

AMB 2012, 46, 01

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2010

Zusammenfassung: Im Jahr 2010 wurden in Deutschland insgesamt dreiundzwanzig Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eingeführt, also weniger als 2009. Fünf haben eine innovative Struktur bzw. ein neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz (Kategorie A nach Fricke; s. Tab. 1). Bei neun besteht eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wirkprinzipien. Zehn sind Analogpräparate ohne wesentliche Vorteile und bei einem ist das Wirkprinzip nicht ausreichend geklärt. Zwei Wirkstoffe sind zwei Kategorien zugeordnet. Wir übernehmen diese im Arzneiverordnungs-Report (AVR) übliche Einordnung bzw. Charakterisierung, denn sie ist prägnant und ermöglicht Vergleiche von Jahr zu Jahr. Auch 2010 hat sich der Trend des letzten Jahrzehnts bestätigt: von den pharmazeutischen Unternehmen kamen weniger Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und insgesamt wenige mit therapeutisch relevantem Fortschritt.

Wie in den Vorjahren beginnen wir den neuen Jahrgang des ARZNEIMITTELBRIEFS mit einer tabellarischen Übersicht der neu zugelassenen Arzneimittel (s. Tab. 1). Die Tabelle stützt sich auf Angaben im AVR 2011 (1). Er ist im Oktober des vorigen Jahres erschienen und stellt die neu zugelassenen Arzneimittel des Jahres 2010 vor sowie die Zahl ihrer Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in den ersten Monaten nach der Zulassung. Die neuen Wirkstoffe werden außerdem bewertend kategorisiert (nach Fricke, s. Tab. 1), ihre Preise angegeben und mit der vorhandenen Standardtherapie verglichen. Der AVR berichtet außerdem, nach Indikationen gegliedert, über alle Verordnungen zu Lasten der GKV. So ergibt sich in jedem Jahr eine vollständige Dokumentation über die von Kassenärzten verordneten Arzneimittel in Deutschland.

Von den fünf Arzneimitteln mit innovativer Struktur und therapeutischer Relevanz (**Kategorie A nach Fricke**) sind zwei für seltene Krankheiten (Orphan drugs) unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen: Amifampridin (Firdapse®) für das Lambert-Eaton-Myasthenische Syndrom und Histamin in Kombination mit Interleukin-2 (IL-2) für die Erhaltungstherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster

kompletter Remission (s. Tab. 1). Amifampridin wurde bereits seit mehr als 20 Jahren ohne formale Zulassung zur Behandlung des Lambert-Eaton-Myasthenischen Syndroms eingesetzt. Die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) basiert auf klinischen Studien mit dem Rezepturarzneimittel (3,4-Diaminopyridin), die vom pharmazeutischen Hersteller von Firdapse[®] vorgelegt wurden (1). Die sehr hohen Therapiekosten für Firdapse[®] wurden deshalb auch zu Recht in einem Leitartikel des BMJ scharf kritisiert (2). Histamin wurde 2008 nach zunächst negativer Beurteilung durch den wissenschaftlichen Ausschuss (CHMP) der EMA unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen. Dies bedeutet, dass in weiteren klinischen Studien die Wirksamkeit von Histamin in Kombination mit IL-2 in der Erhaltungstherapie der AML bestätigt werden muss. Das ist jedoch bisher nicht geschehen. Dieses Therapieprinzip spielt in Deutschland bei der Behandlung der AML deshalb auch keine Rolle. Die Ergebnisse der bisher einzigen, bereits 2003 abgeschlossenen Phase-III-Studie an 320 erwachsenen Patienten hatte eine Verlängerung des Leukämie-freien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens durch Histamin plus IL-2 gezeigt. Dabei war jedoch keine Stratifizierung entsprechend der heute als prognostisch relevant geltenden genetischen Veränderungen vorgenommen worden (3). Die Tagestherapiekosten für 1 mg Histamin betragen 196,26 €! Dabei kostet Histamin als Labor-Chemikalie nur 6 Cent/mg. Am 9.12. 2011 ist ein Rote-Hand-Brief wegen Partikelverunreinigung in der Durchstechflasche erschienen (4). Beide Beispiele, Amifampridin und Histamin, verdeutlichen die absurden Folgen des Preisdiktats der Hersteller bei neuen Arzneimitteln. Die im Jahr 2010 neu zugelassenen Arzneimittel haben noch einmal gezeigt, wie dringend notwendig das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts in der GKV (AMNOG; vgl. 5) war.

Neun Arzneimittel haben verbesserte pharmakodynamische oder pharmakokinetische Eigenschaften (**Kategorie B nach Fricke**). Davon fallen drei dadurch auf, dass sie nicht teurer sind als die, die sie ersetzen könnten. Das sind der Meningokokken- und der Pneumokokken-Impfstoff sowie der bronchodilatierende, lang wirkende Beta-Agonist Indacaterol. Diese drei könnten in Zukunft häufiger eingesetzt werden. Andere dagegen haben so seltene Indikationen oder sind Spezialpräparate, dass sie von niedergelassenen Ärzten nicht oder äußerst selten verordnet werden. Hierzu zählen: Conestat alfa (hereditäres Angioödem), Eltrombopag (chronische

immunthrombozytopenische Purpura; 6), Ofatumumab (refraktäre chronische lymphatische Leukämie; 7, 8), und Vernakalant (akutes Vorhofflimmern; 8). Bei Wirkstoffen in dieser Kategorie sind teilweise auch Wirksamkeit und Sicherheit unzureichend belegt, z.B. Ofatumumab (7, 8), Roflumilast (8, 9), Vernakalant (8) und/oder sie sind sehr teuer: Eltrombopag (6), Ofatumumab (7, 8), Conestat alfa und Corifollitropin alfa.

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts in der GKV (AMNOG; vgl. 5), trat am 1.1.2011 in Kraft. Es verlangt insbesondere (a) die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie, (b) des Ausmaßes des Zusatznutzens und (c) seiner therapeutischen Bedeutung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder das vom G-BA beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Der G-BA stellt die Nutzenbewertung zur schriftlichen und mündlichen Anhörung zur Verfügung, an der sich unter Anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) beteiligt. Neue Wirkstoffe ohne therapeutische Verbesserung sollten nach Möglichkeit in eine Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln eingeordnet werden. Ansonsten wird der Erstattungsbetrag zwischen pharmazeutischem Hersteller und GKV-Spitzenverband verhandelt – sowohl bei neuen Arzneimitteln ohne Zusatznutzen und ohne Festbetragsgruppe als auch bei neuen Arzneimitteln mit Zusatznutzen (5).

Zehn neue Arzneimittel sind als Analogpräparate mit keinen oder nur geringen Unterschieden in der Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie eingruppiert worden (**Kategorie C nach Fricke**). Der Erstattungsbetrag für diese Wirkstoffe ohne Zusatznutzen orientiert sich in Zukunft gemäß AMNOG an der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder den Festbetragsregelungen (5). In beiden Situationen können somit auch die Preise von Generika - sofern mit ihnen die jeweilige Standardtherapie möglich ist - den Preis neuer Analogpräparate beeinflussen.

Acht der zehn neuen Arzneimittel, die nach Fricke in Kategorie C eingestuft sind, lassen *keinen* relevanten Zusatznutzen erkennen. Noch sind die meisten Analog-Präparate mit neuen Wirkstoffen deutlich teurer als die zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tab. 1). Das wird es in dieser Form hoffentlich bald nicht mehr

geben, wenn in Zukunft der Erstattungsbetrag anhand der zuvor genannten Kriterien verhandelt oder festgelegt wird und auch bei Analogpräparaten ohne therapeutische Verbesserung, die vor 2011 zugelassen wurden, der G-BA eine Nutzenbewertung veranlasst.

Insgesamt hat man bei 17 der 23 neuen Wirkstoffe den Eindruck, dass der Unterschied in der Wirksamkeit - verglichen mit der Standardtherapie - gering ist, der Preisunterschied jedoch erheblich. Aussagen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel sind zum Zeitpunkt der Zulassung häufig nicht möglich, denn in etwa 50% der Studien erfolgte kein Vergleich mit einem aktiven Wirkstoff. Sehr häufig wird Gleichwertigkeit oder sogar eine „nicht nachgewiesene Unterlegenheit“ gegenüber dem Kontrollarm als ausreichender Beleg für die Wirksamkeit des neuen Arzneimittels akzeptiert (5). Auch können durch geschicktes Auswählen der Dosierungen, der Vergleichstherapie, der Endpunkte der Behandlung sowie der Dauer der Studie statistisch zwar signifikante, für Patienten jedoch irrelevante Unterschiede in der Wirksamkeit erreicht bzw. vorgetäuscht werden (10). Für solches Vorgehen gibt es auch in diesem Jahr wieder einige Beispiele. Das Schmerzmittel Tapentadol (11) wurde nicht mit dem chemisch ähnlichen Tramadol verglichen und nicht bei der klinisch wichtigen Indikation Tumorschmerzen getestet. Das schnell wirkende Antiarrhythmikum Vernakalant (8) wurde mit dem langsam wirkenden Amiodaron verglichen und Roflumilast (9) mit Plazebo und nicht mit Theophyllin. Die klinische Bedeutung der in den Zulassungsstudien als statistisch signifikant nachgewiesenen Wirksamkeit ist somit auch bei diesen Wirkstoffen unklar. Nur an Hand klinischer Studien nach der Zulassung im engen Kontext mit unabhängigem ärztlichem Sachverstand kann deren klinische Relevanz besser beurteilt werden.

Aussagen zu Sicherheit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) neuer Wirkstoffe sind in Zulassungsstudien nur sehr eingeschränkt möglich, da aufgrund der Patientenzahlen und in der Regel kurzen Studiendauer bzw. Nachbeobachtung fast ausschließlich (sehr) häufige und akut auftretende UAW erfasst werden (5). Die Häufigkeit schwerer UAW kann deshalb erst bei breiter Anwendung des Arzneimittels nach der Zulassung erkannt werden. Die sich daraus ergebenden Probleme verdeutlicht das Beispiel des Klasse-III-Antiarrhythmikums Dronedaron (12). Dronedaron wurde am 1.1.2010 zugelassen, obwohl bedenkliche kardiale und

hepatische UAW in den Zulassungsstudien beobachtet worden waren. Im September 2011 wurde nach den Ergebnissen der PALLAS-Studie die Fachinformation geändert und die Anwendung von Dronedaron erheblich eingeschränkt. Die PALLAS-Studie war wegen schwerer Leberschäden bei einigen Patienten abgebrochen worden. In der Vergangenheit ist immer wieder bei Arzneimitteln das Ruhen der Zulassung oder die Marktrücknahme kurz nach dem Marktzugang, teilweise sogar erst mehrere Jahre nach Zulassung und Behandlung tausender Patienten (13) angeordnet worden, z.B. bei Lumiracoxib (14) Valdecoxib (15) Rimonabant (16) und Ximelagatran (17). Bessere Erfassung der Arzneimittelrisiken in Zulassungsstudien, konsequente Umsetzung der bei Zulassung verfügbaren Risikomanagement-Maßnahmen und weitere klinische Studien sind dringend erforderlich, um Schäden durch neue Arzneimittel zu verringern.

Bei den neu zugelassenen und auch bei allen anderen patentgeschützten Arzneimitteln stiegen die Preise pro DDD im Vergleich zum Vorjahr. Demgegenüber gingen die DDD-Preise bei den Generika zurück. Daraus resultiert - alle Arzneimittel betrachtet - ein konstanter mittlerer Preis pro DDD. Dennoch nahmen die Gesamtkosten für Arzneimittel von 28,5 auf 29,7 Mrd. € zu, weil mehr Generika verordnet wurden: 24,7 Mrd. Verordnungen im Jahr 2009 gegenüber 28,1 Mrd. im Jahr 2010. Verordnungshäufigkeit und Preis der Generika schlagen also bei den Gesamtkosten stark zu Buche. Generika sind in Deutschland deutlich teurer als in anderen europäischen Ländern (1). Der Preisvergleich bei den 50 umsatzstärksten Generika zeigte als Einsparpotenzial in Deutschland eine Differenz von 1,56 Mrd. € im Vergleich zu England. Auswertungen im AVR 2010 (18) hatten ergeben, dass sie auch in Schweden deutlich billiger sind: 796,1 Mio. € Einsparpotenzial bei 20 umsatzstarken Generika.

Insgesamt war das Jahr 2010 wieder mager, was die Zahl der Zulassungen von neuen Wirkstoffen und den therapeutischen Fortschritt angeht. Die Übersicht (Tab. 1) führt darüber hinaus an einigen Stellen zum Staunen - über die Zulassungskriterien, über die zum Teil unverschämte Preiskalkulation und über das Ordnungsverhalten der Ärzte. Aber Staunen ist nach Plato der erste Schritt zur Einsicht.

Literatur

1. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2011. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
2. Ferner, R.E., und Hughes, D.A.: BMJ 2010, **341**, c6456.
3. Brune, M., et al.: Blood 2006, **108**, 88.
4. Rote-Hand-Brief zu Ceplene[®] (Histamindihydrochlorid) vom 9.12.2011. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2011-188.html>
5. AMB 2010, **44**, 25. AMB 2010, **44**, 89.
6. AMB 2011, **45**, 60.
7. AMB 2011, **45**, 20.
8. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/index.html>
9. AMB 2005, **39**, 69b. AMB 2011, **45**, 12.
10. AMB 2010, **44**, 39a.
11. AMB 2011, **45**, 65.
12. AMB 2009, **43**, 49. AMB 2010, **44**, 08. AMB 2011, **45**, 24. AMB 2011, **45**, 59a.
13. Giacomini, K.M., et al.: Nature 2007, **446**, 975.
14. AMB 2009, **43**, 01.
15. AMB 2005, **39**, 09. AMB 2005, **39**, 38b.
16. AMB 2008, **42**, 01. AMB 2008, **42**, 92b. AMB 2010, **44**, 78b.
17. AMB 2005, **39**, 37. AMB 2006, **40**, 24a.
18. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2010. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
19. AMB 2009, **43**, 79.
20. AMB 2006, **40**, 19. AMB 2010, **44**, 61a.
21. AMB 2011, **45**, 45.

Tabelle 1

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen 2010 (nach 1). Preisangaben für Deutschland

| Wirkstoffe, Handelsnamen, DDD (Lit.) | G = Arzneimittelgruppe I = Indikation | V = Vorteile N = Nachteile | Bewertung ^a | Verordnungen ^b | Preis €/DDD ^b |
|--|--|---|------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Amifampridin, Firdapse [®] , 60 mg, OD | G: Kaliumkanal-Blocker I: Lambert-Eaton-Myasthenie | V: innovatives Mittel der Wahl N: gastrointestinale und neurologische UAW, Preis | A | 4,0 | 173,98 |
| Asenapin, Sycrest [®] , 20 mg (8) | G: Atypisches Neuroleptikum I: manische bipolare Störung | V: nicht relevant N: sehr teuer | C | 3,8 | 13,05 |
| Bazedoxifen, Conbriza [®] , 20 mg (8) | G: Östrogen-Rezeptor-Modulator I: postmenopausale Osteoporose | V: nicht relevant N: teurer | C | k.A. | 1,97 ^c |
| Bilastin, Bitosen [®] , 20 mg | G: wenig sedier. Antihistaminikum I: allergische Rhinitis, Urtikaria | V: nicht relevant N: > 50% teurer als Alternativen | C | 3,2 | 1,17 |
| Conestat alfa, Ruconest [®] | G: rekomb. humaner C1-Inhibitor I: hereditäres Angioödem | V: bedeutsame Alternative N: teurer | B | k.A. | 4098,62 ^c |
| Corifollitropin alfa, Elonva [®] , 0,15 mg/Woche | G: rekomb. Follitropin-Analogon I: kontrollierte Ovar-Stimulation | V: nur eine Injektion pro Woche N: dreimal teurer als Alternativen | B | 0,4 | 998,45 |
| Denosumab, Prolia [®] , 0,33 mg (8, 19) | G: monoklon. AK gegen RANKL I: postmenopausale + Kastrations-Osteoporose | V: innovativer Wirkstoff ohne relevanten Vorteil N: dreimal teurer | A | 3590,4 | 1,74 |
| Dronedaron, Multaq [®] , 800 mg (8, 13) | G: Klasse-III-Antiarrhythmikum I: Vorhofflimmern | V: keine Jod-abhängigen UAW N: UAW Leber und Herz (!), teuer | C | 5619,0 | 3,59 |
| Eltrombopag, Revolade [®] , 50 mg, OD (6) | G: Thrombopoetin-Rez.-Agonist I: refraktäre idiopath. thrombozytopenische Purpura (ITP) | V: oral anwendbar, lange HWZ N: thrombotische und hepatische UAW, kanzerogen? Preis | B | 42,2 | 93,22 |
| Febuxostat, Adenuric [®] , 80 mg (20) | G: Xanthinoxidase-Hemmer I: Hyperurikämie, Gicht | V: chemisch different N: kardiale UAW, Preis | A/C | 2768,2 | 1,40 |
| Histamin, Ceplene [®] , 1 mg, OD | G: Laborchemikalie I: Akute myeloische Leukämie | V: neues immunolog. Wirkprinzip N: unzureichend geprüft, Preis sehr hoch | A | k.A. | 196,26 ^c |
| Indacaterol, Onbrez [®] , 0,15 mg (8) | G: lang wirkender Beta-Agonist I: COPD | V: lange HWZ = einmal tägl. Anw. N: nicht relevant | B | 10223,9 | 1,44 |
| Tetralvalenter Meningokokken-Impfstoff, Menveo [®] | G: Konjugat-Impfstoff I: Immunisierung von Risikopatienten | V: lang anhaltende breite Immunisierung N: nicht relevant | B | 3,4 | 61,19 |
| Mifamurtid, Mepact [®] , 2 mg/m ² (8) | G: Immunmodulator I: additiv bei resez. Osteosarkom | V: neues immunmodul. Wirkprinzip N: Wirksamkeit unklar, hoher Preis | A | k.A. | 685,59 (252 d) ^c |
| Ofatumumab, Arzerra [®] , 0,155 g (7, 8) | G: humanisierter CD20-Antikörper I: refraktäre chronische lymphatische Leukämie | V: nicht erwiesen N: kein kontrollierter Nachweis der Wirksamkeit, hoher Preis | B | k.A. | ~ 430,00 (168 d) ^c |
| Pazopanib, Votrient [®] , 800 mg (8, 21) | G: Tyrosinkinase-Inhibitor I: Nierenzellkarzinom | V: verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber Placebo N: keine direkten Vergleiche mit anderen Tyrosinkinase-Inhibit. | C | 47,0 | 154,12 |
| Polyvalenter Pneumokokken-Impfstoff, Prevenar 13 [®] | G: Konjugat-Impfstoff I: Immunisierung von Säuglingen und Kindern bis 5 Jahre | V: breite Immunisierung, nicht teurer N: kein klin. Vergleich vorhanden | B | 2,9 | 78,57 |
| Prucaloprid, Resolor [®] , 2 mg | G: 5-HT4-Rezeptor-Agonist I: Obstipation bei Frauen | V: nicht erkennbar N: UAW-Profil unklar, teuer | C | 188,8 | 3,53 |
| Roflumilast, Daxas [®] , 0,5 mg (8, 9) | G: Phosphodiesterase-4-Hemmer I: COPD | V: gering N: UAW Profil, z.B. Suizide | B/D | 2325,2 | 1,95 |
| Silodosin, Urorec [®] , 8 mg (8) | G: Alpha1-Rezeptor-Agonist I: Benigne Prostatahypertrophie | V: nicht relevant N: teurer | C | 831,4 | 0,64 |
| Tapentadol, Palexia retard [®] , 0,3 g (11) | G: µ-Rez.-Agonist + Hemmung d. Noradrenalin-Wiederaufnahme I: nicht bei Tumorschmerzen | V: nicht relevant N: BTM-Rezept nötig, viel teurer | C | 1498,4 | 9,00 |
| Velaglucerase alfa, Vpriv [®] , OD | G: Beta-Glucocerebrosidase I: Morbus Gaucher | V: weniger allergen N: Preis | C | 4,3 | 1736,69 |
| Vernakalant, Brinavess [®] , 270 mg (8) | G: Kaliumkanal-Blocker I: akutes Vorhofflimmern | V: rascher Wirkungseintritt N: Preis | B | k.A. | 217,86 ^c |

^a = Bewertung nach Fricke, U., und Schwabe, U., im Arzneiverordnungs-Report 2011, S. 46 (1): **A** = Innovative Struktur bzw. 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. ^b = Zahl der verordneten DDD in den letzten 12 Monaten in Tausend und Preise/DDD nach Datenbasis des GKV-Arzneimittelindex im WIdO. Preisstand 15. Dezember 2011. ^c = Preisangaben nach Arzneiverordnungs-Report 2011 (1). OD = Orphan drug, k.A. = keine Angabe