sinn machen. Ein positives Ergebnis ist, dass Innovationen bzw. neue Arzneimittel nicht immer teurer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

Verfügbare Therapien	(Zusatz-)Nutzen	Kosten	Gesamtscore
Amifampridin Asenapin Bazedoxifen Bilastin Conestat alfa Corifollitropin alfa Denosumab Dronedaron Febuxostat Indacaterol Pazopanib Pitavastatin Prucaloprid Roflumilast Silodosin Tapentadol Vernakalant	Amifampridin Asenapin Bazedoxifen Bilastin Conestat alfa Corifollitropin alfa Denosumab Dronedaron Pitavastatin Prucaloprid Roflumilast Silodosin Velaglucerase alfa Vernakalant	Amifampridin Asenapin Bazedoxifen Bilastin Conestat alfa Corifollitropin alfa Denosumab Dronedaron Febuxostat Histamin-2-HCl Mifamurtid Ofatumumab Pitavastatin Prucaloprid Silodosin Tapentadol Ticagrelor Vernakalant	Amifampridin (0 P.) Asenapin (0 P.) Bazedoxifen (0 P.) Bilastin (0 P.) Conestat alfa (0 P.) Corifollitropin alfa (0 P.) Denosumab (0 P.) Dronedaron (0 P.) Febuxostat (2 P.) Pitavastatin (0 P.) Prucaloprid (0 P.) Roflumilast (1 P.) Silodosin (0 P.) Tapentadol (2 P.) Vernakalant (0 P.)
Eltrombopag Mifamurtid Ofatumumab Ticagrelor Velaglucerase alfa	Eltrombopag Febuxostat Histamin-2-HCl Indacaterol Mifamurtid Ofatumumab Pazopanib Tapentadol	Indacaterol Roflumilast	Histamin-2-HCl (3 P.) Indacaterol (3 P.) Mifamurtid (3 P.) Ofatumumab (3 P.) Pazopanib (3 P.) Velaglucerase alfa (3 P.)
Histamin-2-HCl	Ticagrelor	Eltrombopag Pazopanib Velaglucerase alfa	Eltrombopag (5 P.) Ticagrelor (5 P.)

**Tabelle 12: Gesamt-Score Innovationsbewertung**

**Score-Erläuterung:** Bei den Wirkstoffporträts wurden die einzelnen Punkte der Innovationsbewertung separat betrachtet, Tabelle 12 stellt einen Vorschlag für eine Zusammenfassung dar, bei dem der patientenrelevante Zusatznutzen das größte Gewicht erhält. Mit anderen Bewertungssystematiken könnte man zu anderen Ergebnissen kommen. Die Vergabe der Punkte wurde wie folgt vorgenommen: **Verfügbare Therapien:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **(Zusatz-)Nutzen:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 2 Punkte, grüne Ampel = 4 Punkte; **Kosten:** rote Ampel = 0 Punkte, gelbe Ampel = 1 Punkt, grüne Ampel = 2 Punkte; **Gesamt:** rote Ampel = höchstens 2 Punkte, gelbe Ampel = 3 oder 4 Punkte, grüne Ampel = 5 Punkte und mehr.

Berücksichtigt man bei der Erstellung einer Karte der Verordnungsprävalenz nach Bundesländern (siehe auch Abbildung 4) nur diejenigen Arzneimittel, denen im vorliegenden Report ein fehlender Zusatznutzen konstatiert wurde, ergibt sich eine Verteilung, die der Abbildung 3 ähnelt: Auch hier dominieren die östlichen Bundesländer mit einer zum Teil mehr als doppelt so hohen Verordnungshäufigkeit solcher Arzneimittel wie in einigen westlichen Bundesländern (Abbildung 15). Beispielsweise liegt die entsprechende Verordnungsprävalenz in der untersuchten Population in Sachsen bei 2,86 Promille, in Niedersachsen hingegen nur bei 1,25 Promille oder in Hamburg bei 1,70 Promille.



**Abbildung 65: Verordnungsprävalenz der neuen Wirkstoffe ohne Zusatznutzen („rote Ampel“) in Promille nach Bundesländern (nur Verordnungen im Jahr 2011, Einfärbung nach der Höhe der Verordnungsprävalenz)**

Die wirkstoffbezogenen Versorgungsanalysen zeigten, dass die Verordnungszahlen nach der Markteinführung häufig in den ersten sechs bis zwölf Monaten ansteigen, worauf meistens unterschiedliche Entwicklungen folgen: Bei einigen wird ein Plateau erreicht (z.B. Silodosin), bei anderen kommt es gegebenenfalls nach einer Plateau-Phase zu einem weiteren Anstieg (z.B. Denosumab) oder zum Teil noch im Beobachtungszeitraum bis Ende 2011 zum Absinken der Verordnungszahlen (z.B. Indacaterol, Dronedaron). Im Falle des Atemwegsmedikaments Indacaterol

war der drastische Rückgang Ende 2011 sicherlich der Einordnung in eine Festbetragsgruppe geschuldet. 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. Im Fall von Dronedaron hängt der Rückgang der Verordnungen ab Mitte 2011 möglicherweise mit den Negativdaten aus der abgebrochenen PALLAS-Studie zusammen: Unter der Dronedaron-Therapie bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern kam es hier zu einer signifikanten Zunahme schwerwiegender Herz-Kreislauf-Komplikationen, was die Veröffentlichung eines Rote-Hand-Briefes und eine Zulassungsbeschränkung zur Folge hatte.

Wie beispielsweise in den Spezialkapiteln zu sehen war, erreichten die neuen Arzneimittel des Jahres 2010 selten relevante Marktanteile, abgesehen von Dronedaron, in Teilen Tapentadol oder natürlich 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.

Die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG wurde in einem Positionspapier der pharmazeutischen Industrie in Deutschland indirekt als innovationsfeindlich beschrieben (vfa, 2012). Hierin fordert der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) den unverzüglichen Patientenzugang zu innovativen Therapeutika im Vergütungssystem der Gesetzlichen Krankenversicherung sicherzustellen und das AMNOG sowie das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung neu eingeführter Medikamente weiterzuentwickeln, und generell auf innovationsfeindliche Maßnahmen in der Gesundheitspolitik zu verzichten. Solchen Kritiken ist auf Basis der Bewertungen in diesem Report entgegenzuhalten, dass viele Arzneimittel aus der unmittelbaren Prä-AMNOG-Zeit therapeutisch gesehen gar nicht innovativ waren,. Außerdem könnten die derzeitigen Anforderungen im AMNOG dazu beitragen, den Anteil guter und aussagekräftiger Studien zu erhöhen, damit eine frühe Nutzenbewertung überhaupt positiv überstanden werden kann. Dies würde sich dann letztlich auch positiv auf die Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten auswirken. In vielen Fällen wird die Frühbewertung lediglich eine vorläufige Bewertung von relativem Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Mitteln und Maßnahmen sein können. Oft genug werden Daten aus zusätzlichen Studien nötig sein, um im Rahmen einer Spätbewertung, zum Beispiel nach zwei bis drei Jahren, zu einer besser abgesicherten und möglichst abschließenden Bewertung kommen zu können (Glaeske, 2012). Wie der Report zeigt, werden viele Erkenntnisse, auch zur Therapiesicherheit der Arzneimittel, erst in der Zeit nach der Markteinführung gewonnen.

## 8 Diskussion

### Warum wurden nicht die neuesten Innovationen bewertet?

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. In einem Folgebericht könnte dann analysiert werden, ob sich durch die AMNOG-Umsetzung Änderungen hinsichtlich der Bewertung neuer Therapien im Hinblick auf den Patientennutzen und die Wirtschaftlichkeit ergeben. Außerdem steht durch dieses Vorgehen ein Zeitfenster für eine Spätbewertung des Bestandsmarktes zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Markteinführung sind nämlich meistens nur sehr eingeschränkte Informationen zum Patientennutzen verfügbar. Das hängt unter anderem mit den „künstlichen Bedingungen“ in Zulassungsstudien zusammen, in denen nur ganz bestimmte Patientenkollektive mit Ein- und Ausschlusscharakteristika untersucht werden, 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.

### 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) zeigten, dass Ärztinnen und Ärzte gerne Wirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen verschreiben, auch wenn hier ein patientenrelevanter Nutzen nicht gegeben ist (Beispiel: Ezetimib). Dies wird ohne Zweifel auch durch Marketingstrategien der Herstellerfirmen beeinflusst, z.B. durch die Aktivitäten von Pharmareferenten, die den Ärztinnen und Ärzten vor allem neue Mittel „in die Feder drücken“ sollen. Nach den Ergebnissen einer Befragung niedergelassener Fachärzte (Neurologie/Psychiatrie, Allgemeinmedizin und Kardiologie) zum Umgang mit Pharmavertretern in Deutschland, verschrieben 39 % (n = 81) der Befragten gern neue Medikamente, damit die Patienten schnell von neuen Entwicklungen profitieren, während 56 % (n = 116) lieber weiterhin gut bewährte Präparate verschreiben (Lieb et al., 2010). Von denjenigen, die mit Vorliebe neue Medikamente verschrieben, würden 69 % (n = 56) das Ausbleiben der Pharmavertreter als Verlust empfinden, und 80 % (n = 65) sahen keine Alternativen zum Außendienst der pharmazeutischen Unternehmen. Auf der anderen Seite empfanden nur 40 % (n = 46) derjenigen, die bei altbewährten Produkten blieben, das Fehlen der Pharmavertreter-Besuche als Verlust, und 57 % (n = 66) sahen keine Alternativen (Lieb et al., 2010). Dies verdeutlicht, dass das Pharma-Marketing einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Markteinführung und -durchdringung neuer Arzneimittel ausübt. Eine unabhängige Arzneimittelinformation der Ärztinnen und Ärzte zum Zeitpunkt der Markteinführung erscheint daher notwendig und sinnvoll, um eine qualitativ hochwertige Versorgung zu sichern. Dies kann auch

bedeuten, die Therapieumstellung von einem bewährten älteren Arzneimittel auf ein neues, aber möglicherweise risikobehafteteres Arzneimittel zu verhindern, obwohl den Ärzten im Rahmen von „Anwendungsbeobachtungen“ finanzielle Anreize von den Herstellern angeboten werden, um möglichst viele Patientinnen und Patienten auf die neuen Arzneimittel ein- oder auch gut eingestellte Patienten auf solche neuen Präparate umzustellen. Dies kann durchaus zu Therapieproblemen oder bis dahin nicht bekannten unerwünschten Wirkungen führen. Solche Art „Anwendungsbeobachtungen“ haben eher mit „gekauften“ Verordnungen zu tun, die den Patientinnen und Patienten oft mehr schaden als nutzen können.

### **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®) und den Indikationen „Instabile Angina pectoris/Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI)“ (beträchtlicher Zusatznutzen) und „Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) + perkutaner Koronarintervention bei mind. 75 Jahre alten Patientinnen und Patienten, die nicht für Prasugrel + ASS in Frage kommen oder bei denen eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder ein ischämischer Schlaganfall vorlag“ (Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) (GKV-Spitzenverband, 2013). Die Bedingungen wurden also letztlich 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.

### **Abgabe von AMNOG-Arzneimitteln in Apotheken**

Für Arzneimittel, für die nach § 130 b SGB V ein Erstattungsbetrag verhandelt und vereinbart worden ist, gibt es auch Vorschriften für die Abgabe in Apotheken. Die Erstattungsbeträge gelten nämlich nur für die Produkte der Erstanbieter (Originalhersteller), mit denen die Verhandlungen über den Erstattungspreis durchgeführt worden sind, nicht jedoch für Importe. Dies hängt damit zusammen, dass nach Abzug aller Rabatte, sowohl nach Abzug des Herstellerrabatts als auch nach Abzug des Rabatts nach § 130 b plus Mehrwertsteuer, der Preis für das Originalprodukt günstiger ausfällt als der Netto-Preis eines vergleichbaren Imports. Diese Regelung gilt für alle Rezepte, die zu Lasten der GKV verordnet werden. Bei den Privatrezepten muss den Privatversicherten der Erstattungspreis sofort vom Rezeptbetrag abgezogen werden, also Rezeptbetrag minus dem Erstattungsbetrag inklusive der Mehrwertsteuer.

### **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).

Natürlich kann es in einzelnen Fällen sein, dass Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen, z.B. in der Onkologie, möglichst schnell die neuen Arzneimittel verordnet bekommen möchten, weil sie sich einen Behandlungsfortschritt erhoffen. In diesen Fällen sollte die Versorgungsforschung solche Behandlungsverläufe begleiten, um schließlich bewerten zu können, ob mit den neuen Mitteln ein wirklicher Vorteil hinsichtlich Überleben und bessere 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. Mit diesem Arzneimittel ist ohne Zweifel ein therapeutischer Fortschritt verbunden, es ist 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 Generikaindustrie den „Nachbau“ von Glivec® zu ermöglichen und den Wirkstoff damit zu günstigeren Preisen anbieten zu können. Der begründende Richterspruch, mit dem Mittel sei kein Zusatznutzen verbunden, war unzutreffend, dennoch ist die Entscheidung, den Patentschutz nicht anzuerkennen, da dieser nur bei einem nachgewiesenen Zusatznutzen für Patienten akzeptiert werden kann, als eine Art von Notwehrstrategie zu verstehen. Sie hat zum Ziel, auch ärmeren Menschen echte Innovationen als therapeutischen Fortschritt zur Verfügung stellen 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 Gesundheitssystem 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 („öko-

nomische 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 pro Jahr 3 – 4 Milliarden Euro für Arzneimittel ohne Zusatznutzen für die Versicherten ausgeben müssen, die Belastung war also auch im deutschen Gesundheitssystem spürbar und beitragsatzrelevant (das Einsparvolumen entspricht 0,3 – 0,4 Beitragsatzpunkten) (Glaeske, 2011).

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. Die Gleichung „Bestenfalls marginaler Zusatznutzen, aber exorbitante Kosten“ muss der Vergangenheit angehören.

### **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. Einige Hersteller befürchten nicht ohne Grund, dass viele Umsatzträger von heute die Festbetragsarzneimittel von morgen sein könnten. Die Firma Novartis hat daher rechtliche Einsprüche gegen die AMNOG-Anwendung auf den Bestandsmarkt erhoben, da im § 35 a SGB V die Nutzenbewertung von bereits zugelassenen und im Verkehr befindlichen Arzneimittel nicht erwähnt sei. Es ist zu hoffen, dass die gerichtliche Auseinandersetzung vor dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg möglichst bald klarstellt, dass auch die schon im Markt befindlichen Arzneimittel einer Kosten-Nutzen-Bewertung unterzogen werden dürfen. 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. Wie schon oben angedeutet: Der Wettbewerb um Qualität hat auch den Arzneimittelmarkt erreicht. Viele Hersteller haben immer den freien Wettbewerb im Markt gefordert und gefördert, sie sollten ihn auch dann akzeptieren lernen, wenn er sich einmal nicht zu ihren Gunsten auswirkt.

### **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, die nicht nur erhebliche Belastungen für die Patienten, sondern auch hohe finanzielle Belastungen für die gesetzlichen Krankenkassen mit sich brachten. Dabei ging es z.B. um den Ersatz von Brustimplantaten, nachdem sich die sogenannten PIP-Implantate als gesundheitsgefährdend für die betroffenen Frauen herausgestellt hatten, da in einem Viertel der Fälle die implantierten Kissen gerissen waren und bei jedem fünften Kissen Silikon in das Gewebe ausgetreten war. Im Jahre 2012 mussten ca. 1.000 Implantate wieder entfernt werden, z.T.

zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (BfArM, 2012). Es ging aber auch um künstliche metallene Hüftgelenke, bei denen es zum Abrieb feiner Metallstäube im Gelenk, zu Knochenauflösungen, zu Gewebeschäden, zu Schmerzen und erhöhten Metallwerten im Blut gekommen ist. Etwa ein Viertel dieser Kunstgelenke mussten darauf hin wieder entfernt werden. In Deutschland sind rund 1.500 dieser Metallgelenke eingesetzt worden (focus, 2012). Es sollten Verfahren entsprechend dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (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. Ein letztes Beispiel sind Stents, die typischerweise in Herzkranzgefäße eingesetzt werden, um die Adern offen zu halten. Nach wie vor wird aber darüber gestritten, ob mit bestimmten Medikamenten beschichtete oder unbeschichtete metallene Stents genutzt werden sollen. Die verschiedenen Stents unterscheiden sich deutlich im Preis: Die unbeschichteten sind für etwa 200 Euro, die beschichteten erst ab etwa 1.000 Euro zu haben. Auch in diesem Fall wäre eine Kosten-Nutzen-Bewertung auf der Basis von Studienergebnissen sinnvoll.

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!

## 9 Anhang: Hintergrundinformationen zu den Wirkstoffen

### 9.1 Amifampridin

<b>Handelsname:</b> Firdapse®	<b>Hersteller:</b> Biomarin
<b>Indikation:</b> Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom	<b>Markteinführung:</b> März 2010
<b>ATC-Code:</b> N07XX05	<b>DDD:</b> 40 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

**Bewertung:** siehe Seite 35

#### Wirkstoff und Pharmakologie

Amifampridin (chemisch: 3,4-Diaminopyridin) blockiert spannungsabhängige Kaliumkanäle an Nervenzellen (genauer: präsynaptische Nervenendigungen), wodurch Kaliumionen am Verlassen dieser Zellen gehindert werden. Es kommt so durch den Einsatz des Wirkstoffs auf zellulärer Ebene zu Spannungsänderungen (Verlängerung von Depolarisationen). Dies mündet letztlich in einer erhöhten Freisetzung des Botenstoffs Acetylcholin in den synaptischen Spalt, über welchen Nervenzellen miteinander in Kontakt stehen. Ist die Konzentration des Botenstoffs in den Synapsen ausreichend hoch, kann sich dies unter anderem positiv auf die beim Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndrom krankheitsbedingt auftretende Muskelschwäche auswirken, da der Muskel sich nun wieder besser aktiv verkürzen (kontrahieren) kann.

#### Zulassung und Präparat

Firdapse® mit dem Wirkstoff Amifampridin ist zugelassen für die symptomatische Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndroms (LEMS) bei Erwachsenen. Da nur wenige Patienten von der Autoimmunerkrankung LEMS betroffen sind, ist Firdapse® als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan drug) zugelassen, wobei die Ausweisung von Amifampridin als Orphan Drug bereits 2002 erfolgte. Bis zur Markteinführung dieses Medikaments im Jahr 2010 gab es keine entsprechenden Fertigarzneimittel auf dem deutschen Markt. Allerdings wurde die Wirksubstanz 3,4-Diaminopyridin bereits seit über 20 Jahren ohne formale Zulassung zur LEMS-Therapie in Form von Individualrezepturen angewendet (McEvoy et al., 1989). Diese wurden hierzulande von Apotheken auf ärztliche Verordnung hin hergestellt und nach den Regeln des Neuen Rezeptur-Formulariums (NRF) der ABDA (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände) verarbeitet. Im NRF wird LEMS explizit als Anwendungsgebiet genannt. Nach einem Sozialgerichtsurteil bestand im Übrigen auch vor der Zulassung des Fertigarzneimittels Firdapse® eine Leistungspflicht seitens der Krankenkasse für die 3,4-Diaminopyridin-Behandlung bei Vorliegen von LEMS (SG Aachen, 05.07.2004, S 6 KR 108/03).

Das Präparat Firdapse® wird in einer Packung mit 100 Tabletten zu jeweils 10 mg Wirkstoff vom Hersteller Biomarin Europe vertrieben.

#### Informationen zum Indikationsgebiet

Das Lambert-Eaton-Myasthenische Syndrom (LEMS), auch Lambert-Eaton-Rooke-Syndrom genannt, ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der sich Autoantikörper gegen körpereigenes Gewebe richten. Die Inzidenz des LEMS beträgt etwa 1:100.000, wobei Männer ca. zwei- bis fünfmal so häufig betroffen sind wie Frauen. LEMS zählt zu den myasthenen Syndromen<sup>1</sup>, zusammen mit der

<sup>1</sup> Gekennzeichnet durch eine gestörte Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel.

Myasthenia gravis, der neonatalen, vorübergehend bei Neugeborenen auftretenden Myasthenie und dem kongenitalen (also angeborenen) myasthenen Syndrom (CMS). Beim LEMS wurden durch den Angriff der Autoantikörper bestimmte Calciumkanäle am Ende von Nerven geschädigt, die zur quergestreiften Muskulatur führen (motorische Endplatte). Aufgrund des dadurch resultierenden Mangels an elektrischen Nervenimpulsen kommt es zur Muskelschwäche insbesondere in den Beinen, die beim LEMS belastungsabhängig ist. LEMS zählt auch zu den paraneoplastischen Syndromen (PNS), die mit typischen Tumoren vergesellschaftet sind. Im Falle des LEMS handelt es sich dabei meistens um das kleinzellige Bronchiolarkarzinom (SCLC), welches bei etwas mehr als der Hälfte der LEMS-Patienten diagnostiziert ist (O'Neill et al., 1988).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) erfolgte auf der Basis von klinischen Studien mit dem Rezepturazneimittel 3,4-Diaminopyridin (=Amifampridin).

Die Wirksamkeit von 3,4-Diaminopyridin wurde in vier placebokontrollierten klinischen Studien mit niedrigen Patientenzahlen nachgewiesen: In der ersten, 1989 von McEvoy et al. publizierten Studie, wurde die Substanz in einer Cross-over-Studie<sup>1</sup> getestet. Im Anschluss an eine unverblindete Studienphase, in der die Dosis auf bis zu 100 mg pro Tag auftitriert wurde, folgte die Cross-over-Phase. Die zwölf LEMS-Erkrankten wurden randomisiert entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrolle (Placebo) zugeteilt, in der sie dann jeweils drei Tage untersucht wurden, bevor sie in die jeweils andere Gruppe (Intervention oder Kontrolle) kamen. Durch 3,4-Diaminopyridin verbesserte sich der Neurological Disability Score, der den Grad der neurologischen Beeinträchtigung angibt, sowie auch die Muskelstärke. Die Muskelkraft in den Armen stieg von 70 % auf 81 % vom Normalwert, die Muskelkraft in den Beinen von 45 % auf 65 %. Bei 10 von 12 Patienten traten unter dem Arzneimittel Parästhesien (Missempfindungen z.B. im Finger) als Nebenwirkung auf (McEvoy et al., 1989).

An der 2000 von Sanders et al. veröffentlichten Studie im Parallelgruppen-Design (hier kein Cross-over-Design) nahmen 26 LEMS-Patienten teil, wovon zwölf letztlich der Interventionsgruppe mit 3,4-Diaminopyridin zugeteilt wurden und 14 der Kontrollgruppe mit Placebo. Nach sechs Tagen verbesserte sich die Muskelstärke, gemessen über den sogenannten QMG Score (Spanne: 0-39 Punkte), um durchschnittlich zwei Punkte, während sich die Werte um 0,25 in der Placebo-Gruppe verschlechterten. Auch hier waren Parästhesien die häufigste Nebenwirkung (Sanders et al., 2000).

In der placebokontrollierten Studie von Wirtz et al. (2009) wurde 3,4-Diaminopyridin (10 mg, intravenös) mit dem Arzneimittel Pyridostigmin (2 mg, intravenös) und der Kombination aus beiden verglichen. Die Wirkungen wurden nach der Anwendung alle 20 Minuten bis zu 170 Minuten untersucht. Unter 3,4-Diaminopyridin erhöhten sich Muskelkraft bzw. die Amplituden der Muskelaktionspotenziale im Vergleich zum Scheinmedikament signifikant (um 23 Newton bzw.

---

<sup>1</sup> Cross-over-Studiendesign: Jeder Patient ist einmal in der einen (Intervention oder Kontrolle) und im Anschluss dann in der jeweils anderen Studiengruppe. Das heißt, jeder Studienteilnehmer bekommt auch das untersuchte Medikament, entweder im ersten Teil oder im zweiten Teil der Studie.

0,9 mV), ebenso mit der Kombination der beiden Arzneimittel (um 26 Newton bzw. 1,1 mV), nicht aber mit Pyridostigmin allein (Wirtz et al., 2009).

An der Studie von Oh et al. (2009) nahmen acht LEMS-Patienten teil, in dieser placebokontrollierten Cross-over-Studie bekamen drei Patienten täglich 15-80 mg 3,4-Diaminopyridin (oral) und vier Patienten täglich 30-75 mg, bei einem aus der Studie ausgeschiedenen Patienten (Dropout). Primäre und sekundäre Studienendpunkte wurden jedoch nicht vorab als solche festgelegt. Unter anderem verbesserten sich auch hier die Muskelkraft und Symptommatiken, gemessen über entsprechende Scores (Oh et al., 2009).

Neben Parästhesien wurden auch Magen-Darm-Beschwerden als häufige Nebenwirkung beschrieben. Selten und insbesondere bei hoher Dosierung können zudem epileptische Anfälle auftreten, weshalb Amifampridin nicht für Epileptiker geeignet ist, gleiches gilt für Patienten mit bestimmten Herzrhythmusstörungen (EMA, 2010a).

### **Leitlinienempfehlungen**

Es existiert in Deutschland keine Leitlinie, die sich schwerpunktmäßig mit der Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndroms beschäftigt. Allerdings findet die Erkrankung als Lungenkrebs-Paraneoplasie (Tumorbegleiterkrankung) Erwähnung in der S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, einer interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Hier findet sich auch eine Empfehlung zum Wirkstoff 3,4-Diaminopyridin: „Neben der antitumoralen Therapie kann 3,4-Diaminopyridin die Muskelkraft beim LEMS verbessern (Empfehlungsgrad A)“ (Goeckenjan et al., 2011). Außerdem wird die Substanz in der S1-Leitlinie „Paraneoplastische Syndrome“ von 2008 ebenfalls im Zusammenhang mit LEMS erwähnt. 3,4-Diaminopyridin (bis zu 60 mg pro Tag) wird hier explizit empfohlen, während für Pyridostigmin (bis zu 600 mg pro Tag) ein nur geringer Empfehlungsgrad angegeben wird.

### **Kosten**

Eine Packung Firdapse® mit 100 Tabletten kostet derzeit 2.876,24 €. Je nachdem, welche Dosis gewählt wird (bis zu 60 mg/Tag laut Fachinformation), ergeben sich damit Jahrestherapiekosten von 40.000 € und mehr. Im Vergleich dazu liegen die Kosten für die Individualrezeptur erheblich niedriger: 1 Gramm und damit soviel wie in einer ganzen Packung Firdapse® (100 x 10 mg) kosten im Apothekeneinkauf lediglich 71,90 € (FAGRO). Auch wenn man gemäß Arzneimittelpreisverordnung noch einen Festzuschlag von 90 Prozent, einen Rezepturumschlag von wenigen Euro sowie Verpackungskosten und die Umsatzsteuer hinzurechnet, bleibt die Behandlung mit 3,4-Diaminopyridin-Individualrezepturen um mehr als ein Zehntel günstiger im Vergleich zur Therapie mit dem Fertigarzneimittel. Die erhebliche Verteuerung durch den Einsatz des neu zugelassenen Fertigarzneimittels wurde bereits in einem Editorial des British Medical Journal (BMJ) heftig kritisiert (Ferner & Hughes, 2010). Erst kürzlich erschien unter dem Titel „Do we need authorized Orphan Drugs when compounded medications are available?“ wieder eine Publikation, in der die belgischen Autoren insbesondere auch die pharmazeutische Industrie mahnten, die Orphan-Drug-Entwicklung mehr auf den ungedeckten medizinischen Bedarf auszurichten, und weniger auf Bereiche zu fokussieren, in denen es bereits Therapieoptionen z.B. im Off-label- oder Rezepturbereich gibt (Dooms et al., 2013).

## 9.2 Asenapin

**Handelsname:** Sycrest®  
**Indikation:** Bipolar-I-Störung  
**ATC-Code:** N05AH05  
**Darreichungsform:** Sublingualtablette

**Hersteller:** MSD bzw. Schering-Plough  
**Markteinführung:** September 2010  
**DDD:** 20 mg

**Bewertung:** siehe Seite 38

### Wirkstoff und Pharmakologie

Asenapin gehört zur Wirkstoffgruppe der atypischen Antipsychotika. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Basierend auf seinen Rezeptoren nimmt man allerdings an, dass die antagonistische Aktivität an den Dopamin- und Serotonin-Rezeptoren der Wirkung zugrunde liegt. Aktivitäten an anderen Rezeptoren spielen möglicherweise ebenfalls eine Rolle für die klinische Wirkung von Asenapin (EMA, 2010b).

Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes variiert sehr stark in Abhängigkeit von seiner Einnahmeform, woraus sich die Herstellung einer schnell löslichen Tablette ergibt. Bei Verabreichung einer Tablette oder Kapsel liegt diese bei kleiner zwei Prozent, während sie bei der sublingualen („unter der Zunge“) Einnahme aufgrund entsprechender Resorption über die Mundschleimhaut bei etwa 35 Prozent liegt (Citrome, 2011). Da auch die unmittelbare Nahrungsaufnahme nach erfolgter Einnahme die Bioverfügbarkeit herabsetzen kann, sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass er nach der Gabe etwa zehn Minuten weder essen noch trinken sollte (EMA, 2010b).

### Zulassung und Präparat

Sycrest® wurde im September 2010 von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) für die Behandlung von mittelstark bis stark ausgeprägten manischen Episoden im Zusammenhang mit einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen zugelassen. Die Zulassung erfolgte für 5 mg und 10 mg Asenapin als Sublingualtablette.

Als Monotherapie zur Behandlung einer manischen Episode sollte Sycrest® zu Beginn in einer Dosierung von 20 mg pro Tag, verteilt auf zwei Dosen, täglich eingenommen werden. Die Dosierung kann basierend auf einer klinischen Beurteilung auf 10 mg pro Tag gesenkt werden. Als Kombinationstherapie wird eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag, verteilt auf zwei Dosen, empfohlen. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosierung auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden (MSD, 2012b; MSD, 2012c)

Bereits seit August 2009 befindet sich der Wirkstoff mit dem Handelsnamen Saphris® auf dem amerikanischen Arzneimittelmarkt. Im Vergleich zur europäischen Zulassung ist dort Asenapin sowohl für die Behandlung (akute und Erhaltungstherapie) von Schizophrenie bei Erwachsenen als auch für die akute Behandlung (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Lithium oder Valproat) von manischen oder gemischten Episoden im Zusammenhang mit Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale bei Erwachsenen indiziert (PI, 2012).

### Informationen zum Indikationsgebiet

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). Kennzeichnend für eine manische Episode ist eine der Situation unangemessene und dadurch auffällig gehobene, expansive oder gereizte Stimmung. Antriebssteigerung, Rededrang, Ideenflucht, reduzierte soziale Hemmungen, vermindertes Schlafbedürfnis, überhöhte Selbsteinschätzung, Ablenkbarkeit, riskantes Verhalten und gesteigerte Libido sind weitere mögliche Symptome (DGBS & DGPPN, 2012). Hingegen werden hypomanische Episoden eher durch Konzentrationsschwierigkeiten, Ideenflucht oder Gedankenrasen geprägt (DGBS & DGPPN, 2012).

Die klassische Verlaufsform (Bipolare Störung Typ I) hat eine Lebenszeitprävalenz von 1 %, die Lebenszeitprävalenz für die Gesamtheit der Spektren von bipolaren Störungen wird auf 5 % geschätzt (Hausmann, 2007).

Ursachen für die Entstehung Bipolarer Störungen konnten jedoch bislang noch nicht abschließend geklärt werden. Entscheidend sind neben einer relativ starken genetischen Komponente auch Umwelteinflüsse und Persönlichkeitsmerkmale.

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Dem Beurteilungsbericht der Europäischen Zulassungsbehörde zufolge lieferten vor allem zwei dreiwöchige, placebo- und verumkontrollierte (Olanzapin) Monotherapie-Studien an 488 bzw. 489 Patienten (A7501004 und A7501005) die für die Zulassung maßgeblichen Daten zum Wirksamkeitsnachweis (EMA, 2010c). Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der 4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) für eine bestehende manische (DSM-IV 296.4x) oder gemischte Episode (DSM-IV 296.6x) einer Bipolar-I-Störung und erreichten beim Screening und als Ausgangswert in der Young Mania Rating Scale (YMRS) einen Wert von  $\geq 20$ . Hauptindikator für die Wirksamkeit bei bipolaren Störungen war eine Veränderung auf der YMRS nach 21 Tagen. Gegenüber Placebo zeigte Asenapin eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der Verringerung manischer Symptome über drei Wochen.

Asenapin wurde in einer Dosis von 5 bis 10 mg zweimal täglich, Olanzapin in einer Tagesdosis von 5 bis 20 mg verabreicht und geprüft. Beide Studien konnten eine Abnahme der Punktwerte der YMRS nach drei Wochen um 10,8 bzw. 11,5 Punkte unter Asenapin vs. 12,6 bzw. 14,6 Punkte unter Olanzapin aufweisen. Im Placeboarm wurde eine Abnahme der Punktwerte der YMRS von 5,5 bzw. 7,8 gemessen. Bereits am zweiten Tag zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo (McIntyre et al., 2009a; McIntyre et al., 2010a).

Um die Nichtunterlegenheit von Asenapin gegenüber Olanzapin über einen längeren Zeitraum zu testen, konnten Patienten nach einer Therapiedauer von drei Wochen an einer weiteren Studie teilnehmen (McIntyre et al., 2009b). In dieser über neun Wochen laufenden Folgestudie (A7501006) erhielten die Studienteilnehmer (insgesamt 504 Patienten) entweder Asenapin zweimal täglich in einer Dosierung von 5 mg oder 10 mg oder einmal täglich Olanzapin in einer Dosierung von 5 bis 20 mg. Beide Studien konnten eine Abnahme der Punktwerte der YMRS nach 84 Tagen um 27,3 Punkte unter Asenapin vs. 23,7 Punkte unter Olanzapin aufweisen.

Schließlich wurden Patienten, die auch die neunwöchige Fortsetzungsstudie erfolgreich durchliefen, in einer vierzigwöchigen Langzeitstudie (A7501009) untersucht, in der sich ebenfalls eine Wirksamkeit von Asenapin bei der Behandlung bipolarer Störungen zeigte (McIntyre et al., 2010b). Eine Charakterisierung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Asenapin für einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen zählte ebenfalls zum Studienziel.

Die EMA lehnte jedoch eine Zulassung zur Behandlung der Schizophrenie ab mit der Begründung des fehlenden Nachweises einer Wirksamkeit in Kurzzeitstudien und einer gering ausgeprägten Wirksamkeit in Langzeitstudien (EMA, 2010c; Cipriani et al., 2011).

Die von Patienten am häufigsten berichtete Nebenwirkung in der Monotherapie der drei-, neun- und 40-wöchigen klinischen Studien waren Schlaflosigkeit, Sedierung, Depression, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel, Übelkeit und Akathisie (Gonzalez et al., 2011). Gewichtszunahmen waren jedoch unter Olanzapin stärker ausgeprägt als unter Asenapin (Pompili et al., 2011).

Nach Markteinführung wurde von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten berichtet, die mit Asenapin behandelt wurden. Unter anderem waren es anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen, wie z.B. geschwollene Zunge und geschwollener Rachen (Pharynxödem) (MSD, 2012b).

### **Leitlinienempfehlungen**

Im Bereich der Therapieempfehlungen ist im Wesentlichen die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen (DGBS) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde zu nennen, die im Oktober 2012 zuletzt aktualisiert wurde (DGBS & DGPPN, 2012).

Nach Auffassung der DGBS und DGPPN ist die derzeitige wissenschaftliche Datenlage zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Kombinationsbehandlungen zu dünn. Aus diesem Grund empfiehlt die Leitlinie eine pharmakologische Monotherapie als primäres Therapieziel. Erst wenn diese nicht ausreichend anspricht, sollte auf eine Wirkstoffkombination zurückgegriffen werden. Aufgrund der Vielzahl der in Frage kommenden Substanzen werden sich die Auswahlkriterien nach den spezifischen Vorerfahrungen des behandelnden Arztes, dem Wunsch des Patienten, den unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen, dem Bedarf nach einem sedierenden oder nicht-sedierenden Pharmakon und der Eignung eines Antimanikums zur anschließenden Fortführung als Phasenprophylaktikum richten (DGBS & DGPPN, 2012).

Die atypischen Neuroleptika Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon werden in der Leitlinie mit dem Empfehlungsgrad B (entspricht einer einfachen Empfehlung) bewertet und stehen somit noch vor Asenapin (Empfehlungsgrad 0; dies entspricht einer offenen Empfehlung). Asenapin kann als Monotherapie zur phasenspezifischen Behandlung der akuten Manie eingesetzt werden. Hinsichtlich einer Langzeittherapie als Phasenprophylaktikum ist der begrenzende Faktor jedoch darin begründet, dass derzeit nur zwei Studien mit kurzer Laufzeit vorliegen. Zwar scheint das Risiko für unerwünschte metabolische Veränderungen in einer Kurzzeitbehandlung der Manie gering, um für die Therapie einer Phasenprophylaxe eingesetzt werden zu können, besteht aber im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen bei längerfristiger Einnahme noch Studienbedarf (DGBS & DGPPN, 2012).

### **Kosten**

Sycrest® von Lundbeck ist in der niedrigen Wirkstoffstärke 5 mg zu einem Apothekenverkaufspreis von 92,97 € (N1-Packung mit 20 Sublingualtabletten) bzw. 257,34 € (N2-Packung mit 60 Sublingualtabletten) im Handel. In der höheren Wirkstoffstärke 10 mg kosten die Präparate 92,97 € (N1) bzw. 257,34 € (N2). Neben den Originalpräparaten befinden sich noch günstigere Re-Importe auf dem deutschen Arzneimittelmarkt.

Tabelle 13 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Asenapin im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika, die ebenfalls zur phasenspezifischen Behandlung der (akuten) Manie zugelassen sind.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
<b>Atypisches Neuroleptikum</b>			
<b>Asenapin</b>	<b>Sycrest® 10mg, 60 Stck</b>	<b>257,34 €</b>	<b>3.088,08 €</b>
Aripiprazol	Abilify® 15mg, 98 Stck	815,50 €	2.995,71 €
Olanzapin	Olanzapin biomo®15 mg, 70 Stck	106,49 €	547,66 €
Quetiapin	Quetiapin 1A Pharma® 400 mg, 100 Stck	189,19 €	681,08 €
Risperidon	Risperidon Heumann 4 mg Heunet®, 100 Stck	26,16 €	94,18 €
<b>Anderer Wirkstoff</b>			
Lithium	Quilonum®, 100 Stck	27,55 €	198,36 €
Haloperidol	Haldol Janssen 5mg, 50 Stck	15,35 €	110,52 €

\*) 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)

**Tabelle 13: Preise und Jahrestherapiekosten von Asenapin im Vergleich zu anderen atypischen Neuroleptika bzw. Lithium und Haloperidol**

## 9.3 Bazedoxifen

**Handelsname:** Conbriza®  
**Indikation:** Osteoporose  
**ATC-Code:** G03XC02  
**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** Pfizer  
**Markteinführung:** Dezember 2010  
**DDD:** 20 mg

**Bewertung:** siehe Seite 41

### Wirkstoff und Pharmakologie

Bazedoxifen gehört zur Wirkstoffgruppe der Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM). Abhängig sowohl vom Zell- und Gewebetyp als auch von den Zielgenen verhält sich Bazedoxifen als Estrogenrezeptor-Agonist und bzw. oder –Antagonist (Komm et al., 2005). So wirkt Bazedoxifen östrogenähnlich am Knochen und Fettstoffwechsel, an Gebärmutter und Brustdrüse hingegen überwiegen östrogenrezeptorantagonistische Effekte (Ronkin et al., 2005). Durch die Wirkstoffaufnahme wird der Knochenabbau vermindert und die Spiegel biochemischer Marker des Knochenumbaus auf das Niveau vor der Menopause gesenkt. Dies führt zu einer Erhöhung der Knochendichte (bone mineral density, BMD) und trägt somit zu einer Verminderung des Knochenbruchrisikos bei (EMA, 2009).

Nach Einnahme der Filmtablette wird der Wirkstoff rasch aufgenommen, wobei Bazedoxifen nur eine absolute Bioverfügbarkeit von sechs Prozent aufweist. Die Ausscheidung erfolgt bevorzugt über die hepatische Glucuronidierung<sup>1</sup>, die Halbwertszeit beträgt 30 Stunden (EMA, 2009).

### Zulassung und Präparat

Conbriza® wurde im April 2009 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche (Frakturrisiko) zugelassen. Die Zulassung erfolgte für 20 mg als Filmtablette.

Laut Hersteller beträgt die empfohlene Dosierung von Conbriza® 20 mg eine Tablette einmal täglich, welche unabhängig von der Tageszeit und den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Es wird nicht angeraten, die Tagesdosis zu steigern, da zum einen eine höhere Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden konnte und zum anderen höhere Dosierungen mit zusätzlichen Risiken verbunden sein können. Sollte keine ausreichende Versorgung mit Calcium und bzw. oder Vitamin D über die Nahrung gewährleistet sein können, so wird eine Nahrungsergänzung empfohlen (Pfizer, 2012).

### Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einer Osteoporose versteht man eine systemische Erkrankung des Skeletts, die durch geringe Bruchfestigkeit des Knochens charakterisiert ist. Der Abbau an Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes liegen der Erkrankung zugrunde (DVO, 2009). Modifizierbare (Bewegungsmangel, Fehlernährung, Grunderkrankungen, Medikation)

---

<sup>1</sup> Verbindung der Glucuronsäure mit körpereigenen (z.B. Hormone) oder körperfremden (z.B. Arznei- und Giftstoffe) Substanzen; als eine wichtige Entgiftungsreaktion in der Leber können die Stoffe so in eine physiologisch inaktive und wasserlösliche Form gebracht und über Urin oder Galle ausgeschieden werden.

sowie nicht modifizierbare Risikofaktoren (zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, familiäre Veranlagung) begünstigen die Entstehung dieser Skeletterkrankung (DVO, 2009).

Schon geringfügig äußere Anlässe führen zu einer erhöhten Knochenbruchneigung (sogenannte Fragilitätsfrakturen). Diese finden in erster Linie im Bereich der Wirbelkörper, der hüftgelenksnahen Abschnitte des Oberschenkelknochens (Femurhals und Trochanter-Region) sowie des handgelenksnahen Abschnitts der Speiche (distaler Radius) statt (Mutschler, 2008; GEDA, 2010).

Klinisch bedeutsam wird die Osteoporose, wenn Knochenbrüche mit den damit verbundenen Konsequenzen auftreten. Gerade Frakturen im Femurhals und der Trochanter-Region sowie Wirbelkörperfrakturen führen häufig zu einer Verschlechterung sowohl der Lebensqualität als auch zu Einbußen an selbstständiger Lebensführung. Hüftgelenksfrakturen führen ferner zu den höchsten direkten Kosten in der Behandlung (GEDA, 2010).

Der Dachverband Osteologie schätzt auf der Grundlage der WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichtemessung (DXA T-Wert < 2,5) die Prävalenz (= Anzahl der Erkrankungen) einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen auf etwa 7 % im Alter von 55 Jahren, die im Alter von 80 Jahren auf 19 % ansteigt (DVO, 2009). Weltweit wird die Zahl der an Osteoporose erkrankten Menschen auf rund 200 Millionen geschätzt, ein Drittel davon betrifft Frauen im Alter von 80+ Jahren (Silverman et al., 2008)

In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz (= Anzahl der Neuerkrankungen) nichtvertebraler Frakturen, also Brüche, die nicht die Wirbelsäule betreffen, bei 50-79-jährigen Frauen bei 1,9 % und bei den Männern im gleichen Alter bei 0,7 %. Bei morphometrisch nachweisbaren Wirbelkörperbrüchen beträgt die jährliche Inzidenz in dieser Altersklasse etwa 1 % bei den Frauen und 0,6 % bei den Männern (DVO, 2009).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Für die Zulassung relevante Ergebnisse lieferte vor allem eine randomisierte, placebo- und verumkontrollierte Studie mit insgesamt 7.492 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren und einer durchschnittlichen Zeit von 19,5 Jahren seit der Menopause (Silverman et al., 2008). Die Patientinnen waren entweder an Osteoporose erkrankt (hinsichtlich einer verminderten Knochendichte), ohne dass es bereits zu Wirbelkörperbrüchen gekommen war (BMD-T-Scores für Lendenwirbelsäule (LWS) oder Oberschenkelhals zwischen -2,5 bis -4,0) oder sie hatten vor Beginn der Studie mindestens einen leichten Wirbelkörperbruch erlitten (BMD-T-Scores für Lendenwirbelsäule (LWS) oder Oberschenkelhals nicht schlechter als -4,0). Der primäre Endpunkt dieser klinischen Studie war das Auftreten neuer Wirbelkörperbrüche nach 36 Monaten, sekundäre Endpunkte umfassten nichtvertebrale Frakturen, BMD und Knochenumsatzmarker.

Als Basistherapie erhielten alle Patientinnen bis zu 1.200 mg Calcium und 400-800 I.E. Vitamin D täglich. Des Weiteren bekamen sie als Vergleichstherapie entweder Bazedoxifen (20 oder 40 mg täglich), Raloxifen (60 mg täglich) oder Placebo.

Nach drei Jahren lag die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen mit Bazedoxifen (20 mg 2,3 %, 40 mg 2,5 %) und Raloxifen (60 mg 2,3 %) niedriger als mit Placebo (4,1 %). Der Behandlungseffekt war bei Frauen mit und ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen ähnlich. Die Inzidenz nichtvertebraler Osteoporose-bezogener Frakturen (5,7 %, 5,6 % bzw. 5,9 %) zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo (6,3 %).

Die Sicherheit von Bazedoxifen wurde ferner in einer weiteren zweijährigen doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie untersucht. Ziel war es hierbei, die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Bazedoxifen-Dosierungen mit der eines Placebos und Raloxifen zu vergleichen. Die Osteoporosepräventions-Studie umfasste 1.583 postmenopausale Frauen. 321 Frauen erhielten 10 mg, 322 Frauen 20 mg und 319 Frauen 40 mg Bazedoxifen; 311 Frauen wurde Raloxifen verabreicht und 310 Frauen bekamen ein Placebo (Miller et al., 2008). In dieser Studienpopulation mit relativ jungen postmenopausalen Frauen (normaler oder niedriger BMD) verhinderte die Behandlung mit Bazedoxifen den Knochenschwund, erhöhte den BMD, verminderte den Knochenmassenumsatz und wurde im Allgemeinen gut vertragen.

Die in den klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig schwer und führten nicht zu einem Abbruch der Therapie. Hitzewallungen und Muskelkrämpfe waren dabei die am häufigsten angegebenen unerwünschten und arzneimittelbedingten Nebenwirkungen. Auch die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse<sup>1</sup> wie tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien traten sowohl bei Bazedoxifen als auch bei Raloxifen häufiger auf als mit Placebo, insgesamt gesehen waren sie jedoch sehr gering (<1 %).

Im Tierversuch mit Ratten und Affen kam es unter der Gabe von Bazedoxifen zu gut- und bösartigen Nierentumoren. Allerdings schätzt die EMA das Risiko für Menschen eher gering ein (EMA, 2009).

In einer 2012 publizierten Studie von Silverman et al. konnte schließlich der Nachweis erbracht werden, dass sich in einer Untergruppe von Hochrisikopatientinnen die nachhaltige Frakturverhindernde Wirkung von Bazedoxifen auch positiv auf nichtvertebrale Frakturen auswirkte (Silverman et al., 2012).

### **Leitlinienempfehlungen**

Die für die Therapie wesentliche Leitlinie ist die des Dachverbandes Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (DVO, 2009) mit Stand Oktober 2010. Aufgrund der Aktualität findet Bazedoxifen dort noch keine Erwähnung.

Hiernach sind die Präparate, deren fraktursenkende Wirkung die am besten belegte medikamentöse Therapieoption bei der postmenopausalen Frau darstellen, in erster Linie neben den Bisphosphonaten Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure auch Östrogene, Teriparatid, Parathyroidhormon, Raloxifen und Strontiumranelat. In einem ähnlichen Ausmaß ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen über drei Jahre für alle genannten Wirkstoffe nachgewiesen worden (DVO, 2009).

Eine Verminderung peripherer Brüche konnte für Alendronsäure, Ibandronsäure (für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), Östrogene, Teriparatid, Risedronat, Strontiumranelat und Zoledronsäure nachgewiesen werden (DVO, 2009).

Nach Auffassung des DVO spielen für die patientenindividuelle Auswahl der Medikamente vor allem die möglichen (un)erwünschten Arzneimittelwirkungen, die Kosten sowie die Einnahmemodalitäten eine hauptsächliche Rolle. Zwar weichen einzelne Arzneistoffe hinsichtlich der Wirkungsweise und

---

<sup>1</sup> Thromboembolische Erkrankungen entstehen durch eine erhöhte Bereitschaft zur Blutgerinnung im venösen Teil des Kreislaufsystems.

der Pharmakokinetik voneinander ab, des Weiteren sind sie auch unterschiedlich gut belegt bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Fraktursenkung, eine Überlegenheit eines bestimmten Medikaments vor dem Hintergrund einer Fraktursenkung ist aber nicht belegt (DVO, 2009). Auch eine Empfehlung für eine Kombinationstherapie kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden (DVO, 2009).

### Kosten

Conbriza® von Pfizer ist in der Wirkstoffstärke 20 mg zu einem Apothekenverkaufspreis von 62,71 € (N2-Packung mit 28 Filmtabletten) bzw. 163,80 € (N3-Packung mit 84 Filmtabletten) im Handel. Neben den Originalpräparaten finden sich noch unwesentlich günstigere Re-Importe auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Tabelle 14 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Bazedoxifen im Vergleich zu anderen Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) bzw. Bisphosphonaten.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
<b>SERM</b>			
Bazedoxifen	Conbriza® 20 mg, 84 Stck	163,80 €	702,00 €
Raloxifen	Evista®, 84 Stck	142,60 €	611,14 €
<b>Bisphosphonat</b>			
Alendronsäure	Alendronsäure Bluefish® 70 mg, 12 Stck	35,12 €	150,51 €
Ibandronsäure	Ibandronate Bluefish® 150 mg, 3 Stck	35,43 €	151,84 €
Risedronsäure	Risedronat Heumann® 35 mg, 12 Stck	48,16 €	206,40 €

\*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Steuer, \*\*) bezogen auf die angegebene günstigste N3-Packung (360 Tage)

**Tabelle 14: Preise und Jahrestherapiekosten von Bazedoxifen im Vergleich zu anderen Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) bzw. Bisphosphonaten**

## 9.4 Bilastin

<b>Handelname:</b> Bitosen®	<b>Hersteller:</b> Berlin Chemie
<b>Indikation:</b> Allergie (Urtikaria, Heuschnupfen)	<b>Markteinführung:</b> Dezember 2010
<b>ATC-Code:</b> R06AX29	<b>DDD:</b> 20 mg
<b>Darreichungsform:</b> Tablette	

**Bewertung:** siehe Seite 42

### Wirkstoff und Pharmakologie

Bilastin gehört zu den selektiven H1-Antihistaminika, also zu „Gegenspielern“ des bei allergischen Reaktionen wichtigen Botenstoffs Histamin. Nach Wirkstoffen wie Cetirizin und Loratadin ist Bilastin ein weiterer Vertreter der langwirksamen und nicht-sedierenden, d.h. nicht (oder kaum) müde machenden, antiallergischen Substanzen. Solche Wirkstoffe werden auch Antihistaminika der zweiten Generation genannt<sup>1</sup>, da sie im Gegensatz zur ersten Generation (Beispiel: Dimetinden) eben keine Sedierung verursachen. Die Wirkung von Bilastin hält 24 Stunden lang an, weshalb eine einmal tägliche Gabe ausreichend ist (Corcostegui et al., 2006). Die Einnahme muss nüchtern vor der Mahlzeit (oder zwei Stunden danach) erfolgen, da sich die Wirksamkeit ansonsten reduzieren kann. Der Grund ist hier eine Wechselwirkung mit dem im Körper befindlichen Transporterprotein OATP1A2.

### Zulassung und Präparat

Bitosen® 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. Damit weist das neue Medikament die identischen Anwendungsgebiete auf wie gängige Loratadin- oder Cetirizin-haltige Antiallergika. 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.

### Informationen zum Indikationsgebiet

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. Auch wenn es nicht immer sinnvoll ist, wird die AR häufig in saisonale, perenniale (ganzjährige) und berufsbedingte Formen eingeteilt (DGAI, 2003). Die saisonale, meist durch Pollen bedingte AR wird auch als Heuschnupfen bezeichnet. AR zählen zu den häufigsten allergischen Erkrankungen. Nach den Daten der KiGGS-Studie leiden beispielsweise etwa 10,7 % aller Kinder und Jugendlichen an Heuschnupfen (Schmitz et al., 2012).

Unter Urtikaria (Nesselsucht) versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche das plötzliche Auftreten von Quaddeln oder Angioödemem auf der Haut gemeinsam haben. Eine Quaddel zeigt sich in Form einer oberflächlichen, meist geröteten Hautschwellung, verbunden mit Juckreiz,

<sup>1</sup> Es gibt Vorschläge, einige im Vergleich zu Cetirizin und Loratadin neuere Substanzen wie Desloratadin auch als Antihistaminika der dritten Generation zu bezeichnen, da sie sich u.a. durch Vorteile wie ein geringeres Interaktionspotenzial auszeichnen sollen (Bousquet et al., 2003). Aufgrund fehlender Evidenz für klinisch relevante Verbesserungen wird die Bezeichnung „zweite Generation“ jedoch beibehalten.

wobei sich das Erscheinungsbild innerhalb von 1-24 Stunden normalisiert. Bei einem Angioödem kommt es zu einer ausgeprägten Schwellung auch tieferer Hautschichten, mit häufiger Beteiligung der Schleimhäute, manchmal verbunden mit Schmerzen, aber selten mit Juckreiz. Hier dauert die Rückbildung mit bis zu 72 Stunden auch länger als bei Quaddeln. Die Häufigkeit, im Leben eine Urtikaria zu bekommen, liegt bei ungefähr 20 % (Zuberbier et al., 2011).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Die Wirksamkeit von Bilastin bei Patientinnen und Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) wurde in zwei 2-wöchigen Studien mit Desloratadin (Bachert et al., 2009) und Cetirizin (Kuna et al., 2009) gegenüber Placebo verglichen. In der multizentrischen Studie von Bachert et al. (2009) mit 721 an Heuschnupfen leidenden Allergikern im Alter von 12 bis 70 Jahren konnten 20 mg Bilastin bzw. 5 mg Desloratadin die allergischen Symptome besser verringern als Placebo (48,9 % bzw. 49,5 % vs. 37,4 %). Bilastin und Desloratadin waren hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar. In der Studie von Kuna et al. (2009) mit 683 Allergikern im Alter von 12 bis 70 Jahren reduzierten sowohl 10 mg Cetirizin als auch 20 mg Bilastin allergische Symptome deutlich besser als Placebo und zeigten sich beide als vergleichbar wirksam. In der Bilastin-Gruppe kam es im Vergleich zur Cetirizin-Gruppe allerdings seltener zu den Nebenwirkungen Müdigkeit (1,8 % vs. 7,5 %) und Erschöpfung (0,4 % vs. 4,8 %). Auch nach den Ergebnissen einer doppelblinden Studie mit 75 Allergikern, die an zwei Tagen Gräserpollen ausgesetzt wurden, war die einmalige Gabe von 20 mg Bilastin vergleichbar wirksam wie die einmalige Anwendung von 10 mg Cetirizin und 120 mg Fexofenadin, wobei die antiallergische Wirkung von Fexofenadin nicht so lange anhielt (Horak et al., 2010).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Behandlung der perennialen (ganzjährigen) allergischen Rhinitis. In einer multizentrischen Studie mit 650 Patientinnen und Patienten war 20 mg Bilastin während einer vierwöchigen Therapie so wirksam wie 10 mg Cetirizin (Sastre et al., 2012).

Die Wirksamkeit wurde auch untersucht in Bezug auf die idiopathische Urtikaria, eine Nesselsucht deren Ursache nicht bekannt ist: In einer vierwöchigen multizentrischen Vergleichsstudie reduzierte Bilastin (1x täglich 10 mg) die Urtikaria-Symptomatik bei 18-70 Jahre alten Patientinnen und Patienten in ähnlicher Weise wie Levocetirizin (1x täglich 5 mg) (Zuberbier et al., 2010).

Nach den Ergebnissen zweier kontrollierter Studien ruft Bilastin keine Herzrhythmusstörungen hervor (Graff et al., 2012; Tyl et al., 2012) – wie beispielsweise vom Antihistaminikum Terfenadin bekannt. Die Fahrtüchtigkeit wird nach Einnahme von Bilastin offenbar ebenfalls nicht in nennenswerter Weise beeinträchtigt (Conen et al., 2011).

### **Leitlinienempfehlungen**

Zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis (AR) existiert für Deutschland zwar eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI, 2003), die jedoch aus dem Jahr 2003 stammt und seitdem nicht mehr aktualisiert wurde. In der internationalen ARIA-Guideline (ARIA=Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) werden zur Symptomtherapie allgemein orale, nicht-sedierende Antihistaminika der neuen (zweiten) Generation empfohlen, ohne dass Wirkstoffnamen genannt werden (Brozek et al., 2010). Für die Diagnostik und Therapie der Urtikaria existiert eine S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI) aus dem Jahr 2011 (Zuberbier et al., 2011). Prinzipiell werden hier Antihistaminika der zweiten Generation als Mittel der Wahl bei der

symptomatischen Behandlung empfohlen. Es wird kein Wirkstoff hervorgehoben. Bilastin findet keine Erwähnung.

### Kosten

Die 20-Tabletten-Packung Bitosen® von Berlin-Chemie ist zum Preis von 24,00 € verfügbar. Die vergleichbaren Antihistaminika Cetirizin und Loratadin sind als OTC<sup>1</sup>-Arzneimittel im Handel, also als apothekenpflichtige, aber im Gegensatz zu Bitosen® nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Dementsprechend sind bei diesen auch nicht mehr patentgeschützten Wirkstoffen die Preise entsprechender Generika deutlich günstiger: Die günstige 20-Stück-Packung mit dem Wirkstoff Cetirizin (äquivalente Dosis: 10 mg) kostet im Vergleich dazu lediglich 2,96 € (Cetirizin ADGC® von KSK Pharma), die günstige 20-Stück-Packung mit dem Wirkstoff Loratadin (äquivalente Dosis: 10 mg) liegt bei 2,70 € (Lora ADGC® von KSK Pharma). Der Stückpreis, der für Cetirizin und Loratadin, aber nicht für Bilastin verfügbaren N2- oder N3-Packungen mit 50 oder 100 Tabletten, fällt noch niedriger aus. In Tabelle 15 wurden die Jahrestherapiekosten jedoch nur auf Basis der N1-Packung berechnet.

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

\*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Steuer, \*\*) bezogen auf die N1-Packung (360 Tage)

**Tabelle 15: Preise und Jahrestherapiekosten von Bilastin im Vergleich zu anderen Antihistaminika der neueren Generation**

<sup>1</sup> OTC=over the counter.

## 9.5 Conestat alfa

<b>Handelsname:</b> Ruconest®	<b>Hersteller:</b> Swedish Orphan / Pharming
<b>Indikation:</b> Hereditäres Angioödem	<b>Markteinführung:</b> Dezember 2010
<b>ATC-Code:</b> B06AC04	<b>DDD:</b> 3,5 Tsd. Einheiten
<b>Darreichungsform:</b> Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	

**Bewertung:** siehe Seite 45

### Wirkstoff und Pharmakologie

Conestat alfa ist ein gentechnisch hergestellter C1-Esterase-Inhibitor, also ein Hemmstoff, der das C1-abbauende Enzym (C1-Esterase) blockiert. C1 ist ein sogenannter Komplementfaktor, der beispielsweise im angeborenen Immunsystem bei der Abwehr von Fremdkörpern eine wichtige Rolle spielt. Es existiert auch ein körpereigener C1-Esterase-Inhibitor, doch wenn ein Mangel oder ein Funktionsverlust vorliegt, wie beim vererbaren (hereditären) Angioödem, ist ein Ersatz von außen nötig. Das gentechnisch, aus der Milch transgener Kaninchen hergestellte Conestat alfa weist die gleiche Aminosäureabfolge wie der körpereigene C1-Esterase-Inhibitor auf, kann so den Mangel ausgleichen und dadurch verursachte Symptome wie akute Angioödeme und Schwellungen der Haut lindern. Neben dem gentechnischen Conestat alfa gibt es zur Behandlung akuter Attacken des hereditären Angioödems auf dem deutschen Markt mit Berinert® zudem einen, aus menschlichem Plasma gewonnenen C1-Esterase-Inhibitor, sowie seit 2008 mit Icatibant (Firazyr®) einen Bradykinin-Rezeptorblocker.

### Zulassung und Präparat

Ruconest® 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. Ursprünglich wurde das Arzneimittel als Arzneimittel gegen ein seltenes Leiden (Orphan Drug) ausgewiesen. Der Hersteller beantragte nach eigenen Angaben jedoch die Entfernung des Orphan Drug-Status; um so eine schnellere Markteinführung zu erreichen (SOBI, 2010).

Das Präparat Ruconest®, welches im Dezember 2010 in den deutschen Markt eingeführt wurde, ist in einer Durchstechflasche mit 2.100 Einheiten Conestat alfa im Handel und wird vom Hersteller Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) vertrieben. Es ist in Form einer Injektionslösung über Spritzen von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht bis 84 kg beträgt die vom Hersteller empfohlene Dosis 50 Einheiten pro kg Körpergewicht, ab 84 kg Körpergewicht sind es insgesamt 4.200 Einheiten Conestat alfa, was zwei Durchstechflaschen Ruconest® entspricht. In den meisten Fällen reicht eine einmalige Anwendung für die Behandlung akuter Angioödem-Beschwerden aus.

### Informationen zum Indikationsgebiet

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. Das klinische Symptom „Angioödem“ lässt sich verschiedenen Krankheiten zuordnen. Hauptsächlich tritt es im Rahmen der Urtikaria (Nesselsucht) auf. Hier wird die Ödembildung durch den Botenstoff Histamin vermittelt. Entsprechend sind hier Antihistaminika wirksame Arzneimittel zur Behandlung der Symptomatik. Bei anderen Angioödem sind

Antihistaminika nicht wirksam, so auch beim vererbaren (hereditären) Angioödem, welches auf einem Mangel des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) beruht. Diese Erkrankung ist relativ selten, die Inzidenz wird auf 1:50.000 geschätzt, d.h. bei einer von 50.000 Personen tritt die Erkrankung auf. Am häufigsten ist der Typ 1 (Anteil: 85 %), bei der die Bildung von C1-INH gestört ist, während beim Typ 2 C1-INH in normaler Konzentration im Blut vorhanden ist, jedoch nicht ausreichend funktioniert. Das hereditäre Angioödem wird autosomal dominant vererbt, was bedeutet, dass bei der Vererbung ein defektes Gen in den beiden homologen Chromosomen ausreicht, damit es bei den Nachkommen zur Ausprägung der Erkrankung kommt. Neben den typischen Schwellungen der Haut sind beim hereditären Angioödem auch Magen-Darm-Symptome (Krämpfe) möglich und es können selten auch die Atemwege beteiligt sein, was lebensbedrohlich ist (Larynxödem) (Bork et al., 2012).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA basierte im Wesentlichen auf den Ergebnissen zweier randomisierter placebokontrollierter Studien (C1-1205, C1-1304) mit insgesamt 70 Patientinnen und Patienten. Beide Studien waren im Aufbau vergleichbar und wurden zusammen ausgewertet (Zuraw et al., 2010). Insgesamt erhielten 29 Patienten einmal 100 Einheiten Conestat alfa pro kg Körpergewicht und zwölf Patienten 50 Einheiten, während 29 ein Placebo (Kochsalzlösung als Scheinmedikament) bekamen. Der primäre Studienendpunkt für die Wirksamkeit war die Dauer bis zum Eintritt einer Symptomverbesserung. Bei Patienten, die Conestat alfa erhielten, zeigte sich nach einer Stunde (100 Einheiten/kg Körpergewicht) bzw. zwei Stunden (50 Einheiten/kg Körpergewicht) eine erste Besserung, bei Placebo waren es in den beiden Studien vier bzw. acht Stunden. Zudem gab es mit einem Anteil von 7 % bei den Conestat alfa-Anwendern deutlich weniger Therapieversager (Placebo: 59 %). Die niedrige Dosis war hinsichtlich der Erfolgsquote vergleichbar mit der hohen Dosis. Die Nebenwirkung Kopfschmerzen trat sehr häufig auf (bei mehr als 1 von 10 Patienten), desweiteren kann es bei der Anwendung häufig zu Schwindel kommen. Aufgrund der Herstellung mit Hilfe gentechnisch veränderter Kaninchenmilch birgt Ruconest® ein Allergiepotezial (EMA, 2010e).

### **Leitlinienempfehlungen**

Die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI) hat im Jahr 2011 zusammen mit einigen weiteren Fachgesellschaften eine S1-Leitlinie "Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel" erstellt (Bork et al., 2012). Conestat alfa wird hier als hochwirksames Medikament beschrieben, ohne dass ein direkter Vergleich mit anderen Arzneimitteln stattfindet.

## Kosten

Eine Packung Ruconest® mit 2.100 Einheiten kostet derzeit 1.257,40 € und damit nach starken Preissenkungen innerhalb der letzten drei Jahre nur noch knapp halb so viel wie zum Zeitpunkt der Markteinführung (2.459,17 €). Dadurch ist die Einmalanwendung bei akuten Angioödem-Symptomen bezogen auf einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht nur noch geringfügig teurer als die ebenfalls für das Anwendungsgebiet zugelassenen Präparate Berinert® (menschlicher C1-Esterase-Inhibitor) und Firazyr® (Bradykinin-Rezeptorblocker).

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Kosten einer 1x Anwendung**
C1-Esterase-Inhibitor			
Conestat alfa	Ruconest® 2.100 E., 1 Stck	1.257,40 €	2.514,80 €
C1-INH human	Berinert® 500 E., 1 Stck	813,63 €	2.440,89 €
Bradykinin-Rezeptorblocker			
Icatibant	Firazyr® 30 mg, 1 Stck	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

**Tabelle 16: Preise und Therapiekosten von Conestat alfa im Vergleich zu C1-INH human und Icatibant**

## 9.6 Corifollitropin alfa

**Handelsname:** Elonva®

**Indikation:** Kontrollierte Ovarielle Stimulation

**ATC-Code:** G03GA09

**Darreichungsform:** Injektionslösung

**Hersteller:** MSD Sharp & Dohme GmbH

**Markteinführung:** April 2010

**DDD:** 150 µg (Mikrogramm)

**Bewertung:** siehe Seite 46

### Wirkstoff und Pharmakologie

Corifollitropin alfa gehört als gentechnisch hergestelltes (rekombinantes) Follitropinanalogue zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Gonadotropine<sup>1</sup>. Im Rahmen der künstlichen Befruchtung dient es dem Gewinn einer ausreichenden Anzahl befruchtungsfähiger Eizellen.

Es besitzt das gleiche Wirkprofil wie FSH<sup>2</sup> und rekombinantes FSH<sup>3</sup> (rFSH, Follitropin alpha, Follitropin beta), allerdings mit einer verlängerten Dauer der Aktivität (Loutradis et al., 2010, Croxtall & McKeage, 2011).

Die deutlich verlängerte Halbwertszeit (um bis zu 69 Stunden im Vergleich zu normalem FSH mit einer Halbwertszeit von 30 Stunden) macht eine einzige Injektion der empfohlenen Dosis in das Unterhautfettgewebe möglich und kann somit die ersten sieben täglichen Injektionen jedes rekombinanten FSH-Präparats bei der kontrollierten ovariellen Stimulation für die In-vitro-Fertilisation („Befruchtung im Reagenzglas“) ersetzen (MSD, 2011; Fauser et al., 2009).

### Zulassung und Präparat

Elonva® wurde im Januar 2010 von der EMA für die kontrollierte ovarielle Stimulation in Kombination mit einem GnRH-Antagonisten<sup>4</sup> zur Entwicklung mehrerer Follikel bei Frauen, die an einem Programm der assistierten Reproduktionstechnik<sup>5</sup> teilnehmen, zugelassen.

Die Zulassung erfolgte für 100 µg Injektionslösung für Frauen mit einem Körpergewicht von bis zu 60 kg bzw. 150 µg Injektionslösung für Frauen mit einem höheren Körpergewicht.

---

<sup>1</sup> Auf die Keimdrüse wirkende Hormone; neben dem Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) aus der Hypophyse gehört das (humane) Choriongonadotropin (HCG) dazu.

<sup>2</sup> Follikel-stimulierendes Hormon, Follikelreifungshormon, Follitropin; es fördert bei der Frau das Wachstum und die Reifung der Eibläschen (Hunnius, 1998).

<sup>3</sup> Mittels Gentechnik hergestelltes Follikel-stimulierendes Hormon; vgl. Urofollitropin, dieses ist ein aus dem Urin von Frauen nach der Menopause extrahiertes, biologisches (nicht chemisches) reines Eibläschen-stimulierendes Hormon (Hunnius, 1998).

<sup>4</sup> Auch Gonadorelin; physiologisch wie GnRH als Freisetzungsfaktor für gonadotrope Hormone vom Hypothalamus gebildet (Hunnius, 1998).

<sup>5</sup> Als assistierte Reproduktionstechnik wird die ärztliche Hilfe zur Erfüllung des Kinderwunsches eines Paares durch medizinische Hilfe und Techniken bezeichnet. In der Regel wird im Zusammenhang mit diesem Verfahren eine hormonelle Stimulation durchgeführt, d.h. der Einsatz von Medikamenten zur Unterstützung der Eibläschenreifung. So können in einem Zyklus ein oder mehrere Eibläschen heranreifen (BÄK, 2006).

In der frühen Follikelphase des Menstruationszyklus sollte Corifollitropin alfa als Einzelinjektion unter die Haut – bevorzugt in die Bauchdecke – verabreicht werden. Vier oder fünf Tage nach der Injektion wird dann in Abhängigkeit vom Ansprechen der Eierstöcke eine Behandlung mit einem sogenannten Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Antagonisten eingeleitet, um eine zu frühe Freisetzung der Eizellen aus den Eierstöcken zu verhindern. Die Behandlung mit täglichen Injektionen von (rekombinantem) follikelstimulierendem Hormon kann sieben Tage nach der Injektion von Elonva® fortgesetzt werden, bis die Voraussetzungen für das Auslösen der abschließenden Eizellreifung (3 Follikel  $\geq$  17 mm) erreicht worden sind (MSD, 2011). Sind diese erfüllt, wird eine Einzelinjektion von 5.000 I.E. bis 10.000 I.E. humanem Choriongonadotropin (HCG) am selben oder am darauffolgenden Tag verabreicht, um die abschließende Eizellreifung auszulösen (MSD, 2011).

### **Informationen zum Indikationsgebiet**

In den letzten Jahrzehnten ist die Zahl kinderloser Frauen in Deutschland stark angestiegen, unklar ist jedoch, ob es sich dabei um eine gewollte und bewusst geplante oder um eine ungewollte Kinderlosigkeit handelt. Auch das Alter der Mütter bei der Geburt stieg in den letzten zehn Jahren um fast zwei Jahre auf knapp 30 Jahre an (RKI, 2004). Dies macht deutlich, dass die Entscheidung, Eltern zu werden, zunehmend in höherem Lebensalter getroffen wird. Gründe dafür können neben den langen Ausbildungszeiten auch die Überlegung hinsichtlich der Vereinbarkeit von Beruf und Familie sein (RKI, 2004). Das RobertKoch-Institut schätzt, dass ca. drei Prozent aller Paare dauerhaft ungewollt kinderlos bleiben (RKI, 2004).

Die assistierte Reproduktionstechnik zielt nun auf den Gewinn einer ausreichenden Anzahl befruchtungsfähiger Eizellen. Dies wird ermöglicht durch eine kontrollierte ovarielle Überstimulation mit Follitropinen. Die Physiologie des weiblichen Zyklus steht dabei im Mittelpunkt. Zur Stimulation der Follikelreifung erhält die Patientin somit hohe Follitropindosen. Auch wird häufig eine Vorbehandlung mit GnRH-Antagonisten durchgeführt, um die Hypophyse zu „blockieren“ und somit unempfindlich gegenüber endogenem GnRH zu machen. Dadurch kann ein vorzeitiger Eisprung verhindert werden (Stauber & Weyerstahl, 2005).

Zu berücksichtigen ist jedoch die Begrenztheit des reproduktiven Fensters und die damit verbundene kontinuierliche Abnahme der monatlichen Schwangerschaftschance ab dem 32./33. Lebensjahr der Frau. Während 1996 jede dritte Frau, die an einem Programm der assistierten Reproduktionstechnik teilnahm, 35 Jahre und älter war, waren es 2011 bereits mehr als die Hälfte (DIR, 2012).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Zwei zentrale Phase-III-Studien trugen im Wesentlichen dazu bei, zulassungsrelevante Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Corifollitropin alfa zu erbringen.

In der ersten großen, doppelblinden und randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie mit einer Studienpopulation von insgesamt 1.506 Patientinnen wurde Corifollitropin alfa (1mal 150  $\mu$ g in der ersten Woche) mit rekombinantem Follitropin (Follitropon beta) (200 I.E. täglich) verglichen (Devroy et al., 2009). Im Kern gilt es bei solchen Studien zu eruieren, ob der neue Wirkstoff (nicht) schlechter ist als der bereits etablierte. Die Patientinnen waren zwischen 18 und 36 Jahre alt (mittleres Alter 31,5 Jahre), mit einem Gewicht über 60 bzw. bis zu 90 kg (BMI 18-32 kg/m<sup>2</sup>) (mittleres Gewicht 68,6 kg) und einer Zykluslänge von 24-35 Tagen. Ferner lag eine Indikation für eine künstliche Befruchtung vor.

Primärer Endpunkt und bestmöglicher Therapieerfolg dieser Studie stellte entweder eine laufende Schwangerschaft (Vorhandensein der Herzaktivität mindestens eines Fötus mindestens zehn Wochen nach dem Embryonentransfer) bzw. eine bestätigte Lebendgeburt dar. Hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung der beiden Behandlungsschemata wurde als weiterer Endpunkt die durchschnittliche Anzahl der Eizellen, die jeder Frau nach der Behandlung entnommen wurde, aufgefasst. Andere klinische Outcome-Parameter waren unter anderem die Dauer der Stimulation, Anzahl und Größe der Eibläschen sowie die Zahl der übertragenen Embryonen.

Bezogen auf die Schwangerschaftsraten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Corifollitropin alfa (38,9 %) und rekombinantem Follitropin (38,1 %). Auch die Stimulationsdauer (9 Tage) und die Zahl der übertragenen Embryonen waren annähernd gleich. Allerdings lag die Zahl der pro Zyklus gewonnenen Eizellen mit Corifollitropin alfa (13,7) etwas höher als mit rekombinantem Follitropin (12,5). Eine weitere Äquivalenzstudie erbrachte ein ähnliches Ergebnis (Corifollitropin alfa Ensure Study Group, 2010). In dieser Studienpopulation von insgesamt 396 Frauen mit einem Körpergewicht von 60 kg oder weniger wurde Corifollitropin alfa zu einer Einzeldosis von 100 µg mit rekombinantem Follitropin (Follitropin beta) (150 I.E. täglich) verglichen. Hier wurden jeder Patientin in der mit Corifollitropin alfa behandelten Gruppe durchschnittlich 13,3 Eizellen, den mit rekombinantem Follitropin behandelten Patientinnen 10,6 Eizellen entnommen.

Unter Corifollitropin alfa traten als am häufigsten benannte Nebenwirkungen vor allem Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Schmerzen und Beschwerden im Beckenbereich sowie der Brustdrüse und ein ovariales Hyperstimulationssyndrom<sup>1</sup> (OHS) auf. Da unter Corifollitropin alfa die Behandlung häufiger als mit rekombinantem Follitropin (3,0 % vs. 0,9 %) wegen eines OHS abgebrochen werden musste, ist der Wirkstoff bei dieser Diagnose in der Vorgeschichte kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind u.a. Tumoren in den Eierstöcken, in der Brustdrüse, in der Gebärmutter, vergrößerte Eierstöcke sowie Eierstockzysten (MSD, 2011).

### Leitlinienempfehlungen

Derzeit findet eine Leitlinienerstellung auf Basis von Expertenwissen zum Thema „Hormonelle Stimulationsbehandlung bei IVF/ICSI“ statt. Beteiligte sind dabei die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin sowie die Deutsche Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. Geplante Fertigstellung ist der 30.11.2013.

Seit Veröffentlichung der ersten Richtlinie 1985 („Richtlinien zur Durchführung von In-vitro-Fertilisation (IVF) und Embryotransfer (ET) als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität“) wurden im Rahmen der assistierten Reproduktion zahlreiche Verfahren überarbeitet und novelliert sowie neue optimierte Methoden entwickelt. Medizintechnische Fragestellungen können somit heute kaum noch als unlösbar bezeichnet werden. Mit der „(Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion“ der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2006 hat die Ärzteschaft die Grenzen des derzeit möglichen festgelegt und Regeln erteilt, die unter allen Umständen zu beachten

---

<sup>1</sup> Bei dem ovariellen Hyperstimulationssyndrom handelt es sich um einen künstlich herbeigeführten und potenziell lebensbedrohlichen Zustand, hervorgerufen durch eine exzessive ovarielle Stimulationsreaktion (Sander & Borcard, 2011). Auslöser hierfür ist das HCG – wird zu niedrig dosiert, kommt es zu einem nicht ausreichenden Wachstum der Eibläschen und Zyklusabbruch, ist HCG zu hoch dosiert, folgt die gefürchtete Überstimulation (Sander & Borcard, 2011). Dabei kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer Flüssigkeitsverschiebung in den Flüssigkeitsraum außerhalb der Blutgefäße bzw. des Blutkreislaufes. Thrombose- und Embolierisiko sind deutlich erhöht (Sander & Borcard, 2011).

sind. Sie hat das Ziel, ethische Fragen, ärztliche Aufgaben und rechtliche Konsequenzen aufzuzeigen und zu begleiten.

### Kosten

Elonva® von MSD Sharp & Dohme GmbH ist in der Wirkstoffstärke 100 µg zu einem Apothekenverkaufspreis von 894,55 € (N1-Packung mit einer Fertigspritze) bzw. in der Wirkstoffstärke 150 µg zu einem Apothekenverkaufspreis von 947,14 € (N1-Packung mit einer Fertigspritze) auf dem deutschen Arzneimittelmarkt im Handel.

Die deutlich verlängerte Halbwertszeit macht eine einzige Injektion der empfohlenen Dosis möglich und kann somit die ersten sieben täglichen Injektionen jedes rekombinanten FSH-Präparats ersetzen. Dieses bildet die Basis bei der Kostenberechnung.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AV)*	Therapiekosten für 1 Woche
<b>Rekombinantes Gonadotropin</b>			
Corifollitropin alfa	Elonva® 100 µg, 1 Stck	894,55 €	894,55 €
	Elonva® 150 µg, 1 Stck	947,14 €	947,14 €
Follitropin alfa	Gonal-f® 1050 I.E., 1 Stck	624,81 €	624,81 €
Follitropin beta	Puregon® 900 I.E., 1 Stck	525,90 €	525,90 €
<b>Urogonadotropin</b>			
Urofollitropin	Bravelle®, 30 Stck	688,28 €	160,60 €

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

**Tabelle 17: Preise und Therapiekosten für eine Behandlungswoche von Corifollitropin alfa im Vergleich zu anderen Gonadotropinen**

Zur Kostenberechnung muss gesagt werden, dass es sich hierbei nur um Schätzwerte handelt. Ein genauer Kostenvergleich ist aufgrund eines nicht-einheitlichen Dosierungsschemas nicht möglich. Große inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Reaktion der Eierstöcke auf exogen zugeführtes Gonadotropin können dementsprechend auch zu höheren Verbräuchen führen. Eine Dosierung muss entsprechend individuell aufgrund der ovariellen Reaktion erfolgen. Im Vergleich zu Urofollitropin ist Corifollitropin alfa somit um das 5-6fache teurer.

## 9.7 Denosumab

**Handelsname:** Prolia®, Xgeva®

**Indikation:** Osteoporose

**ATC-Code:** M05BX04

**Darreichungsform:** Injektionslösung

**Hersteller:** Amgen / GlaxoSmithKline

**Markteinführung:** Juni 2010

**DDD:** 0,33 mg

**Bewertung:** siehe Seite 49

### Wirkstoff und Pharmakologie

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin G2- (IgG2) Antikörper, hergestellt in einer Säugetierzelllinie (CHO) mit Methoden der Gentechnologie (EMA, 2012b).

Der Wirkstoff bindet im Körper mit hoher Präferenz und Spezifität an den sogenannten RANK-Liganden (RANKL, Receptor Activator of NF- $\kappa$ B ligand), ein Protein aus der Familie der Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF), welche das Zellwachstum beeinflussen und im Immunsystem eine wichtige Rolle spielen. Hinsichtlich des Zusammenspiels von Knochen bildenden Zellen (Osteoblasten) und Knochen abbauenden Zellen (Osteoklasten) kommt RANKL im Knochenstoffwechsel eine zentrale Rolle zu. Durch Aktivierung seines zugehörigen Rezeptors RANK werden Bildung, Aktivität und Lebensdauer von Osteoklasten gesteigert, was zu einem erhöhten Knochenabbau führt (Lewiecki, 2010). Der körpereigene Hemmstoff Osteoprotegerin kann durch Abfangen von RANKL die Anregung von Osteoklasten verhindern. Gerät jedoch das Verhältnis von RANKL und Osteoprotegerin ins Ungleichgewicht, droht eine negative Knochenbilanz. So führt ein krankhafter Anstieg von RANKL nicht nur zu postmenopausaler Osteoporose, sondern auch zu anderen Knochenerkrankungen wie Knochenmetastasen, therapiebedingtem Knochenverlust bei Androgenentzug, rheumatoider Arthritis und Morbus Paget (Lewiecki, 2010). Denosumab bindet nun als körperfremder Hemmstoff an RANKL, wodurch dieser an der Aktivierung von RANK gehindert wird.

Aufgrund des Anstiegs der Serumspiegel während einer langen Aufnahmephase (5-21 Tage) und einer Halbwertszeit von 32 Tagen ist ein Injektionsintervall von sechs Monaten ausreichend (Lewiecki, 2010).

### Zulassung und Präparat

Prolia® wurde im Mai 2010 von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko bzw. zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation (androgen deprivation therapy: ADT)<sup>1</sup> bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Knochenbruchrisiko zugelassen (AMGEN & GSK, 2012). Die Zulassung erfolgte für 60 mg als Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Nach Herstellerangaben wird diese einmal alle sechs Monate als einzelne subkutane („unter die Haut“) Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet. Zusätzlich muss eine Nahrungsergänzung mit Calcium und Vitamin D gewährleistet sein.

Im Juli 2011 erfolgte für Denosumab unter dem Handelsnamen Xgeva® zudem eine Zulassung zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (SRE) (pathologische Fraktur, Bestrahlung des

<sup>1</sup> Chirurgische oder medikamentöse Kastration.

Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren. Die Wirkstoffmenge der Injektionslösung beträgt 120 mg und wird alle vier Wochen subkutan gespritzt (AMGEN, 2012a).

### Informationen zum Indikationsgebiet

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 (Mutschler, 2008). Ohne eine entsprechende Verletzung kommt es infolge der Struktur- und Funktionsveränderungen häufig zu Knochenbrüchen (Mutschler, 2008). Diese finden in erster Linie im Bereich der Wirbelkörper, der hüftgelenksnahen Abschnitte des Oberschenkelknochens sowie des handgelenksnahen Abschnitts der Speiche statt (Mutschler, 2008; GEDA, 2010). In Deutschland zählt die Osteoporose mit einer Häufigkeit von vier bis sechs Millionen (davon 80 % Frauen) zu den häufigsten Knochenerkrankungen (Mutschler, 2008).

In Abhängigkeit von den Ursachen wird zwischen primären (ca. 70-80 %) und sekundären Osteoporosen (ca. 20-30 %) unterschieden (Leidig-Bruckner et al., 2012).

Primäre Osteoporose: Neben der sehr seltenen im Jugendalter auftretenden Osteoporose, die während der Pubertät diagnostiziert wird und spontan ausheilt, kommt vor allem der postmenopausalen Osteoporose der Frau nicht zuletzt wegen ihrer Häufigkeit eine besondere Bedeutung zu. Ursache hierfür ist der Abfall des Estrogenspiegels im Blut, der durch komplexe Vorgänge zu einem Ungleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau der Knochen führt (Mutschler, 2008).

Sekundäre Osteoporose: Bestimmte Erkrankungen bzw. Begleitumstände stellen einen Zusammenhang für die Entstehung der sekundären Osteoporose dar. Unter anderem liegen diesen Osteoporose-Formen hormonelle Störungen, mangelhafte Bewegung, eine Therapie mit Cortison oder Krebsmedikamenten sowie Mangelernährung zugrunde (Mutschler, 2008). Mindestens eine sekundäre Ursache fand sich in klinischen Studien bei ca. 30 % der Frauen und bei bis zu 55 % der Männer mit Wirbelfrakturen (Leidig-Bruckner et al., 2012). Auch die antiandrogene Therapie<sup>1</sup> bei Männern mit Prostatakrebs führt zu einem gesteigerten Verlust an Knochenmasse und zu einem erhöhten Knochenbruchrisiko (Leidig-Bruckner et al., 2012). Bei ca. 20 % der Betroffenen kommt es innerhalb von fünf Jahren nach Therapiebeginn zu Knochenbrüchen (Leidig-Bruckner et al., 2012).

### Evidenz zum Nutzen und Schaden

Mehrere Phase-III-Studien überprüften Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab an Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose. So wurden in der für dieses Anwendungsgebiet zulassungsrelevanten FREEDOM-Studie (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) insgesamt 7.868 Frauen zwischen 60 und 90 Jahren mit postmenopausaler Osteoporose (T-Score an Lendenwirbel oder Hüfte zwischen -2,5 und -4,0) miteinbezogen. Die Studienteilnehmerinnen erhielten entweder 60 mg Denosumab subkutan oder Placebo alle sechs Monate über einen Zeitraum von 36 Monaten. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen eine Nahrungsergänzung von mindestens 1.000 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D (Cummings et al., 2009). Primärer Endpunkt waren neue Wirbelfrakturen, sekundäre Endpunkte

---

<sup>1</sup> Gabe eines Arzneimittels, welches eine hemmende Wirkung auf die männlichen Sexualhormone hat.

umfassten nicht die Wirbelsäule betreffende (nichtvertebrale) Brüche und Hüftfrakturen. Im Vergleich zu Placebo senkte Denosumab das Vorkommen neuer Wirbelfrakturen (2,3 % vs. 7,2 %). Die Häufigkeit von Hüftfrakturen (0,7 % vs. 1,2 %) bzw. von nichtvertebralen Frakturen (6,5 % vs. 8,0 %) konnte ebenfalls – wenn auch nur gering – reduziert werden. Hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigte die Gesamthäufigkeit unter dem monoklonalen Antikörper keinen Unterschied zu Placebo, jedoch traten Ekzeme häufiger auf (3,0 % vs. 1,7 %).

In einer Studie mit insgesamt 314 Patientinnen wurden zuvor unter der Therapie mit Denosumab bei sechs Patientinnen Tumoren und bei drei Patientinnen schwere Infektionen beobachtet. Unter der Therapie mit Alendronsäure und Placebo wurden derartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht aufgezeichnet (McClung et al., 2006).

Vergleichsstudien mit Alendronsäure belegten, dass die Knochendichte durch Denosumab signifikant erhöht, die Rate hinsichtlich der Knochenbrüche allerdings nicht gesenkt werden konnte (Brown et al., 2009; Kendler et al., 2010).

In der HALT-Studie von Smith et al. (2009) wurde die Evidenz von Nutzen und Schaden an insgesamt 1.468 Studienteilnehmern mit Prostatakrebs und einer Androgenentzugstherapie erbracht (Denosumab 60 mg subkutan alle sechs Monate vs. Placebo). Alle Studienteilnehmer erhielten eine Nahrungsergänzung (Calcium und Vitamin D). Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 24 Monaten. Danach konnte die Knochendichte durch Denosumab im Vergleich zu Placebo um 5,6 % erhöht werden, wohingegen unter der Placebo-Therapie die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 1,0 % gesenkt wurde. Signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen konnten schon nach einem Monat festgestellt werden.

Unter der Denosumab-Therapie konnten signifikante Zunahmen der Knochendichte an Hüfte, Schenkelhals und Speiche beobachtet werden, die Häufigkeit neuer Wirbelfrakturen nach 36 Monaten wurde ebenfalls signifikant gesenkt (1,5 % vs. 3,9 %), allerdings nicht die Häufigkeit klinischer Knochenbrüche und die Summe aller Knochenbrüche.

Stopeck et al. (2010) untersuchten in ihrer Studie Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure (ein Bisphosphonat) bezüglich einer Verzögerung oder Verhinderung Skelett-bezogener Ereignisse (SRE) an insgesamt 2.052 Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen. Während die eine Hälfte Denosumab 120 mg subkutan und Placebo intravenös alle vier Wochen erhielt, bekam die Vergleichsgruppe 4 mg Zoledronsäure intravenös und Placebo subkutan ebenfalls alle vier Wochen. Eine Nahrungsergänzung mit Calcium und Vitamin D erhielten auch hier alle Studienteilnehmerinnen. Primärer Endpunkt dieser Studie war das erste Auftreten Skelett-bezogener Ereignisse (SRE) nach Studienbeginn.

Unter Denosumab verzögerte sich die Zeit bis zum ersten SRE im Vergleich zum Bisphosphonat um 18 %. Gesamtüberleben, Krankheitsverlauf und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich. Allgemeine Reaktionen des Körpers im Rahmen einer Entzündung, sogenannte „Akute-Phase-Reaktionen“, wurden unter Zoledronsäure häufiger dokumentiert, ein erhöhter Calcium-Spiegel im Blut unter Denosumab.

In der US-amerikanischen Produktinformation wird ferner darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten, die mit Denosumab behandelt werden, über mögliche Symptome einer Bauchspeicheldrüsenentzündung aufgeklärt werden sollten, da in einer klinischen Studie unter der

Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper häufiger Bauchspeicheldrüsenentzündungen aufgetreten sind (FDA, 2010).

Im September 2012 wurde in einem Rote-Hand-Brief zu Xgeva® noch einmal über das Risiko sowohl einer schweren symptomatischen als auch eines verzögerten Auftretens einer Hypokalzämie (verminderter Kalziumspiegel im Blut) erinnert. Eine Hypokalzämie kann laut Aussage des Herstellers zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. So wurde bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, über schwere symptomatische Hypokalzämie, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (AMEGEN, 2012c).

Im Februar 2013 berichtete der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief zu Prolia® über seltene Fälle von ungewöhnlichen Schenkelhalsfrakturen (atypische Femurfrakturen) bei Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden. Aufgetreten sind diese Fälle in der Verlängerung einer Phase-III-Studie zu Knochenbrüchen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Gleiches Risiko besteht für Xgeva®. Bei einer Behandlung mit Denosumab sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, bei neu auftretenden oder ungewöhnlichen Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen diese dem behandelnden Arzt zu berichten. Desweiteren sollte bei bestehendem Verdacht auf eine atypische Femurfraktur der Abbruch der Therapie erwogen werden, solange die Abklärung andauert (AkdÄ, 2013).

### **Leitlinienempfehlungen**

Unter Berücksichtigung des Osteoporose-Risikos sollte eine medikamentöse Therapie erst dann eingeleitet werden, wenn Basismaßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität, gegebenenfalls Änderung des Lebensstils sowie Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D- und Calcium zu keiner ausreichenden Prophylaxe hinsichtlich der Osteoporose und dem Knochenbruchrisiko geführt hat. Nahrungsergänzungsmittel sollten allerdings nur dann eine Rolle spielen, wenn ein Ausgleich durch die Ernährung nicht gewährleistet werden kann (DVO, 2009; AkdÄ, 2003).

Die für die Therapie wesentliche Leitlinie ist die des Dachverbandes Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (DVO, 2009) mit Stand Oktober 2010. Aufgrund der Aktualität findet Denosumab dort noch keine Erwähnung.

Die Präparate, deren fraktursenkende Wirkung am besten belegt ist, sind in erster Linie neben den Bisphosphonaten Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure auch Östrogene, Teriparatid, Parathyroidhormon, Raloxifen und Strontiumranelat. Ähnlich gute Ergebnisse erzielten alle genannten Wirkstoffe hinsichtlich einer Verminderung von Wirbelkörperfrakturen über drei Jahre (DVO, 2009).

Eine Verminderung von Brüchen, die nicht die Wirbelsäule betreffen, konnte für Alendronsäure, Ibandronsäure (für Frauen mit einem T-Wert unter -3,0 am Schenkelhals), Östrogene, Teriparatid, Risedronat, Strontiumranelat und Zoledronsäure nachgewiesen werden (DVO, 2009).

Laut der interdisziplinären Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (AWMF, 2011) können bereits „hormon-naive“ Patienten mit Prostatakarzinom eine erniedrigte Knochendichte aufweisen. Das Risiko ist vor allem dann besonders hoch, wenn testosteronregulierende Substanzen, sogenannte LHRH-Analoga, in der Langzeittherapie eingesetzt werden. Hier steigt das Knochenbruchrisiko nach mehr als einjähriger Behandlung deutlich an. Bei einer nachgewiesenen Osteoporose empfiehlt die Leitlinie neben der körperlichen Aktivität

bzw. Sport und einer ausreichenden Versorgung mit Calcium und Vitamin D die Anwendung von Bisphosphonaten.

Ausschließlich hinsichtlich der Therapie von Knochenmetastasen findet der monoklonale Antikörper Denosumab seine Erwähnung in der onkologischen Leitlinie. Hierin steht, dass zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen neben der schmerzlindernden Behandlung die antihormonelle Therapie, die Chemotherapie, die lokale Bestrahlung, die Applikation von Radionukleiden sowie die Gabe von Bisphosphonaten und von Denosumab zur Verfügung stehen. Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen soll als Bisphosphonat Zoledronsäure oder Denosumab unter Aufklärung über Nutzen und Schaden angeboten werden.

### Kosten

Prolia® 60 mg Injektionslösung von AMGEN & GSK ist in der Wirkstoffstärke 60 mg zu einem Apothekenverkaufspreis von 311,71 € (N1-Packung mit einer Fertigspritze) im Handel. Neben dem Originalpräparat finden sich noch weitere Re-Importe auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Tabelle 18 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten. Im Vergleich zu Alendronsäure ist Denosumab viermal so teuer.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Monoklonaler Antikörper			
Denosumab	Prolia® 60 mg, 1 Stck	311,71 €	623,42 €
Bisphosphonat			
Alendronsäure	Alendronsäure Bluefish® 70 mg, 12 Stck	35,12 €	150,51 €
Ibandronsäure	Ibandronate Bluefish® 150 mg, 3 Stck	35,43 €	151,84 €
Risedronsäure	Risedronat Heumann® 35 mg, 12 Stck	48,16 €	206,40 €
Zoledronsäure	Aclasta® 5 mg Infusionslösung, 100 ml	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)

**Tabelle 18: Preise und Jahrestherapiekosten von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten**

## 9.8 Dronedaron

**Handelsname:** Multaq®  
**Indikation:** Vorhofflimmern (VHF)  
**ATC-Code:** C01BD07  
**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** Sanofi-Aventis  
**Markteinführung:** Januar 2010  
**DDD:** 800 mg

**Bewertung:** siehe Seite 52

### Wirkstoff und Pharmakologie

Als Abkömmling von Amiodaron wurde Dronedaron entwickelt, um eine Verbesserung hinsichtlich pharmakokinetischer Eigenschaften und Verträglichkeit zu erreichen. So besitzt Dronedaron keine Iodkomponente, wodurch die Iod-bedingte Unverträglichkeit bzw. Giftigkeit beseitigt werden konnte. Dronedaron ist deutlich weniger lipophil („fettlöslich“) als Amiodaron und besitzt aus diesem Grund auch eine wesentlich kürzere Halbwertszeit (24 h) (Dobrev & Nattel, 2010; Schmitt et al., 2010).

Trotz guter Aufnahme mit der Mahlzeit (mindestens 70 %) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit<sup>1</sup> von Dronedaron nur 15 %. Die höchste Plasmakonzentration wird nach Einnahme der Tablette mit der Mahlzeit innerhalb von drei bis sechs Stunden erreicht. Eine komplette Plasmaausscheidung von Dronedaron kann innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit zweimal täglich 400 mg erwartet werden (Sanofi-Aventis, 2012).

### Zulassung und Präparat

Im Januar 2010 wurde Multaq® von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus (Kardioversion) bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit plötzlich anfallsweise auftretendem (paroxysmale) oder fortbestehendem (persistierendem) Vorhofflimmern (VHF) zugelassen. Die Zulassung erfolgte für 400 mg als Filmtablette. Die empfohlene Dosis beträgt nach Herstellerangaben 400 mg zweimal täglich (morgens und abends) zu den Mahlzeiten.

Klasse-I- oder -III-Antiarrhythmika<sup>2</sup> müssen vor der Therapie mit Multaq® abgesetzt werden. Lange Plasmahalbwertszeiten und eine daraus resultierende lange Wirksamkeitsdauer anderer Antiarrhythmika müssen dabei unbedingt beachtet werden (Sanofi-Aventis, 2012).

### Informationen zum Indikationsgebiet

Vorhofflimmern gehört zu den andauernd fortschreitenden Erkrankungen und ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Da sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, mit steigendem Lebensalter an Vorhofflimmern zu erkranken, wird die Prävalenz<sup>3</sup> nach den vorliegenden Daten mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in den kommenden 50 Jahren um mindestens den Faktor 2,5 zunehmen (DGK & ESC, 2010). Derzeit liegt die Prävalenz bei den über 40jährigen bereits bei ca. 2 %, bei den über 70jährigen bei 6 % und bei den über 90jährigen bei ca. 15 % (Trappe, 2012).

<sup>1</sup> Der Anteil des Wirkstoffes, der gegenüber der Gesamtdosis im Körperkreislauf verfügbar wird.

<sup>2</sup> Antiarrhythmika sind Arzneistoffe zur Normalisierung der Herzschlagfolge.

<sup>3</sup> Häufigkeit einer Krankheit oder eines Symptoms in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Die Diagnose Vorhofflimmern kann nur mittels Elektrokardiogramm (EKG) gestellt werden (Kirchhof et al., 2012). Wesentliches Therapieziel bei der Behandlung von Vorhofflimmern ist die Vermeidung häufiger und schwerwiegender Folgen. Klinische Ereignisse, die durch Vorhofflimmern verursacht werden, sind u.a. Verdoppelung der Todesrate, erhöhtes Schlaganfallrisiko - verbunden mit einer besonderen Schwere der Schlaganfälle, Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten, Reduzierung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität (DKG & ESC, 2010). Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II-IV), Herzklappenerkrankungen, koronare Herzerkrankung, Übergewicht, Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Atemaussetzer im Schlaf sowie andauernde Unterfunktion einer oder beider Nieren können Ursache für das Vorhofflimmern sein oder dessen Fortschreiten begünstigen. Bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns sollten sie deshalb kontrolliert und gegebenenfalls angemessen behandelt werden (DKG & ESC, 2010).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Die Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Klasse-III-Antiarrhythmikums Dronedaron wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. In zwei methodisch identischen, doppelblinden und randomisierten Multicenter-Studien (EURIDIS und ADONIS) erhielten insgesamt 828 Studienteilnehmer Dronedaron 400 mg zweimal täglich und 409 Studienteilnehmer ein Scheinmedikament (Placebo) zusätzlich zu ihrer herkömmlichen medikamentösen Therapie, wie beispielsweise Blutgerinnungshemmer, Betablocker, harntreibende Arzneimittel (Diuretika) und Cholesterinsenker (Statine). Primärer Endpunkt war das erneute Auftreten von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (Singh et al., 2007). In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die während der letzten drei Monate mindestens eine durch EKG nachgewiesene Vorhofflimmern(VHF)- oder Vorhofflattern(VFL)-Episode hatten und seit mindestens einer Stunde im Sinusrhythmus waren. Der Beobachtungszeitraum umfasste die kommenden zwölf Monate. Bei Patienten, die auf Amiodaron eingestellt waren, sollte ein EKG etwa vier Stunden nach der ersten Gabe der Studienmedikation geschrieben werden, um eine gute Verträglichkeit zu überprüfen. Bei der Studienpopulation handelte es sich um mehrheitlich männliche (69 %) Patienten im Alter zwischen 20 und 88 Jahren. Häufigste Begleiterkrankungen waren Bluthochdruck (56,8 %) und strukturelle Herzerkrankungen (41,5 %) einschließlich koronarer Herzerkrankung (21,8 %). In der EURIDIS-Studie lag die mittlere Zeit bis zum Wiederauftreten von Arrhythmien bei 41 Tagen in der Placebo-Gruppe und bei 96 Tagen in der Dronedaron-Gruppe. Die entsprechende Dauer bei ADONIS lag bei 59 Tagen (Placebo) vs. 158 Tagen (Dronedaron). Somit verzögerte Dronedaron durchgängig die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten von Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

ANDROMEDA war die erste placebokontrollierte Studie an hospitalisierten Studienteilnehmern mit symptomatischer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) und schwerer, fehlerhafter Funktion der linken Herzkammer (linksventrikuläre Dysfunktion) (Køber et al., 2008). Mit insgesamt 627 Patienten (Dronedaron zweimal täglich 400 mg, n = 310 und Placebo, n = 317) musste die Studie nach nur sieben Monaten aufgrund erhöhter Sterblichkeit vorzeitig abgebrochen werden. So waren nach einer mittleren Studiendauer von nur zwei Monaten 25 Patienten aus der Dronedaron-Gruppe (8,1 %) und zwölf Patienten aus der Placebo-Gruppe (3,8 %) im Zusammenhang mit einer damit verbundenen Verschlechterung der Herzinsuffizienz gestorben.

Eine weitere Multicenter-Studie (ATHENA) sollte die Wirksamkeit von Dronedaron hinsichtlich der Verringerung des Risikos von Krankenhauseinweisungen bzw. -behandlungen (Hospitalisierungen),

die auf Vorhofflimmern zurückzuführen sind, aufzeigen (Hohnloser et al., 2009). Insgesamt 4.628 Personen mit Vorhofflimmern wurden in die Studienpopulation aufgenommen und durchschnittlich 21 Monate untersucht. Einschlusskriterien bestanden darin, dass die Patienten mindestens einen Risikofaktor (wie Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus) sowie dokumentierte Belege für Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern und Sinusrhythmus während der letzten sechs Monate aufweisen mussten. Ausschlusskriterien waren Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und schwerer Herzinsuffizienz sowie solche Patienten, die Amiodaron während der letzten vier Wochen vor dem Studienstart erhalten hatten.

Die Studienmedikation bestand entweder aus 400 mg Dronedaron zweimal täglich oder Placebo zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder Tod jeglicher Ursache.

Dronedaron senkte die Anzahl der Neuerkrankungen bezogen auf eine Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod im Vergleich zu einem Scheinmedikament (31,9 % vs. 39,4 %). Die Sterblichkeit wies dagegen keinen signifikanten Unterschied auf (5 % vs. 6 %). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Bradykardie (Herzschlag unter 60 Schlägen pro Minute), Übelkeit, Durchfall und Hautreaktionen wurden unter der Therapie mit Dronedaron häufiger beobachtet als unter Placebo. Hingegen ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen auf Schilddrüse und Lunge.

DIONYSOS als direkte Vergleichsstudie eruierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Dronedaron (400 mg zweimal täglich) gegen Amiodaron (600 mg täglich über 28 Tage, darauf folgend 200 mg) über sechs Monate (Le Heuzey et al., 2010). Randomisiert wurden insgesamt 504 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern, davon erhielten 249 Studienteilnehmer Dronedaron und 255 Studienteilnehmer Amiodaron. Die Studie zeigte auf, dass Dronedaron weniger wirksam war als Amiodaron. So trat der primäre Endpunkt, das Wiederauftreten von Vorhofflimmern oder ein vorzeitiger Studienabbruch, unter Dronedaron häufiger auf als unter Amiodaron (75,1 % vs. 58,8 %). Dronedaron verursachte weniger Nebenwirkungen an Schilddrüse, Nerven, Haut und Auge, insgesamt zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (39,3 % vs. 44,5 %).

Seit der Zulassung wurde in den USA immer wieder von schweren Nebenwirkungen (Todesfälle, neue oder verschlechterte Herzinsuffizienz, Nierenversagen) berichtet, bei denen Dronedaron als primäres Verdachtsmedikament gemeldet wurde (Schwabe & Paffrath, 2011).

Die PALLAS-Studie sollte den klinischen Nutzen von Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren untersuchen. Aufgrund signifikant häufigeren Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Schlaganfall, Herzinsuffizienz-bedingte Krankenhauseinweisungen bzw. -behandlungen) wurde die Studie im Jahr 2011, nach der Publikation der European Society of Cardiology-Leitlinie, vorzeitig abgebrochen (Naccarelli et al., 2011). Der Hersteller reagierte auf die Studienergebnisse mit einem Rote-Hand-Brief im Juli 2011 (Sanofi-Aventis, 2011a).

Anfang 2011 wurden Fälle von Leberversagen mit der Einnahme von Dronedaron in Verbindung gebracht. In einem Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2011 weist der Hersteller darauf hin, dass unter der Therapie von Dronedaron nach der Zulassung von der Norm abweichende Leberfunktionswerte und Leberschädigungen beobachtet wurden (Sanofi-Aventis, 2011b).

Im September 2011 wies der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief auf die eingeschränkte Anwendung von Multaq® hin. Demnach ist Dronedaron nun ausschließlich angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF) zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion. Aufgrund des Sicherheitsprofils sollte Multaq® nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden (Sanofi-Aventis, 2011c).

### **Leitlinienempfehlungen**

2010 wurde die Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herzkreislaufforschung e.V. und der European Society of Cardiology herausgegeben (DGK & ESC, 2010). Die neue Leitlinie formuliert die Notwendigkeit einer guten Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen, eine gerinnungshemmende (antithrombotische) sowie eine ausreichende Herzfrequenzregulierende Behandlung (Kirchhof et al. 2012). Sollte es unter dieser Behandlung nach wie vor zu Symptomen kommen, sollten zusätzlich herzrhythmerhaltende Maßnahmen erfolgen. Gleichzeitig zu den bereits bekannten Wirkstoffen (Amiodaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol) werden in der Leitlinie zwei neue Antiarrhythmika für die herzrhythmerhaltende Behandlung von Vorhofflimmern empfohlen. Hinsichtlich der antiarrhythmischen Dauertherapie steht Dronedaron für die Verhinderung von Vorhofflimmerrückfällen zur Verfügung; Vernakalant hingegen ist zugelassen als Antiarrhythmikum zur raschen Umkehr (Konversion) eines kürzlich aufgetretenen Vorhofflimmerns in den 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) (MSD, 2012a).

Herzinsuffizienz stellt eine Gegenanzeige dar, so dass solche Patienten nicht mit Dronedaron behandelt werden dürfen. Außerdem sollte eine regelmäßige Überprüfung hinsichtlich eines permanenten Vorhofflimmerns stattfinden. Bei einer Wiederkehr von Vorhofflimmern sollte über ein Absetzen der Dronedaron-Therapie nachgedacht werden. Da es in seltenen Fällen zu einer Erhöhung der Leberenzyme als erstes Anzeichen einer Leberschädigung und in extrem seltenen Fällen sogar zu einem schweren Leberversagen kommen kann, ist es von Bedeutung, die Leberfunktion sorgfältig zu überwachen (Kirchhof et al., 2012). Da bei Amiodaron ähnlich seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet wurden, sollte Dronedaron nicht als Ersatz bei Patienten dienen, die schon unter einer Amiodaron-Therapie ähnliche Nebenwirkungen erfahren haben (Kirchhof et al., 2012).

Die Anwendungsgebiete für die schon länger auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlichen Antiarrhythmika haben sich nicht geändert: Flecainid und Propafenon werden bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und insbesondere ohne koronare Herzerkrankung empfohlen, Sotalol und Dronedaron bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Amiodaron ist die einzige Substanz, die bei schwerer Herzinsuffizienz empfohlen wird (Kirchhof et al., 2012).

## Kosten

Multaq® von Sanofi-Aventis ist in der Wirkstoffstärke 400 mg zu einem Apothekenverkaufspreis von 43,92 € (N1-Packung mit 20 Filmtabletten), 93,61 € (N2-Packung mit 50 Filmtabletten) bzw. 176,42 € (N3-Packung mit 100 Filmtabletten) im Handel. Neben dem Originalhersteller befindet sich noch ein günstigerer Re-Importeur im Handel.

Tabelle 19 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Dronedaron im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika bzw. dem Betarezeptoren-Blocker Sotalol.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Klasse-III- Antiarrhythmikum			
Dronedaron	Multaq® 400mg, 100 Stck	176,42 €	1.270,22 €
Amiodaron	Amiodaron 200 1A Pharma®, 100 Stck	63,52 €	164,52 €
Klasse-Ic- Antiarrhythmikum			
Flecainid	Flecadura® 100 mg, 100 Stck	50,54 €	363,89 €
Propafenon	Propafenon AL® 300 mg, 100 Stck	24,69 €	177,77 €
Betarezeptoren-Blocker			
Sotalol	Corsotalol®, 100 Stck	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)

**Tabelle 19: Preise und Jahrestherapiekosten von Dronedaron im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika bzw. dem Betarezeptoren-Blocker Sotalol**

## 9.9 Eltrombopag

<b>Handelsname:</b> Revolade®	<b>Hersteller:</b> GlaxoSmithKline
<b>Indikation:</b> Chronische Thrombozytopenie	<b>Markteinführung:</b> März 2010
<b>ATC-Code:</b> B02BX05	<b>DDD:</b> 50 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

**Bewertung:** siehe Seite 55

### Wirkstoff und Pharmakologie

Als erster oraler, nicht-peptidischer Thrombopoetin-Rezeptoragonist erhöht Eltrombopag die Bildung neuer Blutplättchen (Thrombozyten) durch Aktivierung des Thrombopoetin-Rezeptors<sup>1</sup>. Des Weiteren stimuliert Eltrombopag sowohl Wachstum als auch Differenzierung der Vorläuferzellen der Thrombozyten – den sogenannten Megakaryozyten (Knochenmarkriesenzellen) – was zu einer Erhöhung der Blutplättchenkonzentration führt. Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit von 21 bis 32 Stunden reicht eine einmal tägliche Einnahme einer Filmtablette aus (Nieto et al., 2011; Saleh et al., 2013).

### Zulassung und Präparat

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.

Die Zulassung erfolgte für Revolade® 25 mg bzw. 50 mg als Filmtablette. In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl findet eine patientenindividuelle Dosierung von Eltrombopag statt. Das Behandlungsziel sollte dabei nicht die Normalisierung, sondern die Aufrechterhaltung der Thrombozytenwerte oberhalb der Risikoschwelle für Blutungen ( $> 50.000/\mu\text{l}$ ) sein. Dabei beträgt die empfohlene Anfangsdosis 50 mg einmal täglich, die auf maximal 75 mg gesteigert werden kann. Patienten ostasiatischer Abstammung sollten die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 25 mg einmal täglich beginnen (GSK, 2012c; GSK, 2012d).

Das Arzneimittel hat mittlerweile nicht mehr den Zulassungsstatus eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug) (Orphanet, 2012).

### Informationen zum Indikationsgebiet

Bei der chronischen Immunthrombozytopenie handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der es zur Zerstörung oder unzureichenden Bildung von Blutplättchen (Thrombozyten) kommt (DGHO, 2010). Thrombozyten stellen einen wesentlichen Anteil des Blutgerinnungssystems dar. Ein Mangel bedeutet ein erhöhtes (spontanes) Blutungsrisiko (Blutergüsse, Blutungen der Schleimhaut bis hin zu lebensbedrohlichen Blutungen).

<sup>1</sup> Thrombopoetin ist ein Wachstumsfaktor, der die Bildung von Thrombozyten anregt.

Jedes Jahr erkranken in Deutschland zwei bis vier von 100.000 Erwachsenen an einer chronischen Immunthrombozytopenie. Die Prävalenz liegt bei ca. zwei chronischen ITP-Patienten pro 10.000 Personen.

Die ITP kann in die primäre (keine auslösende Ursache erkennbar), sekundäre (mögliche Ursachen: Medikamentenreaktion, nach Impfung, Autoimmunerkrankung, Lymphom, Infektionen wie HIV, Hepatitis B etc.) und die immunologisch vermittelte, aber nicht als solche bezeichnete ITP (Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), Schwangerschaftsinduzierte Thrombozytopenie) eingeteilt werden.

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Zwei randomisierte doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien (RAISE und TRA100773B) sowie zwei offene Studien (REPEAT und EXTEND) lieferten die für die Zulassung relevanten Daten bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit von Eltrombopag bei erwachsenen Patienten mit vorbehandelter chronischer ITP.

In der Studie von Bussel et al. (2009) (TRA100773B) erhielten 114 Patienten mit Thrombozytenzahlen bis zu 30.000/ $\mu$ l entweder Eltrombopag (n = 76) oder eine Scheinmedikation (n = 38). Patienten in der Verum-Gruppe erhielten neben ihrer Standardtherapie 50 mg Eltrombopag am Tag. Bei nicht ausreichendem Ansprechen wurde die Dosierung nach drei Wochen auf 75 mg erhöht. Der primäre Endpunkt dieser Wirksamkeitsstudie war die Ansprechrate. Diese war definiert als die Zahl der ITP-Patienten mit einem Ansteigen der Thrombozytenwerte auf 50.000/ $\mu$ l oder mehr am Tag 43. Den primären Endpunkt erreichten insgesamt 59 % der mit Eltrombopag behandelten Patienten und 16 % der Patienten, die ein Scheinmedikament erhielten. In beiden Studienpopulationen waren schwere Nebenwirkungen und Studienabbrüche vergleichbar.

Die RAISE-Studie (Cheng et al., 2011) erzielte vergleichbare Ergebnisse. 135 der insgesamt 197 Studienteilnehmer erhielten Eltrombopag. Allerdings wurde die Wirkstoff-Dosis während der sechsmonatigen Behandlungszeit auf Basis der patientenindividuellen Thrombozytenwerte angepasst. Zu Beginn der Behandlung erhielten alle Patienten 50 mg der Prüfsubstanz. Ab Tag 29 bis zum Ende der Studie erhielten 15 bis 28 % der mit Eltrombopag behandelten Patienten eine Erhaltungsdosis von bis zu 25 mg, 29 bis 53 % erhielten 75 mg (EMA, 2012d).

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Eltrombopag im Vergleich zum Scheinmedikament die Zahl der Blutplättchen signifikant erhöhte (52 % vs. 16 % der Patienten am Ende des sechsmonatigen Behandlungszeitraums) und somit das Auftreten von Blutungen verminderte. Zusätzlich eingenommene ITP-Medikation (in der Regel Glucocorticoide) konnten abgesetzt oder zumindest reduziert werden. Allerdings wurde in dieser Studie häufiger von thrombolischen Ereignissen im Vergleich zu Placebo berichtet (2 % vs. 0 %), sowie erhöhte Transaminasewerte (7 % vs. 3 %) und erhöhtes Gesamtbilirubin (4 % vs. 0%). Insgesamt erwies sich Eltrombopag in den klinischen Studien als gut verträglich.

Afdhal et al. (2012) kamen in ihrer vom Hersteller GlaxoSmithKline geförderten ELEVATE-Studie zu dem Ergebnis, dass Eltrombopag die Notwendigkeit einer Thrombozyten-Transfusion bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einem geplanten elektiven invasiven Verfahren verringert, jedoch die Inzidenz von Portalvenenthrombosen im Vergleich zu Placebo erhöht. An der Studie nahmen insgesamt 292 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese und Thrombozytenzahlen von weniger 50.000/ $\mu$ l teil. Die Studienteilnehmer erhielten

entweder 75 mg Eltrombopag oder ein Scheinmedikament über 14 Tage. Nach Gabe der letzten Medikation wurde innerhalb von fünf Tagen ein elektives invasives Verfahren eingeleitet. Primärer Endpunkt war die Vermeidung einer Transfusion von Thrombozyten vor, während und bis zu sieben Tagen nach dem Eingriff (Afdhal et al., 2012).

Die Ergebnisse der Langzeitstudie EXTEND (Eltrombopag eXTENDED Dosing Study) um Saleh et al. (2013) liegen mittlerweile veröffentlicht vor. Die Langzeitgabe (drei Jahre) von Eltrombopag bei 299 Patienten zeigte eine stabile und dauerhafte Produktion der Thrombozyten bei ITP-Patienten.

### **Leitlinienempfehlungen**

Im Bereich der Therapieempfehlungen ist die Leitlinie „Immunthrombozytopenie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie zu nennen (DGHO, 2010). Eltrombopag hat zeitnah nach seiner Markteinführung Eingang in diese Leitlinie gefunden.

Das generelle Therapieziel besteht aus einer Erhöhung der Thrombozytenzahl, um Blutungen vorzubeugen. Die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) Romiplostim und Eltrombopag beeinflussen dabei nicht den beschleunigten Abbau der Thrombozyten. Vielmehr bewirken sie eine verstärkte Produktion der Blutplättchen. Jedoch richtet sich die Entscheidung zur Therapie mit TRAs nicht nach der Thrombozytenzahl, sondern in erster Linie nach der Blutungsneigung (DGHO, 2010). Mit Romiplostim und Eltrombopag erzielt man bei ca. 80 % der bislang therapierefraktären Patienten (Zweitlinien-Therapie) einen Anstieg der Thrombozytenzahl über 50.000/ $\mu$ l (DGHO, 2010).

Nach wie vor stellt jedoch die Therapie mit Glucocorticoiden sowie die (zusätzliche) Gabe von Immunglobulinen (intravenös) und eventuell Thrombozytenkonzentraten die Erstlinien-Therapie dar. Eine Zweitlinien-Therapie ist dann angezeigt, wenn der Patient auf die erste Therapie mit u.a. Glucocorticoiden nur teilweise oder gar nicht anspricht und weiterhin blutet oder wenn er nach anfänglicher guter Therapieansprache einen erneuten Thrombozytenabfall mit Blutungen entwickelt (DGHO, 2010). Im Vergleich zu Rituximab, Azathioprin und anderen Zweit- und Drittlinien-Therapien haben TRAs die bessere Evidenzstärke (DGHO, 2010).

Bei therapieresistenten Patienten werden entweder Vinca-Alkaloide, Rituximab, Azathioprin oder TRAs eingesetzt. Therapieresistenz stellt ebenfalls eine Indikation für die chirurgische Entfernung der Milz dar.

### **Kosten**

Revolade® von GlaxoSmithKline ist in der niedrigeren Wirkstoffstärke 25 mg zu einem Apothekenverkaufspreis von 656,86 € (N1-Packung mit 14 Filmtabletten) bzw. 1.302,92 € (N2-Packung mit 28 Filmtabletten) im Handel. In der höheren Wirkstoffstärke 50 mg kostet das Präparat 1.302,92 € (N1-Packung mit 14 Filmtabletten) bzw. 2.562,46 € (N2-Packung mit 28 Filmtabletten). Neben den Originalpräparaten befinden sich geringfügig günstigere Re-Importe auf dem deutschen Arzneimittelmarkt.

Tabelle 20 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Eltrombopag im Vergleich zum parenteral angewendeten Präparat Romiplostim.

Wirkstoff	Päparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Thrombopoetin-Rezeptoragonist			
Eltrombopag	Revolade® 50 mg, 28 Stck	2.562,46 €	32.945,91 €
Romiplostim	Nplate® 250 µg, 4 Stck	3.188,55 €	40.654,01 € <sup>1</sup>

\*) 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)

**Tabelle 20: Preise und Jahrestherapiekosten von Eltrombopag im Vergleich zum parenteral angewendeten Präparat Romiplostim**

<sup>1</sup> Gilt nur als grober Richtwert (Bsp.: 75 kg schwerer Patient); bei der Berechnung der Romiplostim-Dosis muss grundsätzlich das tatsächliche Körpergewicht zugrundegelegt werden; die individuelle Patientendosis ist außerdem abhängig von der Thrombozytenzahl, eventuell ist eine Dosisanpassung nötig. Auf dieser Berechnungsgrundlage kann es zu höheren oder niedrigeren Jahrestherapiekosten kommen (AMGEN, 2012b).

## 9.10 Febuxostat

**Handelsname:** Adenuric®  
**Indikation:** Hyperurikämie  
**ATC-Code:** M04AA03  
**Darreichungsform:** Filmtabletten

**Hersteller:** Berlin-Chemie  
**Markteinführung:** März 2010  
**DDD:** 80 mg

**Bewertung:** siehe Seite 58

### Wirkstoff und Pharmakologie

Febuxostat zählt wie Allopurinol zur Wirkstoffgruppe der Urikostatika, also Medikamenten, welche die Bildung von Harnsäure verhindern. Wie Allopurinol hemmt auch der neue Wirkstoff das Enzym Xanthinoxidase. Normalerweise wandelt die Xanthinoxidase den Stoff Hypoxanthin, ein Abbauprodukt aus dem Purinstoffwechsel im menschlichen Körper, zu Xanthin um. Dieses würde dann weiter in Harnsäure umgewandelt, welche bei hohen Konzentrationen (Hyperurikämie) auskristallisiert (Gicht). Febuxostat verhindert nun durch Enzymblockade, dass es dazu kommt (Ernst & Fravel, 2009; Mayer MD et al., 2005). Vor dem Hintergrund, dass viele Patienten mit Hyperurikämie auch eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, ist interessant, dass der Arzneistoff, anders als Allopurinol, vermehrt über die Leber und weniger über die Nieren verstoffwechselt wird (Love et al., 2010).

### Zulassung und Präparat

Adenuric® 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. Das Medikament ist in den Wirkstoffstärken 80 mg und 120 mg im Handel und hier jeweils in den Packungsgrößen N1 mit 28 Filmtabletten und N3 mit 84 Filmtabletten.

### Informationen zum Indikationsgebiet

Gicht ist eine Stoffwechselerkrankung, die mit Ablagerung von Harnsäurekristallen in Gelenken und verschiedenen Geweben einhergeht. Erhöhungen der Harnsäurewerte rufen zunächst keine Symptome hervor. Komplikationen entstehen dann, wenn Harnsäure kristallin ausfällt. In den Gelenken kann es dann zu schmerzhaften Entzündungsprozessen (Gichtanfällen) kommen, die Bildung von Gichtknoten (Tophi) ist möglich. In der Niere können Uratsteine Probleme verursachen. Eine langfristige Schädigung führt zu Funktionsverlusten der Niere (Niereninsuffizienz) (Grassi et al., 2012). Übergewicht bzw. Adipositas und gesteigerter Alkoholkonsum erhöhen das Risiko für einen Gichtanfall unabhängig vom Harnsäurespiegel. Nicht bei jedem Gichtanfall ist der Harnsäurewert erhöht und umgekehrt müssen erhöhte Harnsäurewerte nicht immer zur Gicht führen (Lin et al., 2000).

### Evidenz zum Nutzen und Schaden

In Europa basiert die Zulassung von Febuxostat (Adenuric®) auf den klinischen Studien FACTS (Becker et al., 2005) und APEX (Schumacher et al., 2008) mit insgesamt 1.834 Patientinnen und Patienten, überwiegend männlich (über 90 %), durchschnittlich 52 Jahre alt, übergewichtig (Body-Mass-Index 33) und im Mittel seit mehr als zehn Jahren an Gicht leidend. In der randomisierten kontrollierten

FACTS-Studie mit 762 Gicht-Patientinnen und Patienten, die zudem einen erhöhten Serumharnsäurespiegel (mind. 8mg/dl) aufwiesen, wurde Febuxostat über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Allopurinol verglichen. Die Studienteilnehmer erhielten entweder 80 mg oder 120 mg Allopurinol oder 300 mg Febuxostat einmal täglich. Mit Febuxostat erreichten in beiden Dosierungen signifikant mehr Patienten den primären Endpunkt (Harnsäurekonzentration im Blutserum unter 6,0 mg/dl) und zwar 53 % (80 mg) bzw. 62 % (120 mg) gegenüber 21 % (Allopurinol, 300 mg). Hinsichtlich des stärker patientenrelevanten Endpunkts „Abnahme der Gichtanfälle“ zeigten sich jedoch keine nennenswerten Unterschiede. In der Febuxostat-Gruppe mit 120 mg gab es mehr Studienabbrucher als in der Allopurinol-Gruppe (34 % bzw. 39 % vs. 26 %). Die Hauptnebenwirkung, die zum Abbruch führte, waren abnorme Leberfunktionswerte (Becker et al., 2005). Anzumerken ist ansonsten, dass in der Allopurinol-Gruppe keine langsame Dosissteigerung (Auftitration) wie empfohlen stattfand. In die randomisierte APEX-Studie wurden 1.072 Patientinnen und Patienten mit Hyperurikämie (Harnsäurespiegel im Serum mind. 8 mg/dl) und Gicht mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen. Diese erhielten 28 Wochen lang entweder Febuxostat (in den Dosierungen 80 mg, 120 mg oder 240 mg), Allopurinol (300 mg oder 100 mg je nach Nierenfunktion) oder ein Scheinmedikament (Placebo). Wie in der FACTS-Studie erreichten auch hier mehr Patienten den primären Studienendpunkt (Harnsäurespiegel in den letzten drei Monaten unter 6,0 mg/dl) mit Febuxostat (80 mg: 48 %; 120 mg: 65 %; 240 mg: 69 %) als mit Allopurinol (22 %) oder Placebo (0 %), dies galt auch für die Subgruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Hier erreichte im Gegensatz zu den Febuxostat-Patienten keiner der Allopurinol-Patienten den primären Studienendpunkt (Schumacher et al., 2008).

Die bis zum Februar 2012 publizierten Studiendaten zu Febuxostat wurden in einer in diesem Jahr veröffentlichten Meta-Analyse zusammengefasst ausgewertet (Ye et al., 2013). Nach den Ergebnissen der zehn identifizierten Studien zeigte sich, dass Febuxostat erhöhte Harnsäurespiegel wirksam senken konnte, und dies besser als Allopurinol. Zudem war das Störfunktionsprofil vergleichbar. Die Autoren bemängelten, dass Febuxostat gegen niedrige Allopurinol-Dosen getestet wurden, obwohl auch höhere Dosierungen zugelassen sind. So ist nicht bekannt, wie der Vergleich mit Allopurinol-Dosierungen über 300 mg pro Tag ausfällt. Außerdem sind Langzeitdaten nötig, um weitere Erkenntnisse zur Verträglichkeit zu gewinnen. Auch ist bislang nicht vollständig geklärt, ob Febuxostat Vorteile bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bietet.

Bereits in den Zulassungsstudien ergaben sich leichte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Komplikationen (kardiovaskuläre thromboembolische Ereignisse) unter Einnahme von Febuxostat. In einer jüngst veröffentlichten Publikation analysierten Autoren nun diesbezügliche Meldungen in der Datenbank der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration). Identifiziert wurden 21 Berichtsfälle bei Gicht-Patienten, die Febuxostat einnahmen und bei denen entsprechende Komplikationen auftraten (Gandhi et al., 2013). Auch wenn mit dieser Form der Analyse keine Kausalität ergründet werden kann, besteht damit nach wie vor Anlass für weitere Überwachung. Aufgrund des gegenüber Allopurinol erhöhten Risikos für entsprechende unerwünschte Wirkungen, wird Febuxostat auch nicht für den Einsatz bei Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit) empfohlen. Zudem sind die Verträglichkeit bei Niereninsuffizienz und die mögliche Hepatotoxizität weiter abzuklären.

Der Hersteller informierte darüber hinaus in einem Rote-Hand-Brief vom 21.05.2012 über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen unter Febuxostat, darunter das Stevens-Johnson-Syndrom, eine schwere allergisch bedingte Hauterkrankung. Außerdem sind akute anaphylaktische Reaktionen bzw.

Schocks möglich, meistens in der ersten Behandlungsmonaten. Patienten, die mit Febuxostat behandelt werden, sollten über die Anzeichen und Symptome von solch schweren Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden. Sofern solche Reaktionen unter Febuxostat aufgetreten sind, darf eine Behandlung mit diesem Wirkstoff zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

### Leitlinienempfehlungen

Zur Behandlung von Gicht bzw. chronischer Hyperurikämie gibt es in Deutschland derzeit keine aktuell gültige Behandlungsleitlinie. Hier wären lediglich die „Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis“ des Arbeitskreises „Harnsteine“ der Akademie der Deutschen Urologen und des Arbeitskreises „Endourologie und Steinerkrankung“ der Österreichischen Gesellschaft für Urologie zu nennen, die sich jedoch primär mit Harnsteinen beschäftigt. International relevant sind für die Gicht-Behandlung die EULAR-Leitlinien, zu dem 2011 ein Update publiziert wurde (Hamburger et al., 2011). Neben den medikamentösen werden auch die nichtmedikamentösen Maßnahmen (u.a. Abbau von Übergewicht, Alkoholverzicht) erwähnt. Bei akuter Gicht werden Colchicin, nichtsteroidale Antirheumatika und Glucocorticoide („Cortison“) empfohlen. Eine Senkung des Harnsäurewertes im Blut ist im Prinzip erst dann erforderlich, wenn eine symptomatisch gewordene Gicht vorliegt und es in der Vergangenheit wiederholt zu Gichtanfällen oder radiologischen Veränderungen kam. Ist dies der Fall, werden in den aktualisierten EULAR-Leitlinien sowohl Allopurinol als auch Febuxostat genannt, wobei Febuxostat nach Meinung der Leitlinienautoren speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von Vorteil sein könnte (Hamburger et al., 2011).

### Kosten

Das Präparat Adenuric® von Berlin-Chemie kostet in den Wirkstoffstärken 80 mg als 28-Filtabletten-Packung (N1) 46,55 €, als 84-Filtabletten-Packung (N3) 117,00 €. In der Wirkstoffstärke 120 mg kostet es 52,21 € (N1) bzw. 133,99 € (N3). Allopurinol wird von diversen Generika-Herstellern angeboten, die derzeit günstige N3-Packung mit 100 Tabletten kostet 14,66 € (Allopurinol AL 300). Damit liegen die Jahrestherapiekosten mit Febuxostat (Adenuric®) fast zehnmal so hoch wie bei Allopurinol, wenn man die Standarddosierungen 80 mg (Febuxostat) bzw. 300 mg (Allopurinol) wählt und eine bei Behandlungsbeginn mit Allopurinol übliche Dosissteigerung von 100 mg auf 300 mg nicht berücksichtigt.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Xanthinoxidase-Hemmer			
Febuxostat	Adenuric® 80 mg, 84 Stck	117,00 €	501,93 €
Allopurinol	Allopurinol AL 300 mg, 100 Stck	14,66 €	52,78 €

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

**Tabelle 21: Preise und Jahrestherapiekosten von Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol**

## 9.11 Histamindihydrochlorid

<b>Handelsname:</b> Ceplene®	<b>Hersteller:</b> Meda Pharma
<b>Indikation:</b> Akute Myeloische Leukämie (AML)	<b>Markteinführung:</b> Mai 2010
<b>ATC-Code:</b> L03AX14	<b>DDD:</b> 0,5 mg
<b>Darreichungsform:</b> Injektionslösung	

**Bewertung:** siehe Seite 61

### Wirkstoff und Pharmakologie

Histamindihydrochlorid (aktive Wirkform: Histamin) wird gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2)<sup>1</sup> als Immuntherapie verabreicht. Somit gehört der Wirkstoff zur Gruppe der immunmodulatorischen Arzneimittel, das heißt, er verändert die Aktivität der natürlichen Körperabwehr. Ziel ist dabei, eine erneute Leukämieerkrankung zu verhindern, indem die immunvermittelte Zerstörung restlicher myeloischer Leukämiezellen in Gang gebracht wird (Brune et al., 2006). Dabei kommt Histamindihydrochlorid vor allem hinsichtlich des Schutzes von Lymphozyten (vor allem NK-Zellen und T-Zellen) eine besondere Rolle zu. Der genaue Wirkmechanismus von Histamindihydrochlorid ist noch nicht vollständig geklärt.

Histamindihydrochlorid wird in das Unterhautfettgewebe injiziert („subkutan“) und schnell aufgenommen. Die maximale Plasmakonzentration wird bereits zehn Minuten nach der Gabe erreicht. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 45 bis 90 Minuten (Meda, 2011).

### Zulassung und Präparat

Bereits im Oktober 2008 erhielt Histamindihydrochlorid die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in erster Remission<sup>2</sup> die gleichzeitig eine Therapie mit Interleukin-2 erfahren. Die Markteinführung für das Präparat mit 0,5 mg Histamindihydrochlorid in 0,5 ml Injektionslösung erfolgte dann später im Mai 2010. Die Ceplene®-Erhaltungstherapie ist nach Abschluss der Konsolidierungstherapie<sup>3</sup> anzuwenden.

Bei der Therapie mit Ceplene® handelt es sich um eine zyklische Kombinationsbehandlung bestehend aus Histamindihydrochlorid und Interleukin-2. Insgesamt geht der Behandlungszyklus über 81 Wochen, der aus arzneimittelerhaltenden und behandlungsfreien Intervallen besteht. So gilt für die ersten 18 Wochen ein Intervall von einer zweimal täglichen Injektion der Wirkstoffe Interleukin-2 und Histamindihydrochlorid über drei Wochen, gefolgt von einer dreiwöchigen Pause. Für die verbleibenden 63 Wochen folgt einer dreiwöchigen Behandlung eine sechswöchige Arzneimittelpause.

Da es nur wenige Patienten mit akuter myeloischer Leukämie gibt, hat die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) Ceplene® als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) ausgewiesen (Orphanet 2012).

---

<sup>1</sup> Interleukin-2 ist eine Signalsubstanz, die von T-Helferzellen produziert wird und T-Lymphozyten und Killerzellen aktiviert.

<sup>2</sup> Abschwächung der Symptome bei chronischen Erkrankungen, ohne Erreichen einer Heilung.

<sup>3</sup> Gabe von Arzneimitteln, um das durch die initiale Induktionstherapie (einleitende hochdosierte Gabe eines Arzneimittels) erzielte Ergebnis aufrecht zu erhalten.

## Informationen zum Indikationsgebiet

Unter einer Leukämie (aus dem Griechischen kommend für „weißes Blut“) versteht man eine Erkrankung des blutbildenden Systems, bei der es zu einer starken Vermehrung von weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und deren Vorstufen kommt. Dabei sammeln sich diese leukämischen Zellen im Knochenmark an und verdrängen die normale Blutbildung von roten Blutkörperchen, Blutplättchen und funktionstüchtigen reifen weißen Blutkörperchen. Die Symptome sind unter anderem das Versagen der regulären Knochenmarkfunktionen, Blutarmut, Neigung zu Blutungen sowie zu gehäuften und schweren Infektionen. Insbesondere die Ursachen chronischer Leukämien – die häufigste leukämische Erkrankung im Erwachsenenalter – sind weitestgehend ungeklärt (RKI, 2012).

Im Jahr 2008 erkrankten etwa 11.400 Menschen in Deutschland an einer Leukämie davon geschätzt fünf Prozent Kinder, die jünger als 15 Jahre waren (RKI, 2012). Mit zunehmendem Alter sinkt bei Kindern das Risiko, an Leukämie zu erkranken, nimmt jedoch ab dem 20. Lebensjahr wieder kontinuierlich zu (RKI, 2012).

Leukämien werden nicht nur nach der Schnelligkeit des Krankheitsverlaufs (akut oder chronisch), sondern auch nach dem Zelltyp, von dem sie ausgehen, eingeteilt (myeloische und lymphatische Leukämien). Die chronisch lymphatische Form (CLL) wurde bei mehr als einem Drittel der Patienten diagnostiziert und bei gut einem Viertel eine akute myeloische Leukämie (AML) (RKI, 2012). Hinsichtlich der Anzahl der Neuerkrankungen aller Leukämien geht das Robert Koch-Institut für das Jahr 2012 von ca. 11,9 Männern und 7,6 Frauen pro 100.000 Einwohner aus. 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr schätzt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. die Häufigkeit der Neuerkrankungen für die akute myeloische Leukämie (DGHO, 2013).

Krankheitsform und das Alter bei der Diagnosestellung sind entscheidend für die Prognose. Leukämieformen im Kindesalter sind dabei die Erkrankungen mit der besten Vorhersage, während bei den Erwachsenen die akuten Formen weiterhin eine sehr schlechte Prognose besitzen (RKI, 2012).

## Evidenz zum Nutzen und Schaden

Interleukin-2 (IL-2) aktiviert natürliche Killerzellen (NK-Zellen), die leukämische Blasten von Patienten mit AML zerstören. Aber selbst aggressive Therapie-Regime von IL-2 konnten weder einen Rückfall verhindern, noch die Remissionszeit verlängern (Hellstrand et al., 1997).

Da die Kombination aus Interleukin-2 und Histamindihydrochlorid im Labor („in vitro“) den Nachweis erbringen konnte, dass die antileukämische Aktivität von NK-Zellen durch die Verabreichung beider Wirkstoffe stimuliert wird, führten Hellstrand et al. bereits 1997 eine Post-Konsolidierungsstudie mit 22 Studienteilnehmern durch, von denen sich 13 AML-Patienten in erster Remission befanden. Bei sieben von sieben auswertbaren Patienten konnte der Nachweis einer Verlängerung der Remissionszeit erbracht werden, was die Autoren zu dem Schluss veranlasste, weitere Studien auf diesen Forschungsschwerpunkt zu fokussieren.

In einer randomisierten offenen Phase-III-Studie wurde die Wirkstoffkombination an 320 Studienteilnehmern mit akuter myeloischer Leukämie im Anschluss an die übliche Konsolidierungstherapie untersucht (Brune et al., 2006). Die Studienteilnehmer mit einem mittleren

Alter von 57 Jahren und in Remission befindend, erhielten entweder IL-2 in Kombination mit Histamindihydrochlorid oder gar keine Therapie. Primärer Endpunkt war das leukämiefreie Überleben von AML-Patienten in kompletter Remission. Die Behandlung in der Verum-Gruppe<sup>1</sup> bestand aus insgesamt zehn Zyklen über jeweils 21 Tage. Dabei erhielten die Patienten Interleukin-2 (16.400 E/kg subkutan) und Histamindihydrochlorid (0,5 mg subkutan) zweimal täglich.

Nach 36 Monaten wiesen unter der Kombinationstherapie mehr Patienten ein leukämiefreies Überleben in der ersten Remission auf als in der Kontrollgruppe. Im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung verlängerte sich bei den Patienten in ihrer ersten kompletten Remissionsphase der krankheitsfreie Zeitraum im Durchschnitt um 159 Tage (von 291 Tagen ohne Behandlung auf 450 Tagen nach der Kombinationsbehandlung mit Histamindihydrochlorid und Interleukin-2). Patienten ab der zweiten Remissionsphase profitierten nicht von der Immuntherapie. Bezogen auf das Gesamtüberleben konnte kein signifikantes Ergebnis zu Gunsten der Kombinationstherapie erzielt werden.

Die Prognose der akuten myeloischen Leukämie wird ferner positiv beeinflusst durch das Vorhandensein von funktionellen NK-Zellen zum Zeitpunkt sowohl der Diagnose als auch der kompletten Remission (Aurelius et al., 2012). Aurelius et al. führten in einer weiteren Phase-III-Studie mit insgesamt 145 Studienteilnehmern, die keine Stammzelltransplantation erhalten hatten, eine Wirksamkeitsanalyse durch, um zu eruieren, ob sich der Nutzen der Immuntherapie – basierend auf Histamindihydrochlorid – zwischen den morphologischen Subtypen der AML unterscheidet. Weitere Studien werden allerdings benötigt, um die Hypothese zu bestätigen.

Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Kombinationstherapie stehen, sind u.a. Blutbildveränderungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksveränderungen, Herzrasen, Rötungen und Ausschlag, niedriger Blutdruck, Husten, Atemnot, Magen-Darm-Probleme, Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, grippeähnliche Symptome, Hitzegefühl und Reaktion an der Injektionsstelle (Meda, 2011).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist es nicht möglich, vollständige Informationen zu erhalten. So hat sich auch der Hersteller verpflichtet, weitere klinische Studien durchzuführen, um Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen (Nutzen-Risiko-Profil). Auch sollte dabei der Frage nachgegangen werden, wie die Kombinationstherapie im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Interleukin-2 abschneiden würde.

### **Leitlinienempfehlungen**

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie e.V. „Leitlinie der DGHO für die Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie“ entstand aus einer Zusammenarbeit der Vertreter von vier deutschen AML-Studiengruppen. Die Ergebnisse der aktuellen multizentrischen Studien der vier Gruppen stellen die Basis der Empfehlungen dar.

In der Klinik zeichnen sich akute Leukämien durch einen schnellen Verlauf aus und benötigen eine sofortige Therapie. Dabei sind sowohl der einzelne Patient als auch seine Krankheitsbiologie entscheidend für die jeweils ausgerichtete Therapie.

---

<sup>1</sup> Im Gegensatz zur Kontrollgruppe erhält die Verum-Gruppe den Wirkstoff, der getestet werden soll.

Die Standardtherapie für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, gliedert sich in die Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission (CR) und die Postremissionstherapie zur Erhaltung der CR. Dabei sollte die Induktionschemotherapie sobald wie möglich nach Sicherung der Diagnose beginnen, da eine Therapieverzögerung von mehr als fünf Tagen gerade bei jüngeren Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung des Verlaufs und des Therapieergebnisses führt (DGHO, 2013).

Die Standard-Induktionstherapie beinhaltet die Kombination aus einem Anthrazyklin (z.B. Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron) und Cytarabin. Sollten Patienten nicht auf einen oder zwei Induktionstherapiezyklen ansprechen, gelten sie als primär unempfindlich („refraktär“) und werden mit einer Salvagechemotherapie<sup>1</sup> weiter behandelt (DGHO, 2013).

Sobald Patienten eine komplette Remission erreicht haben, müssen sie zwingend eine Konsolidierungstherapie erhalten, da ansonsten mit einem Rückfall der AML zu rechnen ist. Dabei kann die Konsolidierungstherapie, die sich am Risikoprofil der AML und dem Allgemeinzustand des Patienten orientiert, entweder aus einer intensiven Chemotherapie mit hoch dosiertem Cytarabin oder einer autologen (Spender und Empfänger sind dieselbe Person) oder allogenen (Spender und Empfänger sind nicht dieselbe Person) Blutstammzelltransplantation erfolgen (DGHO, 2013). Histamindihydrochlorid findet in dieser Leitlinie derzeit keine Erwähnung.

### Kosten

Ceplene® 0,5mg/0,5ml Ampullen von Meda Pharma sind zu einem Apothekenverkaufspreis von 1.338,32 € (N2-Packung mit 14 Ampullen) erhältlich. Insgesamt werden zehn Behandlungszyklen über 21 Tage als Therapie benötigt, an denen das Arzneimittel zweimal täglich injiziert wird. Für zehn Behandlungszyklen belaufen sich die Kosten allein für Ceplene® auf 40.149,60 €. Hinzu kommen die Kosten für Interleukin-2. Das entsprechende Handelspräparat Proleukin®<sup>2</sup> von Novartis Pharma GmbH ist zu einem Apothekenverkaufspreis von 386,19 € (N1-Packung mit einer 5-ml-Glasflasche) im Handel. Zwar richtet sich die Dosierung nach dem jeweiligen Körpergewicht, unabhängig davon sollte die Rekonstitution bzw. Verdünnung nach 24 Stunden verworfen werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt (Novartis, 2012). Ein Fläschchen ist ausreichend für zwei Injektionen, somit werden für die zehn Behandlungszyklen 210 Fläschchen benötigt (Gesamtpreis 81.099,90 €). Die Kosten für die kombinierte Immuntherapie belaufen sich somit auf eine Summe von 121.249,50 €. Als Rezeptursubstanz ist Histamindihydrochlorid von Euro OTC Pharma GmbH zu einem Apotheken-Einkaufspreis von 14,00 € für 1 Gramm (Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe) erhältlich.

---

<sup>1</sup> Die bei Versagen der Primärtherapie einsetzende Behandlung wird als Salvagetherapie bezeichnet (Beyer, 1999).

<sup>2</sup> Die Zulassung erfolgte in Deutschland nur zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

## 9.12 Indacaterol

**Handelname:** Onbrez<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>

**Indikation:** COPD

**ATC-Code:** R03AC18

**Darreichungsform:** Hartkapsel (Pulverinhalator)

**Hersteller:** Novartis

**Markteinführung:** Januar 2010

**DDD:** 150 µg (Mikrogramm)

**Bewertung:** siehe Seite 62

### Wirkstoff und Pharmakologie

Indacaterol zählt zu den langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (auch: Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten). Als partieller Agonist<sup>1</sup> am menschlichen Beta<sub>2</sub>-Rezeptor wirkt Indacaterol lokal in der Lunge bronchienerweiternd (bronchodilatierend). Daten aus präklinischen Studien zeigen, dass die Wirkung mit etwa fünf Minuten nach Inhalation ähnlich schnell eintritt wie beim rasch- und kurzwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten Salbutamol und dem rasch- und langwirksamen Formoterol und deutlich schneller im Vergleich zum langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten Salmeterol (Sturton et al., 2008). Die maximale Serumkonzentration wird bereits nach 15 Minuten erreicht. Gleichzeitig ist die Wirkdauer vermutlich aufgrund des sehr fettlöslichen (lipophilen) Wirkstoffcharakters mit etwa 24 Stunden besonders lang (Formoterol: ca. zwölf Stunden), weshalb eine einmal tägliche Gabe ausreichend ist (Battram et al., 2006).

### Zulassung und Präparat

Onbrez<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie Erwachsener mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Im Gegensatz zu den anderen marktverfügbaren langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten Formoterol und Salmeterol ist das Arzneimittel nicht für die Asthma-Therapie zugelassen, ebenso nicht für die Notfallbehandlung bei COPD. Die Zulassung erfolgte für die einmal tägliche Gabe von 150 oder 300 µg Indacaterol. Das Arzneimittel liegt als Hartkapsel vor, dessen Inhalt über den Einzeldosen-Pulverinhalator Breezhaler<sup>®</sup> eingeatmet wird, der bis zur Markteinführung von Seebri<sup>®</sup> (Glycopyrronium) am 01.11.12 nur für Indacaterol verfügbar war.

### Informationen zum Indikationsgebiet

COPD ist eine chronische Lungenerkrankung auf Basis einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems (Überblähung der Lungenbläschen). In Deutschland sind etwa 13 Prozent der über 40-Jährigen betroffen (Geldmacher et al., 2008). COPD ist weltweit die vierthäufigste Todesursache mit steigender Tendenz (WHO, 2008). Der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist Rauchen. Einstellen des Tabakkonsums stellt somit auch die wichtigste Maßnahme dar, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden. Zu den typischen Symptomen einer COPD gehören Auswurf von zähem Schleim, chronischer Husten und eine Atemnot, die im Anfangsstadium nur bei Belastungen auftritt. COPD-Patienten weisen im Gegensatz zu Asthmatikern keine oder eine nur geringe Umkehrbarkeit der Atemwegsverengung auf, ein Krankheitsfortschreiten

<sup>1</sup> Ein „Agonist“ ist eine Substanz, die mit einem Rezeptor im Körper einen Komplex bilden kann und so eine Wirkung auslöst. Ein (kompetitiver) „Antagonist“ kann zwar ebenso einen Komplex bilden, übt aber keine Wirkung aus, sondern blockiert lediglich den Rezeptor. Der „partielle Agonist“ kann sich in Anwesenheit eines „vollen Agonisten“ am entsprechenden Rezeptor als Antagonist und somit als Gegenspieler verhalten, in Abwesenheit eines solchen ist er jedoch ein Agonist, der eine Wirkung auslöst.

und systemische Begleiterscheinungen (z.B. Herzprobleme) sind häufig (Holzgrave & Muth, 2007; NVL, 2012a).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Dem Beurteilungsbericht der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zufolge lieferten drei multizentrische kontrollierte Studien die für die Zulassung maßgeblichen Daten zum Wirksamkeitsnachweis: INLIGHT-1 (B2346), INVOLVE (B2334), INHANCE (B2335S) (EMA, 2010b). Nach den Daten der INLIGHT-1-Studie zeigte sich nach zwölf Wochen für Indacaterol (1x täglich 150 µg) eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber Placebo. Diese wurde gemessen über das spirometrisch ermittelte „forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde“ (FEV<sub>1</sub>) und lag um 130 ml höher als unter Placebo (eine Zunahme um 120 ml gilt als klinisch relevant). Zudem wurden keine relevanten Unterschiede bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Arzneimittelwirkungen beobachtet (Feldman et al., 2010). Die INVOLVE-Studie zeigte für Indacaterol (1x tägl. 300 oder 600 µg) eine Verbesserung der Lungenfunktion nach zwölf Wochen, die in beiden Dosierungen stärker war als Formoterol (2x tägl. 12 µg). Dieser Vorteil ließ sich auch nach 52 Wochen nachweisen. Allerdings war die Studie nicht primär als Vergleichsstudie zweier Bronchialtherapeutika angelegt. Eingeschlossen wurden 1.732 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer COPD, die den Arzneimitteln Indacaterol (300 µg), Indacaterol (600 µg), Formoterol oder Placebo randomisiert zugeteilt wurden. Der FEV<sub>1</sub>-Wert erhöhte sich mit Indacaterol um 100 ml (im Vergleich zu Formoterol) bzw. um 170 ml (im Vergleich zu Placebo), der stärker patientenrelevante Endpunkt „Reduzierung von Exazerbationen“ verbesserte sich hingegen nur im Placebo-, nicht jedoch im Formoterol-Vergleich (Dahl et al., 2010). Auch in der INHANCE-Studie (1.683 Patienten) wurde als primärer Endpunkt der FEV<sub>1</sub>-Wert nach zwölf Wochen erhoben. Die Autoren konnten hinsichtlich Lungenfunktion und Gesundheitsstatus eine Nicht-Unterlegenheit von Indacaterol gegenüber Tiotropium (nicht verblindet) demonstrieren, Tiotropium verbesserte den FEV<sub>1</sub>-Wert um 140 ml im Vergleich zu Placebo, Indacaterol um 180 ml. Zum Endpunkt Exazerbationen (akute Verschlechterungen) lieferte die Studie keine belastbaren Ergebnisse (Donohue et al., 2010).

In der Folgezeit wurden weitere Studien publiziert. Die INLIGHT-2-Studie, durchgeführt mit 1.002 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, zeigte für Indacaterol (1x tägl. 150 µg) eine Erhöhung des FEV<sub>1</sub>-Wertes um 170 ml gegenüber Placebo und 60 ml gegenüber dem aktiven Komparator Salmeterol (2x tägl. 50 µg) (Kornmann et al., 2011). Ebenso lag der FEV<sub>1</sub>-Wert in der INSIST-Studie nach zwölf Wochen um 57 ml höher als bei Salmeterol, was ein statistisch signifikantes, klinisch aber nicht relevantes Ergebnis darstellt (Korn et al., 2011). Nach den Daten zweier placebokontrollierter Studien (INTRUST-1 und INTRUST-2) mit identischem Studiendesign und einer Laufzeit von zwölf Wochen verbesserte die Kombinationstherapie Indacaterol (1x tägl. 150 µg) + Tiotropium (1x tägl. 18 µg) die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD stärker als die Monotherapie mit dem langwirksamen Anticholinergikum Tiotropium (18 µg). Gleichzeitig war der Anteil von Patienten mit der Nebenwirkung Husten jedoch größer (10 % bzw. 9 % vs. 4 %) (Mahler et al., 2012). Tiotropium (1x tägl. 18 µg) und Indacaterol (1x tägl. 150 µg) wurden auch in der INTENSITY-Studie zwölf Wochen lang verglichen, hier war die Verbesserung der Lungenfunktion und die Nebenwirkungsrate vergleichbar, es zeigten sich Hinweise auf eine verbesserte Symptomatik (Atemnot) und Lebensqualität (Buhl et al., 2011). Hinsichtlich der bronchienerweiternden Wirkung von Indacaterol wurden in einer placebokontrollierten Studie (INDORSE) mit einer Laufzeit von einem Jahr keine Toleranzeffekte festgestellt (Chapman et al., 2011). In einer systematischen Übersichtsarbeit kamen die Autoren letztlich zum Schluss, dass

Indacaterol insbesondere im Vergleich zu langwirksamen Bronchodilatoren wie Formoterol Vorteile nicht nur im Hinblick auf die Lungenfunktion, sondern auch auf Symptomatik und Lebensqualität bietet (Rodrigo & Neffen, 2012). Um belastbare Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten wie der Exazerbations- und COPD-bedingten Hospitalisierungsrate treffen zu können, sind jedoch weitere Studien nötig. Hier liegen für das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium bessere Nutzenbelege vor (Chong et al., 2012).

Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen zeigen sich im Vergleich zu anderen Bronchodilatoren keine Unterschiede, die Klasseneffekte der Beta<sub>2</sub>-Agonisten wie Überzuckerung (Hyperglykämie) und Kaliummangel (Hypokaliämie) fallen relativ gering aus (Rodrigo & Neffen, 2012). Häufigste Nebenwirkungen sind Entzündungen des Nasen-Rachen-Raums (16,7 % vs. 13 % bei Placebo) und Husten (7,3 % vs. 4,4 % bei Placebo). Wie das arznei-telegramm 2011 (42: 56) berichtete, lagen dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 19 Verdachtsberichte über allergische Reaktionen unter Indacaterol aus dem In- und Ausland vor, darunter auch mehrere zu Angioödem, also mitunter gefährlichen Schwellungen der Haut oder Schleimhaut. Interessanterweise kommt die amerikanische Zulassungsbehörde FDA zum Schluss, dass die in Europa im Gegensatz zu den USA nicht zugelassene Dosierung in Höhe von 75 µg im Niedrigdosis-Vergleich mit 150 µg die bessere Nutzen-Schaden-Relation bietet (Chowdhury et al., 2011).

### Leitlinienempfehlungen

Im Bereich der Therapieempfehlungen ist im Wesentlichen die interdisziplinär angelegte Nationale Versorgungsleitlinie COPD zu nennen, die im Januar 2012 zuletzt aktualisiert worden ist (NVL, 2012). Die „Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“ (Vogelmeier et al., 2007) wurde 2007 publiziert und ist seit dem nicht mehr aktualisiert worden. Dementsprechend ist sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mehr bei der AWMF gelistet. Für die medikamentöse Therapie der COPD existiert ein Stufenschema, das auf den spirometrisch ermittelten Schweregraden basiert. Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Agonisten wie Formoterol oder langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium werden bei einer mindestens mittelgradigen COPD (FEV<sub>1</sub>-Wert unter 80 % des Sollwertes) empfohlen. Indacaterol findet noch keine Erwähnung (NVL, 2012).

### Kosten

Der Onbrez<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> von Novartis ist in der niedrigen Wirkstoffstärke 150 µg zu einem Apothekenverkaufspreis von 55,18 € (N1-Packung mit 1x 30 Hartkapseln) bzw. 143,93 € (N3-Packung mit 3x 30 Hartkapseln) im Handel. In der höheren Wirkstoffstärke 300 µg kosten die Präparate 77,36 € (N1) bzw. 210,50 € (N3). Neben den Originalpräparaten befinden sich noch einige zum Teil deutlich günstigere Re-Importe auf dem deutschen Markt. Tabelle 22 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten verschiedener Bronchodilatator-Wirkstoffe im Vergleich. Das günstigste Formoterol-Generikum ist demnach für lediglich 55 % des Indacaterol-Preises verfügbar, die Salmeterol- und Tiotropium-haltigen Originalpräparate Serevent<sup>®</sup> bzw. Spiriva<sup>®</sup> sind hingegen bis zu 22 % (Spiriva<sup>®</sup>) teurer.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Beta <sub>2</sub> -Rezeptoragonist			
Indacaterol	Onbrez® 150 µg, 3 x 30 Stck	143,93 €	575,72 €
Formoterol	Formoterol ratiopharm® 12 µg, 3 x 60 Stck	79,80 €	319,20 €
Salmeterol	Serevent® 50 µg, 2 x 60 Stck	111,36 €	668,16 €
Anticholinergikum			
Tiotropium	Spiriva® 18 µg, 90 Stck	176,11 €	704,44 €

\*) 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)

**Tabelle 22: Preise und Jahrestherapiekosten von Indacaterol im Vergleich zu anderen langwirksamen Bronchodilatoren**

Onbrez® wurde vom GKV-Spitzenverband in eine Festbetragsgruppe (Stufe 2) zusammen mit anderen langwirksamen bronchienerweiternden Arzneimitteln (Formoterol, Salmeterol) einsortiert. Für das teuerste Onbrez®-Präparat bedeutet dies bei Verordnung zu Lasten der GKV Mehrkosten für den Versicherten in Höhe von 132,36 €, da der Arzneimittelpreis den Festbetrag (78,14 €) genau um diese Summe überschreitet.

## 9.13 Mifamurtid

**Handelsname:** Mepact®

**Indikation:** Hochmalignes Osteosarkom

**ATC-Code:** L03AX15

**Darreichungsform:** Infusionssuspension

**Hersteller:** idm Pharma

**Markteinführung:** Februar 2010

**DDD:** 0,7 mg

**Bewertung:** siehe Seite 65

### Wirkstoff und Pharmakologie

Mifamurtid gehört zur Wirkstoffgruppe der Immunmodulatoren und verändert somit die Aktivität der natürlichen Körperabwehr. Als künstlich erzeugtes Derivat des Muramyldipeptids – dem kleinsten natürlich vorkommenden immunstimulierenden Bestandteil der Mycobacterium sp.-Bakterien-Zellwand – regt es das Immunsystem zur Freisetzung von entzündlichen („inflammatorischen“) Zytokinen<sup>1</sup> an.

Mit Mifamurtid behandelte menschliche zelluläre Blutbestandteile töteten in Laboruntersuchungen („in vitro“) Tumorzellen ab, ohne toxisch auf die normalen Zellen zu wirken. Im lebenden Organismus („in vivo“) erreichte Mifamurtid eine Hemmung des Tumorwachstums von Lungenmetastasen, Haut- und Lebertumoren sowie Fibrosarkomen in Maus- und Rattenmodellen. Der genaue Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht bekannt (idm Pharma, 2012).

Natürlich vorkommendes Muramyldipeptid ist aufgrund seiner fiebererzeugenden („pyrogenen“) Eigenschaft nicht zur Anwendung am Menschen geeignet. Bemühungen, weniger pyrogene Abwandlungen zu entwickeln, gab es daher schon in den frühen 1980er Jahren. Gegenüber natürlich vorkommendem Muramyldipeptid hat Mifamurtid den Vorteil einer längeren Plasmahalbwertszeit und einer daraus resultierenden längeren Wirkdauer. Die liposomale Formulierung ist außerdem zehnmal weniger toxisch als der reine Wirkstoff (Kager et al., 2010).

### Zulassung und Präparat

Im März 2009 erhielt Mepact® 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. Die Zulassung erfolgte als Infusionssuspension.

Die empfohlene Dosis von Mifamurtid beträgt für alle Patientengruppen 2 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Im Anschluss an die Tumorentfernung erhält der Patient den Wirkstoff zwölf Wochen lang zweimal wöchentlich im Abstand von jeweils mindestens drei Tagen sowie weitere 24 Wochen lang einmal wöchentlich, so dass die Therapie insgesamt 48 Infusionen innerhalb eines Zeitraums von 36 Wochen umfasst (idm Pharma, 2012).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde Mepact® von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) ausgewiesen (Orphanet, 2012).

<sup>1</sup> Sind vom menschlichen Körper produzierte regulatorische Eiweiße, die der Steuerung der Immunantwort dienen.

## Informationen zum Indikationsgebiet

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 (Yiallourous et al., 2009).

Klassischer Entstehungsort sind die gelenknahen Abschnitte der langen Röhrenknochen der Arme und Beine, wobei über 50 % aller Osteosarkome im Bereich des Kniegelenks liegen (Yiallourous et al., 2009).

Osteosarkome zählen zu den häufigsten bösartigen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter, die meist im zweiten Lebensjahrzehnt während der Pubertät auftreten. Jungen sind dabei häufiger betroffen als Mädchen. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts liegt die Anzahl der Neuerkrankungen bei drei von einer Millionen Kindern unter 15 Jahren bezogen auf ein Jahr (RKI, 2012). Somit macht das Osteosarkom etwa 2,3 % aller Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe aus (Yiallourous et al., 2009). Zum Zeitpunkt der Diagnose findet man bei 10 bis 20 % der Kinder und Jugendlichen Metastasen (Tochtergeschwülste, Tumorabsiedelungen), wobei auch bei allen anderen Patienten immer davon ausgegangen werden muss, dass sich bereits Mikrometastasen in anderen Organen gebildet haben, die nur aufgrund ihrer Größe noch nicht nachgewiesen werden konnten. Zu 70 % metastasieren Osteosarkome in die Lunge, seltener sind Knochen und andere Organe betroffen.

## Evidenz zum Nutzen und Schaden

An insgesamt 677 Studienteilnehmern (mittleres Alter 13 Jahre) mit kürzlich diagnostiziertem, nicht metastasiertem Osteosarkom wurde der Therapieerfolg unterschiedlicher Chemotherapieprotokolle verglichen (Meyers et al., 2005).

Nach präoperativer Chemotherapie-Vorbehandlung (neo-adjuvante Induktionstherapie) und vollständiger operativer Tumorentfernung erhielten alle Patienten eine identische Standardchemotherapie bestehend aus Cisplatin, Doxorubicin und hoch dosiertem Methotrexat. Die Studie wurde in vier Behandlungsarme unterteilt: die Standardchemotherapie als alleinige Behandlung oder aber in Kombination entweder mit Ifosfamid oder Mifamurtid oder die Standardchemotherapie mit Ifosfamid plus Mifamurtid. Mifamurtid (2 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als intravenöse Infusion) wurde dabei die ersten zwölf Wochen zweimal wöchentlich und die anschließenden 24 Wochen einmal wöchentlich verabreicht.

Nach 36 Monaten zeigte eine Analyse der Ergebnisse, dass mit der alleinigen Gabe der Standardtherapie das ereignisfreie 3-Jahres-Überleben 71 % betrug, in Kombination mit Mifamurtid 68 %, in Kombination mit Ifosfamid 61 % und in Kombination von Mifamurtid und Ifosfamid 78 %. Somit konnte die alleinige Gabe von Mifamurtid keinen eindeutigen Hinweis auf den primären Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ erzielen (Meyers et al, 2005).

Meyers et al. (2008) kamen in einer weiteren Untersuchung mit einer auf sechs Jahre verlängerten Beobachtungszeit zu dem Ergebnis, dass die zusätzliche Gabe von Mifamurtid keinen signifikanten Effekt auf das ereignisfreie Überleben hat, dafür aber das Sterblichkeitsrisiko um 28 % senkt (Verbesserung des Gesamtüberlebens von 70 auf 78 %).

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten dokumentiert wurden, waren Schüttelfrost (89 %), Fieber (85 %) und Müdigkeit (53 %). Weitere Symptome waren Hyperthermie (23 %), Unpässlichkeit (13 %), Schmerzen (15 %), Schwäche (13 %) und Schmerzen im Brustkorb (11 %).

### **Leitlinienempfehlungen**

Laut der Leitlinie „Osteosarkome“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) bedürfen alle hochmalignen Osteosarkome einer multimodalen Therapie aus Chemotherapie und Operation des Primärtumors sowie der Operation eventuell vorhandener Metastasen (GPOH, 2010).

Aufgrund der häufigen Streuung von Tumorzellen ist eine Chemotherapie grundsätzlich angezeigt. Auch kann eine vor der operativen Entfernung des Primärtumors gegebene Chemotherapie die Lokalkontrolle verbessern. Aus diesem Grund werden Chemotherapien vor und nach der Operation durchgeführt. Der Behandlungszeitraum einer Chemotherapie umfasst neun bis zwölf Monate, wobei die besten Ergebnisse mit Polychemotherapieprotokollen erzielt wurden, die mehrere der nachfolgend aufgeführten Zytostatika enthielten: Adriamycin (ADR), Hochdosis-Methotrexat mit Folsäure-Rescue (HD-MTX), Cisplatin (DDP) und Ifosfamid (IFO), zum Teil in Kombination mit weiteren Präparaten. Diese sollten bereits in der frühen Phase der Therapie eingesetzt werden.

Da die Strahlentherapie nur eine begrenzte Wirksamkeit aufzeigt, sollte sie nur dann Anwendung finden, wenn mit einer Operation keine lokale Behandlung erreicht werden kann.

Mifamurtid findet in dieser Leitlinie keine positive Einschätzung. Die Datenlage sei nicht ausreichend, um den routinemäßigen Einsatz dieser Substanz außerhalb kontrollierter Studien zu befürworten. Damit schließt sich die GPOH der Meinung verschiedener europäischer und amerikanischer Osteosarkomgruppen an (GPOH, 2010).

### **Kosten**

Mepact® 4 mg Pulver von idm Pharma ist zu einem Apothekenverkaufspreis von 3.588,61 € (N1-Packung mit einer Durchstechflasche) auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlich. Die Therapiekosten liegen in der Praxis pro Patient und unabhängig von seiner Körperoberfläche bei 172.253,28<sup>1</sup> € für einen 36wöchigen Therapiezyklus. Hinzu kommen noch die zusätzlichen Kosten der Standardchemotherapie.

---

<sup>1</sup> Preisstand 01.04.2013 in der Lauer-Taxe.

## 9.14 Ofatumumab

<b>Handelsname:</b> Arzerra®	<b>Hersteller:</b> GlaxoSmithKline
<b>Indikation:</b> Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	<b>Markteinführung:</b> Mai 2010
<b>ATC-Code:</b> L01XC10	<b>DDD:</b> 133 mg
<b>Darreichungsform:</b> Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	

**Bewertung:** siehe Seite 66

### Wirkstoff und Pharmakologie

Ofatumumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper<sup>1</sup>, der vorwiegend an den kleinen Schleifen („small loop“) des CD20-Proteins<sup>2</sup> bindet (Teeling et al., 2006). Durch selektive Bindung wird ein Teil des körpereigenen Immunsystems, das Komplementsystem, verstärkt aktiv und bösartige B-Lymphozyten zerstört.

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 (Genzyme, 2012).

Die Bindung von Ofatumumab am „small loop“ unterscheidet sich von der Rituximab-Bindungsstelle. Darüber hinaus verbleibt Ofatumumab länger am Bindungsort. Dies führt zu einer stärkeren Aktivierung des Immunsystems (Teeling et al., 2006). Dosis- und zum Teil B-Zell-abhängig wird der Wirkstoff mit einer mittleren Halbwertszeit von 14 Tagen ausgeschieden (Sanford & McCormack, 2010).

### Zulassung und Präparat

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 Zulassung erfolgte für Arzerra® 100 mg und 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, wobei jeweils 1 ml des Konzentrats 20 mg Ofatumumab enthalten.

Für die erste Infusion beträgt die empfohlene Dosis 300 mg, für alle nachfolgenden Infusionen 2.000 mg Ofatumumab (GSK, 2012a; GSK, 2012b). Dabei beinhaltet das Infusionsschema acht aufeinanderfolgende Infusionen im wöchentlichen Abstand, vier bis fünf Wochen später gefolgt von vier weiteren Infusionen in monatlichen Abständen (d.h. alle vier Wochen) (GSK, 2012a; GSK, 2012b).

---

<sup>1</sup> Antikörper, der aus einem Zellklon gebildet wird, also aus einer Kolonie genetisch einheitlicher Zellen, die sich von einer einzigen Zelle ableiten; humanisiert ist ein monoklonaler Antikörper dann, wenn mit Hilfe molekularbiologischer Verfahren fremdartige Bestandteile des gezüchteten Antikörpers durch baugleiche Teile menschlicher Antikörper ersetzt werden; humanisierte monoklonale Antikörper haben den Vorteil, dass sie vom menschlichen Immunsystem nicht mehr abgestoßen werden.

<sup>2</sup> Eiweißmolekül, das sich auf der Oberfläche der Lymphozyten befindet, sogenanntes Differenzierungsantigen; Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten, dessen Hauptaufgabe darin besteht, gezielt gegen vor allem Infektionserreger aber auch Tumorzellen vorzugehen.

Aufgrund der Seltenheit der CLL wurde Arzerra® von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Arzneimittel) zugelassen (Orphanet, 2012).

### **Informationen zum Indikationsgebiet**

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.

Jährlich erkranken in Deutschland etwa drei von 100.000 Personen an einer CLL. Die Neuerkrankungsrate liegt für Männer bei 4,1, für Frauen bei 2,1 pro 100.000 Einwohner (DGHO, 2012; KML, 2011). Die chronische lymphatische Leukämie zählt sowohl zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen (11 % aller Lymphome) als auch zu den häufigsten Leukämien (30 % aller Leukämien) in Europa und Nordamerika (KML, 2011). Bei der Erstdiagnose liegt das mittlere Alter für Männer bei 70 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren. Mit dem steigenden Lebensalter nimmt das Risiko zu, an einer CLL zu erkranken.

Die Ursache für die Entstehung dieser Erkrankung ist nach wie vor unklar, allerdings geht man davon aus, dass genetische Einflüsse eine wichtigere Rolle spielen als Umwelteinflüsse.

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Eine offene multizentrische Studie erbrachte die für die Zulassung im Wesentlichen benötigten Daten. Untersucht wurden 138 therapieresistente Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Von den Studienteilnehmern waren 59 Patienten gegen Fludarabin und Alemtuzumab (FA-ref) und die restlichen 79 Patienten mit deutlich geschwollenen Lymphknoten nur gegen Fludarabin refraktär (BF-ref). Die letztgenannte Gruppe war für eine Therapie mit Alemtuzumab ungeeignet (Wierda et al., 2010). Therapieresistente Patienten haben nach wie vor trotz intensiver Chemoimmuntherapie eine ungünstige Prognose (Ansprechrate 23 %, Zeit bis zum Therapieversagen im Mittel zwei bis drei Monate, Gesamtüberleben im Mittel neun Monate). Alle Patienten erhielten Ofatumumab zunächst 300 mg pro Woche über acht Wochen und anschließend über vier Monate 2.000 mg pro Monat. Die Beobachtungszeit umfasste 24 Monate. Primärer Endpunkt war hier die Ansprechrate in 24 Wochen nach Beginn der Behandlung. Diese erreichte in der FA-ref-Gruppe 58 % und in der BF-ref-Gruppe 47 %. Das progressionsfreie Überleben<sup>1</sup> betrug 5,7 bzw. 5,9 Monaten, das Gesamtüberleben 13,7 bzw. 15,4 Monate.

Bereits 2008 veröffentlichten Coiffier et al. die Ergebnisse ihrer Dosisfindungsstudie an 33 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie. Hier wurde mit der höchsten Dosis von Ofatumumab eine Ansprechrate von 50 % erreicht.

Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren neben den Infusionsreaktionen Infektionen der Atemwege. Blutarmut (Anämie) und die Verminderung einer bestimmten Klasse weißer Blutkörperchen (Neutropenie) waren die wichtigsten die Blutkrankheiten betreffenden (hämatologischen) Ereignisse. Unter der Auflage, dass weitere Nachweise für die Wirksamkeit erbracht werden, wurde der monoklonale Antikörper von der Europäischen Zulassungsbehörde zugelassen.

---

<sup>1</sup> Ist der Zeitraum beginnend mit dem Start einer klinischen Studie bis zum Fortschreiten der Erkrankung bzw. bis zum Tod.

## Leitlinienempfehlungen

Nach Auffassung der Leitlinie „Chronische Lymphatische Leukämie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie (DGHO) gilt generell, dass sich bei Diagnosestellung einer chronisch lymphatischen Leukämie nicht sofort eine (medikamentöse) Therapie anschließt. Das Motto lautet daher „watch & wait“, besteht also zunächst einmal aus einem beobachtenden Zuwarten. Sollte jedoch das Krankheitsstadium fortgeschritten sein und der Patient gleichzeitig über krankheitsbedingte Beschwerden klagen, wird entweder eine Chemotherapie mit einer einzigen Wirksubstanz (Fludarabin, Chlorambucil oder Bendamistin), eine Therapie mit Antikörpern oder eine kombinierte Immunchemotherapie eingeleitet (DGHO, 2012; KML, 2011). Keinen nennenswerten Stellenwert bei der Behandlung der CLL haben hingegen chirurgische Operationen und die Strahlentherapie.

Abhängig von der individuellen körperlichen Verfassung des Patienten (Alter, Begleiterkrankung, Nierenstatus, Krankheitsstadium) findet die Wahl für das entsprechende chemotherapeutische Behandlungsschema statt. Die DGHO erwähnt Ofatumumab in der Zweitlinien-Therapie<sup>1</sup> - dann, wenn Patienten auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär waren und bzw. oder für diese Therapien nicht geeignet sind.

Die chronisch lymphatische Leukämie ist nach aktuellem Kenntnisstand weder durch herkömmliche Chemotherapie noch durch auf Antikörper basierte Therapie heilbar. Einzig allein die allogene (Spender und Empfänger sind nicht dieselbe Person) Stammzelltransplantation würde diese Chance bieten (KML, 2011).

## Kosten

Ofatumumab ist mit zwei verschiedenen Packungsgrößen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vertreten: zum einen Arzerra® 1.000 mg Durchstechflaschen (N1-Packung mit 50 ml Konzentrat) zu einem Apothekenverkaufspreis von 3.199,83 €, zum anderen Arzerra® Durchstechflaschen (N2-Packung mit 3x100 mg in 5 ml Konzentrat) zu einem Apothekenverkaufspreis von 966,90 €.

Für einen Therapiezeitraum von 24 Wochen belaufen sich die Behandlungskosten auf insgesamt 71.363,16 € (erste Woche 300 mg, danach sieben Wochen 2000 mg/Woche, gefolgt von viermal 2000 mg alle vier Wochen und einer benötigten Wirkstoffmenge von 22.300 mg).

---

<sup>1</sup> Nachfolgende Chemotherapie mit einer anderen Wirkstoffkombination „zweite Linie“.

Tabelle 23 zeigt die Preise und Behandlungskosten für einen Therapiezyklus von Ofatumumab im Vergleich zu Rituximab.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Behandlungskosten für 1 Therapiezyklus**
Monoklonaler Antikörper			
Ofatumumab	Arzerra® 1.000 mg, 1 Stck	3.199,83 €	73.596,09 €
Rituximab	MabThera® 500 mg, 1 Stck	2.044,30 €	24.531,60 € <sup>1</sup>

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

**Tabelle 23: Preise und Behandlungskosten für einen Therapiezyklus von Ofatumumab im Vergleich zu Rituximab**

<sup>1</sup> Bezogen auf die Standardkörperoberfläche von 1,73m<sup>2</sup> einer 75 kg schweren Person.

## 9.15 Pazopanib

**Handelsname:** Votrient®  
**Indikation:** Nierenkrebs  
**ATC-Code:** L01XE11  
**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** GlaxoSmithKline  
**Markteinführung:** Juni 2010  
**DDD:** 800 mg

**Bewertung:** siehe Seite 69

### Wirkstoff und Pharmakologie

Mit Pazopanib steht neben Sorafenib und Sunitinib ein weiterer Tyrosinkinase-Hemmstoff zur Therapie bösartiger Nierentumoren zur Verfügung.

Damit ein Tumor wachsen kann, ist eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff notwendig, welche nur dann gewährleistet ist, wenn der Tumor selbst ausreichend mit Blutgefäßen bzw. der Neubildung von Blutgefäßen versorgt werden kann. Da jedoch ein Tumor selbst nicht zur Ausbildung von Gefäßen befähigt ist, muss er das zu Grunde liegende Bindegewebe zur Gefäßbildung veranlassen (Angiogenese). Die Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) und deren Rezeptoren spielen dabei eine wichtige Rolle (Mutschler et al., 2008). Somit stellt die Hemmung der Angiogenese eine entscheidende Schlüsselfunktion in der therapeutischen Eingriffsmöglichkeit dar.

Als multipler Tyrosinkinase-Inhibitor in Tablettenform greift Pazopanib an mehreren Rezeptor-Tyrosinkinasen an, welche an der Angiogenese und somit am Tumorzellwachstum beteiligt sind (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFR-1,-2,-3; Platelet-Derived Growth Factor, PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$ ; Stem Cell Factor, c-KIT) (EMA, 2013). Durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen kann Pazopanib möglicherweise das Tumorwachstum stoppen oder verlangsamen.

Die Ausscheidung von Pazopanib erfolgt langsam mit einer mittleren Halbwertszeit von 30,9 Stunden nach Gabe der empfohlenen Dosis von 800 mg einmal täglich.

### Zulassung und Präparat

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, von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen (GSK, 2012e; GSK, 2012f). Noch im selben Monat kam es zur Markteinführung.

Später erfolgte eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms, die vorher eine Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten oder die innerhalb von zwölf Monaten nach einer (neo-)adjuvanten<sup>1</sup> Therapie progredient sind, also bei denen der Krankheitsverlauf weiter

---

<sup>1</sup> Unter einer neoadjuvanten oder auch präoperativen Therapie versteht man eine Therapie in der Onkologie (meist Chemo- oder Strahlentherapie) zur Reduktion der Tumormasse vor einem geplanten operativen Eingriff; durch die Verkleinerung des Tumors wird eine chirurgische Entfernung ermöglicht. Chemo- oder Strahlentherapien nach einem operativen Eingriff werden als adjuvante Therapie bezeichnet.

fortschreitet. Die Zulassung erfolgte für Votrient® 200 mg und Votrient® 400 mg als Filmtablette. Die empfohlene Dosis von Pazopanib beträgt sowohl für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms als auch zur Therapie des Weichteilsarkoms 800 mg einmal täglich, diese sollte nicht überschritten werden. Im Gegenzug kann die Dosis in Abhängigkeit der individuellen Verträglichkeit in 200 mg-Schritten reduziert werden, um aufkommende Nebenwirkungen abzumildern. Die Einnahme der Filmtablette erfolgt auf nüchternem Magen entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach dem Essen (GSK, 2012e; GSK, 2012f).

### Informationen zum Indikationsgebiet

Mit einem Anteil von etwa 90 % treten die Nierenzellkarzinome unter allen Nierentumoren im Erwachsenenalter am häufigsten auf (GEKID & RKI, 2012). Für das Jahr 2012 ging man Schätzungen zufolge von 15.000 Neuerkrankungen in Deutschland aus, wobei Männer generell etwa 1,5mal häufiger betroffen sind als Frauen (DGHO & OeGHO, 2013). An einem Nierenzellkarzinom erkranken Männer im Mittel zwischen 65 und 70 Jahren, Frauen hingegen im Mittel über 70 Jahre (DGHO & GEKID, 2013). Erworbene Risikofaktoren wie Rauchen (auch Passivrauchen) sowie Bluthochdruck und Übergewicht spielen für die Krankheitsentwicklung eine Rolle. Berufsbedingte Aussetzung gegenüber potenziell nierenschädigenden Substanzen (z.B. Halogenwasserstoffe, Cadmium) sowie Röntgenstrahlen können ebenfalls das Risiko erhöhen, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken. Ebenso kann eine dauerhafte Minderleistung der Nieren (chronische Niereninsuffizienz) zu dieser Art von Organtumoren führen. Dabei wird das Risiko auch durch eine Nierentransplantation nicht gemindert (GEKID & RKI, 2012). Familiäre Anlagen spielen eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Nierenzelltumoren sind relativ symptomarm. Gut die Hälfte dieser Tumoren werden daher zufällig im Rahmen der den Bauchraum betreffenden Diagnostik aus anderer Indikation mittels Ultraschall entdeckt (DGHO & OeGHO, 2013).

In Deutschland liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten<sup>1</sup> zwischen 65 und 75 %. Maßgeblich für die Prognose sind dabei das Stadium der Erstdiagnose und der histologische Subtyp. Die mittlere Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom hat sich in den vergangenen Jahren von sechs bis zehn Monate auf 24 bis 30 Monate verlängert.

### Evidenz zum Nutzen und Schaden

Sternberg et al. (2010) lieferten die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib beim Nierenzellkarzinom. In dieser Phase-III-Studie erhielten insgesamt 435 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom entweder 800 mg Pazopanib täglich oder ein Scheinmedikament (Placebo). Primärer Endpunkt war dabei die Beurteilung und der Vergleich beider Studienarme anhand des progressionsfreien Überlebens. Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Von den Studienteilnehmern waren 233 (54 %) nicht vorbehandelt, 202 (46 %) hatten bereits zuvor eine Interleukin-2- oder Interferon- $\alpha$ -Therapie bekommen. Auch wurden bei den meisten Patienten vor Beginn der Behandlung Metastasen in der Lunge (74 %) und den Lymphknoten (54 %) diagnostiziert. Unter Pazopanib konnte das mediane progressionsfreie Überleben, also die Zeit bis zum Fortschreiten bzw. bis zur Verschlechterung des Krankheitszustandes, in der Gruppe der nicht-vorbehandelten („therapienaiven“) Patienten von 2,8 Monaten unter Placebo auf 11,1 Monate unter dem Tyrosinkinase-Inhibitor verlängert werden.

<sup>1</sup> Die relative Überlebensrate setzt das Überleben an Krebs Erkrankter in Relation zum Überleben der allgemeinen Bevölkerung, während die absolute Überlebensrate den Anteil von Patienten beschreibt, die nach einer bestimmten Zeit noch leben.

Bei der Studienpopulation, die zuvor mit Zytokinen vorbehandelt wurden, betrug der Unterschied 4,2 vs. 7,4 Monate, in der gesamten Studienpopulation 4,2 vs. 9,2 Monate.

Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen (bei mindestens 20 % der Patienten) waren Durchfälle, Blutdrucksteigerung (einschließlich hypertensiver Krisen), Haarverfärbungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen. In der Fachinformation weist der Hersteller darauf hin, dass Fälle von Leberversagen (einschließlich solche mit tödlichem Ausgang) während der Anwendung von Pazopanib beschrieben worden sind. Somit sind regelmäßige Kontrollen der Alanin-Aminotransferase und des Bilirubin-Wertes zur frühzeitigen Erkennung einer hepatischen Toxizität zu beachten (GSK, 2012e; GSK, 2012f).

Pazopanib wurde aufgrund der fehlenden Vergleichstherapie nur unter Vorbehalt zugelassen. Aus diesem Grund startete der pharmazeutische Hersteller GSK im Jahr 2008 eine direkte Vergleichsstudie (COMPARZ) mit dem Multi-Kinase-Inhibitor Sunitinib bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie. Im Oktober 2012 präsentierte das Unternehmen die bislang unveröffentlichten Studienergebnisse auf dem ESMO 2012 Congress (GSK 2012g). In der Phase-III-Studie COMPARZ (COMPARing the efficacy, sAFety and toleRability of paZopanib vs. sunitinib) konnte Pazopanib eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sunitinib hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens aufzeigen. In dieser Studie erhielten insgesamt 1.100 Studienteilnehmer entweder 800 mg Pazopanib täglich oder über vier Wochen täglich 50 mg Sunitinib gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause. Primärer Endpunkt war auch in dieser Studie das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life). Die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Pazopanib und Sunitinib kamen zu ähnlichen Studienergebnissen sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs. 9,5 Monate) als auch bezogen auf das Gesamtüberleben (28,4 vs. 29,3 Monate). Signifikante Unterschiede zeigten sich zugunsten von Pazopanib bezogen auf die Lebensqualität (Müdigkeit, Mund- und Rachenschmerzen sowie Hand- und Fußschmerzen). Pazopanib schnitt im Vergleich zu Sunitinib bezogen auf die häufigsten unerwünschten Ereignisse (alle Schweregrade) in den meisten Punkten entweder vergleichbar oder besser ab: Durchfall (63 % vs 57 %), Müdigkeit (55 % vs 63 %), Bluthochdruck (46 % vs 41 %), Übelkeit (45 % vs 46 %); Appetitlosigkeit (37 % vs 37 %), ALT-Erhöhung (31 % vs 18 %); Veränderungen der Haarfarbe (30 % vs 10 %); Hand-Fuß-Syndrom (29 % vs 50 %); Geschmacksveränderung (26 % vs 36 %) und Thrombozytopenie (10 % vs 34 %).

### **Leitlinienempfehlungen**

Sowohl im operativen (minimal-invasive und ablativ Verfahren) als auch im medikamentösen Bereich (zielgerichtete, systemisch wirkende Substanzen) haben sich in den vergangenen Jahren in der Therapie des Nierenzellkarzinoms neue Möglichkeiten aufgetan. Eine durch die Fachgesellschaft getragene Leitlinie (AWMF-Leitlinie) ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar, soll aber im August 2014 fertiggestellt sein (AWMF, 2013).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie hat in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen „Nierenzellkarzinom“ herausgebracht.

Hiernach sind die wirksamsten kausalen Therapieverfahren zum einen die operative Entfernung bei lokalisierten Tumoren als einzige Option mit Heilungsaussicht und zum anderen die Systemtherapie. Nach der Operation kommt es häufig zu einem Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) oder aber der Krebs ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon zu weit fortgeschritten. Dies trifft auf ca. 30 % der Nierenkrebs-Patienten zu. Bei ihnen hat der Krebs bereits über die Niere hinaus Tochterneuroblastomen entwickelt (sogenannte Metastasen).

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem (metastasierten) Nierenzellkarzinom bestand die Standardbehandlung in den letzten zwei Jahrzehnten aus einer Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin alpha, allerdings mit geringer Wirksamkeit (DGHO & OeGHO, 2013). Durch die Gabe von Multikinase-Inhibitoren, selektiven Angiogenese-Hemmern und mTOR-Inhibitoren konnte ein deutlicher Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden.

Pazopanib wird in den Empfehlungen als ein weiterer oraler Tyrosinkinase-Inhibitor mit einem etwas anderen Wirkprofil als Sorafenib und Sunitinib beschrieben. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach dem angestrebten Behandlungsziel, dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten, den Begleiterkrankungen und den zu erwartenden therapiebedingten Nebenwirkungen.

#### Kosten

Pazopanib ist mit zwei verschiedenen Wirkstoffstärken auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vertreten: Votrient® 200 mg Filmtabletten (N1-Packung mit 30 Stück) zu einem Apothekenverkaufspreis von 1.179,64 € bzw. 3.456,56 € (N3-Packung mit 90 Stück) und Votrient® 400 mg Filmtabletten (N1-Packung mit 30 Stück) zu einem Apothekenverkaufspreis von 2.323,40 € bzw. 4.589,69 € (N3-Packung mit 90 Stück). Daneben finden sich noch geringfügig günstigere Re-Importe im Handel.

Tabelle 24 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Pazopanib im Vergleich zu anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Tyrosinkinase-Inhibitor			
Pazopanib	Votrient® 400 mg, 90 Stck	4.589,69 €	36.717,52 €
Sorafenib	Nexavar® 200 mg, 112 Stck	4.874,13 €	62.667,39 €
Sunitinib	Sutent® 50 mg, 30 Stck	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 Großpackung (360 Tage)

**Tabelle 24: Preise und Jahrestherapiekosten von Pazopanib im Vergleich zu anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren**

## 9.16 Pitavastatin

**Handelname:** Livazo®

**Indikation:** Hypercholesterinämie

**ATC-Code:** C10AA08

**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** Recordati Pharma

**Markteinführung:** Juni 2011

**DDD:** 2 mg

**Bewertung:** siehe Seite 72

### Wirkstoff und Pharmakologie

Pitavastatin zählt zu den sogenannten HMG-CoA-Reduktasehemmern bzw. Statinen. Solche Wirkstoffe blockieren im Körper das Enzym HMG-CoA-Reduktase, das eine Schlüsselrolle in der Cholesterinsynthese im menschlichen Körper spielt. Wenn die Cholesterinsynthese blockiert ist, werden vermehrt Rezeptoren für das LDL-Cholesterin<sup>1</sup> in der Leber gebildet. Dadurch wird die Aufnahme von LDL, das im Blut frei zirkuliert, begünstigt. Entsprechend sinkt die Konzentration des LDL-Cholesterins und somit die Konzentration des Gesamtcholesterins im Blut. Weiterhin wird die VLDL-Sekretion vermindert und damit auch der Triglyceridspiegel im Blut gesenkt.

Pitavastatin wird im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert, wobei die gleichzeitige Nahrungsaufnahme keinen Einfluss zeigt. Die maximale Plasmakonzentration wird nach einer Stunde erreicht. Die Substanz unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Die Wiederaufnahme in Teilen des Dünndarms verlängert die Wirkdauer, so dass die einmalige Gabe pro Tag ausreichend ist. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 8,9 Stunden (Steady-State). Pitavastatin wird zu 95 % über die Leber aus dem Körperkreislauf entfernt. Aufgrund des Tagesrhythmus' der Cholesterinbiosynthese sollte der Wirkstoff, wie auch andere Statine, abends eingenommen werden (Merckle Recordati, 2012).

### Zulassung und Präparat

Livazo® 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 (Merckle Recordati, 2012).

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

<sup>1</sup> LDL = Low density lipoprotein, ein Transportvehikel für Cholesterin. LDL-Cholesterin wird als das „schlechte Cholesterin“ bezeichnet, was nicht ganz korrekt ist, da eine normale Konzentration im Körper auch wichtig ist.

## Informationen zum Indikationsgebiet

Als Fettstoffwechselstörung bezeichnet man eine Änderung der Anteile und der Konzentration der Blutfette (Lipide bzw. (Apo-)Lipoproteine). Wenn die Lipidzusammensetzung betroffen ist, handelt es sich um eine Hyperlipidämie. Dabei unterscheidet man zwischen einer Hypercholesterinämie, bei der das Gesamtcholesterin erhöht ist, einer Hypertriglyceridämie mit erhöhten Triglyceridwerten, und einer kombinierten (gemischten) Hyperlipidämie, bei der der Gesamtcholesterin- und der Triglyceridspiegel erhöht sind.

Lipoproteine stellen mikroskopisch kleine Aggregate aus Proteinen (Apolipoproteine) und Lipiden dar, die den Transport der Fette (Cholesterin und Triglyceride) im Blut ermöglichen. Nach ihren physikalischen Eigenschaften (Dichte und Elektrophoreseverhalten) unterscheidet man mehrere Klassen von Lipoproteinen:

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

Bei einer veränderten Zusammensetzung der Lipoproteine kann es sich um eine Hyperlipoproteinämie (meist erhöhtes LDL), um eine Hypolipoproteinämie (meist verringertes HDL) oder um eine Dyslipoproteinämie, bei der die LDL-Werte erhöht und die HDL-Werte verringert sind, handeln. Fettstoffwechselstörungen können primäre oder sekundäre Ursachen haben. Während primär bedingte Fettstoffwechselstörungen wie z.B. die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie angeboren sind, werden sekundäre Fettstoffwechselstörungen durch metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Leberfunktionsstörungen und Adipositas hervorgerufen.

Fettstoffwechselstörungen begünstigen die Bildung von atherosklerotischen Plaques. Darunter wird die Ablagerung von Fett (v.a. Cholesterin), Blut- und Bindegewebszellen und Calcium in den Blutgefäßen verstanden, bei der die Funktionsfähigkeit der Gefäße und der Blutstrom durch diese beeinträchtigt werden. Atherosklerose, und somit Fettstoffwechselstörungen, sind an der Entwicklung eines erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt, die nach wie vor die häufigste Todesursache in Deutschland und weltweit darstellen (Statistisches Bundesamt, 2011).

## Evidenz zum Nutzen und Schaden

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

Probanden litten an primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, wobei in einer der Studien auch Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden (mit mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren). Eine der Studien war auf Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ausgelegt, die eine primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie aufwiesen. Eine weitere Studie verglich Pitavastatin mit Pravastatin bei älteren Patientinnen und Patienten (älter als 65 Jahre) (Ose et al, 2009).

In allen Studien senkte Pitavastatin 1 bis 4 mg das LDL-Cholesterin ähnlich wie 20 bis 40 mg Simvastatin und 20 oder 40 mg Atorvastatin. Statistisch signifikant war der Unterschied nur in einer Studie (2 mg Pitavastatin (59,6 %) vs. 20 mg Simvastatin (48,6 %,  $p = 0,049$ )) (Ose et al, 2009). Weiterhin senkte Pitavastatin (1 bis 4 mg) das LDL-Cholesterin bei älteren Patienten statistisch signifikant besser als Pravastatin (10-40 mg) (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2010).

### Leitlinienempfehlungen

Bei den cholesterinsenkenden Maßnahmen geht es vor allem darum, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhüten. Dabei unterscheidet man zwischen Primär- und Sekundärprävention. Während eine Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Ereignis (Schlaganfall, Herzinfarkt) stattfindet, ist bei der Primärprävention noch keine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorhanden.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen für die Primärprävention eine Änderung des Lebensstils. Dazu gehören neben der Ernährungsumstellung und der körperlichen Aktivität auch der Verzicht auf Tabakkonsum. Erst ab einem hohen persönlichen kardiovaskulären Risiko von mind. 20 % für 10 Jahre, also ab einer 20%igen Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird eine medikamentöse Therapie mit einem Statin als Mittel der Wahl befürwortet. In die Berechnung des persönlichen Risikos werden nicht nur die Cholesterinwerte, sondern auch weitere Faktoren wie der Blutdruck, begleitende Erkrankungen (Diabetes mellitus, Adipositas, Niereninsuffizienz), der Body Mass Index (BMI) und das Geschlecht einbezogen. In der Sekundärprävention oder bei monogener familiärer Hyperlipidämie wird immer eine medikamentöse Behandlung empfohlen. Auch hier sind Statine Mittel der ersten Wahl. Zwischen den einzelnen Statinen macht die AkdÄ keine Unterschiede, weder in der Wirksamkeit, noch in der Verträglichkeit (AkdÄ, 2012a).

Die Leitlinien des amerikanischen National Heart, Lung and Blood Institute empfehlen in der Primär- sowie in der Sekundärprävention als ersten Schritt eine Änderung des Lebensstils: ausgewogene Ernährung und verminderte Zufuhr cholesterinreicher Nahrungsmittel, vermehrte körperliche Betätigung und Gewichtsreduktion. Eine medikamentöse Cholesterinsenkung wird in Abhängigkeit vom persönlichen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die nächsten 10 Jahre befürwortet. Dieses Risiko wird anhand von epidemiologisch definierten Risikofaktoren ausgerechnet (NHLBI, 2009).

Die Leitlinie der European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation macht die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie erhöhter Cholesterinwerte von zwei Faktoren abhängig: dem kardiovaskulären Risiko des einzelnen Patienten und dem gemessenen LDL-Wert (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2011).

Weiterhin besteht kein Konsens über die Zielwerte, auf die der LDL-Cholesterinspiegel zu senken ist. Während die amerikanischen Leitlinien für Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko Zielwerte für LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl vorsehen, empfiehlt die Leitlinie der European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation für diese Patientengruppe die LDL-Senkung unter 70 mg/dl.

Die AkdÄ erläutert in ihren Empfehlungen zwei Strategien der medikamentösen Therapie. Die Titrationsstrategie sieht die Senkung des LDL-Cholesterins unter einem bestimmten Zielwert. Dabei wird die Medikamentendosis erhöht, bis der Zielwert erreicht ist. Bei der Strategie der festen Dosis wird eine Standarddosis eines lipidsenkenden Medikaments verabreicht, ohne dabei die Höhe der LDL-Werte zu berücksichtigen (AkdÄ, 2012a).

### Kosten

Die 100-Tabletten-Packung Livazo® 2 mg (Standarddosierung) wurde am 01.06.2011 zum Preis von 159,59 € auf den deutschen Markt eingeführt. Im Vergleich dazu waren zu diesem Zeitpunkt deutlich günstigere Therapieoptionen vorhanden (siehe Tabelle 25).

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
HMG-CoA-Reduktasehemmer			
Pitavastatin	Livazo® 2 mg, 100 Stck	159,59 €	574,52 €
Simvastatin	Simvastatin AbZ® 20mg, 100 Stck	11,32 €	40,75 €
Pravastatin	Pravastatin Basics® 20mg, 100 Stck	19,53 €	70,31 €

\*) berücksichtigt: Originalpräparate (ohne Re-Importe) oder Generika (wenn verfügbar) zum Preisstand 01.06.2011 in der Lauer-Taxe,\*\*) bezogen auf die angegebene günstigste Großpackung (360 Tage)

### Tabelle 25: Preise und Jahrestherapiekosten von Pitavastatin im Vergleich zu anderen Statinen

Durch die Einsortierung in die Festbetragsgruppe der Statine zum 01.10.2011 ergab sich für Livazo® zu diesem Zeitpunkt ein Festbetrag von 27,20 €. Bei Verordnungen von Livazo® 2 mg 100 Filmtabletten fielen entsprechend Mehrkosten in Höhe von 132,39 € zu Lasten der Versicherten an. Zum 01.01.2012 wurde der Verkaufspreis marginal auf 157,90 € gesenkt. Seit dem 15.02.2013 ist Pitavastatin nicht mehr marktverfügbar.

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

## 9.17 Prucaloprid

<b>Handelsname:</b> Resolor®	<b>Hersteller:</b> Shire Deutschland GmbH
<b>Indikation:</b> Chronische Verstopfung bei Frauen	<b>Markteinführung:</b> Januar 2010
<b>ATC-Code:</b> A03AE04	<b>DDD:</b> 2 mg
<b>Darreichungsform:</b> Filmtablette	

**Bewertung:** siehe Seite 73

### Wirkstoff und Pharmakologie

Prucaloprid gehört zur Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin (5-HT<sub>4</sub>)-Rezeptoragonisten, also den Wirkstoffen, die im Körper den Botenstoff Serotonin imitieren. Prucaloprid hat eine hohe Bindungsneigung (Affinität), worin seine bewegungsfördernden Wirkungen im Magen-Darm-Trakt begründet sein dürften (Quigley et al., 2009; EMA, 2013a). Der Wirkstoff regt das enterale (Darm-) Nervensystem und die Darmbewegung an, verbessert den sich wellenförmig kontrahierenden (peristaltischen) Reflex und beschleunigt die Dickdarmpassage (Cinca et al., 2013). Die in der Vergangenheit auf dem Arzneimittelmarkt erhältlichen 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoragonisten waren nicht selektiv und wirkten somit auch auf andere Rezeptoren und Ionenkanäle. So wurden Cisaprid und Tegaserod schließlich aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken vom Markt genommen (Schwabe & Paffrath 2011).

In Laboruntersuchungen („in vitro“) wurde nachgewiesen, dass erst bei Konzentrationen, die seine 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoraffinität um mindestens das 150fache überschritten, eine Affinität für andere Rezeptoren festgestellt werden konnte.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit<sup>1</sup> liegt bei über 90 %, die auch durch den gleichzeitigen Verzehr von Nahrungsmitteln nicht beeinflusst wird. Die Halbwertszeit<sup>2</sup> beträgt ungefähr einen Tag (EMA, 2013a).

### Zulassung und Präparat

Im Oktober 2009 wurde Resolor® von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zur symptomatischen Behandlung chronischer Verstopfung (Obstipation) bei Frauen zugelassen, bei denen übliche Abführmittel keine ausreichende Wirkung erzielten. Die Zulassung erfolgte für 1 mg bzw. 2 mg als Filmtablette (Shire, 2012a).

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg täglich. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf über 2 mg täglich hat voraussichtlich keine verstärkte Wirksamkeit zur Folge. Unter der Voraussetzung, dass die Einnahme der empfohlenen Tagesdosis keine Wirkung erzielt, sollte nach erneuter Untersuchung der Patientin der Nutzen bezüglich einer Fortsetzung der Behandlung überdacht werden (Shire, 2012a).

Die Anwendung von Resolor® bei Männern wird aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit weiterer Daten aus kontrollierten klinischen Prüfungen derzeit nicht empfohlen.

<sup>1</sup> Die Bioverfügbarkeit gibt den Anteil eines Wirkstoffes an, der unverändert im Blutkreislauf zur Verfügung steht.

<sup>2</sup> Die Halbwertszeit gibt an, in welcher Zeit die Konzentration eines Stoffes auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt.

## Informationen zum Indikationsgebiet

Mit einer geschätzten Prävalenz<sup>1</sup> 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. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Erkrankten zu (Cinca et al., 2013).

Unter einer Obstipation versteht man die verzögerte Entleerung von trockenem oder hartem Stuhl. Eine verlangsamte Darmpassage oder ein gestörter Entleerungsreflex können dafür die Ursache sein (Mutschler et al., 2008). Für eine verzögerte Darmpassage kommen ernährungsbedingte Faktoren (ungenügende Füllung des Darms durch ballaststoffarme Nahrung), Veränderung der Darmwand (z.B. durch Tumoren, chronische Entzündungen), auf das Hormonsystem bezogene Störungen (z.B. bei Schilddrüsen) sowie funktionelle und organische Störungen des Nervensystems (z.B. Stress, Wirbelsäulenverletzungen) als mögliche Ursachen in Betracht (Mutschler et al., 2008). Für einen gestörten Darmentleerungsmechanismus können Erkrankungen des Analkanals (z.B. Hämorrhoiden, Längsrisse der Schleimhaut im Bereich des äußeren Enddarms - sogenannte Analfissuren), Verlust des rektalen Dehnungsreflexes oder Schwäche der Bauchpresse ursächlich sein (Mutschler et al., 2008).

## Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Prucaloprid wurde in drei placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von zwölf Wochen bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Obstipation ermittelt. Die Studienpopulation umfasste insgesamt 1.279 Patienten unter Prucaloprid-Behandlung mit einem überwiegenden Anteil an Frauen (1.124 Frauen und 155 Männer) (EMA, 2013a).

In der Studie von Camilleri et al. (2008) erhielten 620 Studienteilnehmer mit chronischer Obstipation (maximal zwei spontane und komplette Stuhlentleerungen pro Woche) entweder ein Scheinmedikament oder 2 mg bzw. 4 mg Prucaloprid über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Normalisierung der Darmbewegung erzielt wurde. Definiert war diese als im Durchschnitt mindestens drei spontane und vollständige Stuhlentleerungen pro Woche im Verlauf des zwölfwöchigen Behandlungszeitraums. Prucaloprid (2 mg bzw. 4 mg/Tag) erhöhte die Zahl der wöchentlichen Stuhlentleerungen (mindestens drei pro Woche) bei 31,6 % und 29,0 % der Patienten im Vergleich zu 10,2 % der placebobehandelten Patienten. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten dokumentiert wurden, waren Kopf- und Bauchschmerzen. Allerdings wurde die Behandlung unter Prucaloprid auch häufiger abgebrochen als unter Placebo (bei 2 mg 8,2 % und bei 4 mg 7,8 % vs. 1,9 %) – davon waren drei Behandlungsabbrüche durch Herz-Kreislauf-Probleme bedingt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Prucaloprid und dem Scheinmedikament konnte aber im Hinblick auf dieses Ereignis nicht aufgezeigt werden. Quigley et al. (2009) und Tack et al. (2009) kamen in den beiden weiteren placebokontrollierten Studien zu vergleichbaren Ergebnissen. In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie mit insgesamt 240 Studienteilnehmer erhielten 120 Patienten 26 g Macrogol (PEG) und 120 Patienten 1 – 2 mg Prucaloprid täglich über einen Behandlungszeitraum von 28 Tagen. Cinca et al. (2013) kamen dabei zu dem Ergebnis, dass Macrogol genauso effektiv ist wie und generell besser vertragen wird als Prucaloprid.

---

<sup>1</sup> Häufigkeit einer Erkrankung in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.

## Leitlinienempfehlungen

Der selektive Serotonin (5-HT<sub>4</sub>)-Rezeptoragonist Prucaloprid findet seine Erwähnung in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen (DGVS & DGNM, 2011). Abhängig von der Art der Erkrankung wird der neue Wirkstoff als effektiv in der Behandlung der schweren Obstipation beschrieben. So könne Prucaloprid die Symptomatik bei Patientinnen mit schwerer Obstipation, die unzureichend auf Laxanzien ansprechen, verbessern (DGVS & DGNM, 2011). Körperliche Aktivität, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine ballaststoffreiche Ernährung sowie die Meidung von Nahrungsmitteln, die zu einer Obstipation führen können, sind wichtig, um Probleme hinsichtlich einer regelmäßigen Stuhlentleerung vorzubeugen. Allerdings ist die Wirksamkeit dieser Maßnahmen unterschiedlich gut belegt. So erhöht zwar eine gesteigerte Ballaststoffzufuhr das Stuhlgewicht und die Stuhlfrequenz und verkürzt die Dickdarmpassagezeit, allerdings ist dieser Effekt bei gesunden Personen größer als bei Patienten mit Obstipation (Krammer & Schlieger, 2006).

Bei der medikamentösen Therapie der Obstipation werden sogenannte „Laxanzien“ (Abführmittel) eingesetzt. Darunter werden Substanzgruppen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zusammengefasst, die die Verweildauer des Stuhls im Dickdarm und Enddarm verkürzen (Krammer & Schlieger, 2006). Zu diesen Arzneimitteln zählen osmotische Laxanzien (Lactulose, Glycerol, Glaubersalz, Macrogol (PEG)), hydragoge Laxanzien (Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Anthrachinone), Fettsäuren (Rizinusöl), Gleitstoffe (Paraffinöl), Prokinetika, Probiotika (lebende Organismen) sowie Prostaglandine und Colchicin (Krammer & Schlieger, 2006).

## Kosten

Prucaloprid ist mit zwei verschiedenen Wirkstoffstärken auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vertreten: Resolor® 1 mg Filmtabletten zu einem Apothekenverkaufspreis von 36,10 € (N1-Packung mit 14 Stück), 61,42 € (N2-Packung mit 28 Stück) bzw. 162,66 € (N3-Packung mit 84 Stück) und Resolor® 2 mg Filmtabletten zu einem Apothekenverkaufspreis von 49,73 € (N1-Packung mit 14 Stück), 88,68 € (N2-Packung mit 28 Stück) bzw. 243,94 € (N3-Packung mit 84 Stück). Tabelle 26 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Prucaloprid im Vergleich zu gängigen Laxanzien.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Selektiver 5-HT <sub>4</sub> -Rezeptoragonist			
Prucaloprid	Resolor® 2 mg, 84 Stck	243,94 €	1.045,46 €
Osmotisches Laxanz			
Lactulose	Lactulose 1A Pharma®, 1.000 ml	17,56 €	94,82 €
Macrogol	Macrogol beta®, 50 Stck	26,13 €	376,27 €
Hydragoges Laxanz			
Bisacodyl	Bisacodyl 5 mg Winthrop®, 50 Stck	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)

**Tabelle 26: Preise und Jahrestherapiekosten von Prucaloprid im Vergleich zu gängigen Laxanzien.**

## 9.18 Roflumilast

**Handelname:** Daxas®

**Indikation:** COPD

**ATC-Code:** R03DX07

**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** Takeda

**Markteinführung:** August 2010

**DDD:** 0,5 mg

**Bewertung:** siehe Seite 76

### Wirkstoff und Pharmakologie

Roflumilast ist ein selektiver Hemmer des Enzyms Phosphodiesterase (PDE)-4. Damit ist dieser Wirkstoff pharmakologisch am ehesten verwandt mit Theophyllin, einem nichtselektiven PDE-Hemmstoff, der seit vielen Jahrzehnten bei chronisch-entzündlichen Atemwegserkrankungen wie Asthma und COPD zur Anwendung kommt. Aufgrund einer engen therapeutischen Breite (schwere Nebenwirkungen schon bei geringen Dosisüberschreitungen) und vieler Wechselwirkungen verlor Theophyllin in der Arzneitherapie der jüngeren Vergangenheit jedoch an Bedeutung. Während Theophyllin nichtselektiv an verschiedene Phosphodiesterasen, aber beispielsweise auch an Adenosin-Rezeptoren bindet, hemmt der neue Wirkstoff den PDE-Typ 4 hochselektiv. Durch die Blockade des Enzyms PDE wird im Inneren von Lungenzellen die Konzentration des Botenstoffs „Zyklisches Adenosinmonophosphat“ (cAMP) erhöht, was letztlich zur Ausbremsung von Entzündungsprozessen und Verbesserung der Lungenfunktion führt (Lipworth, 2005).

### Zulassung und Präparat

Daxas® ist zugelassen zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (Lungenfunktion gemessen über den FEV<sub>1</sub>-Wert<sup>1</sup> nach Anwendung eines bronchienerweiternden Medikaments: weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis, bei denen es in der Vergangenheit häufig zu deutlichen Verschlechterungen (Exazerbationen) kam. Die Anwendung soll hierbei einmal täglich und begleitend zu einer bronchienerweiternden Therapie erfolgen. Eine Zulassung für die Asthma-Behandlung besteht nicht. Das Arzneimittel liegt in Form von Filmtabletten (30- oder 90-Stück-Packungen) vor, die jeweils 500 µg Roflumilast enthalten.

### Informationen zum Indikationsgebiet

Bei der COPD handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung auf Basis einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems (Überblähung der Lungenbläschen). Die Häufigkeit in der Altersgruppe ab 40 Jahren liegt in Deutschland bei etwa 13 % (Geldmacher et al., 2008). Der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist Rauchen und dessen Einstellen ist somit auch die wichtigste Maßnahme, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden. Zu den typischen Symptomen einer COPD gehören Auswurf von zähem Schleim, chronischer Husten und Atemnot, die im Anfangsstadium nur bei Belastungen auftritt. Im Gegensatz zu Asthmatikern weisen COPD-Patienten keine oder eine nur geringe Umkehrbarkeit der Atemwegsverengung (Obstruktion) auf (Holzgrabe & Muth, 2007; NVL, 2012a).

<sup>1</sup> FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde = die Luftmenge, die der Patient mit aller Kraft und möglichst schnell innerhalb einer Sekunde ausatmen kann (Messgröße der Lungenfunktion).

## Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Wirksamkeit von Roflumilast wurde in zwei zulassungsrelevanten klinischen Studien (M2-124 und M2-125) mit insgesamt 3.091 COPD-Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren untersucht. Das Design dieser beiden Studien war identisch, lediglich die Patientinnen und Patienten kamen aus unterschiedlichen Populationen. Gemäß der Einschlusskriterien litten die Studienteilnehmer an einer schweren COPD, bei der die Lungenfunktion gemessen über die forcierte Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) nicht über 50 % vom Soll lag. Zudem musste eine chronische Bronchitis vorliegen und im vorangegangenen Jahr mindestens eine schwere Verschlimmerung (Exazerbation) dokumentiert sein. Die Anwendung von anderen Medikamenten mit Ausnahme von Theophyllin, Tiotropium und Cortison-Sprays war erlaubt. 41 % der Studienteilnehmer waren Raucher, der Rest ehemalige Raucher. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Verbesserung der Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) und eine Verringerung der mittelschweren bis schweren COPD-Exazerbationen über den einjährigen Behandlungszeitraum. Die Ergebnisse beider Studien wurden zusammengefasst ausgewertet (=gepoolte Analyse). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche das Scheinmedikament erhielt, verbesserte sich die Lungenfunktion in der Interventionsgruppe, die 52 Wochen lang einmal täglich Roflumilast (500 µg) anwendete, im Mittel um 48 ml. Dieser Wert bedeutet trotz statistischer Signifikanz eine eher schwache, klinisch nicht relevante Verbesserung der Lungenfunktion. Die mittlere Rate an Exazerbationen lag im Roflumilast-Studienarm ebenfalls etwas niedriger, sie wurde durch den Medikamenteneinsatz um 17 % gesenkt (1,14 vs. 1,37 pro Person und Jahr) (Calverley et al., 2009). Die Exazerbationsrate wurde jedoch nur bei denjenigen ausgewertet, die nach Studienbeginn eine entsprechende Verschlimmerung aufwiesen. Somit ist hier eine Überschätzung des Effekts möglich.

In zwei weiteren placebokontrollierten Studien (M2-127 und M2-128) mit insgesamt 1.676 COPD-Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren wurde untersucht, wie wirksam Roflumilast als Zusatz zu einer bestehenden bronchienerweiternden Salmeterol- (M2-127) oder Tiotropium-Therapie (M2-128) ist. In der mit Salmeterol behandelten Gruppe lag die Lungenfunktionsverbesserung gegenüber dem Scheinmedikament mit dem Roflumilast-Zusatz bei 49 ml, in der Tiotropium-Gruppe bei 80 ml. Auch wenn Tiotropium und Roflumilast zusammen eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion bewirken, handelt es sich auch hier nicht um ein klinisch relevantes Ergebnis. Die Exazerbationsrate änderte sich nicht signifikant (Fabbri et al., 2009). Es mangelt an adäquaten Untersuchungen, die einen Zusatznutzen gegenüber der Standardbehandlung bei schwerer COPD (bronchienerweiternde Medikamente + inhalatives Cortison) belegen könnten, ebenso gibt es keine Vergleichsstudien mit der pharmakologisch verwandten Substanz Theophyllin.

Die Behandlung mit Roflumilast kann zu zahlreichen, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Am häufigsten kommt es zu Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Klinisch bedeutsam ist insbesondere der durch Roflumilast verursachte Gewichtsverlust, der bei zum Teil sowieso schon untergewichtigen COPD-Patienten mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Bei 7 % der Behandelten lag der Gewichtsverlust pro Jahr bei 10 % und mehr. Gelegentlich kann es infolge der Medikamenteneinnahme auch zu Angstzuständen kommen. Weitere psychische Nebenwirkungen sind beschrieben, wie auch ein erhöhtes Suizidrisiko: In klinischen Studien sind fünf Suizide bzw. Suizidversuche dokumentiert. Zudem gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko (Gupta, 2012).

## Leitlinienempfehlungen

Im Bereich der Therapieempfehlungen ist im Wesentlichen die interdisziplinär angelegte Nationale Versorgungsleitlinie COPD zu nennen, die im Januar 2012 zuletzt aktualisiert worden ist (NVL, 2012a). Die „Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“ (Vogelmeier et al., 2007) wurde 2007 publiziert und ist seit dem nicht mehr aktualisiert worden. Dementsprechend ist sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mehr bei der AWMF gelistet. Für die medikamentöse Therapie der COPD existiert ein Stufenschema, das auf den spirometrisch ermittelten Schweregraden basiert. Bei einer schweren COPD (FEV<sub>1</sub>-Wert nicht über 50 % des Sollwertes) wird mindestens ein langwirksames bronchienerweiterndes Medikament empfohlen, z.B. ein Beta<sub>2</sub>-Agonist wie Formoterol oder ein Anticholinergikum wie Tiotropium. Bei wiederholten schweren Verschlimmerungen (Exazerbationen) sollten entzündliche Cortison-Sprays (exakter: inhalative Glucocorticoide) zur Anwendung kommen. Roflumilast, das gemäß Zulassung als Entzündungshemmer begleitend zu einer bronchienerweiternden Therapie zur Anwendung kommt, findet noch keine Erwähnung (NVL, 2012a).

## Kosten

Daxas<sup>®</sup> von Takeda ist in der Wirkstoffstärke 500 µg in einer 30-Stück-Packung (N2) und in einer 90-Stück-Packung im Handel. Der Apothekenverkaufspreis beträgt 65,03 € bzw. 167,81 €. Neben den Originalpräparaten befinden sich noch einige etwas günstigere Re-Importe auf dem deutschen Markt. 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 (Tabelle 27). Das bronchienerweiternde Medikament Formoterol und insbesondere das pharmakologisch „verwandte“ Theophyllin, welches wie Daxas<sup>®</sup> 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.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Phosphodiesterase-Hemmer			
Roflumilast	Daxas <sup>®</sup> 500 µg, 90 Stck	167,81 €	671,24 €
Theophyllin	Theophyllin 250 retard Heumann <sup>®</sup> , 100 Stck	16,40 €	177,12 €
Beta <sub>2</sub> -Rezeptoragonist			
Formoterol	Formoterol ratiopharm <sup>®</sup> 12 µg, 3 x 60 Stck	79,80 €	318,00 €
Glucocorticoid			
Budesonid	Novopulmon <sup>®</sup> 200 µg, 3x200 Inhalationen	67,47 €	404,82 €
Anticholinergikum			
Tiotropium	Spiriva <sup>®</sup> 18 µg, 90 Stck	176,11 €	704,44 €

\*) 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)

**Tabelle 27: Preise und Jahrestherapiekosten von Roflumilast im Vergleich zu anderen COPD-Atemwegstherapeutika**

## 9.19 Silodosin

<b>Handelname:</b> Urorec®	<b>Hersteller:</b> Recordati
<b>Indikation:</b> Benigne Prostatahyperplasie (BPH)	<b>Markteinführung:</b> Januar 2010
<b>ATC-Code:</b> G04CA04	<b>DDD:</b> 8 mg
<b>Darreichungsform:</b> Hartkapsel	

**Bewertung:** siehe Seite 79

### Wirkstoff und Pharmakologie

Silodosin ist wie Tamsulosin oder Doxazosin ein Alpha-1A-Rezeptor-Antagonist (Alphablocker). Rezeptoren dieses Typs befinden sich u.a. in der menschlichen Harnblase, im Blasen Hals, in der Harnröhre sowie in der Prostata (Vorsteherdrüse). Die Blockade von Alpha-1A-Rezeptoren bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur dieser Gewebe und damit eine Verminderung des Blasenaustrittswiderstandes. Auf diese Weise verringern sich die typischen Symptome einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (benigne Prostatahyperplasie, BPH), welche auch unter der Bezeichnung LUTS (= lower urinary tract symptoms) zusammengefasst werden. Dazu gehören häufiger Harndrang (auch nachts), verzögerter Beginn der Harnentleerung, Entleerung nur kleiner Harnmengen, das Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung, ein schwacher Urinstrahl sowie Inkontinenz. Entscheidend ist, dass der Wirkstoff an die Alpha-1B-Rezeptoren wesentlich schlechter bindet; diese befinden sich vor allem im kardiovaskulären System. In vitro (also im Labor) konnte gezeigt werden, dass das  $\alpha$ 1A: $\alpha$ 1B-Bindungsverhältnis von Silodosin 162:1 beträgt, was auf eine äußerst hohe Selektivität für den Rezeptor hinweist (EMA, 2010f).

### Zulassung und Präparat

Urorec® ist zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Silodosin täglich. Bei Männern mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sollte die Anfangsdosis 4 mg einmal täglich betragen. Diese Dosis kann nach einer Behandlungswoche auf 8 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Der Hersteller empfiehlt, die Kapseln zu einer Mahlzeit einzunehmen, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit.

### Informationen zum Indikationsgebiet

Als benigne Prostatahyperplasie (BPH) wird eine gutartige Vergrößerung der Prostata durch Vermehrung ansonsten unauffälliger Zellen bezeichnet. Zu einer BPH kommt es gewöhnlich bei Männern im mittleren bis höheren Lebensalter. Nur bei gleichzeitigem Auftreten von Symptomen wie beispielsweise nächtlichem Wasserlassen, Harnverhalt oder abgeschwächtem Harnstrahl bei gleichzeitig massiv erhöhtem Blasenentleerungsdruck kann der BPH ein Krankheitswert beigemessen werden. Die BPH ist der häufigste gutartige Tumor beim Mann (Gat et al., 2008). In den ersten Lebensjahrzehnten des Mannes ist sie sehr selten, ab dem 6. Lebensjahrzehnt findet sich jedoch bei 50 % aller Männer eine Vergrößerung der Prostata. Die Krankheitshäufigkeit steigt bis auf über 90 % im 9. Lebensjahrzehnt (Lepor, 2005).

## Evidenz zum Nutzen und Schaden

Silodosin wurde in drei Hauptstudien bei mehr als 1.800 Männern mit der Diagnose BPH mit einem Placebo verglichen. In einer dieser Studien wurde der neue Wirkstoff außerdem mit Tamsulosin (einem anderen Alpha-1-Blocker) verglichen.

Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war in allen drei Studien die Verbesserung des sogenannten IPSS (Internationaler Prostata-Symptom-Score) nach zwölf Behandlungswochen. Beim IPSS handelt es sich um eine Bewertung der Symptome eines Patienten, beispielsweise der Unfähigkeit zur Blasenentleerung und des häufigen Urindrangs bzw. des Drangs, beim Urinieren zu pressen. Jeder Patient bewertete die Intensität seiner Symptome selbst. Hinsichtlich der Verringerung von BPH-Symptomen war Silodosin wirksamer als das Placebo und genauso wirksam wie Tamsulosin. In den beiden Studien, in denen Silodosin nur mit einem Placebo verglichen wurde, lag der IPSS zu Beginn der Studie bei etwa 21 Punkten. Nach zwölf Wochen war er bei Männern, die den neuen Wirkstoff einnahmen, um etwa 6,4 Punkte gefallen, während er bei den Männern, die das Placebo erhalten hatten, um etwa 3,5 Punkte gefallen war. In der dritten Studie lag der IPSS vor Beginn der Behandlung bei etwa 19 Punkten und verringerte sich nach jeweils zwölf Wochen bei Männern, die Silodosin einnahmen, um 7,0 Punkte, bei Männern, die Tamsulosin einnahmen, um 6,7 Punkte und bei den Männern, die das Placebo erhielten, um etwa 4,7 Punkte. Damit wird deutlich, dass beide Alpha-1-Blocker ähnlich wirksam sind (EMA, 2010f).

Eine neue Studie konnte nun zeigen, dass Silodosin im direkten Vergleich mit Tamsulosin und Placebo besonders in der Subgruppe der Patienten effektiver war, die zu Studienbeginn mindestens zwei Nykturie<sup>1</sup>-Episoden pro Nacht aufwiesen. Signifikant war dieser Effekt allerdings nur in Bezug auf die Placebosubstanz (Chapple et al., 2012).

Die häufigste Nebenwirkung von Urorec® ist eine Abnahme der Spermien-Anzahl im Ejakulat. Mit 23 % war es die in den placebokontrollierten Studien am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Vorübergehend kann dadurch die männliche Fertilität beeinträchtigt werden, wobei sich diese nach Absetzen des Wirkstoffes wieder normalisiert. Im Vergleich zu Tamsulosin zeigten sich zudem deutlich mehr retrograde Ejakulationen (14 % vs 2 %), wobei die Ejakulation während des Orgasmus vermindert war oder komplett ausblieb.

Mit den typischen unerwünschten Wirkungen von Alpha-1-Blockern muss auch bei Silodosin gerechnet werden: Schwindel und orthostatische Hypotonie (Blutdruckschwankungen beim Aufstehen). Während einer Operation des „Grauen Stars“ (Trübung der Augenlinse, Katarakt) wurde bei manchen Patienten, die gleichzeitig oder in der Vorgeschichte mit Alpha-1-Blockern behandelt wurden, ein sogenanntes Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS) beobachtet. Dies kann während der Operation zu einer erhöhten Komplikationsrate führen, da hierbei die Regenbogenhaut im Auge erschlafft. Der Beginn einer Therapie mit Silodosin wird bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, nicht empfohlen (EMA, 2010f).

Diese Komplikation wurde auch für die anderen Alphablocker Alfuzosin, Doxazosin und Terazosin beschrieben. Wie das arznei-telegramm bereits 2009 (40: 66-7) berichtete, sei das Risiko jedoch offensichtlich für Patienten am größten, welche den Wirkstoff Tamsulosin anwenden (Chang & Campbell, 2005).

---

<sup>1</sup> Vermehrtes, nächtliches Wasserlassen.

## Leitlinienempfehlungen

Im Bereich der Therapieempfehlungen ist im Wesentlichen die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbands der Deutschen Urologen (BDU) zu nennen.

Silodosin findet in der Leitlinie noch keine Erwähnung. Die vier anderen zur Verfügung stehenden Alpha-Blocker werden zur Reduktion der Symptome als geeignet beurteilt: „Empfehlungsgrad A“, d.h. basierend auf klinischen Studien von guter Qualität und Konsistenz (DGU & BDU, 1999).

Bezüglich der Wirkstoff-Auswahl haben Studien gezeigt, dass Alpha-Blocker, die ursprünglich bei der Bluthochdruckbehandlung eingesetzt wurden (Doxazosin, Terazosin), eine geringere Verträglichkeit aufweisen als Alfuzosin und Tamsulosin, die primär für die BPH-Behandlung entwickelt wurden (de Mey et al., 1998; Fourcade, 2000).

Der Einsatz von Medikamenten-Kombinationen zur Reduktion der BPH-Symptome oder zur Hemmung der Krankheits-Progression wurde ebenfalls in verschiedenen Studien untersucht. Es liegen sowohl Daten zur Kombinationstherapie von Alpha-Blockern mit 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern<sup>1</sup> als auch mit sogenannten Muskarinrezeptorantagonisten<sup>2</sup> vor: In beiden Fällen werden Kombinationsbehandlungen zur alleinigen Symptomreduktion nicht empfohlen. Um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, wird die Kombination aus Alpha-Blockern mit 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern als geeignet beurteilt (McConnell et al., 2003).

## Kosten

Das Medikament Urorec® vom Hersteller Recordati ist in der niedrigen Wirkstoffstärke 4 mg zu einem Apothekenverkaufspreis von 22,47 € (N1-Packung mit 30 Hartkapseln), 31,90 € (N2-Packung mit 50 Hartkapseln) bzw. 47,49 € (N3-Packung mit 100 Hartkapseln) im Handel. In der höheren Wirkstoffstärke 8 mg kosten die Präparate 23,66 € (N1), 33,84 € (N2) bzw. 51,05 € (N3). Neben den Originalpräparaten befinden sich noch einige zum Teil deutlich günstigere Re-Importe auf dem deutschen Markt. Tabelle 28 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten verschiedener Alpha-1-Blocker im Vergleich.

---

<sup>1</sup> 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer hemmen durch die Blockade des Enzyms 5 $\alpha$ -Reduktase die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron. Letzteres wirkt selektiv an der Prostata und ist wesentlich für deren Wachstum verantwortlich. Durch die Behandlung soll somit eine Schrumpfung der Prostata erreicht werden. Verwendet werden in erster Linie die Wirkstoffe Dutasterid und Finasterid, die sich bzgl. ihrer Pharmakokinetik geringfügig unterscheiden.

<sup>2</sup> Muskarinrezeptorantagonisten (sog. Anticholinergika) bewirken eine Abnahme des Spannungszustandes der glatten Blasenwandmuskulatur. Ihr Einsatz beschränkt sich daher auf Blasenentleerungsstörungen, die von einer Überaktivität dieses Muskels ausgelöst werden. Die Verwendung dieser Wirkstoffe ist kritisch abzuwägen, da sie durch die Schwächung der Blasenmuskulatur zum Harnverhalt führen können.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Alpha-1-Blocker			
Silodosin	Urorec® 8 mg, 100 Stck	51,05 €	183,78 €
Alfuzosin	Alfunar® 10 mg, 100 Stck	28,13 €	101,27 €
Doxazosin	Doxazosin Aurobindo® 4 mg, 100 Stck	27,23 €	98,03 €
Tamsulosin	Tamsulosin 1A Pharma® 0,4 mg, 100 Stck	19,65 €	70,74 €
Terazosin	Teranar® 5 mg, 98 Stck	29,12 €	106,97 €

\*) 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)

**Tabelle 28: Preise und Jahrestherapiekosten von Silodosin im Vergleich zu anderen Alpha-1-Blockern**

Urorec® wurde vom GKV-Spitzenverband in eine Festbetragsgruppe (Stufe 2) zusammen mit anderen Alpha-1-Blockern einsortiert. Für die teuerste Urorec®-Packung bedeutet dies bei Verordnung zu Lasten der GKV Mehrkosten für den Versicherten in Höhe von 14,48 €, da der Arzneimittelpreis den Festbetrag (36,57 €) genau um diese Summe überschreitet.

## 9.20 Tapentadol

<b>Handelsname:</b> Palexia® retard	<b>Hersteller:</b> Grünenthal
<b>Indikation:</b> Starke chronische Schmerzen	<b>Markteinführung:</b> Oktober 2010
<b>ATC-Code:</b> N02AX06	<b>DDD:</b> 400 mg
<b>Darreichungsform:</b> Retardtablette	

**Bewertung:** siehe Seite 82

### Wirkstoff und Pharmakologie

Tapentadol als neuer Wirkstoff aus der Gruppe der Opioide<sup>1</sup> vereint zwei Wirkmechanismen, um seinen schmerzstillenden Effekt zu erzielen. Wie die Opioide aktiviert er zum einen die sogenannten  $\mu$ -Rezeptoren und schwächt damit die Weiterleitung von Schmerzreizen im Rückenmark und Gehirn ab. Zum anderen wirkt Tapentadol als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und erhöht damit die Konzentration dieses Nervenbotenstoffes im synaptischen Spalt, womit der zusätzliche schmerzlindernde Effekt erklärt wird (Schröder et al., 2011; Grünenthal, 2012). Tapentadol ähnelt in seinem Rezeptorprofil Tramadol.

### Zulassung und Präparat

Palexia® wurde im August 2010 von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) zur Therapie starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit opioiden Schmerzmitteln (Opioideanalgetika) behandelt werden können, zugelassen (Grünenthal, 2012). Da zum jetzigen Zeitpunkt nur begrenzte Daten für die Behandlung von Tumorschmerzen vorliegen, wird eine Empfehlung hinsichtlich dieser Indikation nicht ausgesprochen (Grünenthal, 2012).

Die Zulassung erfolgte für fünf verschiedene Wirkstoffstärken (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg und 250 mg) als Retardtablette. Dabei sollte die Dosierung patientenindividuell dem Schweregrad der zu behandelnden Schmerzen, der bisherigen Behandlungserfahrung und der Möglichkeit der Patientenüberwachung angepasst werden. Der retardierte Wirkstoff sollte ungefähr alle zwölf Stunden (zweimal täglich) eingenommen werden (Grünenthal, 2012).

Tapentadol besitzt wie andere Opioideanalgetika 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 (Grünenthal, 2012; BtMVV, 2012).

### Informationen zum Indikationsgebiet

Schätzungsweise fünf bis acht Millionen Menschen waren 2002 aufgrund chronischer Schmerzen behandlungsbedürftig erkrankt (GBE, 2002). Während akute Schmerzen als Warnsignal auf eine Gesundheitsgefährdung oder -störung gedeutet werden können, beeinträchtigen länger anhaltende Schmerzzustände das Wohlbefinden und die Lebensqualität und können sich zu eigenständigen Krankheitsbildern oder Schmerzsyndromen entwickeln (GBE, 2002). Dabei werden Schmerzen immer

<sup>1</sup> Medikamente mit morphinartiger Wirkung.

dann als „chronisch“ bezeichnet, wenn sie länger als ein halbes Jahr andauern und im Hinblick auf die Bewältigung alltäglicher Situationen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Die Behandlung von Schmerzen stellt einen der größten Kostenfaktoren im Gesundheitswesen und bei den Renten- und Unfallversicherern dar. So werden in Deutschland zur Therapie chronischer Schmerzen jährlich Gelder in Milliardenhöhe erbracht, hinzu kommen Arbeitsausfälle und vorzeitige Berentung, die zu den indirekten Kosten führen (GBE, 2002).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Zulassung und Wirksamkeitsnachweis von Tapentadol beruhen in erster Linie auf zwei Phase-III-Studien. So verglichen Buynak et al. (2010) in ihrer ersten Studie an insgesamt 981 Patienten mit mäßigen bis schweren chronischen Rückenschmerzen Tapentadol mit Oxycodon oder Placebo. Die Studienteilnehmer erhielten über zwölf Wochen entweder zweimal täglich mindestens 100 mg retardiertes Tapentadol, 20 mg retardiertes Oxycodon oder Placebo, wobei eine Dosissteigerung bis jeweils zweimal täglich 250 mg Tapentadol bzw. 50 mg Oxycodon zulässig war. Hingegen wurden andere Schmerzmittel von der Studie ausgeschlossen. Tapentadol und Oxycodon senkten die mit einer numerischen 11-Punkteskala gemessene Schmerzintensität von anfänglich 7,5 auf 4,6 Punkte, sowie Placebo von 7,6 auf 5,5 Punkte. Typische opioidbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Magen-Darm-Bereich wurden unter Oxycodon häufiger dokumentiert als unter Tapentadol und Placebo (61,9 %, 43,7 % und 26,3 %). In einer Meta-Analyse (der neun bis zu dem Zeitpunkt veröffentlichten randomisierten, klinischen Studien) von Merker et al. (2012) konnte dieser positive Effekt ebenfalls bestärkt werden, Mundtrockenheit und Dyspepsie kamen jedoch häufiger unter Tapentadol vor.

Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit erzielte eine placebokontrollierte Vergleichsstudie an insgesamt 1.023 Patienten mit durch Kniegelenksarthrose bedingten Schmerzen (Afilalo et al., 2010). In dieser Studie konnte der mittlere Punktwert nach zwölf Wochen auf der Schmerzskala unter Placebo um 2,2, in der Tapentadol-Gruppe um 2,9 und im Oxycodon-Arm um 2,5 reduziert werden.

### **Leitlinienempfehlungen**

Die für die Therapie von chronischen Schmerzen wesentlichen Empfehlungen werden durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)“ zusammengefasst (DGSS, 2009). So gilt generell, dass Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen trotz gleicher Diagnosestellung unterschiedlich auf Medikamente und andere Maßnahmen ansprechen können. Jeder einzelne Schmerzpatient sollte von daher zeitlich engmaschig und sorgfältig beobachtet werden, um das angestrebte Therapieergebnis zu erzielen (DGSS, 2009).

Zu beachten ist, dass die Schmerzlinderung bei einer Langzeitanwendung von Opioiden für sich noch zu keiner klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität führt und mit zunehmender Anwendungsdauer innerhalb weniger Monate deutlich abnimmt (DGSS, 2009). Daher sollten neben der medikamentösen Therapie grundsätzlich schmerzlindernde, nicht medikamentöse Behandlungsstrategien begleitend eingesetzt werden. Auch sollte die Auswahl des Wirkstoffes nach seinem Nebenwirkungsprofil patientenindividuell vorgenommen werden.

Während Anwendungsversuche mit Opioiden bei chronischen neuropathischen und Gelenk- oder Rückenschmerzen erwogen werden können (nach vorheriger Abklärung, ob medizinische Gründe gegen die weitere Anwendung nicht opioidhaltiger Medikamente vorliegen), rät die Leitlinie bei allen anderen nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen wegen der zu erwartenden Wirkungslosigkeit und damit unnötigen Belastung des Patienten von einer Opioidanwendung ab. Tapentadol findet aufgrund der Aktualität der Leitlinie noch keine Erwähnung.

Das WHO-Stufenschema, welches ursprünglich für die Behandlung von Tumorschmerzen konzipiert wurde, wird zunehmend auch für nicht-tumorbedingte chronische Schmerzen angewandt. Dabei ist das Ziel einer angemessenen schmerzlindernden Therapie, das richtige Medikament in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt zu verordnen („by the mouth“, „by the clock“, „by the ladder“). Dem Stufenschema entsprechend werden bei Schmerzen der Stufe I (milde Schmerzen) Nicht-Opiode (wie z.B. Diclofenac, Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Metamizol), bei Schmerzen der Stufe II (mäßig starke Schmerzen) schwache Opiode (wie z.B. Tramadol, Tilidin, Dihydrocodein) in Kombination mit Nicht-Opioiden und bei Schmerzen der Stufe III (starke Schmerzen) starke Opiode (wie z.B. Morphin, Fentanyl, Hydromorphon, Oxycodon) in Kombination mit Nicht-Opioiden empfohlen. Zusätzlich können neben den entsprechenden Schmerzmitteln Koanalgetika wie beispielweise Antidepressiva, Antiepileptika und Glucocorticoide sowie Mittel zur Reduktion der Nebenwirkungen der Analgetika (z.B. Abführmittel, Mittel gegen Übelkeit) verabreicht werden. Bei unzureichender Schmerzstillung sollte auf ein Mittel der höheren Stufe gewechselt werden.

#### Kosten

Palexia® retard von Grünenthal ist in fünf verschiedenen Wirkstoffstärken und jeweils drei verschiedenen Packungsgrößen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vertreten. Die Preise variieren zwischen 41,00 € (50 mg, N1-Packung) und 688,07 € (250 mg, N3-Packung).

Die Dosierung sollte patientenindividuell und unter Berücksichtigung des Schweregrades der zu behandelnden Schmerzen durchgeführt werden. Unter Berücksichtigung der definierten Tagesdosis von 400 mg ergeben sich Jahrestherapiekosten von 3.840,77 €. Diese Kosten sollte allerdings nur als Richtwert gesehen werden. Tabelle 29 zeigt die Preise von Tapentadol im Vergleich zu anderen Opioiden. Danach ist der neue Wirkstoff theoretisch 5,7mal teurer als die Leitsubstanz Morphin und 11mal teurer als der vergleichbare Wirkstoff Tramadol.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Opioid-Analgetikum			
Tapentadol	Palexia® retard 200 mg, 100 Stck	533,44 €	3.840,77 €
Morphin	Capros® 100 mg Rkps, 100 Stck	187,50 €	675,00 €
Tramadol	Tramabeta® long 150 mg Rtbl, 100 Stck	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)

**Tabelle 29: Preise und Jahrestherapiekosten von Tapentadol im Vergleich zu anderen Opioiden**

## 9.21 Ticagrelor

**Handelname:** Brilique®

**Indikation:** Akutes Koronarsyndrom

**ATC-Code:** B01AC24

**Darreichungsform:** Filmtablette

**Hersteller:** AstraZeneca

**Markteinführung:** Januar 2011

**DDD:** 180 mg

**Bewertung:** siehe Seite 85

### Wirkstoff und Pharmakologie

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

### Zulassung und Präparat

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

### Informationen zum Indikationsgebiet

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Sie wird als Manifestation der Atherosklerose (Arterienverkalkung) in den Herzkranzgefäßen beschrieben (NVL, 2012). Es kommt hierbei häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Im Jahre 2011 führten die chronisch-ischämische Herzkrankheit (auch KHK) und der akute Herzinfarkt die Todesursachenstatistik in Deutschland mit 8,3 % und 6,1 % aller registrierten Todesfälle an (Statistisches Bundesamt, 2012). Die KHK lässt sich grob unterteilen

in stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom. Bei der stabilen Angina pectoris kommt es unter Belastung zu Schmerzen im Brustkorb, welche aber in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin wieder verschwinden. Das akute Koronarsyndrom ist hingegen lebensbedrohlich und lässt sich wiederum unterteilen in instabile Angina pectoris, Herzinfarkt ohne ST-Streckenhebung im EKG (NSTEMI) und Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI). Der Übergang ist hierbei fließend. Neben dem Brustschmerz kann es auch zum Ausstrahlen der Schmerzen in andere Körperregionen, Übelkeit, Schweißausbrüchen und Luftnot kommen (NVL, 2012b).

### Evidenz zum Nutzen und Schaden

Maßgeblich für die Zulassung von Ticagrelor ist die PLATO-Studie, eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie mit 18.624 Patientinnen und Patienten (Wallentin et al., 2009). In dieser ein Jahr lang durchgeführten Studie wurde Ticagrelor (Startdosis 180 mg, dann zweimal täglich 90 mg) mit Clopidogrel (Startdosis 300-600 mg, dann 75 mg einmal täglich) bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Hebung verglichen. Im Mittel waren die Patienten 62 Jahre alt, 65 % litten an Bluthochdruck, 47 % an Fettstoffwechselstörungen, 36 % waren Raucher und 25 % Diabetiker. Ein Infarkt war bei 21 % der Patienten bekannt, ein Stent-Implantation bei 13 % und ein koronarer Bypass bei 6 %. Nach zwölf Monaten waren in der Ticagrelor-Gruppe mit 9,8 % im Vergleich zur Clopidogrel-Gruppe (11,7 %) signifikant weniger Patienten aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinfarkt oder Schlaganfall (dem primären Studienendpunkt) gestorben. Verglichen mit Clopidogrel wurde durch den Einsatz von Ticagrelor bei 53 behandelten Patienten eine zusätzliche Herz-Kreislauf-Komplikation verhindert (Number needed to treat [NNT]: 53). Betrachtet man bei den Studienendpunkten nur die einzelnen Komponenten, so traten Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (4,0 % vs. 5,1 %) ebenso wie Infarkte (5,8 % vs. 6,9 %) seltener unter Ticagrelor auf, Schlaganfälle gab es allerdings etwas häufiger (1,5 % vs. 1,3 %). Die Gesamtsterblichkeit wurde deutlicher abgesenkt als mit Clopidogrel (4,5 % vs. 5,9 %), hier verhinderte Ticagrelor bei 71 behandelten Patienten einen zusätzlichen Todesfall (NNT: 71). Zudem traten auch Stentthrombosen seltener auf (1,3 % vs. 1,9 %).

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkung „Blutungen“ unterschied sich Ticagrelor in der PLATO-Studie nicht signifikant von der Vergleichssubstanz Clopidogrel, lediglich in der Subgruppe der Patienten ohne Bypass-Operation kam es mit Ticagrelor häufiger zu Blutungen (4,5 % vs. 3,8 %). Ansonsten trat bei der Behandlung mit Ticagrelor häufiger Atemnot auf (13,8 % vs. 7,8 %) und auch die Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Pausen) und erhöhte Harnsäurespiegel mahnen bei vorbelasteten Personen zur Vorsicht. Es kam unter Ticagrelor häufiger zu Studienabbrüchen als unter Clopidogrel (23,4 % vs. 21,5 %) (Wallentin et al., 2009).

Mit Prasugrel wurde Ticagrelor in klinischen Studien bislang nicht direkt verglichen, lediglich in einer einfach verblindeten Pharmakodynamik-Studie wurde bei Patienten nach Stentimplantation und Clopidogrel-Startdosis untersucht, ob zweimal täglich 90 mg Ticagrelor die Plättchenfunktion stärker hemmt als einmal täglich 10 mg Prasugrel. Nach den Ergebnissen war die Plättchenfunktion nach 30 Tagen niedriger bei Behandlung mit Ticagrelor (Alexopoulos et al., 2012).

Ticagrelor ist der erste Wirkstoff, der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) bewertet wurde. Alle seit Januar 2011 mit neuen Wirkstoffen zugelassenen Arzneimittel werden grundsätzlich einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet, ob ein Zusatznutzen gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Zu diesem Zweck legen die Hersteller ein Dossier auf Grundlage der Zulassungsunterlagen vor. Der G-BA beauftragt in der Regel das IQWiG mit der Nutzenbewertung. Auf Basis des Beschlusses zum Nutzen finden im Anschluss Verhandlungen über die Preise des Arzneimittels statt, bei einem Zusatznutzen darf der Preis des neuen Medikaments höher ausfallen als bei Vergleichs-Arzneimitteln, andernfalls nicht.

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

### **Leitlinienempfehlungen**

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

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

### **Kosten**

Brilique® von AstraZeneca ist in den Packungsgrößen N2 (56 Filmtabletten) und N3 (100 Filmtabletten) verfügbar. Die N2-Packung kostet derzeit 98,59 €, die N3-Packung 167,58 €. Daneben gibt es günstigere Re-Importe auf dem Markt. Im Anschluss an die frühe Nutzenbewertung fanden Verhandlungen über den Erstattungsbetrag von Brilique® zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller statt, die erfolgreich abgeschlossen wurden. Aufgrund eines festgestellten Zusatznutzens konnte der Preis höher ausfallen als bei vergleichbaren Arzneimitteln, so dass der Hersteller auf den ursprünglichen Preis nur zu einer geringen Rabattierung verpflichtet ist.

Ticagrelor zusammen mit ASS eingenommen ist etwas mehr als 8mal so teuer wie die Kombinationsbehandlung Clopidogrel + ASS. Die Ticagrelor-Behandlung liegt preislich auch etwas über der Prasugrel-Therapie, wenn auch nicht so deutlich (Tabelle 30).

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Thrombozyten- aggregations-Hemmer			
Ticagrelor	Brilique® 90 mg, 100 Stck	167,58 €	1206,58 €
Clopidogrel	Clopidogrel Hormosan® 75 mg, 100 Stck	38,27 €	137,77 €
Prasugrel	Efient® 10 mg, 98 Stck	282,14 €	1015,70 €
ASS	ASS 100 1A Pharma®, 100 Stck	3,20 €	11,52 €

\*) 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)

**Tabelle 30: Preise und Jahrestherapiekosten von Ticagrelor im Vergleich zu anderen Gerinnungshemmern**

## 9.22 Velaglucerase alfa

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

**Bewertung:** siehe Seite 88

### Wirkstoff und Pharmakologie

Der neue Wirkstoff Velaglucerase alfa dient der Langzeit-Enzymersatztherapie indem es  $\beta$ -Glucocerebrosidase ergänzt bzw. ersetzt.  $\beta$ -Glucocerebrosidase spaltet Glucocerebrosid in den Zuckerbestandteil Glukose und den Fettanteil Ceramid. Diese Abbauprodukte werden bei gesunden Personen entweder ausgeschieden oder zur Synthese anderer Stoffe im Körper verwendet. Liegt wie bei der Gaucher-Krankheit ein Enzymmangel vor, reichern sich jedoch die nicht abgebauten Fettstoffe in den Makrophagen (Fresszellen) an, die mit zunehmender Speicherung anschwellen (sogenannte Gaucher-Zellen). Durch die Behandlung mit Velaglucerase alfa wird die angehäuften Menge an Glucocerebrosid reduziert und das Krankheitsbild der Gaucher-Krankheit korrigiert. Des Weiteren erhöht Velaglucerase alfa die Hämoglobinkonzentration und die Blutplättchenzahl und reduziert das Leber- und Milzvolumen (EMA, 2012).

### Zulassung und Präparat

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 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen. Laut Fachinformation des Herstellers beträgt die empfohlene Dosis 60 Einheiten/kg jede zweite Woche, wobei Dosisanpassungen individuell und unter Berücksichtigung des erreichten bzw. aufrechterhaltenen therapeutischen Ziels vorgenommen werden können (Shire, 2012b). Da es nur wenige Patienten mit der Gaucher Krankheit gibt, hat die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) VPRIV® als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) ausgewiesen (Orphanet, 2012).

### Informationen zum Indikationsgebiet

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 (Niederau et al., 2001). Gaucher-Zellen finden sich überwiegend in Leber, Milz, Knochenmark, Skelett und Lungen und führen zu Organvergrößerungen, Skelettdeformationen und -anomalien, Blutarmut und Thrombozytopenie.

Am häufigsten ist die nicht-neuronopathische Verlaufsform (ehemals Morbus Gaucher Typ I) mit einer Inzidenz von 1:40.000 bis 1:60.000 (bei Ashkenazi-Juden 1:1.000), die in jedem Alter auftreten kann. Sehr viel seltener hingegen sind die neuronopathischen Verlaufsformen (ehemals Morbus Gaucher Typ II und III: akut mit einer Inzidenz von weniger als 1:100.000 und chronisch mit einer

Inzidenz von weniger als 1:50.000 bis zu 1:100.000). Diese treten überwiegend im Säuglings- und Kindesalter auf und sind charakterisiert durch schwere neurologische Komplikationen (aps, 2004).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Wirksamkeit und Sicherheit von Velaglucerase alfa wurde sowohl an Therapie-naiven (bislang keine medikamentöse Therapie erhalten) als auch an Patientinnen und Patienten untersucht, die zuvor mit Imiglucerase therapiert wurden und bei denen eine Umstellung auf Velaglucerase alfa erfolgen sollte. So erhielten in einer neunmonatigen Open-Label-Studie (Zimran et al., 2010) insgesamt zwölf erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung Velaglucerase alfa. Neun Patienten erhielten von Beginn der Behandlung an 60 Einheiten/kg, bei den übrigen drei Patienten wurde Velaglucerase alfa in steigender Dosierung angewendet (15, 30, 60 Einheiten/kg). Bereits nach drei Monaten zeigten sich sowohl hinsichtlich der Hämoglobinkonzentration als auch bezogen auf die Anzahl der Blutplättchen klinisch bedeutsame Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten vor Beginn der Studie. Eine Verkleinerung der Leber und Milz konnte sowohl nach sechs als auch nach neun Monaten beobachtet werden (Zimran et al., 2010). Zehn Patienten, die diese Studie abgeschlossen hatten, wurden schließlich in eine Open-Label-Erweiterungsstudie aufgenommen. Nach mindestens zwölfmonatiger erfolgreicher Behandlung konnte die Dosis schrittweise reduziert werden (von 60 auf 30 Einheiten/kg). Insgesamt erhielten die Patienten bis zu 60 Monate lang Dosierungen von 30-60 Einheiten/kg jede zweite Woche. Während dieses Zeitraums konnte eine anhaltende klinische Aktivität dokumentiert werden (Zimran et al., 2010; EMA, 2012a).

In einer weiteren zwölfmonatigen Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie (25 Studienteilnehmer, mindestens 2 Jahre und älter, keine Vorbehandlung) konnte die klinische Wirksamkeit durch signifikante Verbesserungen ebenfalls belegt werden. Sowohl die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration (+2,4 g/dl) als auch die Blutplättchenanzahl (+50,9 x 10<sup>9</sup>/l) erhöhten sich, das Lebervolumen reduzierte sich vom 1,46-fachen auf das 1,22-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 17 %) und das Milzvolumen vom 14,0-fachen auf das 5,75-fache des Normalwertes (durchschnittliche Reduktion von 50 %) (EMA, 2012a).

In einer neunmonatigen Nichtunterlegenheits- und Parallelgruppen-Wirksamkeitsstudie mit einem Vergleichspräparat (Imiglucerase) erhielten die nicht vorbehandelten Patienten im Alter von 2 Jahren und älter entweder 60 Einheiten/kg Velaglucerase alfa (n = 17) oder 60 Einheiten/kg Imiglucerase (n = 17), jede zweite Woche. Die Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit gegenüber Imiglucerase – hinsichtlich der Veränderungen der Blutplättchenzahl sowie bezüglich der Leber- und Milzvolumina (EMA, 2012a).

Dass ein Wechsel von Imiglucerase zu Velaglucerase alfa erfolgreich verläuft, konnte in einer zwölfmonatigen Open-Label-Sicherheitsstudie mit 40 Studienteilnehmern belegt werden. Diese waren zuvor an mindestens 30 aufeinander folgenden Monaten mit Imiglucerase in Dosierungen von 15 bis 60 Einheiten/kg behandelt worden. Nach dem Wechsel blieben die Hämoglobinkonzentrationen und die Blutplättchenanzahl während der zwölf Behandlungsmonate anhaltend auf therapeutischem Niveau (EMA, 2012a).

Sowohl Imiglucerase als auch Velaglucerase alfa zeigten ein ähnliches Nebenwirkungsprofil (Kopfschmerzen, Fieber, Knochen- und Gelenkschmerzen sowie Entzündungen des Nasen-Rachenraumes). Im Vergleich zu Imiglucerase entwickelte während der Studienzeit kein Patient

Antikörper gegenüber dem neuen Velaglucerase alfa (bei Imiglucerase waren es 4 von 17 Patienten), dafür waren schwere unerwünschte Nebenwirkungen wie lebensbedrohliche Krampfanfälle, schwere allergische Hautreaktionen sowie schwerwiegende Veränderungen der Blutgerinnung unter dem neuen Wirkstoff häufiger (5 vs. 2) (EMA, 2012a).

### Leitlinienempfehlungen

Es existiert in Deutschland derzeit keine aktuelle Leitlinie, die sich schwerpunktmäßig mit der Gaucher-Krankheit beschäftigt. Die Erkrankung findet jedoch Erwähnung in der S1-Leitlinie „Leukodystrophien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Die Leitlinie „Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher“ der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (aps, 2004), die im Mai 2004 erstellt und im März 2006 anerkannt wurde, ist derzeit nicht mehr im AWMF-Leitlinienregister gelistet.

Da bis 1991 keine medikamentöse Behandlung zur Verfügung stand, beschränkte sich die Therapie der Gaucher-Krankheit auf symptomatische Maßnahmen (aps, 2004). So wurden vereinzelt Leber- und Knochenmarkstransplantationen durchgeführt. Aufgrund der negativen Nutzen-Risiko-Analyse ergibt sich heute allerdings keine Indikation mehr daraus. Eine chirurgische Entfernung der Milz kann in Einzelfällen dann erwogen werden, wenn eine schnelle Verbesserung des Knochenbefalls erzielt werden soll. Eine vergrößerte Milz kann außerdem zu einer verzögerten Wirkung der Enzymersatztherapie im Knochen führen (aps, 2004). Seit 1991 steht nun mit der Enzymersatztherapie eine medikamentöse Behandlung der Gaucher-Krankheit zur Verfügung. Das zuvor aus menschlicher Plazenta gewonnene Präparat Alglucerase (Ceredase®) wurde durch ein gentechnisch hergestelltes Enzym (Imiglucerase, Cerezyme®) ersetzt.

### Kosten

VPRIV® 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung von Shire ist in drei verschiedenen Packungsgrößen zu einem Apothekenverkaufspreis von 2.382,39 € (N1-Packung mit 1 Flasche), 11.683,44 € (N2-Packung mit 5 Flaschen) und 58.188,70 € (N3-Packung mit 25 Flaschen) im Handel. Tabelle 31 zeigt die Preise und Jahrestherapiekosten von Velaglucerase alfa im Vergleich zu Imiglucerase. Danach stellt der neue Wirkstoff eine etwas kostengünstigere Alternative als zur bestehenden Therapie dar.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*	Jahrestherapiekosten**
Beta-Glucocerebrosidase			
Velaglucerase alfa	VPRIV® 400 Einheiten, 25 Stck	58.188,70 €	665.678,73 €
Imiglucerase	Cerezyme® 400 U, 5 Stck	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

**Tabelle 31: Preise und Jahrestherapiekosten von Velaglucerase alfa im Vergleich zu Imiglucerase**

## 9.23 Vernakalant

**Handelsname:** Brinavess®

**Indikation:** Vorhofflimmern

**ATC-Code:** C01BG11

**Darreichungsform:** Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**Hersteller:** MSD Sharp & Dohme GmbH

**Markteinführung:** Dezember 2010

**DDD:** 200 mg bezogen auf das Salz

**Bewertung:** siehe Seite 91

### Wirkstoff und Pharmakologie

Vernakalant gehört zur Wirkstoffgruppe der Klasse-III-Antiarrhythmika<sup>1</sup> mit spezifischer Wirkung vor allem am Vorhof (Atrium) und weniger mit Wirkung auf die Hauptkammern des Herzens (Ventrikel). Durch Blockade von – hauptsächlich im Vorhof vorkommenden – Kalium- sowie Natrium-Kanälen wird die Weiterleitung elektrischer Ströme verhindert. Dadurch kommt es zu einer Verlängerung der atrialen Refraktärzeit, also der Zeit, in der die Vorhofzellen nicht auf einen neuen Schrittmacher-Reiz reagieren, sowie zu einer Verzögerung der Überleitungsgeschwindigkeit in den Herzkammern (Roy et al., 2008; EMA, 2012c). Mit einer kurzen Halbwertszeit von zwei bis drei Stunden findet der Wirkstoff bislang nur eine intravenöse Anwendung (Roy et al., 2008; EMA, 2012c).

### Zulassung und Präparat

Brinavess® 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) (MSD, 2012a). Die Erteilung der Zulassung erfolgte im September 2010 von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml).

Die Anwendung von Brinavess® erfolgt intravenös und in einem klinischen, für eine Kardioversion geeigneten Umfeld. Vor der Anwendung muss anhand einer beiliegenden Checkliste abgeklärt werden, ob der Patient bzw. die Patienten für die Therapie geeignet ist (MSD, 2012a). Die Berechnung der entsprechenden Dosis erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht, wobei die maximale Dosis auf der Basis von 113 kg Körpergewicht errechnet wird. Die empfohlene Initialdosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht als Infusion über zehn Minuten. Sollte innerhalb von 15 Minuten nach Ende der ersten Infusion keine rasche Umkehr in den Sinusrhythmus stattfinden, kann eine zweite Infusion mit 2 mg/kg Körpergewicht gegeben werden (MSD, 2012a).

### Informationen zum Indikationsgebiet

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.

<sup>1</sup> Antiarrhythmika sind Arzneistoffe zur Normalisierung der Herzschlagfolge.

Mit einem Lebenszeitrisko von ca. 25 % betrifft die Erkrankung überwiegend Ältere. Klinische Ereignisse, die durch Vorhofflimmern verursacht werden können, sind Gefäßverschlüsse (Thromboembolien) bis hin zum tödlichen Schlaganfall, die Entwicklung einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) sowie eine erhöhte Erkrankungs- wie auch Sterblichkeitsrate, die nicht allein durch Herz-Kreislauf (kardiovaskuläre) Erkrankungen zu erklären sind. Hauptgründe für die Zunahme der Erkrankung in der Bevölkerung ist die generelle Alterung sowie ein längeres Überleben mit kardiovaskulären Erkrankungen (Schnabel et al., 2012).

### **Evidenz zum Nutzen und Schaden**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vernakalant wurden in mehreren placebokontrollierten Studien untersucht. Die Zulassung für den neuen Wirkstoff beruht jedoch auf drei placebokontrollierten Studien (ACT-I, ACT-II, ACT-III) sowie einer vergleichenden Studie gegenüber intravenösem Amiodaron (AVRO).

In allen drei Placebo-Studien war der primäre Endpunkt die Anzahl von Patienten, die innerhalb von 90 Minuten nach Gabe von Vernakalant einen Sinusrhythmus für eine Mindestdauer von einer Minute erreichten. Roy et al. (2008, ACT-I) überprüften die Wirksamkeit in ihrer ersten Studie an insgesamt 336 Patienten. Bei Patienten (n = 220) mit einem Vorhofflimmern von kurzer Dauer (> 3 Stunden und ≤ 7 Tage) erzielte Vernakalant eine Kardioversion bei 51 % vs. 4,0 % (Placebogruppe). Ähnliche Ergebnisse erzielten Pratt et al. (2010, ACT-III) an 276 Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Bei langandauerndem Vorhofflimmern (8-45 Tage) war in beiden Studien die Kardioversion durch den neuen Wirkstoff nicht effektiver als unter einem Scheinmedikament (ACT-I 5,3 % vs. 0 %; ACT-III 9,4 % vs. 2,7 %). Die Konversionszeit betrug im Mittel 14 Minuten. Neben Geschmacksstörungen und Niesen waren Übelkeit und zu niedriger Blutdruck (Hypertonie) die häufigsten Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen (Hypertonie, kompletter AV-Block und kardiogener Schock) wurden in der ACT-I-Studie bei drei Patienten festgestellt.

Kowey et al. (2009, ACT-II) überprüften die Wirksamkeit von Vernakalant an 150 Patienten mit Vorhofflimmern (Dauer 3-72 Stunden) nach herzchirurgischem Eingriff. In der Verumgruppe erreichten 47 % die Kardioversion (vs. 14 % in der Placebo-Gruppe).

In der AVRO-Studie (Camm et al., 2011) wurde Vernakalant mit Amiodaron (1 Stunde Ladungsdosis 5 mg/kg, danach 1 Stunde Erhaltungsdosis 50 mg als i.v. Infusion) an 232 Patienten mit Vorhofflimmern (Dauer 3-48 Stunden) verglichen. Hierbei erreichte die medikamentöse Therapie mit Vernakalant eine Kardioversion bei 51,7 % (60/116) der Studienteilnehmer im Vergleich zu 5,2 % (6/116) unter Amiodaron. Allerdings muss bei dem Vergleich mit Amiodaron bedacht werden, dass dieser Wirkstoff länger benötigt, bis seine volle Wirkung eintritt und seine initiale Konversionsrate niedriger ausfällt (Schwabe & Paffrath, 2011).

In der neuesten Studie verglichen Conde et al. (2013) eine orale Dosis Flecainid (300 mg) mit intravenös als Infusion verabreichtem Vernakalant. Danach war die Konversionszeit signifikant kürzer in der Vernakalant-Gruppe im Vergleich zur Flecainid-Gruppe, was gleichzeitig mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden war. Anzumerken ist hierbei allerdings, dass eine orale mit einer intravenösen Darreichungsform verglichen wurde, nicht bekannt ist, wie ein direkter Vergleich zweier Infusionen ausfallen würde.

## Leitlinienempfehlungen

Im Bereich der Therapieempfehlungen ist die Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herzkreislaufforschung e.V. (DGK) und der European Society of Cardiology (ESC) zu nennen, die 2010 veröffentlicht wurde (DGK & ESC, 2010).

Der neue Wirkstoff Vernakalant findet bereits Eingang hinsichtlich einer medikamentösen Kardioversion von (neu aufgetretenem) Vorhofflimmern. Demnach kann Vernakalant ebenfalls wirksam sein und bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung (z.B. KHK) verwendet werden, jedoch nicht bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV (DGK & ESC, 2010).

Mittel der Wahl bleiben nach wie vor jedoch Flecainid, Propafenon und Amiodaron. So wird bei der Wahl einer pharmakologischen Kardioversion und Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung die intravenöse Gabe von Flecainid oder Propafenon zur Konversion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern empfohlen. Ebenso kann die orale Gabe (in Kapsel- oder Tablettenform) dieser Arzneimittel effektiv sein, wenn die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie unter stationären Bedingungen geprüft worden ist (sogenanntes „pill-in-the-pocket“-Prinzip) (DGK & ESC, 2010). Bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und struktureller Herzerkrankung wird Amiodaron intravenös empfohlen, dagegen ist Sotalol effektiver bei der Konversion von Vorhofflattern (DGK & ESC, 2010).

## Kosten

Brinavess® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung von MSD Sharp & Dohme ist zu einem Apothekenverkaufspreis von 510,19 € (N1-Packung) im Handel. Tabelle 33 gibt die Preise und Therapiekosten für die erste Konversion von Vernakalant im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika an. Danach liegen die Therapiekosten für die erste Konversion 12mal höher bei Vernakalant im Vergleich zu den anderen Antiarrhythmika. Propafenon ist nicht erwähnt, weil die Infusionslösungen aus dem Handel genommen worden sind.

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)*	Preis (AVP)*d	Therapiekosten für die 1. Konversion**
Klasse-III-Antiarrhythmikum			
Vernakalant	Brinavess® 20 mg/ml, 1 Stck	510,19 €	510,19 €
Amiodaron	Amiodaron ratiopharm® 150 mg/3 ml, 5 Stck	37,66 €	22,60 €
Klasse-Ic-Antiarrhythmikum			
Flecainid	Tambocor® Ampullen, 5 Stck	31,30 €	18,78 €

\*) 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)

**Tabelle 33: Preise und Therapiekosten für die erste Konversion von Vernakalant im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika**

## Literaturverzeichnis

- A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (2010): Arzneimittelkursbuch 2010/11. Berlin.
- A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (2013): arznei-telegramm. Berlin.
- Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, Jeffers L, McHutchison J, Chen PJ, Han KH, Campbell F, Hyde D, Brainsky A, Theodore D; ELEVATE Study Group (2012): Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 367(8):716-24.
- 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.
- Ahlqvist-Rastad J, Bardelay D, Beermann B, Mignot G (2004): Judging the therapeutic value of drugs: a comparison between *La revue Prescrire* and *Information från Läkemedelsverket*, the bulletin of the Swedish Medical Products Agency. *International Journal of Risk & Safety in Medicine.*;16:83–90
- AIFA (2007): Criteria for ranking therapeutic innovation of new drugs  
[http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/integral\\_document.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/integral_document.pdf)
- AkdÄ (2003): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose, 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Februar 2003, Band 19, Sonderheft 1
- AkdÄ (2009): *Arzneiverordnungen*. Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH.
- AkdÄ (2012a): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnungen in der Praxis*, Band 39, Sonderheft 1, Mai 2012.
- AkdÄ (2012b): Die unkritische Anwendung von Fentanylpflastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 109(14):A724-5.
- 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 & GSK (2012) Prolia® 60mg Fachinformation, Stand November 2012
- AMGEN (2012a) Xgeva® Fachinformation, Stand August 2012
- AMGEN (2012b): Fachinformation Nplate® 250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Dezember 2012
- AMGEN (2012c): 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: Septmeber 2012
- aps (2004): Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. *Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher*, Mai 2004.
- atd (2011): arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank: Bewertung von Imiglucerase.

- Aurelius J Martner A, Brune M, Palmqvist L, Hansson M, Hellstrand K, Thorén FB (2012): Remission maintenance in acute myeloid leukemia: impact of functional histamine H2 receptors expressed by leukemic cells. *Haematologia* 97 (12): 1904 - 1908
- AWMF (2011) Leitlinienprogramm Onkologie der awmf, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Stand 30.09.2011, Gültigkeit bis 30.09.2013
- AWMF (2013) AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Angemeldetes Leitlinienvorhaben „Nierenzellkarzinom“. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/043-017OL.html>.
- BÄK (2006) Bundesärztekammer (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 103 Heft 2019. Mai 2006
- 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.
- Berry SM, Broglio KR, Berry DA (2011): Addressing the incremental benefit of histamine dihydrochloride when added to interleukin-2 in treating acute myeloid leukemia: a Bayesian meta-analysis. *Cancer Invest.* 29(4):293-9.
- Beyer J (1999): Hochdosischemotherapie bei Patienten mit rezidivierten und refraktären Keimzelltumoren. Etablierung und Optimierung eines neuen Therapieverfahrens. Humboldt-Universität Berlin, Habilitationsschrift
- 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.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (2010): Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 126(3):466-76.
- 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: results of a randomized phase 3 trial. *Blood.* 108(1):88-96.
- BtMVV (2012): Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung - BtMVV). Stand: 20.07.2012

- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, Kramer B; INTENSITY study investigators (2011): Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*, 38(4):797-803.
- Bundesministerium für Gesundheit (2013): Infografiken zum Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz. <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-amnog/infografiken-zum-amnog.html> (Letzter Zugriff: 16.04.2013).
- 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.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G (2012): Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*, 13 (2):e58-68.
- Chang DF, Campbell JR (2005): Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*, 31(4):664-673.
- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators (2011): Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*, 140(1):68-75.
- 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* (Band 5), Seite 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.
- Chong J, Karner C, Poole P (2012): Tiotropium vs. long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD009157.
- Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ (2011): The risks and benefits of indacaterol--the FDA's review. *N Engl J Med*, 365(24):2247-9.
- Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M (2013): Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation - a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther*. doi: 10.1111/apt.12278

- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spineli LM, Goodwin GM, Geddes JR. (2011): Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 378(9799):1306-15.
- Citrome L (2011): Role of sublingual asenapine in treatment of schizophrenia; *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7: 325-33.
- Coiffier B, Lepage 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. Vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. pii: S0167-5273(13)00402-6
- Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG (2011): Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*, 25(11):1517-23.
- Corcóstegui R, Labeaga L, Inneráritu A, Berisa A, Orjales A (2006): In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D*, 7(4):219-31.
- 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.
- Croxtall JD, McKeage K (2011): Corifollitropin alfa: a review of its use in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *BioDrugs*. 2011 Aug 1;25(4):243-54.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, 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.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators (2010): Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol vs. twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*, 65(6):473-9.
- de Mey C (1998): Cardiovascular effects of alpha-blockers for the treatment of symptomatic BPH. *Eur Urol*, 34 Suppl 2:18-28.
- 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.
- DGAI (2003): Allergische Rhinokonjunktivitis - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), *Allergo J* (Band 12), Seite 182-194.
- DGBS & DGPPN (2012): Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen; Stand: Mai 2012 mit letzter Anpassung im September 2012.
- DGHO & OeGHO (2013): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie & Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen „Nierenzellkarzinom (Hypernephron)“, Autoren: Kirchner H, Casper J, Gauler T,

Overkamp F, Schmidinger M, De Santis M, Staehler M, Stenner F, Wörmann B. Stand der Information: Februar 2013

DGHO (2010): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Autoren: Matzdorff A, Giagounidis A, Müller-Beißenhirtz H, Autoren früherer Versionen: Hiller E, Matzdorff A, Rummel M, Giagounidis A, Ehninger G. Leitlinie Immunthrombozytopenie (ITP). Stand der Information: Mai 2010

DGHO (2012): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie: Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), Autoren: Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, Scheteling J, Streuer M, Stilgenbauer S, Stand: Januar 2012

DGHO (2013): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.: Leitlinie der DGHO für die Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aml> (letzter Zugriff: 09.02.2013).

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

DGSS (2009) Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes: S-3 Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). Stand 01.06.2009, gültig bis 01.12.2013. Letzter Zugriff: 01.04.2013

DGU & BDU (1999) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU): Leitlinie (Entwicklungsstufe 2e) zur Therapie des Benigen Prostatasyndroms, letzte Überarbeitung im Februar 2009.

DGVS & DGNM, (2011): S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und intestinaler Motilitätsstörungen. Autoren: Keller J, Wedel T, Seidl H, Kreis ME, Andresen V, Preiß JC, Layer P, van de Voort I.

DIR (2012): Deutsches IVF Register – DIR-Jahrbuch 2011, modifizierter Nachdruck aus J Reproduktionsmed. Endokrinol 2012, 9(6)

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.

Dooms M, Pincé H, Simoens S (2013): Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? J Clin Pharm Ther, 38(1):1-2.

DPhG (2005). „Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen“ – Positionspapier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft unter Mitarbeit der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik <http://dphg.de/includes/upload/DPhG-Positionspapier.pdf>

DVO (2009): Dachverband Osteologie: Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Langfassung. Osteologie 4: 304-324(Stand 16.10.2010)EMA (2010): Firdapse - EPAR summary for the public (online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001032/WC500069916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001032/WC500069916.pdf)).

EMA (2009): European Medicines Agency – Conbriza: EPAR – Product Information: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000913/WC500033577.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000913/WC500033577.pdf); letzter Zugriff 07.01.2013

EMA (2010a): European Medicines Agency – Firdapse - EPAR summary for the public [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001032/WC500069916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001032/WC500069916.pdf), letzter Zugriff 01.04.2013

- EMA (2010b): European Medicines Agency – Sycrest: EPAR – Product Information – Annex  
[www.ema.europa.eu/.../de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001177/WC500096895.pdf](http://www.ema.europa.eu/.../de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf); letzter Zugriff 19.11.2012
- EMA (2010c): European Medicines Agency – Assessment report – Sycrest –  
 EMA/CHMP/583011/2010  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001177/WC500096898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001177/WC500096898.pdf); letzter Zugriff: 21.11.2012
- EMA (2010d): 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](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf), letzter Zugriff 01.04.2013
- EMA (2010e): European Medicines Agency – Ruconest - Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. (online:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001223/WC500098544.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001223/WC500098544.pdf)), letzter Zugriff 01.04.2013
- EMA (2010f): 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](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 (2012a): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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](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
- EMA (2012b): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Prolia®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf), Stand 21.11.2012, letzter Zugriff 01.04.2013
- EMA (2012c): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Brinavess® 20 mg/ml  
 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001215/WC500097154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf). Stand 23.07.2012, letzter Zugriff. 01.04.2013
- EMA (2012d): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Revolade®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf), Stand der Information 29.06.2012, letzter Zugriff: 01.04.2013
- EMA (2012e): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Multaq® 400 mg  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001043/WC500044534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf), Stand der Information: 20.12.2012; letzter Zugriff: 14.02.2013
- EMA (2013): European Medicines Agency - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Votrient® . Stand der  
 Information: 04.02.2013 [www.ema.europa.eu/.../de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001141/WC500094272.pdf](http://www.ema.europa.eu/.../de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf), letzter Zugriff am 26.03.2013
- EMA (2013a): European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Resolor®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001012/WC500053998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001012/WC500053998.pdf), Stand der Information: 25.03.2013, letzter Zugriff: 01.04.2013
- Ernst ME, Fravel MA (2009): Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the  
 management of hyperuricemia in adults with gout, Clin Ther, 11(31):2503-18.

- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999): Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (2011): Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
- 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.
- Fausser 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 and reduced 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](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory.06). Januar 2010 (Letzter Zugriff am 28.01.2013).
- Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B; INLIGHT 1 study group (2010): Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med*, 10:11. doi: 10.1186/1471-2466-10-11.
- Fenn J (1995): The Microsoft system software hype cycle strikes again. Stamford (USA): Gartner Group.
- Ferner RE, Hughes DA (2010): The problem of orphan drugs. *BMJ*, 341:c6456.
- focus (2012): Hunderte schadhafte Hüftprothesen ausgetauscht. Bericht vom 24.03.2012. [http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/gelenkschmerzen/news/abrieb-von-metallstaub-im-gelenk-hunderte-schadhafte-hueftprothesen-ausgetauscht\\_aid\\_727407.html](http://www.focus.de/gesundheit/ratgeber/gelenkschmerzen/news/abrieb-von-metallstaub-im-gelenk-hunderte-schadhafte-hueftprothesen-ausgetauscht_aid_727407.html) (letzter Zugriff: 16.04.2012).
- Fourcade RO (2000): Efficiency and tolerance of terazosine in ambulatory patients with benign prostatic hypertrophy: comparative randomized and double-blind trial vs. alfuzosin. The mg Terazosine Group. *Prog Urol (Band 10)*, Seite 246-253
- Fricke U, Beck T (2013): *Neue Arzneimittel Band 20: Fakten und Bewertungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Friessem CH, Willweber-Strumpf A, Zenz MW (2009): Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006. *BMC Public Health*, 9:299.
- Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB (2013): Cardiovascular thromboembolic events associated with febusostat: 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.
- Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S (2008): Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia*, 40(5):273-81.

- GBE (2002): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 7: Chronische Schmerzen – Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen aus der Reihe „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“. Autoren: Diemer W, Burchert H. Herausgeber Robert-Koch-Institut.
- GEDA (2010): Chronische Erkrankungen: Osteoporose, RKI, Berlin, S. 113-116.
- GEKID & RKI (2012): Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2007-2008; Häufigkeiten und Trends: Niere, 8. Auflage, 88-9.
- Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T (2008). Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. Dtsch Med Wochenschr, 133 (50):2609-14.
- G-BA (2011) Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1730/2011-08-18\\_35a\\_HMG-CoA-Reduktasehemmer\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1730/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_TrG.pdf) [Letzter Zugriff: 01.03.2013].
- Genzyme (2012): Informationsschreiben von Genzyme, einem Unternehmen der Sanofi-Gruppe vom 10. August 2012: Marktrücknahme von MabCampath®
- 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 European Union. JAMA, 300 (16) 1887-1896.
- GKV-Spitzenverband (2013): Rabatt-Verhandlungen nach AMNOG: Praxisbesonderheiten. [http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt\\_verhandlungen\\_nach\\_amnog/praxisbesonderheiten/praxisbesonderheiten.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt_verhandlungen_nach_amnog/praxisbesonderheiten/praxisbesonderheiten.jsp) (letzter Zugriff: 08.04.2013).
- 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.
- Glaeske G (2012): Das Dilemma zwischen Wirksamkeit nach AMG und patientenorientiertem Nutzen. Dtsch Arztebl Int, 109(7): 115-6.
- Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann K, Ficker JH, Freitag L, Lubbe AS, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle RM, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friede (2011): Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. Pneumologie, 65 (1):39-59.
- Gonzalez JM, Thompson PM, Moore TA (2011): Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar 1 disorder ;Patient Preference and Adherence 2011:5 333–341.
- GPOH (2010): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie „Osteosarkome“. Stand der Information: Dezember 2010.
- Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B (2012): Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. Clin Drug Investig, 32(5):339-51. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000.
- Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C (2013): Chronic hyperuricemia, uric Acid deposit and cardiovascular risk. Curr Pharm Des, 19 (13):2432-8.

- Grünenthal (2012): Fachinformation Palexia® retard. Stand der Information November 2012.
- GSK (2012a): GlaxoSmithKline Fachinformation Arzerra® 1.000mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusion, Stand der Information. Juli 2012
- GSK (2012b): GlaxoSmithKline Fachinformation Arzerra® 100mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusion, Stand der Information: Juli 2012
- GSK (2012c): GlaxoSmithKline Fachinformation Revolade® 25 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2012.
- GSK (2012d): GlaxoSmithKline Fachinformation Revolade® 50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2012.
- GSK (2012e): GlaxoSmithKline Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtablette. Stand der Information Dezember 2012.
- GSK (2012f): GlaxoSmithKline Fachinformation Votrient® 400 mg Filmtablette. Stand der Information Dezember 2012.
- GSK (2012g): 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.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group (2010): Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 376(9747):1164-74
- Hamburger M, Baraf HSB, Adamson TC3, Basile J, Bass L, Cole B, Doghramji PP, Guadagnoli GA, Hamburger F, Harford R, Lieberman JA3, Mandel DR, Mandelbrot DA, McClain BP, Mizuno E, Morton AH, Mount DB, Pope RS, Rosenthal KG, Setoodeh K, Skosey JL, Edwards NL (2011):. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Phys Sportsmed*, 39 (4):98-123.
- Hausmann A(2007): Focussing on bipolar disorder. *Neuropsychiatrie* 21(2): 76-83.
- Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. *DtÄrzteblatt*, September 2006, 103(39): 25422548.
- Hellstrand K, Mellqvist UH, Wallhult E, Carneskog J, Kimby E, Celsing F, Brune M (1997): Histamine and interleukin-2 in acute myelogenous leukemia. *LeukLymphoma*.27(5-6):429-38.
- Hoffmann F, Glaeske G, Windt R (2012): Verordnung von starken Opioiden im Jahr 2011. *Schmerz*, 26 (6):707-14.
- Hohnloser H, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-PedersenCh, Connolly SJ, for the ATHENA Investigators (2009): Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 360(7):668-78
- Holzgrabe U, Muth M (2007): Volkskrankheit COPD--eine Übersicht. *Med Monatsschr Pharm*, 30 (5):168-76.
- Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P (2010): The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res*, 59(5):391-8.
- Hunnius (1998): PharmazeutischesWörterbuch, 8. Auflage.
- idm Pharma (2012): Mepact® 4mg Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension Fachinformation, Stand August 2012.

- 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).
- Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A (2007): Post operative infection and increased survival in osteosarcoma patients: are they associated? *AnnSurgOncol.* 14(10):2887-95.
- Kager L, Pötschger U, Bielack S (2010): Review of mifamurtide in the treatment of patients with osteosarcoma. *TherClin Risk Manag.* 6:279-86.
- 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 Bone Miner Res.* 25(1):72-81.
- Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH (2012): Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologie* 2012 6:12–27.
- KML (2011): Kompetenznetz Maligne Lymphome. <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/HaeufigkeitUndUrsache.jsp>, letzte inhaltliche Aktualisierung 04.02.2011 (Letzter Zugriff: 25.02.2013).
- Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study Group (2008): Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 19; 358(25):2678-87.
- Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR (2005): Bazedoxifene Acetate: A Selective Estrogen Receptor Modulator with Improved Selectivity, *Endocrinology*, September 2005, 146(9):3999–4008.
- Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C (2011): Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*, 105 (5):719-26.
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators (2011): Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*, 37(2):273-9.
- Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, 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.
- Krammer H, Schlieger F (2006). Therapieoptionen bei chronischer Obstipation – Was ist gesichert?. *CME* 3(4):31-38.
- Kuna et al. (2009) Bilastin
- KVNO, (2011) Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Verordnungsfähigkeit von Resolor®. [http://www.kvno.de/60neues/2011/11\\_03\\_me-too/index.html](http://www.kvno.de/60neues/2011/11_03_me-too/index.html), letzter Zugriff 28.03.2013
- Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM (2010): A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone vs. amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 21(6):597-605.
- Leidig-Bruckner G, Raue F, Frank-Raue K (2012): Sekundäre Osteoporose – praxisrelevante Besonderheiten bei der Diagnostik und Therapie. *DtschMedWochenschr*; 137: 326-332.
- Lepor H (2005): Pathophysiology of Lower Urinary Tract Symptoms in the Aging Male Population, *Reviews in Urology*, 7:3-11 (Supplement).

- Lewiecki EM (2010): Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas*, 66: 182-186.
- Lieb K, Brandtönes S (2010): A survey of german physicians in private practice about contacts with pharmaceutical sales representatives. *Dtsch Arztebl Int*, 107 (22):392-8.
- Lin KC, Lin HY, Chou P (2000): Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol*, 27 (4):1045-50.
- Lipworth BJ (2005): Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 365 (9454):167-75.
- Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P (2010): Corifollitropin alfa: a novel long-acting recombinant follicle-stimulating hormone agonist for controlled ovarian stimulation. *WomensHealth (LondEngl)*. 2010 Sep;6(5):655-64. doi: 10.2217/whe.10.56.
- Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM (2010): Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*, 30 (6):594-608.
- Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, Lassen C, Kramer B (2012): Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 9(67): 781-8.
- Marczewski MM, Postula, M, Kosior D (2010): Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications--focus on ticagrelor, *Vasc Health Risk Manag* (6): 419-29.
- Mason A (2008): New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing. *J Clin Pharm Ther*, 33 (1):1-10.
- Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ (2005): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 12, 22-34.
- Mayor S (2002): NICE estimates that its recommendations have cost the NHS. *BMJ*; 325(7370): 924.
- 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.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GLJ, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LMJ, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA (2003): The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 349 (25):2387-98.
- 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*. 2009 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*. 2009 Dec;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*. 2010 Apr;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.* 2010 Nov;126(3):358-65.
- Meda (2011): Fachinformation Ceplene® 0,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung, Stand der Information: Januar 2011
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2010): Public Assessment Report Livazo, 08.12.2010; verfügbar unter <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con096843.pdf>, letzter Zugriff: 01.03.2013
- Merckle Recordati (2011): Fachinformation Livazo®, Stand Februar 2011. <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>, letzter Zugriff: 01.03.2013
- Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM (2012): Unerwünschte Nebenwirkungen von Tapentadol im Vergleich zu Oxycodon. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien. *Schmerz* 26(1):16-26.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S (2001): Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*, 93 (3):247-57.
- 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, Hoek 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* 2008;23:525–535.
- Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N (2005): Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol*;59(4):475-8.
- MSD (2011): Fachinformation Elonva® 100 Mikrogramm Injektionslösung / 150 Mikrogramm Injektionslösung, Stand: Oktober 2011.
- MSD (2012a): Fachinformation Brinavess® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2012.
- MSD (2012b): Fachinformation Sycrest® 5 mg Sublingualtabletten; Stand der Information: Oktober 2012.
- MSD (2012c): Fachinformation Sycrest® 10 mg Sublingualtabletten; Stand der Information: Oktober 2012.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9., vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage.
- 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.
- NHLBI (2009): Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary; verfügbar unter: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf> (Letzter Zugriff: 01.03.2013).
- Nierderau C, Rolfs A, vom Dahl S, Häussinger D, Poll LW, Mengel E, Beck M (2001): Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher. Aktuelle Empfehlungen der deutschen Therapiezentren im Jahr 2000. *Med Klein* 96: 32-39.

- Nieto M, Calvo G, Hudson I, Feldschreiber P, Brown D, Lee CC, Lay G, Valeri A, Abadie E, Thomas A, Pignatti F (2011): The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica* 96(9):e33-40.
- Novartis (2012): Fachinformation Proleukin® S, Stand der Information: Oktober 2012.
- NVL (2012a): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Version 1.9 vom Januar 2012 basierend auf der Fassung vom Februar 2006. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-003I\\_S3\\_COPD\\_2012\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003I_S3_COPD_2012_01.pdf) (Letzter Zugriff: 21.03.2013).
- NVL (2012b): Nationale VersorgungsLeitlinie KHK, 2.2.2013, <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/> (Letzter Zugriff: 21.03.2013).
- 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.
- O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J (1988): The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain*, 111 (Pt 3):577-96.
- Orphanet (2012): Orphanet Berichtsreihe Orphan Drugs Datenerhebung. Verzeichnis der in Europa zugelassenen Orphan Drugs. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis\\_der\\_in\\_Europa\\_zugelassenen\\_Orphan\\_Drugs.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_in_Europa_zugelassenen_Orphan_Drugs.pdf), Stand Oktober 2012
- Orphanet (2012): Orphanet Berichtsreihe Orphan Drugs Datenerhebung. Verzeichnis der Europa zugelassenen Orphan Drugs. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis\\_der\\_in\\_Europa\\_zugelassenen\\_Orphan\\_Drugs.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_in_Europa_zugelassenen_Orphan_Drugs.pdf) (Stand: Oktober 2012)(Letzter Zugriff: 01.04.2013).
- 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.
- Pfizer (2012): Fachinformation Conbriza® 20mg Filmtabletten, Mai 2012.
- PI (2012): Product Information Saphris® sublingual tablets; Stand der Information: Oktober 2012.
- Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J (2009). Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.*; 29(3):315-28.
- Pompili M, Venturini P, Innamorati M, Serafini G, Telesforo L, Lester D, Tatarelli R, Girardi P (2011): The role of asenapine in the treatment of manic or mixed states associated with bipolar I disorder, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7 259–265.
- 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 of vernakalanthydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 106(9):1277-83.
- RKI- Robert Koch-Institut (2004): Gesundheitsberichterstattung – Ungewollte Kinderlosigkeit Heft 20.
- RKI- Robert Koch-Institut (2012): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes „Krebs in Deutschland 2007/2008“. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 8. Ausgabe.
- Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger MK, Moiseev SI (2010). Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with

- fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 28(10):1756-65.
- Rodrigo GJ, Neffen H (2012). Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest*, 142 (5):1104-10.
- 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
- Ronkin S, Northington R, Baracat E, Nunes mg, Archer DF, Constantine G, Pickar JH (2005): Endometrial effects of bazedoxifeneacetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *ObstetGynecol* 105:1397–1404.
- 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.
- Sander T, Borcard A (2011): Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS). *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2011; 5 (3) 12-14
- 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.
- Sanford M, McCormack PL (2010): Ofatumumab. *Drugs* 70(8):1013-9.
- Sanofi-Aventis (2011a): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Informationen zu MULTAQ (Dronedaron) in Folge vorläufiger Studienergebnisse, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. Stand: Juli 2011
- Sanofi-Aventis (2011b): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von Multaq® (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden. Stand: 21.01.2011
- Sanofi-Aventis (2011c): Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) - Information über eine Einschränkung der Anwendung von Multaq® (Dronedaron). Stand: September 2011
- Sanofi-Aventis (2012): Fachinformation Multaq® 400 mg Filmtabletten, Stand der Information: November 2012.
- 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, Pittrow D, Duray G, Goette A, Brachmann J, Hohnloser SH (2010): Klinisches Profil des neuen Antiarrhythmikums Dronedaron. *Dtsch med Wochenschr* 135: S38-S42.
- Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M (2012): Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*, 23(8):716-23.
- Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S (2012): Vorhofflimmern: Prävalenz und Risikofaktorenprofil in der Allgemeinbevölkerung. *Deutsches Ärzteblatt*, 109(16):293-9.
- Schröder W, Tzschentke TM, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, Tallarida RJ (2011). Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J PharmacolExpTher*.337(1):312-20.
- Schubert-Zsilavec M, Ude C (2010). Arzneimittelentwicklung - Tops und Flops der letzten 20 Jahre. *Pharmazeutische Zeitung*. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=33263> (letzter Zugriff: 01.04.2013).

- 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.
- Schumpeter J (2006). *Theorie der wirtschaftlichen Entwicklung*. Nachdruck der 1. Auflage von 1912. Berlin: Verlag Duncker & Humblot.
- Schwabe U, Paffrath D (2011): *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schwabe U, Paffrath D (2012): *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Shire (2012a) Fachinformation Resolor® 1 mg/2 mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2012
- Shire (2012b): Fachinformation Vpriv® 400 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2012
- 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 AND 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.
- Simmenrodt-Nayda A (2003): *Die Verordnung von BtM-pflichtigen Opioiden in der hausärztlichen Praxis. Eine Interventionsstudie*. Dissertation, Universität Göttingen.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH (2007): EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 357(10):987-99.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke CH, Kupic A, Leder BZ, Goessl C, Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group (2009): Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*.; 361(8): 745–755.
- SOBI (2010): Pharming's Ruconest™ For HAE Granted European Marketing Authorization  
<http://www.sobi.com/en/Investors--Media/News/Pharmings-Ruconest-For-HAE-Granted-European-Marketing-Authorization/>
- Statistisches Bundesamt (2011): *Todesursachen 2011, Stand 2011*; verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html> (Letzter Zugriff: 01.03.2013).
- Statistisches Bundesamt (2012): *Todesursachen - Sterbefälle insgesamt 2011 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10*. URL:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html;jsessionid=397557D169506D3F477F489BA02AEB40.cae2> (Letzter Zugriff: 27.02.2013)
- Stauber M, Weyerstahl T (2005): *Gynäkologie und Geburtshilfe, 2., aktualisierte Auflage*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L; PLATO Study Group (2010): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 122(21):2131-41.

- 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.* 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
- Stiftung Warentest (2008): Handbuch Medikamente. Berlin: Stiftung Warentest.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A (2010): Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol.* 28(35):5132-9.
- Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L (2010): Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol.* 56(18):1456-62.
- Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ (2008): Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled 2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther.* 324(1):270-5.
- Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L (2009): Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.*; 58(3): 357-65.
- Teeling JL, Mackus WJD, Wiegman LJJM, van den Brakel JHN, Beers SA, French RR, van Meerten T, Ebeling S, Vink T, Slootstra JW, Parren PWHI, Glennie MJ, van de Winkel JGJ (2006): The Biological Activity of Human CD20 Monoclonal Antibodies Is Linked to Unique Epitopes on CD201. *J Immunol*; 177:362-371.
- TK (2012): Geschäftsbericht 2011 der Techniker Krankenkasse. <http://www.tk.de/tk/broschueren-und-mehr/die-tk/geschaeftsbericht/49468> (Letzter Zugriff: 20.04.2013)
- Trappe HJ (2012): Vorhofflimmern – Gesichertes und Neues. *Deutsches Ärzteblatt*, 109(1):2 9.
- Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, Roupe K, Blanco N, Wheeler W (2012): Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and suprathreshold doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol*, 52(6):893-903
- U. S. Food and Drug Administration (2009): Medical Review Pitavastatin. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022363s000\\_MedR\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s000_MedR_P1.pdf), [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022363s000\\_MedR\\_P2.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s000_MedR_P2.pdf), [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022363s000\\_MedR\\_P3.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s000_MedR_P3.pdf), [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022363s000\\_MedR\\_P4.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s000_MedR_P4.pdf) (Letzter Zugriff: 01.03.2013).
- 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).
- Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H; Deutsche Atemwegsliga; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (2007): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Pneumologie*, 61(5):e1-40.
- 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.

WHO (2008): World Health Statistics 2008, <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>

WHO (2013): <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (letzterZugriff: 01.04.2013)

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*. 2010 Apr 1;28(10):1749-55. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3187. Epub 2010 Mar 1. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3670. PubMed PMID: 20194866.

Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G (2012). Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*, 15(4):486-93.

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.

Yiallourous M, Tallen G, Brelack S, Carrle D (2009): Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkom (Kurzinformation), zuletzt bearbeitet am 05. Juli 2012

Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, Wang N, Bhirangi K, Cohn GM, Elstein D (2010). Phase 1/2 and extension study of velaglucerasealfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood*, 115(23):4651-6.

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.

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Merk HF, Ollert M, Rueff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B, Maurer M (2011): S3-Leitlinie Urtikaria, *Allergo J*, 20: 249-276.

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.

## Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AKB	Arzneimittelkursbuch
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AP	Angina pectoris
AR	Allergische Rhinitis
ASS	Acetylsalicylsäure
a-t	arznei-telegramm
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDU	Berufsverband der Deutschen Urologen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMD	Bone Mineral Density – Knochenmineraldichte
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BtMG	Betäubungsmittel-Gesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
ca.	circa
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease – chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DDD	Defined Daily Dose – definierte Tagesdosis
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGAKI	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DGBS	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen
DGSS	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
d.h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herzkreislaufforschung
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

DGU	Deutschen Gesellschaft für Urologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DPhG	Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
d.V.	der Verfasser
DVO	Dachverband Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen
EAPC	European Association for Palliative Care
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency – Europäische Zulassungsbehörde
engl.	englisch
ESC	European Society of Cardiology
ET	Embryotransfer
FDA	Food and Drug Administration – Amerikanische Zulassungsbehörde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
I.E.	Internationale Einheiten
IL-2	Interleukin-2
ITP	Idiopathische Thrombozytopenische Purpura
IVF	In-vitro-Fertilisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LEMS	Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom
LL	Leitlinie
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms – Symptome des unteren Harntraktes
LWS	Lendenwirbelsäule
m <sup>2</sup>	Quadratmeter

mg	Milligramm
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OTC	Over The Counter
PZ	Pharmazeutische Zeitung
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch 5
SERM	Selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TK	Techniker Krankenkasse
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Tsd.	Tausend
u.a.	unter anderem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor – vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VFL	Vorhofflattern
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
YMRS	Young Mania Rating Scale
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## Projektmitarbeiterinnen und -mitarbeiter

### Dr. PH Roland Windt, Apotheker

\*1979

Studium der Pharmazie in Hamburg von 2000 bis 2004, dort auch Approbation zum Apotheker Ende 2005. Absolvierung des Praktischen Jahres von 2004 bis 2005 in einer öffentlichen Apotheke in Hamburg und in der Pharmazeutischen Industrie im Bereich Galenik in Uetersen. Von Januar 2006 bis Februar 2008 Angestellter in einer öffentlichen Apotheke in Bremen. Seit April 2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS) Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen. 2010 Promotion an der Universität Bremen.

### Daniela Boeschen, M.Sc., Apothekerin

\*1977

Studium der Pharmazie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und anschließende Approbation zur Apothekerin. Im Anschluss daran mehrere Jahre tätig sowohl in öffentlichen Apotheken als auch in der Pharmazeutischen Industrie im Bereich Research & Development in München, Stuttgart, Berlin und Bremen. 2009 Erlangung des M.Sc. in Consumer Health Care an der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit den Schwerpunkten rechtliche Grundlagen, Pharmakoepidemiologie, Pharmakoökonomie, Qualitätssicherung und Gesundheitsmanagement. Seit September 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

### Prof. Dr. Gerd Glaeske

\*1945

Studium der Pharmazie in Aachen und Hamburg, dort auch Promotion zum Dr. rer. nat., Prüfungsfächer Pharmazeutische Chemie, Pharmakologie und Wissenschaftstheorie. Ab 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS), dort ab 1985 Leiter der Abteilung Arzneimittel epidemiologie, Projektleitung einer Arzneimittelbewertungsstudie (Bewertender Arzneimittelindex, hrsg. von E. Geiser). Ab 1988 Leiter von Pharmakologischen Beratungsdiensten in Krankenkassen, Leiter der Abteilung Verbandspolitik beim Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK), später der Abteilung für medizinisch-wissenschaftliche Grundsatzzfragen, zuletzt bei der BARMER Ersatzkasse.

Ab Dezember 1999 Professor für Arzneimittelversorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen. Seit 2007 Co-Leiter der Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen.

Von 2003 bis 2009 vom Gesundheitsminister berufenes Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen ([www.svr-gesundheit.de](http://www.svr-gesundheit.de)), ab 2003 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und Mitglied in der BTM-Kommission des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Von 2007 bis zum Rücktritt am 25. März 2008 von der Gesundheitsministerin berufenes Mitglied und gewählter Vorsitzender im wissenschaftlichen Beirat des BVA zur Erstellung eines Gutachtens zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich.

Mitglied der Drug-Utilization-Research-Group der WHO, seit 2005 nach vierjähriger Tätigkeit als 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel epidemiologie (GAA) nun Berater des Vorstands, seit Mai 2006 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung (DNVF). Mitglied in diversen medizinischen und epidemiologischen Fachgesellschaften. Ab 2009 vom österreichischen Bundesminister für Gesundheit berufenes Mitglied des Kommission für rationale Arzneimitteltherapie.

Autor und Mitautor sowie pharmakologischer Berater von vielen Arzneimittel-Publikationen („Bittere Pillen“, „Handbuch Medikamente“ und „Handbuch Selbstmedikation“ der Stiftung Warentest, Selbstmedikationsratgeber „Arzneimittel ohne Arzt?“ der Arbeitsgemeinschaft der Verbraucherverbände, Ratgeber „Sucht“, „Medikamente für Frauen“ usw.) Autor vieler Einzelveröffentlichungen zur Arzneimittelpolitik und zur Qualität der Arzneimittelversorgung.

### **Stanislava Dicheva, Apothekerin**

\*1984

Studium der Pharmazie in Würzburg von 2002 bis 2007. Absolvierung des Praktischen Jahres 2008 bis 2009 in einer öffentlichen Apotheke in Karlstadt, 2009 Approbation zur Apothekerin. Seit August 2009 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

### **Michaela Dollhopf**

\*1985

Von 2007 bis 2011 Bachelor-Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health) an der Universität Bremen mit dem Schwerpunkt „Gesundheitsförderung und Prävention“. Seit 2012 Master-Studium der Gesundheitswissenschaften mit dem Schwerpunkt „Versorgungsforschung“. Seit Februar 2012 studentische Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

### **Anna Hinrichs, Apothekerin**

\*1986

Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel von 2005 bis 2009. Absolvierung des Praktischen Jahres 2009/2010 in einer öffentlichen Apotheke sowie im Bereich Qualitätssicherung der Pharmazeutischen Industrie. Anfang 2011 Erteilung der Approbation als Apothekerin. Seit Juli 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

### **Dipl. Soz. Friederike Höfel**

\*1964

Studium der Anglistik, Kunst und Philosophie in Berlin und Bremen. Ausbildung zur Wirtschaftsassistentin, Schwerpunkt Fremdsprachen in Bremen. Studium der Soziologie an der Universität Bremen. Seit März 2005 Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

### **PD Dr. PH Falk Hoffmann, MPH**

\*1979

Ausbildung zum Krankenpfleger in Altenburg (Thüringen). Tätigkeit in der Psychiatrie. 2001 bis 2006 Studium Lehramt Pflegewissenschaft mit natur- und gesundheitswissenschaftlicher Vertiefung an der Universität Bremen (Abschluss: Dipl. Berufspädagoge), bis 2007 Studium Öffentliche Gesundheit/Gesundheitswissenschaften (Schwerpunkt: Epidemiologie) an der Universität Bremen. Seit 2005 Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen, seit 2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, 2008 Promotion. 2011 Erlangung der Venia Legendi für das Fach „Epidemiologie und Public Health“.

### **Tim Jacobs**

\*1980

Abgeschlossene Ausbildung zum IT-Systemkaufmann, Zivil-Dienst in einem Reha-Zentrum. Studium der Digitalen Medien an der Hochschule Bremen. Seit September 2010 studentischer Mitarbeiter am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

### **Merve Yildirim**

\*1991

Studium der Digitalen Medien an der Universität Bremen. Seit Mai 2013 studentische Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Abteilung für Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung der Universität Bremen.

