

Berlin, 29. Mai 2018

## Neue Arzneimittel bei Multipler Sklerose: Risikoreiche Hoffnungsträger

Berlin. Nahezu die Hälfte aller Arzneimittelverordnungen für gesetzlich krankenversicherte Patienten mit Multipler Sklerose (MS) entfielen 2017 auf Wirkstoffe, deren Sicherheitsrisiken nicht ausreichend bekannt sind. So musste im März 2018 der Wirkstoff Daclizumab weltweit vom Markt genommen werden. Nur eines der seit 2011 neu zugelassenen MS-Therapeutika konnte seinen Zusatznutzen für eine spezielle Form der MS belegen. „Nebenwirkungen könnten besser erkannt werden, wenn neue Arzneimittel mit nicht abschätzbaren Sicherheitsrisiken nur unter besonderen Auflagen verordnet werden dürfen“, sagt Helmut Schröder, stellvertretender Geschäftsführer des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). „Neue MS-Arzneimittel sollten deshalb nur in qualifizierten Kliniken oder Schwerpunktpraxen angewendet werden. So könnten schwerwiegende, zum Zeitpunkt der Zulassung nicht bekannte Nebenwirkungen schneller identifiziert werden.“

Multiple Sklerose ist in Deutschland die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter und wird meist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren diagnostiziert. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der das Nervensystem durch meist schubförmig verlaufende entzündliche Reaktionen angegriffen wird und die dadurch hervorgerufenen bleibenden neurologischen Schäden zu körperlicher Behinderung führen.

1998 sind mit Interferon beta-1a und -1b erstmals krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur schubprophylaktischen Behandlung der Multiplen Sklerose auf den Markt gebracht worden. Kurz darauf wurde das Präparat Copaxone<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Glatirameracetat zugelassen. Wirksamkeit und Langzeitsicherheit dieser drei Wirkstoffe sind mittlerweile gut erforscht. Darüber hinaus steht eine Vielzahl an neueren Wirkstoffen (siehe Tabelle 1) zur Verfügung, die die Schubrate der Erkrankung beeinflussen können. Die 31,45 Millionen verordneten Tagesdosen aller MS-Wirkstoffe zusammen reichen rein rechnerisch aus, um insgesamt knapp 86.000 GKV-Versicherte dauerhaft medikamentös zu versorgen.

### Neue Wirkstoffe mit unklaren Risiken

Alle sieben Immuntherapeutika, die seit 2011 den MS-Markt betreten haben, können die Schubfrequenz beeinflussen. Doch bei ihnen fehlen Studien darüber, inwieweit sie tatsäch-

lich das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten können. Ebenso gibt es keine vergleichenden Beurteilungen dieser Mittel untereinander.

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zeigen jedoch: Nur das Arzneimittel Gilenya<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Fingolimod verfügt für eine spezielle Form der MS über einen geringen Zusatznutzen. Dennoch entfielen knapp die Hälfte der verordneten Tagesdosen an krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln für MS-Patienten im Jahr 2017 (15,2 Mio. DDD) auf diese sieben neuen Arzneimittel. Dabei ist deren Nebenwirkungsprofil mit zum Teil lebensbedrohlichen Risiken noch gar nicht einschätzbar: Allein für das Arzneimittel Gilenya<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Fingolimod sind seit Markteintritt sieben Rote-Hand-Briefe vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verschickt worden; damit werden Ärzte und Apotheker insbesondere über neu erkannte Arzneimittelrisiken informiert. Für den Wirkstoff Dimethylfumarat (Tecfidera) stellte der G-BA nicht nur im Rahmen der frühen Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen wegen fehlender Daten gegenüber Beta-Interferonen und Glatirameracetat fest. Rote-Hand-Briefe zu der unter Dimethylfumarat beobachteten, schwerwiegenden Nebenwirkung progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) veranlassten den G-BA, engmaschige Kontrollen zur Risikominimierung einzufordern. Für den Wirkstoff Cladribin ist diese Nebenwirkung ebenfalls beschrieben. Im März 2018 musste das US-amerikanische Biotechnologieunternehmen Biogen das Arzneimittel Zinbryta<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Daclizumab sogar weltweit vom Markt nehmen: Die Gründe waren erhebliche Sicherheitsprobleme nach Meldungen über schwere entzündliche Erkrankungen des Gehirns (Enzephalitis und Meningoenzephalitis). Zuvor waren bereits tödlich verlaufende Leberschädigungen des Mittels bekannt geworden. 2017 wurden knapp 660.000 Tagesdosen in der Therapie eingesetzt: Rein rechnerisch wurden damit insgesamt ca. 1.800 GKV-Versicherte dauerhaft medikamentös versorgt und nach heutigem Erkenntnisstand unnötigen Risiken ausgesetzt.

Vor dem Hintergrund, dass MS-Patienten immer noch einer lebenslangen Therapie bedürfen, müssen die zum Teil besonders schweren Nebenwirkungen immunologisch wirksamer neuer Arzneimittel besonders beachtet werden. Schröder: „Angesichts dieser Ergebnisse sollte darüber nachgedacht werden, das aktuelle Meldesystem über unerwünschte Arzneimittelwirkungen für neue Arzneimittel zu erweitern.“ Denn diese verursachen Schäden für die Patienten, die mit sinkender Lebensqualität und steigenden Behandlungskosten bezahlt werden. Wie auch für neue onkologische Arzneimittel mitunter gefordert, sollten neue krankheitsmodifizierende MS-Arzneimittel nur in qualifizierten Kliniken oder Schwerpunktpraxen angewendet werden. So könnten schwerwiegende nicht bekannte Arzneimittelwirkungen schneller identifiziert und die Daten für eine optimale Risikominimierung einfacher zusammengeführt werden.

Pressemitteilung vom 29. Mai 2018

<b>Tabelle 1: Krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose (2017)</b>						
<b>Wirkstoff</b>	<b>ATC-Code</b>	<b>Präparate</b>	<b>Markteintritt</b>	<b>DDD in Mio.</b>	<b>Jahres-therapie-kosten* in Euro</b>	<b>Zusatz-nutzen</b>
Interferon beta-1a	L03AB07	Avonex/ Rebif	1998	5,80	22.202	
Interferon beta-1b	L03AB08	Betaferon/ Extavia	1998/2009	2,92	17.386	
Glatirameracetat	L03AX13	Copaxone/ Clift	2001/2016	5,45	17.234	
Natalizumab	L04AA23	Tysabri	2006	2,12	24.182	
Fingolimod	L04AA27	Gilenya	2011	4,22	21.944	gering/ nicht belegt
Alemtuzumab	L04AA34	Lemtrada	2013	0,19	38.422	keine G-BA-Bewertung
Teriflunomid	L04AA31	Aubagio	2013	2,93	14.231	nicht belegt
Dimethylfumarat	N07XX09	Tecfidera	2014	5,62	15.776	nicht belegt
Peginterferon beta-1a	L03AB13	Plegridy	2014	1,48	21.621	keine G-BA-Bewertung
Cladribin	L04AA40	Mavenclad	2017	0,05	30.227	nicht belegt
Daclizumab	L04AC01	Zinbryta	2017	0,66	23.908	keine G-BA-Bewertung
<b>Alle Wirkstoffe</b>				<b>31,45</b>	19.245	
<i>Wirkstoffe vor 2011</i>				<i>16,29</i>	19.639	
<i>Wirkstoffe ab 2011</i>				<i>15,15</i>	18.454	

\* Berechnung auf der Grundlage der durchschnittlichen DDD-Nettokosten

© WIdO 2018

**Zum Hintergrund**

Seit 1981 analysiert das WIdO mit dem GKV-Arzneimittelindex den deutschen Arzneimittelmarkt, um zu einer qualitativ hochwertigen und gleichzeitig wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie beizutragen. Erst die eindeutige Zuordnung von Arzneimitteln mithilfe der ATC-Systematik und die Messung der verordneten Arzneimittelmengen mit definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) ermöglichen eine tiefergehende und reproduzierbare Analyse der Verordnungsdaten. Die aktuelle Klassifikation des GKV-Arzneimittelindex hält rund 7.000 verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sowie die jeweils zugehörigen Tagesdosen als Maßeinheit zur Messung des Verbrauches vor. Diese Arzneimittelklassifikation basiert auf dem international geltenden anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) System der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und wurde speziell an die Situation des deutschen Arzneimittelmarktes angepasst und erweitert.

Praktisch angewendet wird die ATC-Klassifikation mit Tagesdosen in allen relevanten Projekten zur Arzneimittelversorgung und zum Arzneimittelmarkt. So werden diese Klassifikationen im Rahmen der GKV-Arzneimittelschnellinformation (GAMSi) den Ärztinnen und Ärzten als Informationen über ihr Ordnungsverhalten zur Verfügung gestellt, im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches behandelte Patienten identifiziert und von zahlreichen Universitäten und anderen forschenden Institutionen für Projekte in der Versorgungsforschung genutzt. Mit dem frei zugänglichen PharMaAnalyst (<http://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>) des WIdO kann die ATC-Klassifikation auch für eigene Analysen zu Verordnungshäufigkeit und Umsätzen der relevantesten Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen genutzt werden.

Die vollständige Publikation des ATC-Index mit DDD-Angaben einschließlich der Methodik der ATC/DDD-Klassifikation ist ab sofort auf der Website des WIdO kostenfrei als Download abrufbar. Mehr Informationen zur Klassifikation finden Sie im Internet unter: [http://wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://wido.de/arz_atcddd-klassifi.html).

**Uwe Fricke, Judith Günther, Katja Niepraschk-von Dollen, Anette Zawinell**

Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen  
für den deutschen Arzneimittelmarkt

Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben.

Stand Mai 2018

Berlin 2018

**Pressekontakt:**

Christine Göpner-Reinecke  
Wissenschaftliches Institut der AOK  
Tel.: 030/34646-2289  
Fax: 030/34646-332298  
E-Mail: [presse@wido.bv.aok.de](mailto:presse@wido.bv.aok.de)