

AkdÄ-Fortbildungstag 2019



„Rationale und sichere Arzneimitteltherapie“

Mit 6 Fortbildungspunkten anerkannt.

Samstag, den 09.11.2019

in Berlin

10:00–16:15 Uhr

Unabhängige Arzneimittelinformationen“ *das ist ein zu weites Feld* “

Wolf-Dieter Ludwig
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Schwerpunktpraxis Hämatologie Onkologie Berlin-Mitte



Unabhängige Arzneimittelinformationen - **Agenda**

➤ **Status quo: Neue Arzneimittel im Jahr 2018**

- Trends und Probleme im Arzneimittelmarkt;
was verstehen wir unter einem „innovativen“ Arzneimittel?
- Weshalb benötigen wir unabhängige Arzneimittelinformationen?
(klinische Studien, Leitlinien, Fortbildungsveranstaltungen...)
- AMNOG: Welche Informationen liefert es für Ärztinnen/Ärzte?
- AkdÄ: Portfolio
- Resümee

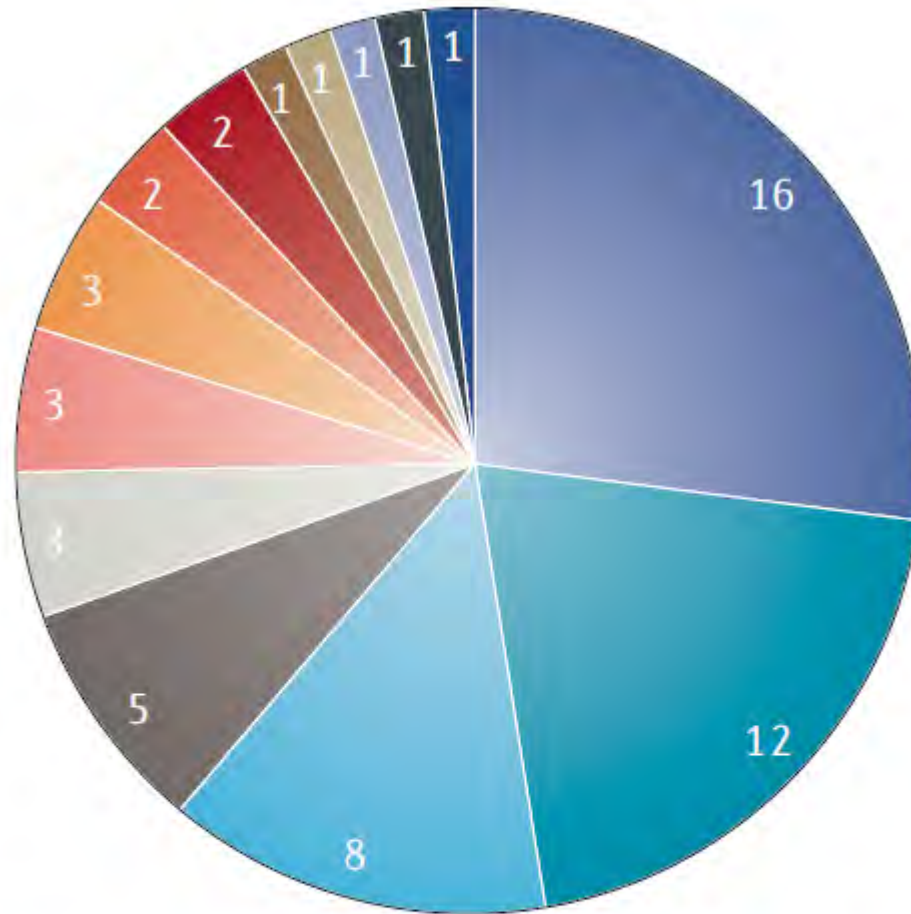
2018 FDA drug approvals

Asher Mullard

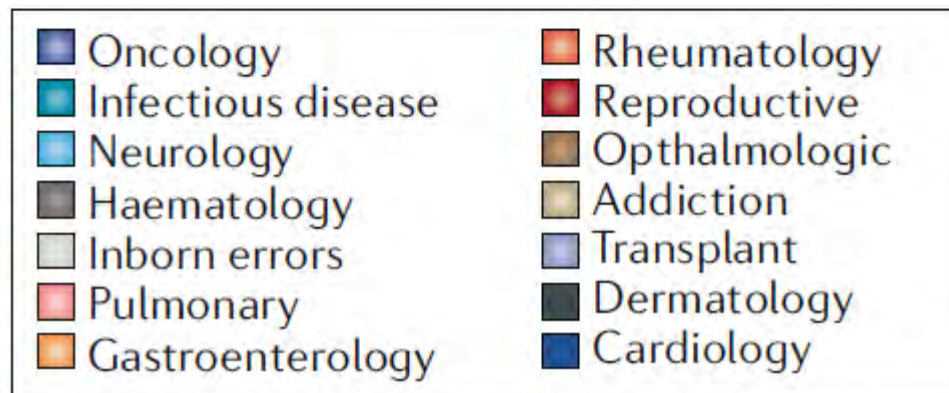
The FDA approved a record 59 drugs last year, but the commercial potential of these drugs is lacklustre.

Fig. 1 | **Novel FDA approvals since 1993.** Annual numbers of new molecular entities (NMEs) and biologics license applications (BLAs) approved by the

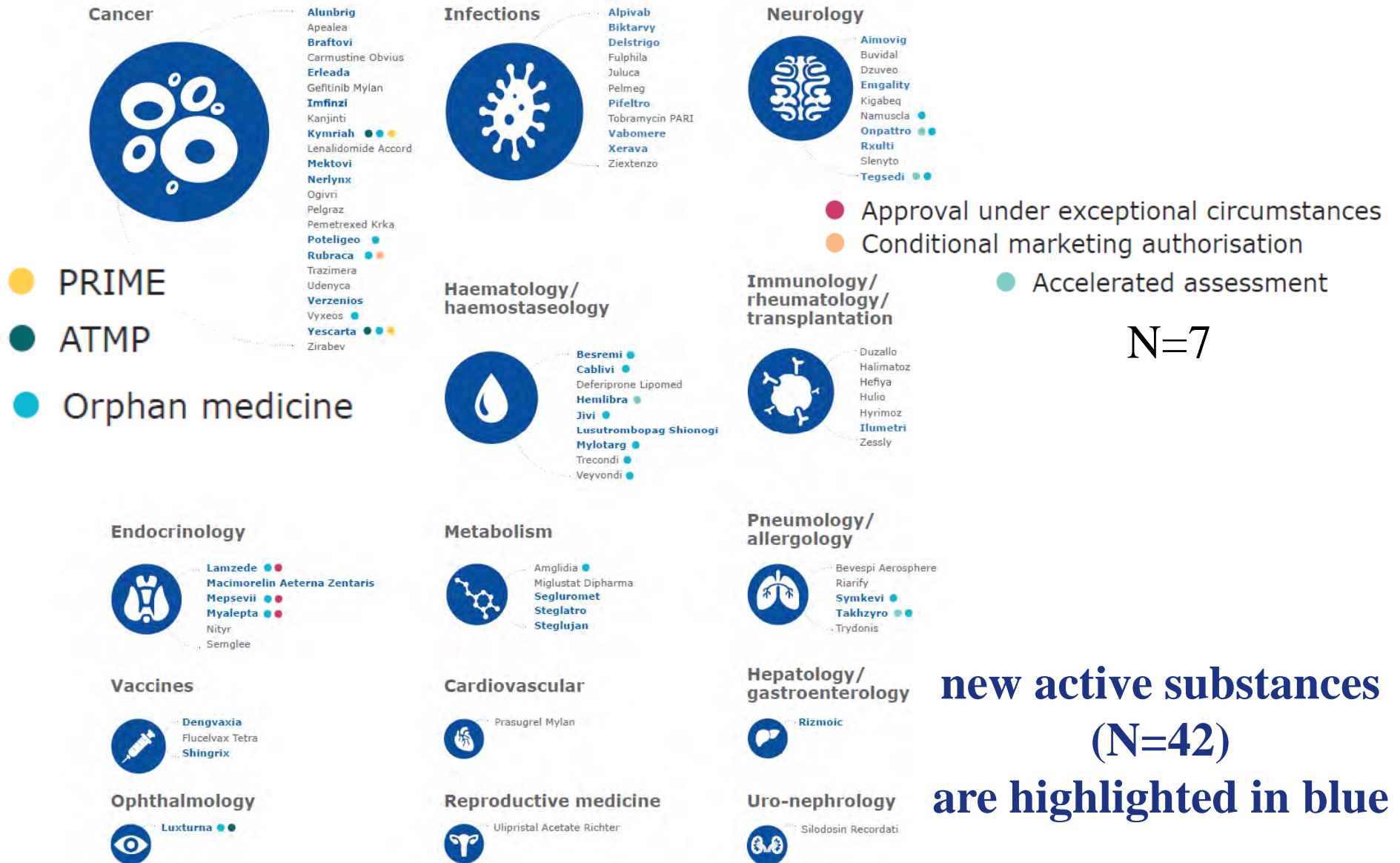




N=41



Europe (EMA) 2018: Medicines recommended for approval in 2018





Unabhängige Arzneimittelinformationen - **Agenda**

- Status quo: Neue Arzneimittel im Jahr 2018
- **Trends und Probleme im Arzneimittelmarkt;**
was verstehen wir unter einem „innovativen“ Arzneimittel?
- Weshalb benötigen wir unabhängige Arzneimittelinformationen?
(klinische Studien, Leitlinien, Fortbildungsveranstaltungen...)
- AMNOG: Welche Informationen liefert es für Ärztinnen/Ärzte?
- AkdÄ: Portfolio
- Resümee

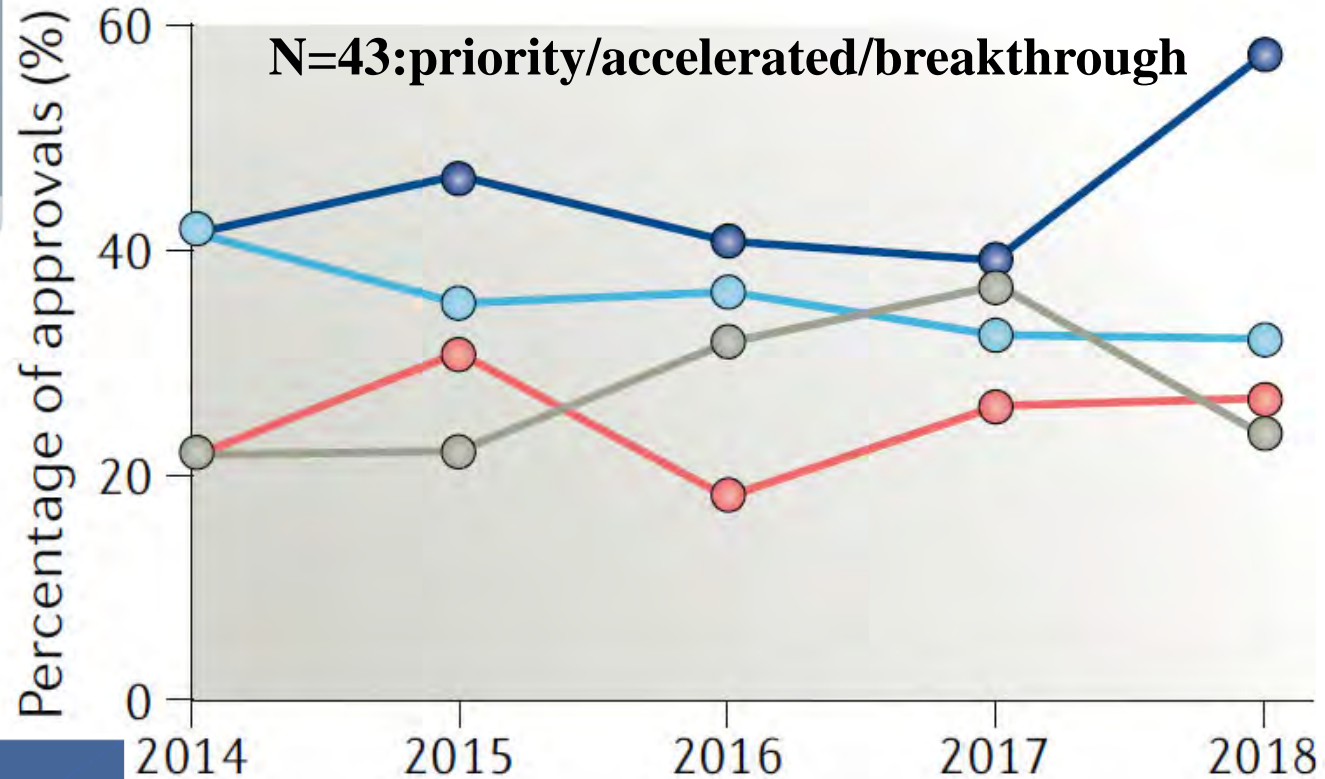


CDER approval trends.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

„The same procedure as every year“

There is almost a herd mentality right now to move towards oncology, immunotherapies and the rare disease drugs



First-in-class drugs have been becoming less common in recent years



Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines

Box 1.1. What is an innovative medicine?

“Innovative” and “innovation” are widely used terms but are rarely defined explicitly. For the purposes of this report a medicine may be described as innovative if it:

- meets a previously unmet or inadequately met, substantive (i.e. non-trivial) health need
- offers enhanced effectiveness (e.g. greater efficacy, reduced toxicity or both) or other incremental benefit (e.g. a substantive improvement in patient convenience) relative to existing therapeutic alternatives.

→ Conversely, a product that is new or novel, but does not offer additional benefit over existing therapies would not *per se* be considered innovative (Morgan, Lopert and Greyson, 2008; Bruen et al., 2016).



Why the drug development pipeline is not delivering better medicines

Despite the large number of new medicines entering the market every year, few offer important clinical advantages for patients. **Huseyin Naci**, **Alexander Carter**, and **Elias Mossialos** explain the reasons for this innovation deficit and offer some solutions

Wie messen wir Innovation?

- Zahl der neu zugelassenen Arzneimittel
(regulatorische Behörden, pharmazeutische Unternehmer, Politik)
- technologische/pharmakologische Innovation
- Zahl der Patente für neue Arzneimittel
- **therapeutische Überlegenheit gegenüber verfügbaren medikamentösen Alternativen**
- (bessere Wirksamkeit; weniger Nebenwirkungen; sichere, für Patienten angenehmere Verabreichung)



Unabhängige Arzneimittelinformationen - **Agenda**

- Status quo: Neue Arzneimittel im Jahr 2018
- Trends und Probleme im Arzneimittelmarkt;
Was verstehen wir unter einem „innovativen“ Arzneimittel?
- **Weshalb benötigen wir unabhängige Arzneimittelinformationen?**
(klinische Studien, Leitlinien, Fortbildungsveranstaltungen...)
- AMNOG: Welche Informationen liefert es für Ärztinnen/Ärzte?
- AkdÄ: Portfolio
- Resümee



Was ist rationale Arzneitherapie?

„*Rationale Arzneitherapie* bedeutet, dass jeder Patient eine Medikation erhält, die für **seinen klinischen Bedarf angemessen** ist, **in Dosen, die den Anforderungen entsprechen**, für einen **angemessenen Zeitraum** und zu den **niedrigsten Kosten für ihn und die Gemeinschaft.**“

World Health Organization:

Managing drug supply: The selection, procurement, distribution and use of pharmaceuticals.

USA, Management Sciences for Health in Collaboration with the World Health Organization (1997)



ETHICAL DRUGS — WHO SHALL EDUCATE THE PHYSICIAN?

IN the course of the hearings on drugs conducted by the “Kefauver Committee” the startling fact was revealed that in this country drug manufacturers spend about four times as much on the promotion of drugs as the total cost of running all the medical schools. There is no denying the fact that the sole purpose of these vast expenditures for detailing and for journal and direct-mail advertising is to induce physicians to prescribe more of the products of these manufacturers. There is also very little doubt that such promotion and advertising is a major factor in determining the drugs that are prescribed.

Such information about new drugs is too often limited to unpublished reports, cases in the company files, exhibits at meetings and citations of papers written by relatively obscure or previously unheard of authors, and even these may be quoted out of context.

The R&D Smokescreen

The Prioritization of Marketing & Sales in the Pharmaceutical Industry

Marketing & Sales (M&S) expenses far exceed that of Research & Development (R&D) expenses in the pharmaceutical industry

- In **2015**, out of the top 100 pharmaceutical companies by sales,
64 spent twice as much on M&S than on R&D, 58 spent three times, 43 spent five times as much and 27 spent 10 times the amount.
- Drug companies have not invested in R&D due to low return-on-investment.
- Out of the top 100 pharmaceutical companies in 2015,
89 spent more on M&S than on R&D.
- In 2015, the top 100 pharmaceutical companies, on average,
spent **8.32%** of their revenues on R&D.



Teaching Clinicians about Drugs — 50 Years Later, Whose Job Is It?

Jerry Avorn, M.D.

Perspective
MARCH 31, 2011

1961

Kefauver-Harris Amendments

Fifty years after the *Journal* grappled with these issues, they are even more relevant, and the need to provide reliable drug information to physicians is even more pressing. Enlightened by our tumultuous experience with medications and drug communications over the past half-century, we are still working on a sustainable answer to this question that lies at the heart of medical practice.



1961 im NEJM
Amphetamin
MAO-Hemmer
anaboles Steroid



Herausgeber:

Bernard Lo & Marilyn J. Field

CONFLICT OF INTEREST

Situationen, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird.

INSTITUTE OF MEDICINE
OF THE NATIONAL ACADEMIES

ISBN-13:978-0-309-13188-9

2009

www.nap.edu/catalog.php?record_id=12598



Conflict of Interest in Medicine

Conflict of interest describes a situation in which a person is or appears to be at risk of acting in a biased way because of personal interests.



23 „Viewpoint“ Artikel
3 Editorials
2 Originalpublikationen



JAMA May 2, 2017 Volume 317, Number 17



VIEWPOINT

Conflict of Interest Why Does It Matter?

Harvey V. Fineberg,
MD, PhD
Gordon and Betty
Moore Foundation,
Palo Alto, California.



Editorial pages 1765
and 1768

Preservation of trust is the essential purpose of policies about conflict of interest. Physicians have many important roles including caring for individual patients, protecting the public's health, engaging in research, reporting scientific and clinical discoveries, crafting professional guidelines, and advising policy makers and regulatory bodies. Success in all these functions depends on others—laypersons, professional peers, and policy leaders—believing and acting on the word of physicians. Therefore, the confidence of others in physician judgment is of paramount importance. When trust in physician judgment is impaired, the role of physicians is diminished.

The aim, throughout, is to preserve and protect public trust in the independence and objectivity of physicians involved in the exercise in question.

Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor

Maria Elena Flacco^{a,b}, Lamberto Manzoli^{a,b,c,*}, Stefania Boccia^d, Lorenzo Capasso^{a,c},
Katina Aleksovska^d, Annalisa Rosso^e, Giacomo Scaioli^f, Corrado De Vito^e, Roberta Siliquini^f,
Paolo Villari^e, John P.A. Ioannidis^g

N=319 Studien (2011)

Conclusion: The literature of head-to-head RCTs is dominated by the industry. Industry-sponsored comparative assessments systematically yield favorable results for the sponsors, even more so when noninferiority designs are involved. © 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Journal of Clinical Epidemiology 68 (2015) 811–820

Nearly half of all trials run by major sponsors in past decade are unpublished

Gareth Iacobucci

The BMJ

The tracker service—developed by academics at the University of Oxford—showed that major trial sponsors had completed 25 927 eligible trials in total since January 2006, and had not published results for 11 714 of these (45.2%). The researchers estimated that 8.7 million patients were enrolled in the trials missing results.

BMJ 2016;355:i5955 doi: 10.1136/bmj.i5955 (Published 4 November 2016)



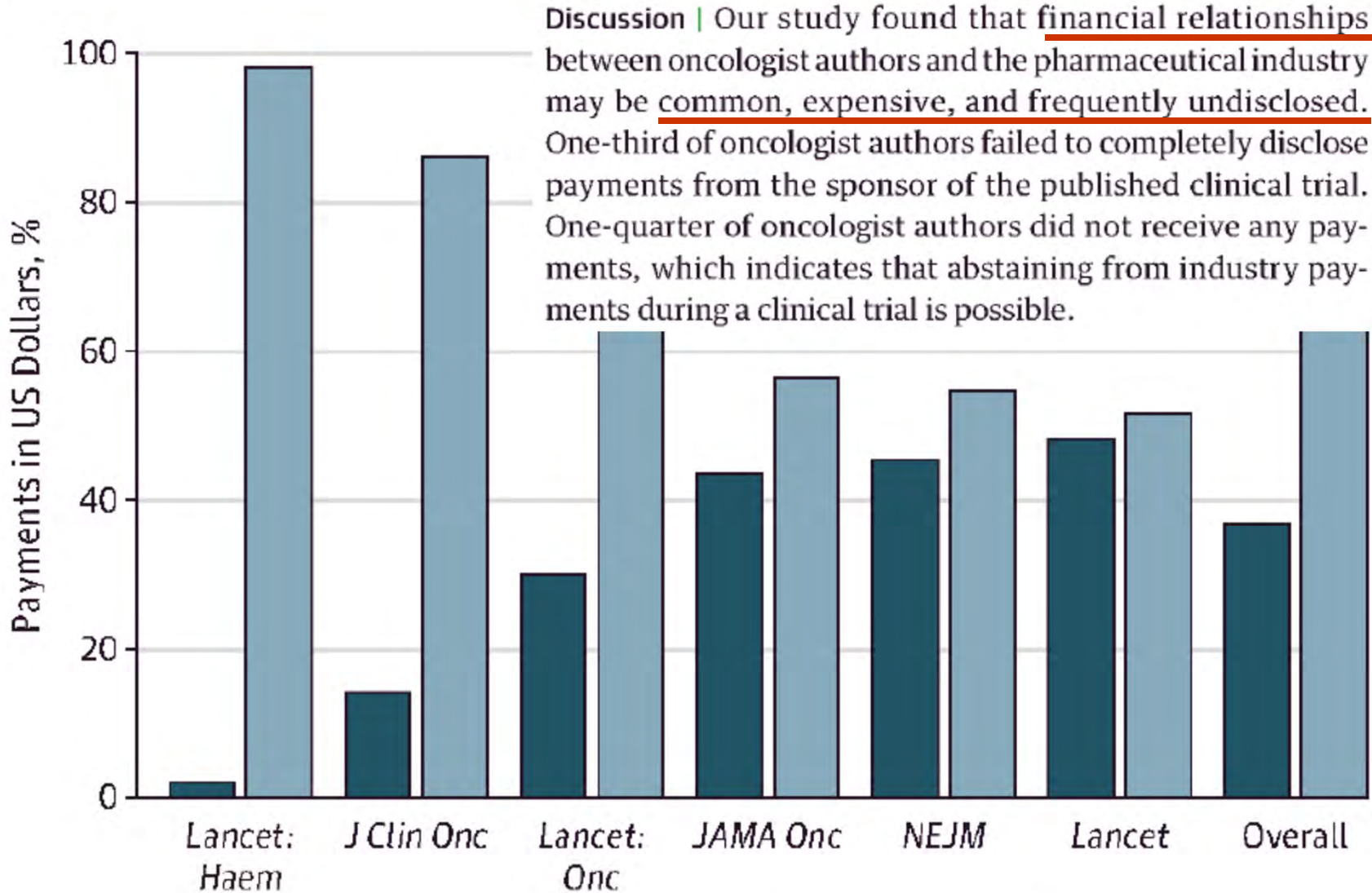
RESEARCH LETTER

Financial Conflicts of Interest Among Oncologist Authors of Reports of Clinical Drug Trials

Table. Total Payments, Disclosed Payments, and Undisclosed Payments from the Pharmaceutical Industry to 344 Oncologist Authors of Clinical Trials

Payments	Payment Category		
	General ^a	Research	Associated Research
Total, \$			
Median (IQR)	2828 (0-19 628)	0 (0-0)	164 644 (0-551 926)
Mean (SD)	18 336 (107 087)	1494 (10 841)	609 870 (1 843 467)
Sum	6 318 031	513 885	209 795 437
Disclosed, \$			
Median (IQR)	1170 (0-20 506)	0 (0-0)	81 591 (0-518 546)
Mean (SD)	19 544 (128 467)	1173 (5500)	563 049 (1 900 634)
Sum	4 573 269	273 207	131 753 549
Undisclosed, \$			
Median (IQR)	3783 (58-18 793)	0 (0-0)	292 273 (44 909-667 547)
Mean (SD)	15 861 (28 249)	2188 (17 457)	709 472 (1 719 681)
Sum	1 744 762	240 678	78 041 888

Figure. Disclosed and Undisclosed Payments Received by Oncologist Authors of Clinical Drug Trials, by Journal



Discussion | Our study found that financial relationships between oncologist authors and the pharmaceutical industry may be common, expensive, and frequently undisclosed. One-third of oncologist authors failed to completely disclose payments from the sponsor of the published clinical trial. One-quarter of oncologist authors did not receive any payments, which indicates that abstaining from industry payments during a clinical trial is possible.



Umsatzstärkste Arzneimittelgruppen 2018

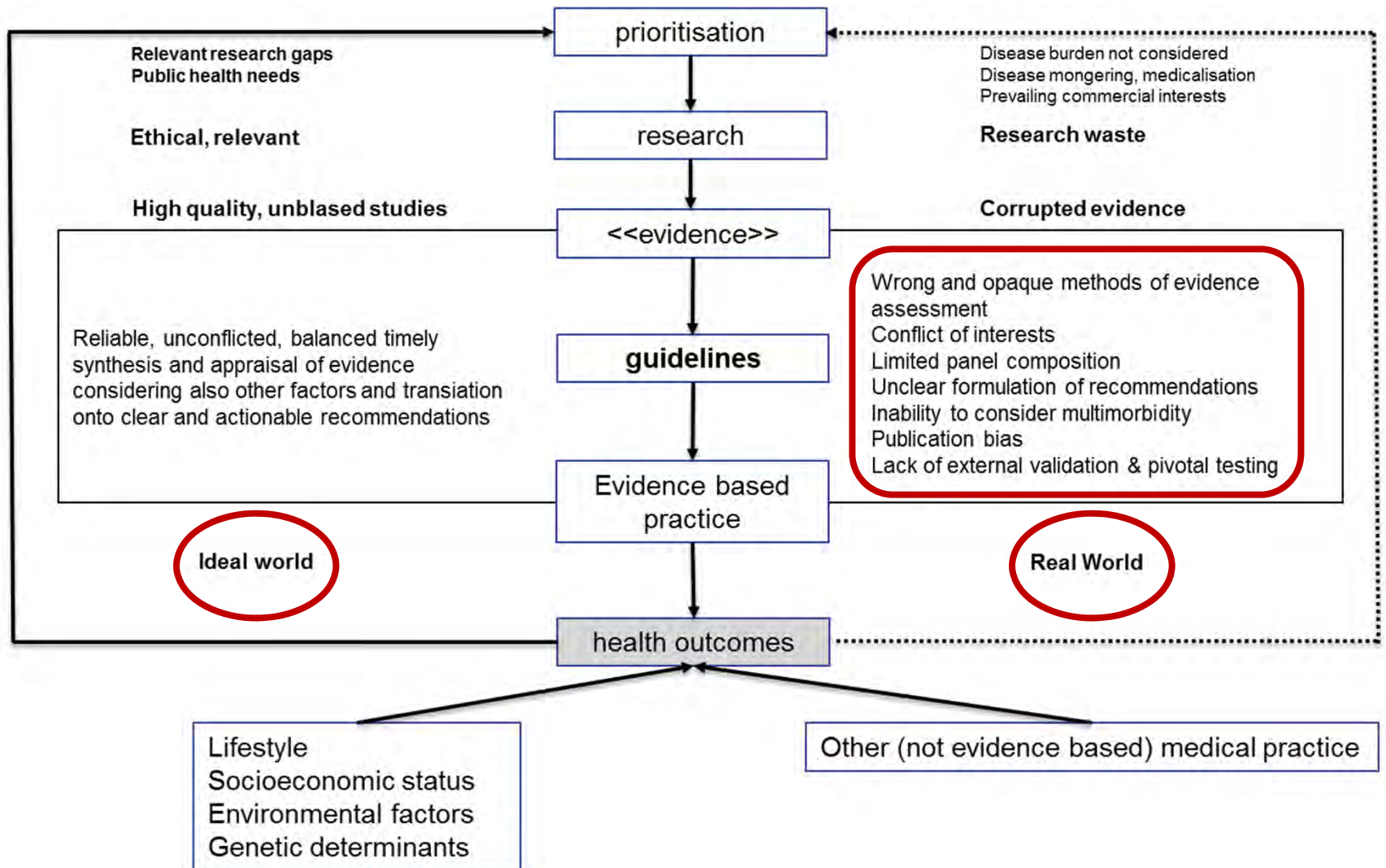
■ **Tabelle 1.2** Umsatzstärkste Arzneimittelgruppen 2018

Rang	Arzneimittelgruppe	Nettokosten		Verordnungen		DDD	
		Mio.	% Änd.	Mio.	% Änd.	Mio.	% Änd.
1	Onkologika	7.006,6	8,3	7,1	1,6	231,9	1,1
2	Immunsuppressiva	4.869,9	11,3	3,0	2,7	145,3	6,9
3	Antidiabetika	2.399,8	2,1	29,3	-0,3	2.211,2	0,4
4	Antithrombotika	2.321,5	10,9	22,9	1,1	1.771,1	2,1
5	Antiasthmatika	1.750,3	3,5	25,2	-0,6	1.313,4	0,4
6	Psychopharmaka	1.663,0	-0,3	46,8	-0,7	2.241,2	0,7
7	Analgetika	1.634,5	-1,4	47,8	2,0	676,2	0,5
8	Angiotensinhemmstoffe	1.490,3	1,4	59,6	1,3	9.161,1	1,9
9	Dermatika	1.340,3	18,3	23,7	0,1	702,6	1,0
10	Virostatika	1.324,8	-13,5	1,7	1,3	46,8	1,0

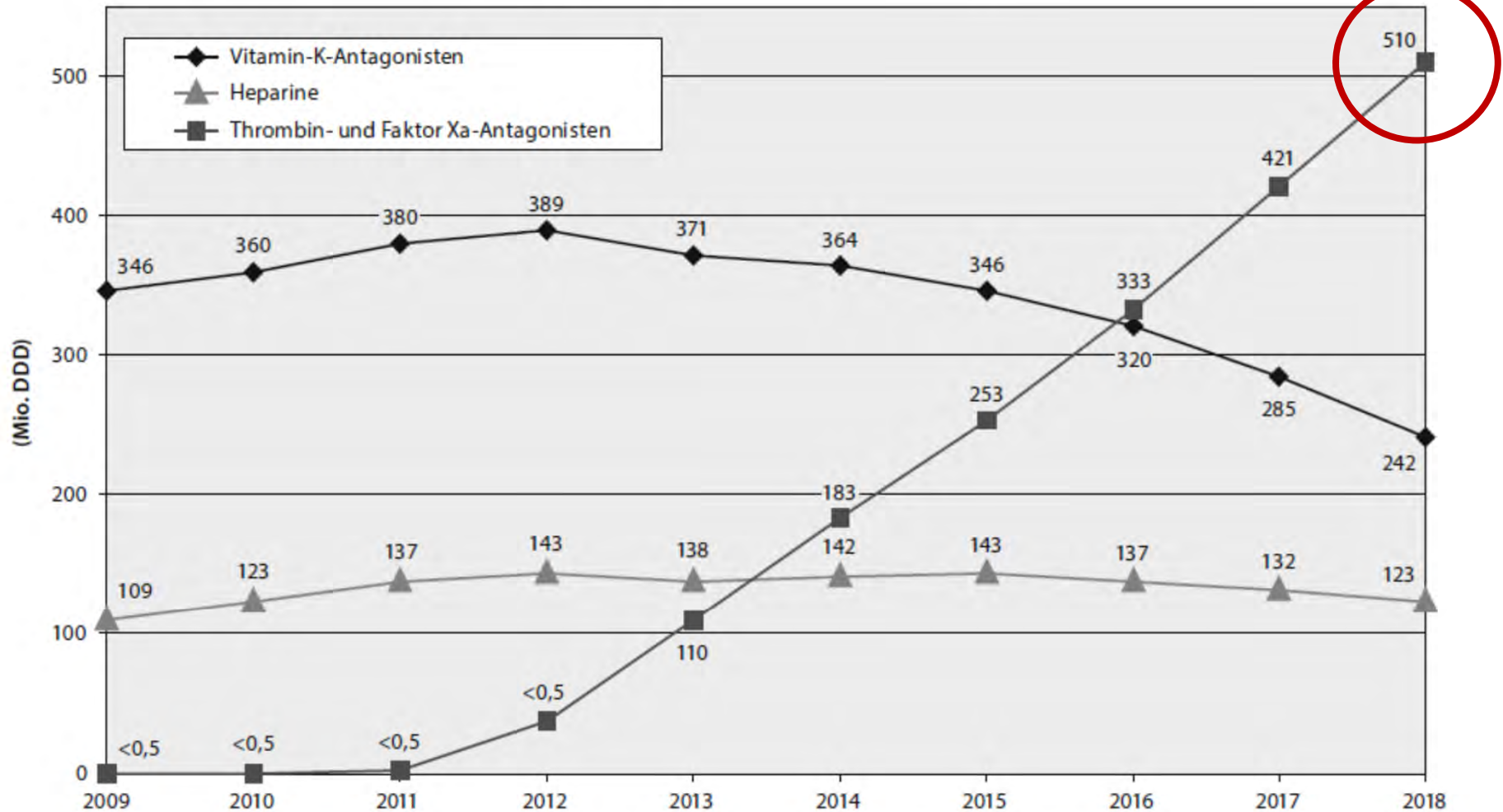


Wrong Guidelines: why and how often they occur

Iannone P et al.



Verordnungen von Antikoagulantien





Interessenkonflikte von Autoren der 2016 publizierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Birke Schneider (Sana Kliniken, Lübeck), **Claudia Stöllberger** (Rudolfstiftung, Wien)

Tabelle 1	Jahr	2010	2016
Autoren Anzahl		25	17
ohne IK		8 (32%)	2 (12%)
mit IK		17 (68%)	15 (88%)
Anzahl der IK gesamt		148	182
Anzahl der IK pro Autor		8,7±10,2 (range 1-44)	12,1±10,2 (range 1-40)
→ Anzahl der IK des Vorsitzenden		11	30
→ Autoren mit Erhalt persönlicher Zahlungen		15 (60%)	14 (82%)
Anzahl der IK pro Autor bei Erhalt persönlicher Zahlungen		5,9±7,3 (range 1-30)	7,7±7,4 (range 1-22)
Reviewer Anzahl		26	79
ohne IK		12 (46%)	16 (20%)
mit IK		14 (54%)	63 (80%)
Anzahl der IK gesamt		72	473
Anzahl der IK pro Reviewer		5,1±3,3 (range 2-14)	7,5±6,8 (range 1-34)

Neue europäische „Leitlinie“ zur Lipidsenkung: As low as possible?

keine Interessenkonflikte: 2/21 Experten, 16/86 „Reviewern“

Zusammenfassung: Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) erweitern erheblich den Kreis der medikamentös behandlungsbedürftigen Menschen mit Hyperlipidämien. Die Grenze zwischen Primär- und Sekundärprävention wird aufgehoben, und die LDL-Zielwerte werden nochmals stark herabgesetzt. Ezetimib und PCSK9-Hemmer erhalten eine Klasse-1-Empfehlung, ohne dass es neue und stichhaltige Belege für eine günstige Nutzen-Risiko-Relation oder Kosteneffektivität gibt. Die Zielvorgabe „as low as possible“ scheint aber nicht nur für das LDL-Cholesterin, sondern auch für das Evidenzniveau der Leitlinie zu gelten, denn diese ist in vielen formalen Punkten kritikwürdig, sodass sie nach unserer Einschätzung allenfalls als interessengeleitetes Positionspapier einer industrienahen Fachgesellschaft bezeichnet werden kann.

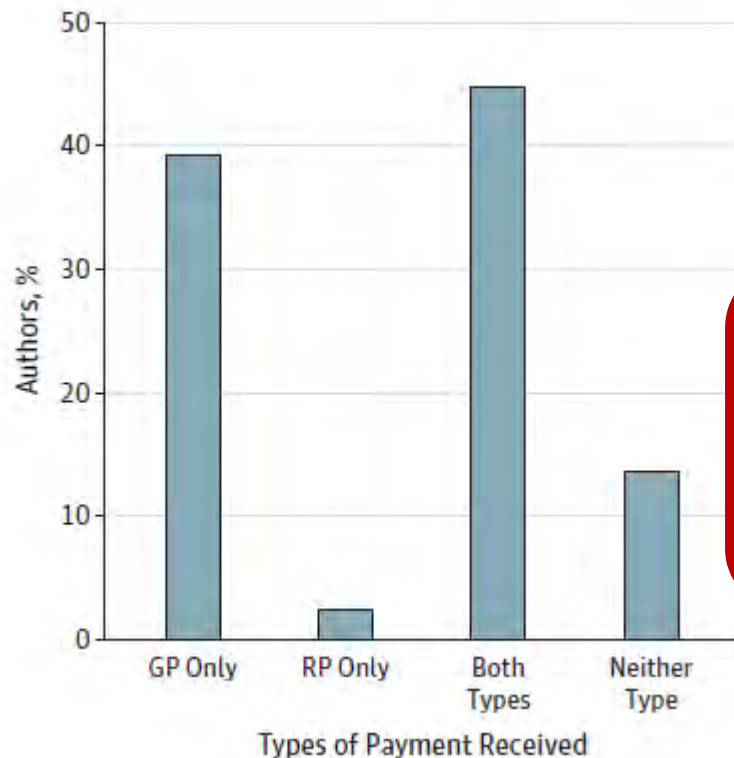
DER ARZNEIMITTELBRIEF

Oktober 2019



Financial Relationships With Industry Among National Comprehensive Cancer Network Guideline Authors

Aaron P. Mitchell, MD; Ethan M. Basch, MD, MSc; Stacie B. Dusetzina, PhD



Key Points

Question What is the prevalence of financial conflicts of interest with industry among National Comprehensive Cancer Network guideline authors?

Findings In this cross-sectional analysis of Open Payments data, 86% had financial conflicts of interest, including 84% who accepted general payments and 47% who accepted research payments.

Meaning The potential for undue influence of industry in oncology clinical practice guidelines should be addressed.

finanzielle Interessenkonflikte: 86% der Experten



Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study

Jeffrey Wagner,¹ John Marquart,¹ Julia Ruby,¹ Austin Lammers,² Sham Mailankody,³ Victoria Kaestner,² Vinav Prasad^{2,4,5}

ABSTRACT OBJECTIVE

To determine the differences between recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines and Food and Drug Administration approvals of anticancer drugs, and the evidence cited by the NCCN to justify recommendations where differences exist.

WHAT THIS STUDY ADDS

The NCCN frequently makes additional recommendations for the use of drugs beyond approvals of the FDA and when it does so, it often fails to cite evidence or relies on low levels of evidence (non-randomized data)

Few of these additional recommendations subsequently lead to drug approval
Given the role of the NCCN in defining reimbursement of costly, toxic cancer drugs, these findings are of concern

leitlinienwatch.de

<https://www.leitlinienwatch.de/>

Das Transparenzportal für medizinische Behandlungsleitlinien

(N=183)

Leitlinienwatch bewertet medizinische Behandlungsleitlinien auf ihre Unabhängigkeit von der Pharmaindustrie. Unser Punktesystem belohnt Maßnahmen, mit denen der Einfluss von Interessenkonflikten reduziert wird. Leitlinienwatch wird von Mezis, NeurologyFirst und Transparency Deutschland getragen.

Leitlinie	Federführende Fachgesellschaft(en)	Punkte (0-18)
Neue Thrombozyten- Aggregationshemmer Einsatz in der Hausarztpraxis	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	14
S3-Leitlinie „Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	14
Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	14

Verteilung der Bewertungen



- Gut! (18%)
- Achtung! (42%)
- Reformbedarf! (39%)

Median: 6 Punkte

AWMF-Leitlinien (n=170)



- Gut! (0%)
- Achtung! (0%)
- Reformbedarf! (100%)

Median: 3 Punkte

ESC-Leitlinien (n=9)
European Society of Cardiology



What Is the Enemy in CME, Conflicts of Interest or Bias?

- Does the presentation compare options for managing the condition, including generic drugs and lifestyle changes? **Are their advantages and disadvantages compared?**
- Does the presentation use **a critical literature review or metaanalysis** to summarize the totality of evidence?
- Are the **limitations of data** for new therapies discussed?
- **What important pertinent topics are missing** from the presentation or course?



Bernard Lo, MD
The Greenwall
Foundation, New York,
New York.

Chelsea Ott, BA
The Greenwall
Foundation, New York,
New York.

Financial Conflicts of Interest in Continuing Medical Education Implications and Accountability

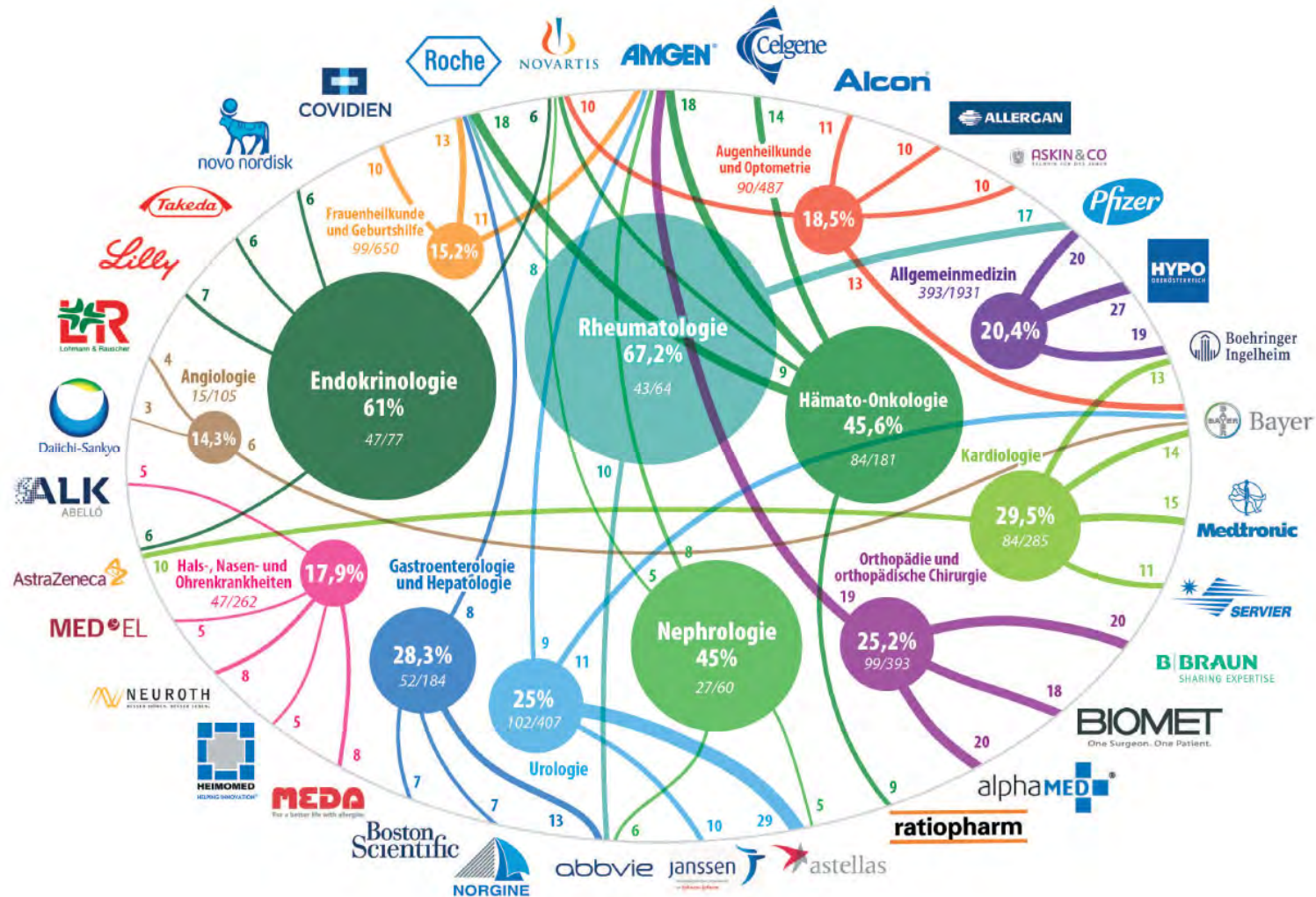
Additional Strategies for Addressing COI and Influence in CME

Recognizing the limitations of current requirements for management of COI, it is important to consider the following options to advance the reality and perceptions of educational integrity:

- Assessment of bias: Accrediting bodies should require the routine use of assessment tools to effectively determine the presence and nature of bias. The resulting data can be useful not only for improvement of individual activities but also to support research on the influence of industry funding and of personal COI.
- Increased transparency: Adding to what is currently available in the Centers for Medicare & Medicaid Open Payments System, disclosure of the amount of industry funding for specific CME activities as well as aggregate annual dollars paid to each accredited CME organization would assist learners and accreditors in identifying the potential degree of influence that may be present.
- Focusing CME provider resources on activities involving the greatest COI and potential for bias: By developing explicit criteria that identify activities at high risk of bias, the ACCME and professional organizations can assist CME providers in prioritizing resources to develop effective strategies to mitigate this risk.⁹
- Educating learners about COI and assessment of bias: Although certain protections are in place to minimize the effects of COI on the integrity of accredited CME activities and peer-reviewed journals, a significant proportion of information encountered by physicians emanates from sources that are developed less rigorously. Physicians and other health professionals should receive formal training in the detection of bias and the effect of COI.
- Conducting more research into COI and bias: Academic institutions and professional societies should develop a research agenda to inform current knowledge related to the improvement balance and objectivity in CME.



Sponsoring von DFP-Fortbildungen: Analyse von 13 ausgewählten medizinischen Fächern



Stand: Mai 2015

Quelle: Wild C, Küllinger, R, Hintringer, K. Sponsoring österreichischer Ärztefortbildung. Systematische Analyse der DFP-Fortbildungsdatenbank. Rapid Assessment 07a; 2015.
Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.



Foto: Fotolia/Kasto

FORTBILDUNG

Arzneimittelkommission will mit gutem Beispiel vorangehen

Der Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat ergänzende Regeln für Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ erarbeitet.



Regeln für unabhängige ärztliche AkdÄ-Fortbildungsveranstaltungen

Die Referenten halten bei ihrem Vortrag folgende Grundsätze ein (nach Lo & Ott, JAMA 2013; 310: 1019-1020):

- Darstellung und vergleichende Bewertung von alternativen Optionen zur vorgestellten therapeutischen Strategie (z. B. Generika, nichtmedikamentöse Verfahren, Änderungen der Lebensweise etc.)
- Darstellung der Datenlage unter Berücksichtigung von systematischen Reviews und Metaanalysen sowie von Bewertungen unabhängiger Institutionen wie beispielsweise der AkdÄ, des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA), des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) oder der Cochrane Collaboration
- Diskussion der Vor- und Nachteile neuer Therapieoptionen sowie der Limitationen von Studienergebnissen, beispielsweise Hinweis darauf, dass Zulassungsstudien in der Regel eine umfassende Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel nicht erlauben (Gründe u. a.: vom pU bestimmtes Studiendesign, Verwendung von Surrogatendpunkten, selektierte Studienpopulation, zu kurze Nachbeobachtungszeit; insgesamt deshalb unzureichende externe Validität)
- keine Verwendung von Vortragsvorlagen oder Präsentationen von pU/HvM.

K. Lieb | D. Klemperer
R. Kölbel | W.-D. Ludwig (Hrsg.)

Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen

 Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

2018

ISBN 978-3-95466-345-3



9 783954 663453

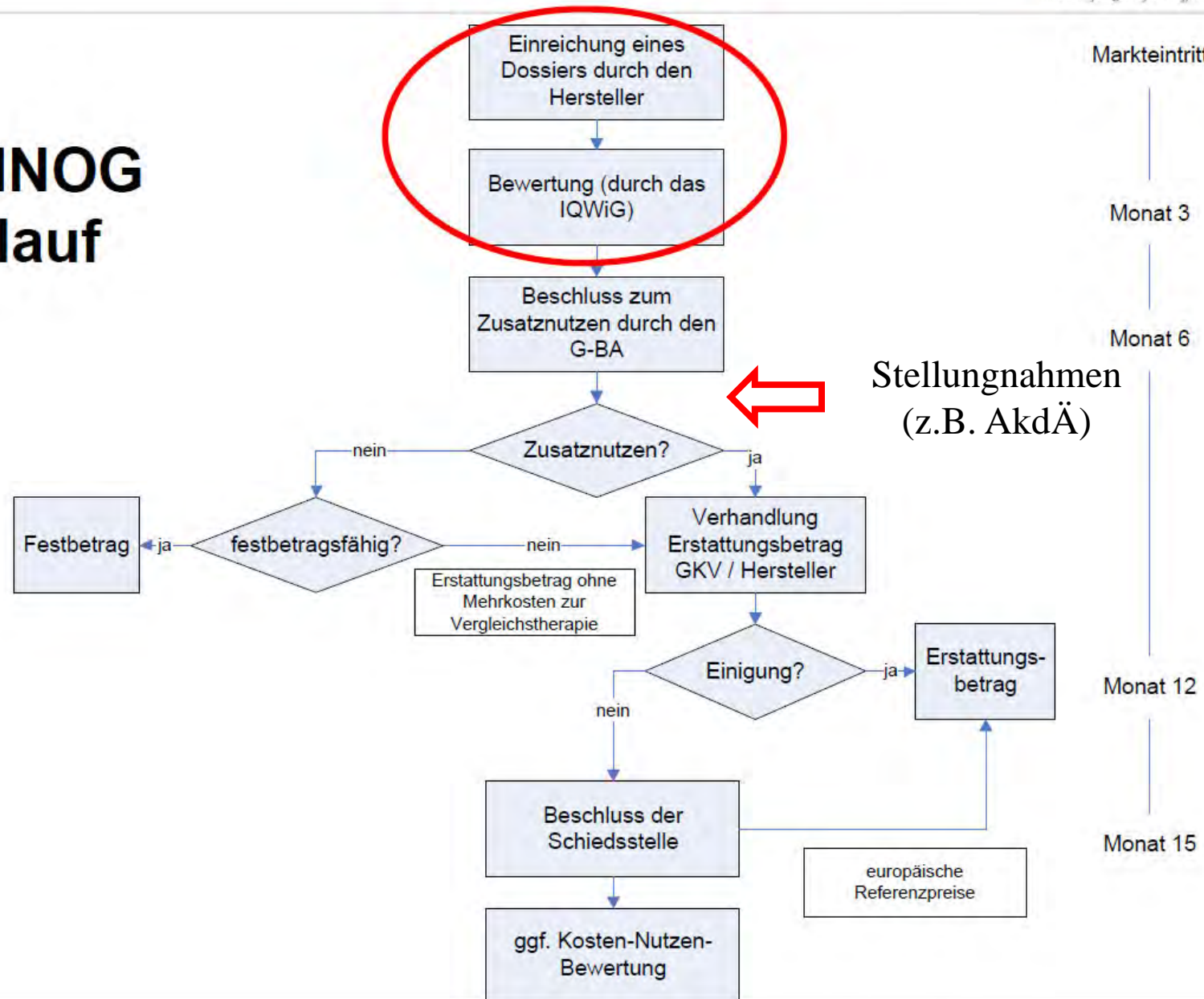
www.mwv-berlin.de



Unabhängige Arzneimittelinformationen - **Agenda**

- Status quo: Neue Arzneimittel im Jahr 2018
- Trends und Probleme im Arzneimittelmarkt;
Was verstehen wir unter einem „innovativen“ Arzneimittel?
- Weshalb benötigen wir unabhängige Arzneimittelinformationen?
(klinische Studien, Leitlinien, Fortbildungsveranstaltungen...)
- **AMNOG: Welche Informationen liefert es für Ärztinnen/Ärzte?**
- AkdÄ: Portfolio
- Resümee

AMNOG Ablauf



Stellungnahmen
(z.B. AkdÄ)



Verfahrensordnung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V

§ 3 Nutzen und Zusatznutzen

(1) Der Nutzen eines Arzneimittels ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

(2) Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein Nutzen nach Absatz 1, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.

zuletzt geändert am 20. April 2017
veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2
in Kraft getreten am 5. August 2017



Quantifizierung des Zusatznutzens

(Kapitel 5, § 5 Abs.7 VerfO G-BA)

Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln

Kat.	Zusatznutzen	Definition
1	erheblich	nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens
2	beträchtlich	bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens
3	gering	bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens
4	nicht quantifizierbar	Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.
5	fehlt	
6	geringer	Nutzen ist geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports

Michael Köhler *researcher*, Susanne Haag *researcher*, Katharina Biester *researcher*, Anne Catharina Brockhaus *statistician*, Natalie McGauran *researcher*, Ulrich Grouven *statistician*, Heike Kölsch *researcher*, Ulrike Seay *researcher*, Helmut Hörn *researcher*, Gregor Moritz *researcher*, Kerstin Staeck *researcher*, Beate Wieseler *head of Department of Drug Assessment*

What is already known on this topic

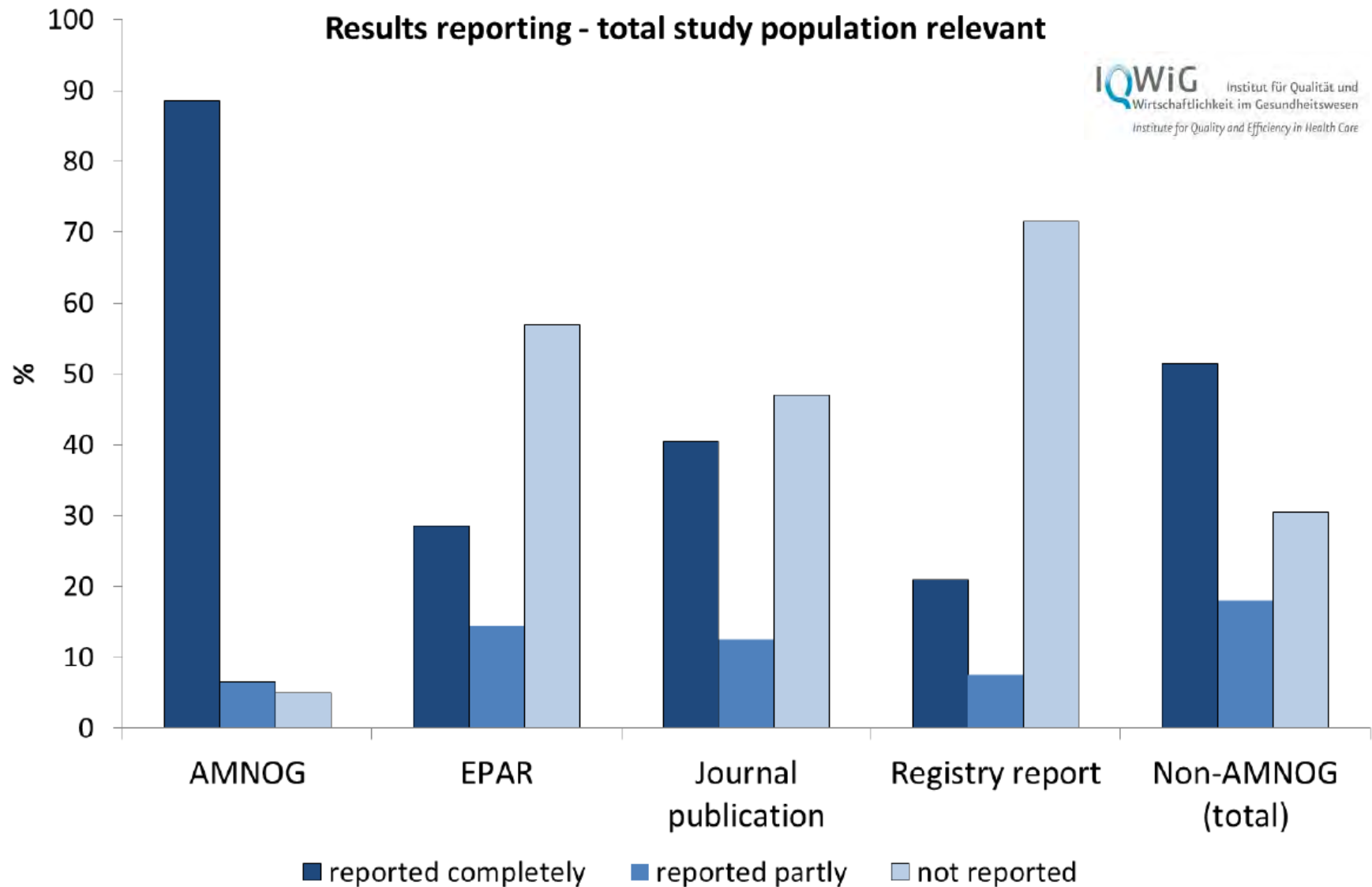
Selective publication of clinical studies and their results is a major problem in clinical research and leads to overestimation of benefits and underestimation of harms of treatments

Deficits in the reporting of clinical studies have been shown for publicly accessible documents such as regulatory reports—for example, European public assessment reports, journal publications, and registry reports

Clinical study reports submitted to regulatory authorities during the drug approval process provide additional relevant study information, but are so far not publicly available



Results reporting - total study population relevant



What this study adds

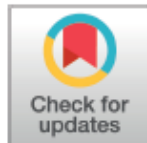
→ Documents generated in accordance with the German act on the reform of the market for medicinal products (AMNOG) provide considerably more information on the methods and (patient relevant) outcomes of clinical studies on new drugs than other publicly available sources

The apparent information gap is most striking when the drug is approved only in a certain subpopulation

AMNOG documents could be used internationally to develop a comprehensive publication model for clinical studies

A solid red horizontal bar spanning the width of the page.

ANALYSIS



New drugs: where did we go wrong and what can we do better?

More than half of new drugs entering the German healthcare system have not been shown to add benefit. **Beate Wieseler** and colleagues argue that international drug development processes and policies are responsible and must be reformed

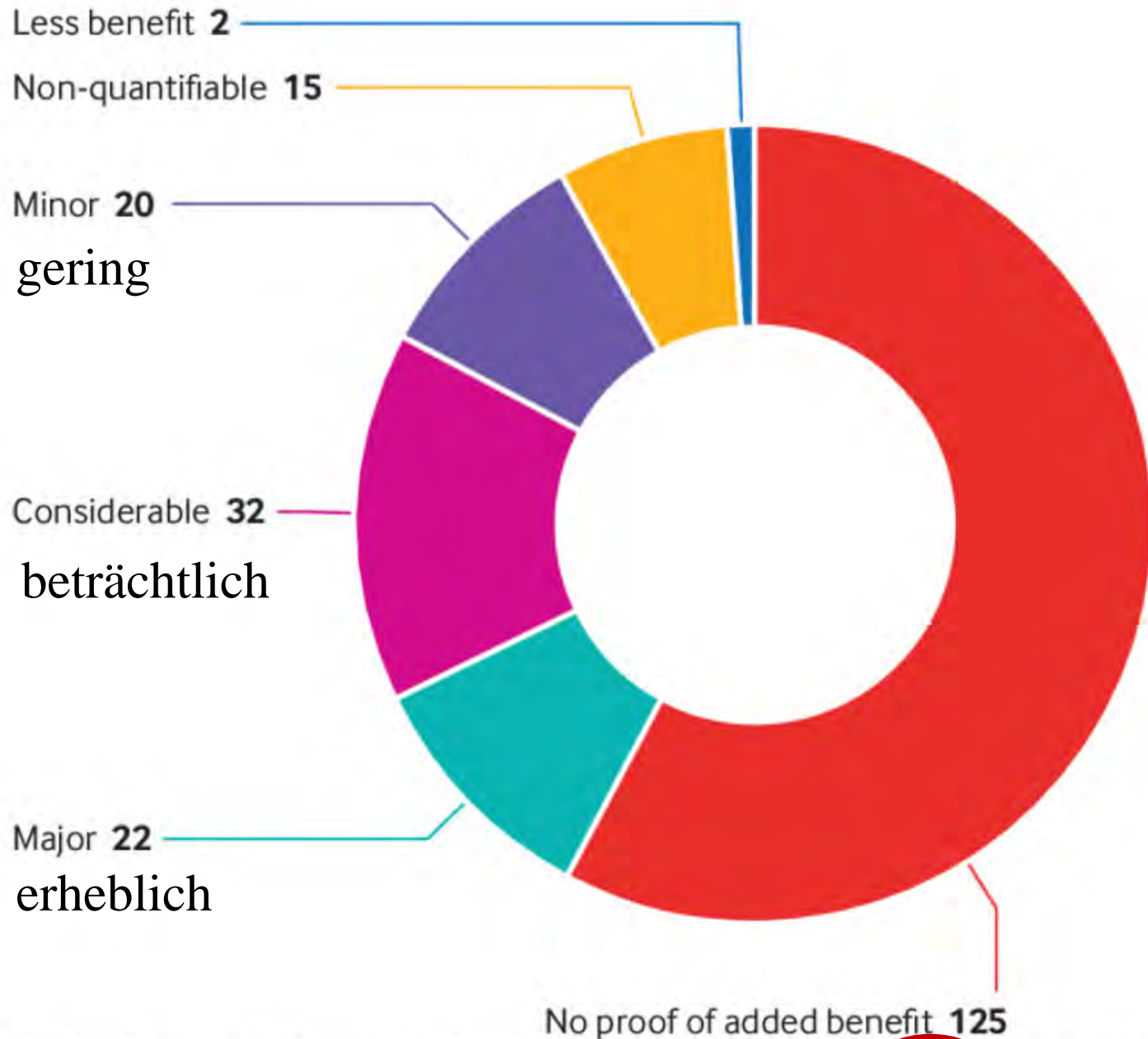


Fig 1 IQWiG's assessment of added benefit of new drugs entering the market in Germany, 2011-17 (Maximum added benefit in any patient group included in a given assessment. Proof requires a statistically significant benefit on patient relevant outcomes in a randomised controlled trial or very large benefit in a non-randomised trial)

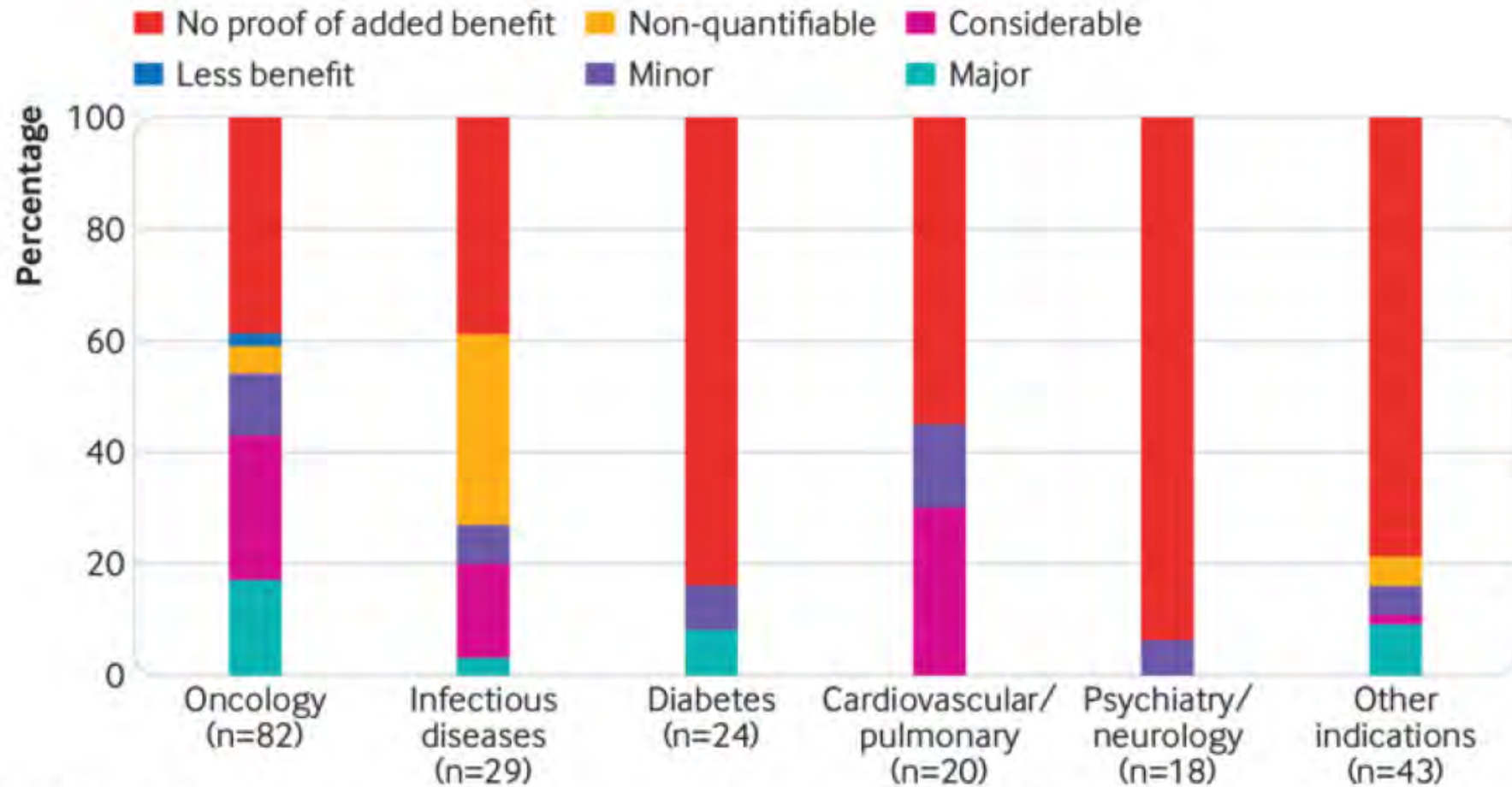
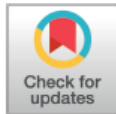


Fig 2 Results of the assessment of added benefit versus standard care by indication for drugs entering the German market, 2011-17



ANALYSIS

New drugs: where did we go wrong and what can we do better?

Key messages

More than half of new drugs in Germany lack proof of added benefit over existing treatments

To increase innovation manufacturers should be required to submit comparative data at the point of drug approval

Payers could then set reimbursement and pricing at levels that reward relevant outcomes for patients

Combined action at EU and national levels is required to revise the legal and regulatory framework, introduce new drug development models, and focus on the needs of patients



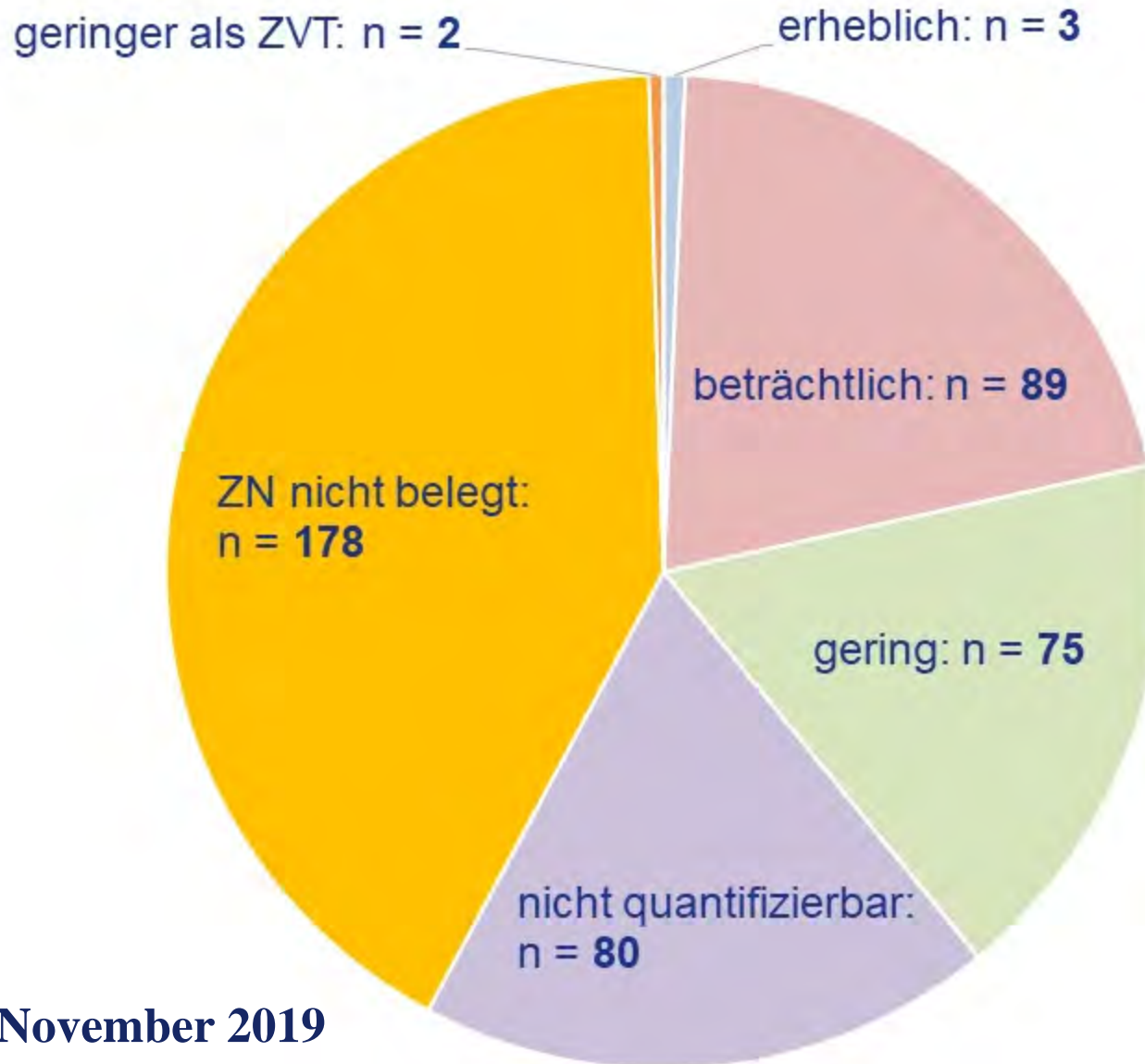
AMNOG – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Ausmaß des Zusatznutzens – **alle neuen Arzneimittel**

Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren nach § 35a SGB V

Anzahl Beschlüsse

n = 427



Stand: 7. November 2019

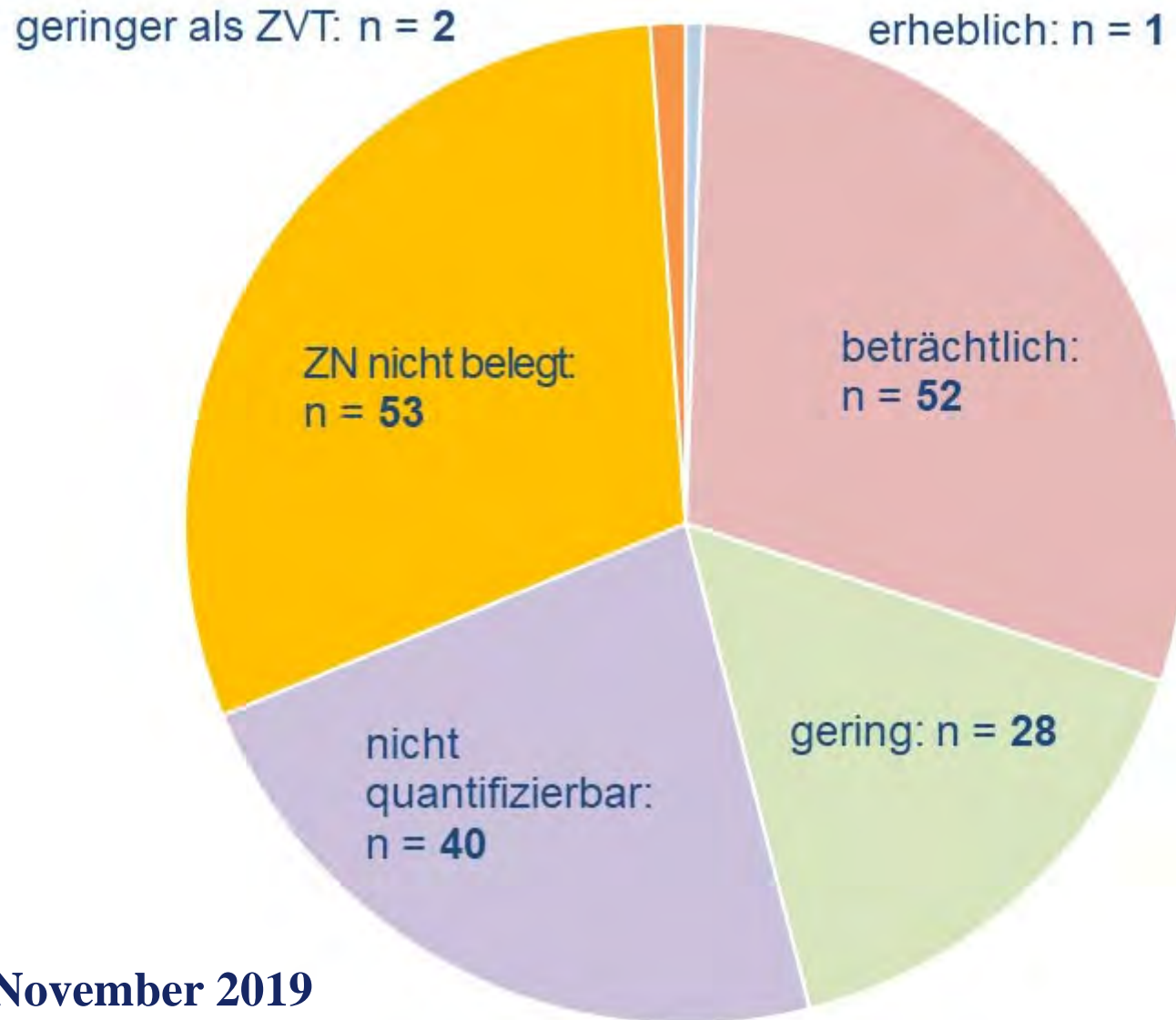


AMNOG – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Ausmaß des Zusatznutzens – **onkologische Wirkstoffe**

Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren nach § 35a SGB V

Anzahl Beschlüsse
n = 176



Stand: 7. November 2019

Zusatznutzen hat keinen Einfluss

Vor zwei Jahren hat der AMNOG-Report ergeben, dass Ärzte neue Medikamente nicht ihrem Zusatznutzen entsprechend verordnen. Der aktuelle Report zeigt: Auch heute ist es noch so. Doch ein neues Modul in der Praxissoftware soll das bald ändern.

Bei der Verordnung neuer Arzneimittel ist häufig nicht deren Zusatznutzen ausschlaggebend.



Die Erkenntnisse aus dem ersten AMNOG-Report haben übrigens einen Anstoß für die Neuregelung gegeben, die vor Kurzem im Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz verabschiedet wurde: Künftig wird der G-BA seine Bewertungen des Zusatznutzens so aufbereiten, dass sie in der Praxissoftware abgebildet werden können. Auf diese Weise sollen Ärzte bei der Verordnung mehr Informationen über die neuen Medikamente erhalten. ■

Falk Osterloh



Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG)

- Zur Unterstützung der ordnungsgemäßen Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in der GKV ist es [*aus Sicht des BMG*] notwendig, dass sich die **Vertragsärzte im Praxisalltag über die Arzneimittel, die zur Verordnung in der vertragsärztlichen Versorgung zur Verfügung stehen, angemessen informieren können.**
- Änderung des § 35a SGB V: Der G-BA veröffentlicht eine **maschinenlesbare Fassung zu dem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung**, die zur Abbildung in elektronischen Programmen nach § 73 Abs. 9 [*Praxisverwaltungsprogrammen*] geeignet ist.



Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung - EAMIV (in Kraft getreten am 3. August 2019) 1/3

1. Bezeichnung des **Arzneimittels**;
2. Wirkstoff oder **Wirkstoffe**;
3. zugelassene **Anwendungsgebiete**;
4. die Zuordnung des Wirkstoffs / der Wirkstoffe zur **ATC-Klassifikation** und zu **ASK-Nummer**;
5. die **Patientengruppen**, für die eine Aussage zum Zusatznutzen des Arzneimittels getroffen wird;
6. die Zuordnung zum Krankheitsgebiet gemäß der **ICD** sowie zur **Alpha-ID-Identifikationsnummer**;
7. das **Ausmaß** des Zusatznutzens mit Angabe zur **Aussagesicherheit** und den vom G-BA zu Grunde gelegten **ZVT**;
8. die zusammenfassende Darstellung der klinischen Ergebnisse der für den Zusatznutzen **relevanten klinischen Endpunkte**;
9. die Angaben zu Anforderungen an die **qualitätsgesicherte Anwendung**;



Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung - EAMIV (in Kraft getreten am 3. August 2019) 2/3

10. die Angabe, ob für das Arzneimittel vom G-BA die Durchführung einer **anwendungsbegleitenden Datenerhebung** nach § 35a Absatz 3b SGB V gefordert worden ist sowie ob die **Befugnis zur Verordnung des Arzneimittels** auf solche Leistungserbringer beschränkt worden ist, die an der Datenerhebung mitwirken;
11. **Datum und Geltungsdauer** des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses;
12. die Zusammenfassung der **tragenden Gründe** zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen), sowie zusammenfassend für den **Gesamtzusatznutzen** je Patientengruppe (etwa 2000 Zeichen = 1-1½ Seiten DIN A4)
13. die Angabe, ob es sich um ein **Orphan-Arzneimittel** oder um ein Arzneimittel mit einer **bedingten Zulassung** handelt;



Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung - EAMIV (in Kraft getreten am 3. August 2019) 3/3

14. die Angabe, ob das Arzneimittel Gegenstand der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V zur Anwendung von **ATMP** im Sinne von § 4 Absatz 9 des AMG ist;

15. den **Hyperlink** zur Internet-Seite des G-BA, auf der die Informationen zu dem betreffenden Arzneimittel bereitgestellt werden.

→ Erstmalig zum 1.7.2020

→ Die Angaben sind in **regelmäßigen** Abständen, **mindestens jedoch monatlich**, zu aktualisieren.

→ Recherche nur nach Bezeichnung des Arzneimittels, Wirkstoff und Anwendungsgebiet möglich.

→ Keine Verknüpfung zu Leitlinien

→ **Keine Therapiekosten**



Unabhängige Arzneimittelinformationen - **Agenda**

- Status quo: Neue Arzneimittel im Jahr 2018
- Trends und Probleme im Arzneimittelmarkt;
Was verstehen wir unter einem „innovativen“ Arzneimittel?
- Weshalb benötigen wir unabhängige Arzneimittelinformationen?
(klinische Studien, Leitlinien, Fortbildungsveranstaltungen...)
- AMNOG: Welche Informationen liefert es für Ärztinnen/Ärzte?
- AkdÄ: Portfolio
- Resümee



Veranstaltungen

Fortbildungsveranstaltungen der AkdÄ zu aktuellen Themen

06.11.2019 – Rostock
09.11.2019 – Berlin
13.11.2019 – Berlin
30.11.2019 – Berlin
08.02.2020 – Stuttgart
18.04.2020 – Hamburg

► Mehr Informationen

Evidenzbasierte und praktische Diabetologie

31. Internationaler Fortbildungskurs

15.-17.11.2019 - Jena

► Anmeldung & Programm

Unerwünschte Arzneimittelwirkung melden



► Zur Meldung
► Leitfaden
„Nebenwirkungen melden“

Nutzenbewertung § 35a SGB V

► Mehr Informationen

Aktionsplan Arzneimitteltherapiesicherheit

Initiative des BMG zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland



► Mehr Informationen

Lieferengpässe

Aktuelle Meldungen zu Arzneimitteln und Impfstoffen.



► Mehr Informationen



Vorträge

Die Vorträge unserer Veranstaltungen stehen Ihnen zum Nachlesen oder Herunterladen zur Verfügung.

[Mehr erfahren](#)

Aktuelle Meldungen

<https://www.akdae.de/>

05.11.2019
News 2019-57

Terminhinweis: Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ mit der Ärztekammer Berlin, der Apothekerkammer Berlin und der AMK am 13.11.2019. Volltext

05.11.2019
Drug Safety Mail 2019-51

Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC. Volltext

04.11.2019
News 2019-56

Terminhinweis: Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Rostock am 6. November 2019: "Rationale und sichere Arzneimitteltherapie". Volltext

04.11.2019
Drug Safety Mail 2019-60

Information des Paul-Ehrlich-Instituts zu Alemtuzumab (Lemtrada®): PRAC empfiehlt Maßnahmen zur Minimierung schwerwiegender Nebenwirkungen. Volltext

30.10.2019
Drug Safety Mail 2019-59

Information der Britischen Arzneimittelbehörde zu Montelukast: Risiko von neuropsychiatrischen Reaktionen Volltext

25.10.2019
News 2019-55

Terminhinweis: Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Dortmund am 30. Oktober 2019. Volltext

25.10.2019
Drug Safety Mail 2019-58

Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)

Ausgabe 3–4, September 2019



Das unabhängige
Arzneimittelbulletin der AkdÄ

► Vorab online
► Aktuelle Ausgabe

Neue Arzneimittel

Aktuelle Ausgabe vom
02.09.2019:

► Rituximab (MabThera®) ▼
► Übersicht

Wirkstoff AKTUELL

Ausgabe 3/2019:

► Cannabisarzneimittel
► Übersicht

Leitfaden der AkdÄ

► Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (Februar 2019)
► Biosimilars (August 2017)
► Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (September 2016)

Herausgegeben von der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

AVP

Arzneiverordnung in der Praxis



Jahrgang 46 – Ausgabe 3-4
September 2019

- THERAPIE AKTUELL
- ÜBERSICHTSARBEITEN
- NEUE ARZNEIMITTEL
- UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL

EDITORIAL

„Ihr Medikament ist leider zurzeit nicht lieferbar“ – Engpässe bei Arzneimitteln 112

DAS AKTUELLE THEMA

Deprescribing PPI: Weniger Protonenpumpen-inhibitoren-Verordnung ist möglich! 114

Schluckstörungen im Alter – Presby(dys)phagie 135

ÜBERSICHTSARBEITEN
Supplemente mit Omega-3-Fettsäuren: Gibt es evidenzbasierte Indikationen? 143

NEUE ARZNEIMITTEL
Melatonin (Slenyto®) 152
Galcanezumab (Emgality®) 155
Fremanezumab (Ajovy®) 163
Rituximab (MabThera®) 170

UPDATE – NEUE ARZNEIMITTEL
Erenumab (Aimovig®) (frühe Nutzenbewertung) 175

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN
Spontanmeldungen von Nebenwirkungen an die AkdÄ im Jahr 2018 180

FALLBERICHTE
„Aus der UAW-Datenbank“: Berichte an die AkdÄ über Stürze unter der Einnahme von Methadon: Was muss beachtet werden? 190

FORTBILDUNG
Fortbildungsveranstaltungen und Symposien der AkdÄ 2019/2020 (Auswahl) 194



- UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN
- FALLBERICHTE
- FORTBILDUNGSVERANSTALTUNGEN

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/ab2015/201903-4.pdf>

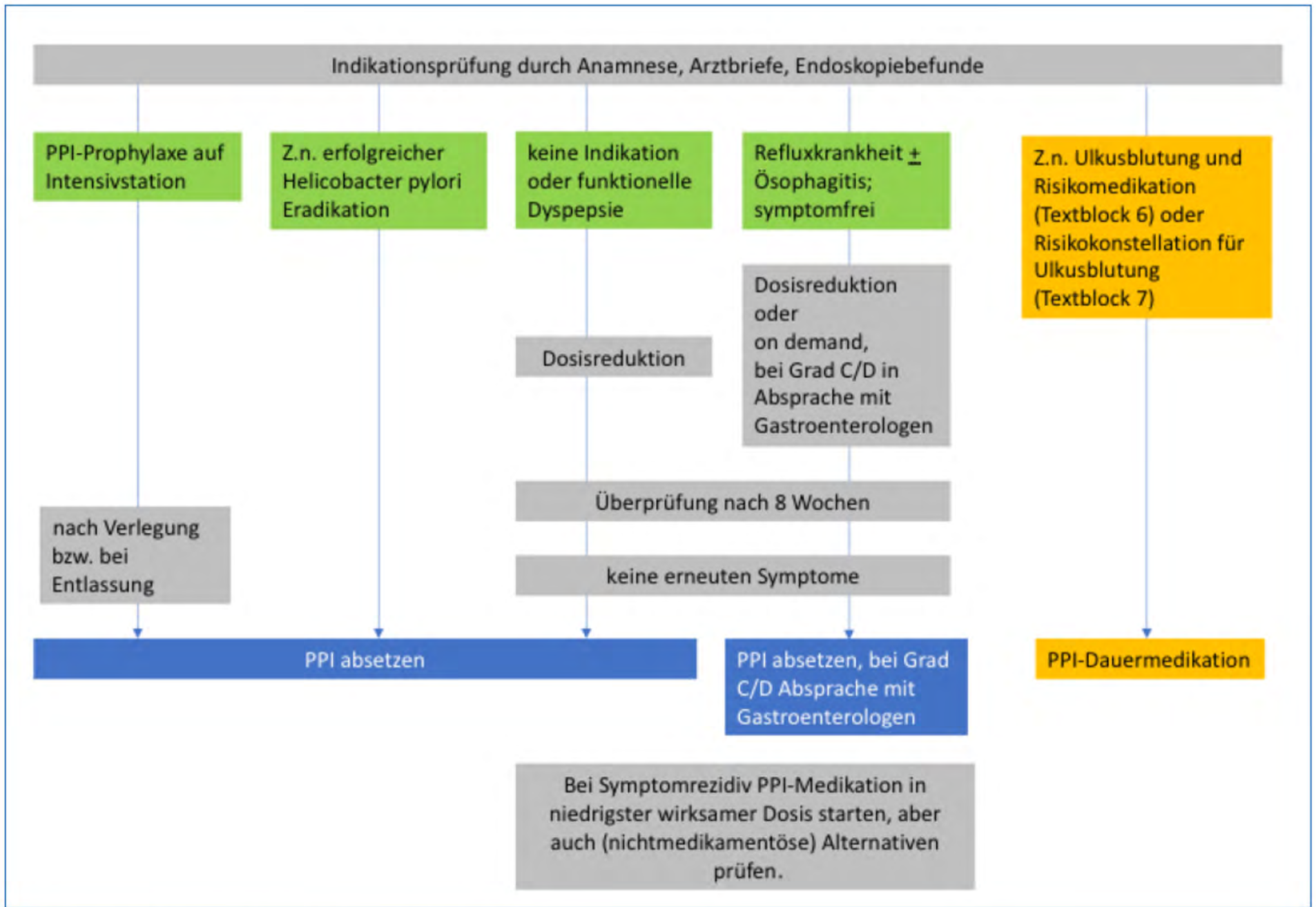


Abbildung 1: Algorithmus zum Deprescribing von PPI

Hydrochlorothiazid: Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs – Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz

Nachdruck einer Publikation auf der Website der AkdÄ vom 20. Dezember 2018

Zusammenfassung

Ein Rote-Hand-Brief vom Oktober 2018 weist auf das Risiko des nichtmelanozytären Hautkrebses im Zusammenhang Hydrochlorothiazid (HCT) hin. Die AkdÄ empfiehlt für die Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz mit HCT zusammenfassend Folgendes:

- Eine generelle Therapieumstellung aller mit HCT behandelten Patienten ist nicht erforderlich und sollte individuell geprüft werden.
- Chlortalidon ist eine mögliche Alternative zu HCT. Zum Hautkrebsrisiko im Zusammenhang mit Chlortalidon liegen keine Daten vor.
- Wenn HCT angewendet wird, sollten die im Rote-Hand-Brief genannten Empfehlungen befolgt werden (z. B. regelmäßige Hautinspektion; UV-Schutz).
- Weitere Studien zum Risiko von (Haut-)Krebs im Zusammenhang mit Diuretika und anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz sollten durchgeführt werden.

Hintergrund

Hydrochlorothiazid(HCT)-haltige Arzneimittel werden angewendet zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, der chronischen Herzinsuffizienz sowie von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen (1). Nachfolgend werden Empfehlungen zum Umgang mit HCT bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz gegeben.



Erenumab (Aimovig®) ▼¹

(frühe Nutzenbewertung)

In Kürze

- Erenumab ist zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.
- Bei der Markteinführung des Arzneimittels empfahl die AkdÄ, den Einsatz von Erenumab nur nach Versagen aller anderen Arzneimittel zur Migräneprophylaxe oder bei deren Unverträglichkeit, da Langzeitdaten fehlen (1). Aktuell liegt ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung vor.
- Je nach Vorbehandlung ergaben sich für den G-BA drei Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 1), der pU legte jedoch Daten nur zu Fragestellung 3 vor.
- Das IQWiG bewertete den Zusatznutzen in den Fragestellungen 1 und 2 als nicht belegt, für Fragestellung 3 – also für Patienten, die auf keine der verfügbaren Therapien ansprechen, diese nicht vertragen bzw. diese Therapien für sie nicht geeignet sind – sah es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die AkdÄ schloss sich dieser Bewertung unter der Voraussetzung einer Befristung zur Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit an.
- Der G-BA beschloss, dass der Zusatznutzen in den Fragestellungen 1 und 2 nicht belegt ist. Für Fragestellung 3 beschloss er einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Best Supportive Care (BSC).



DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

arznei-telegramm[®]

Die Information für Ärzte und Apotheker
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei



**Unabhängige Arzneimittel-Bulletins (ISDB):
Zeitschriften in Deutschland**

Veröffentlichungen im Deutschen Ärzteblatt: UAW-News International

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

UAW-News International

Osteonekrosen des Kieferknochens und des äußeren Gehörgangs unter Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab

Indikation und Verordnungszahlen von Bisphosphonaten und Denosumab

Bisphosphonate werden zur Behandlung der Osteoporose sowie bei skelettbezogenen Tumorerkrankungen und tumorinduzierter Hyperkalzämie eingesetzt. Für die beiden erstgenannten Indikationsbereiche ist seit einigen Jahren auch der monoklonale Antikörper Denosumab zugelassen. Je nach Indikation unterscheiden sich bei den Bisphosphonaten die eingesetzten Wirkstoffe und Dosierungen: Bei tumorassoziierten Erkrankungen werden überwiegend Zoledronsäure und Pamidronsäure eingesetzt und in kürzeren Zeitabständen und damit höherer kumulativer Dosis parenteral verabreicht. Bei der Osteoporose sind Alendronsäure, Risedronsäure und Ibandronsäure führend und werden in der Regel in niedriger Dosierung oral eingenommen. Auch Denosumab wird je nach Indikation unterschiedlich dosiert.

Die Verordnungen von Bisphosphonaten haben in den letzten Jahren eher leicht abgenommen, während Denosumab häufiger eingesetzt wird und im Jahr 2014 einen Zuwachs von etwa 30 % verbuchen konnte (1).

Osteonekrosen des Kieferknochens

Allgemein wird unter einer Osteonekrose der Übergang von Knochengewebe aufgrund einer mangelnden Blutversorgung verstanden (2). Über Osteonekrosen des Kiefers (osteonecrosis of the jaw, ONJ) im Zusammenhang mit Bisphosphonaten wurde erstmals im Jahr 2003 berichtet (3). Es handelt sich dabei um schwer therapierbare und häufig nicht reversible Komplikationen einer Knochenabbau hemmenden Therapie (4). Osteonekrosen des Kiefers werden definiert als freiliegende Knochen in der Mundhöhle, der nach Diagnose mehr als acht Wochen persistiert, ohne dass anamnestisch eine Bestrahlungstherapie dieser Region durchgeführt wurde. Sie treten bei Patienten auf, die mit Substanzen behandelt werden, die den Knochenabbau hemmen (Antiresorptiva), wie Bisphosphonate und Denosumab (5), und weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer solchen Komplikation aufweisen.

Die Pathophysiologie von Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrosen ist nicht endgültig verstanden. Vermutlich spielen mehrere Faktoren bei ihrer Entstehung eine Rolle: vorbestehende bakterielle Infektionen am Zahndalenteppart, die medikamentös induzierte Verminderung des Knochenumbaus und die Aktivierung bestimmter T-Zellen mit vermehrter Produktion proinflammatorischer Zytokine sowie antiangiogene Effekte (5). Als Risi-

kofaktoren gelten die Wirkstärke des angewendeten Arzneimittels (höheres Risiko bei hochpotenten Wirkstoffen wie Zoledronsäure, Pamidronsäure oder Denosumab), der Verabreichungsmodus (höheres Risiko bei parenteraler Verabreichung und bei häufiger, z. B. monatlicher Gabe) sowie die kumulative Dosis (4). Weitere Risikofaktoren für eine ONJ umfassen u. a. die Behandlung mit Glukokortikoiden, chirurgische Eingriffe am Ober- oder Unterkiefer (mit Exposition des Knochens gegenüber der stets kontaminierten Mundhöhle), schlechte Mundhygiene, chronische Entzündungen (apikale Parodontitis, Wurzelreste, Schleimhautdefekte durch Abrasion), Diabetes mellitus, schlecht sitzende Zahnpfropfen sowie die Anwendung antiangiogener Arzneimittel (z. B. Sunitinib, Bevacizumab oder Afibercept) (5).

Bei Patienten, die wegen einer Osteoporose behandelt werden, ist das Risiko für eine ONJ im Vergleich zur Behandlung mit hohen Dosen in der Tumorindikation gering: Die Inzidenz liegt in Studien zwischen etwa 0,001 % und 0,15 % pro Patient und Behandlungsjahr (5). Obwohl es sich um sehr seltene Nebenwirkungen handelt, werden sie jedoch durch die breite Anwendung von Bisphosphonaten relevant. Für Tumorpatienten, die intravenös mit Bisphosphonaten behandelt werden, werden Inzidenzen bis zu 12 % pro Jahr Behandlung angegeben. Auch für Denosumab in der Tumorindikation (Präparat: Xgeva®) muss bei bis zu 10 % der Behandelten mit einer ONJ gerechnet werden (6,7).

Zur Minimierung des Risikos von ONJ wurde seit 2005 bereits eine Reihe von Maßnahmen ergriffen: Hierzu zählen Anpassungen der Produktinformationen und das Zurverfügungstellen von zeitlichem Schulungsmaterial. Darüber hinaus wurde eine Patientenerinnerungskarte eingeführt, in der u. a. auf die notwendige Mund- und Zahnpflege aufmerksam gemacht wird und Patienten erinnert werden, ihren Zahnarzt über die Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab zu informieren (4). Von zahnärztlicher und kieferchirurgischer Seite sollte immer bedacht werden, dass das Absetzen eines Bisphosphonats oder von Denosumab bei der Tumorhyperkalzämie für den Patienten u. U. lebensbedeuliche Folgen haben kann. Es sollte daher nur in enger Rücksprache mit den Ärzten erfolgen, die die antiresorptive Therapie verordnet haben.

Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs

Ein weiteres Risiko der Behandlung mit Bisphosphonaten, das erstmals 2005 beschrieben wurde (8), sind Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs (osteonecrosis of the external auditory canal, ONEAC). Sie wurden kürzlich ebenfalls in die Fach- und Gebrauchsinformationen aufgenommen (4). Analog zu den Kieferosteonekrosen wurde als Definition für ONEAC vorgeschlagen, dass es sich um freiliegenden avitalen Knochen im äußeren Gehörgang handelt, der für mehr als acht Wochen persistiert, ohne dass anamnestisch eine Bestrahlungstherapie dieser Region durchgeführt wurde (9;10). Ob unter Denosumab ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ONEAC besteht, ist nicht abschließend geklärt, da bisher nur vereinzelte Fallmeldungen vorliegen (BEARM) (4).

Ähnlich wie die Mundhöhle ist der äußere Gehörgang ein mit Bakterien besiedelter Hohlraum. Die Reinigung mit Wattestäbchen führt möglicherweise zu minimalen Verletzungen, die die Entstehung einer ONEAC begünstigen können (10). Als Symptome können Ohrenschmerzen, Ausfluss aus den Ohren und Zeichen chronischer Ohrentzündungen auftreten, aber auch asymptomatische Zufallsbefunde sind beschrieben worden (10–13).

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

Die Latenzzeit zwischen erster Gabe und Diagnose der ONEAC lag in einer Fallserie zwischen 4,5 und 9 Jahren, bei einigen publizierten Fällen bei bis zu 10 Jahren. Ein beidseitiges Auftreten wurde mehrfach beschrieben. Teilweise waren Patienten betroffen, die anamnestisch bereits eine Osteonekrose des Kiefers erlitten hatten (8;10;11). Für die Diagnose einer ONEAC ist eine Gewebeprobe zum Ausschluss einer malignen Ursache unumgänglich (10). In den veröffentlichten Fällen bestand die Behandlung in der chirurgischen Sanierung sowie der lokalen und/oder systemischen Antibiotikagabe. Die komplette Abheilung dauerte in der bereits erwähnten Fallserie ein bis zweieinhalb Jahre (12). Ob bei Diagnose einer ONEAC das Absetzen einer Behandlung mit Bisphosphonaten irgendwelche Vorteile bringt, ist zweifelhaft, denn Bisphosphonate werden in den Knochen gespeichert und haben dort eine Halbwertszeit von vielen Jahren (10). Bislang sind Meldungen über ONEACs selten. Es gibt jedoch Hinweise, dass das Krankheitsbild der ONEAC bei HNO-Ärzten nicht gut bekannt ist. Die Veränderungen können z. B. als Cholesteatom des äußeren Gehörgangs fehlinterpretiert werden, so dass die tatsächliche Häufigkeit möglicherweise unterschätzt wird (2). Weitere Differenzialdiagnosen sind eine maligne Otitis externa („necroticans“) oder ein Malignom des Schläfenknochens. Bei der Entdeckung von freiliegendem Knochen im äußeren Gehörgang und einer Biopsie ohne Malignomverdacht sollte bei entsprechender Anamnese eine Osteonekrose im Zusammenhang mit Bisphosphonaten oder Denosumab in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Im Zusammenhang mit einer Bisphosphonatbehandlung können neben den bekannten Osteonekrosen des Kiefers (osteonecrosis of the jaw, ONJ) auch Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs (osteonecrosis of the external auditory canal, ONEAC) auftreten. Bei Symptomen wie Ohrenschmerzen, Ausfluss aus den Ohren oder Zeichen chronischer Ohrentzündungen unter laufender oder stattgehabter Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab sollte eine ONEAC differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Der Verdacht erhebt sich, wenn freiliegender Knochen im äußeren Gehörgang festgestellt wird, ohne dass sich biopsisch ein maligner Prozess nachweisen lässt. Entsprechende Verdachtsfälle sollten der AkdÄ mitgeteilt werden. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

LITERATUR

- Schwabe U, Paltrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- Thorsteinsson AL, Vestergaard P, Eiken P: External auditory canal and middle ear cholesteatoma and osteonecrosis in bisphosphonate-treated osteoporosis patients: a Danish national register-based cohort study and literature review. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1937–1944.
- Marr RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1117.
- Desinger C, Heymans L: Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen. *Berlin zur Arzneimittelberichterstattung* 2015; 6(4): 3–9.
- Khan AA, Montson A, Henley DA et al.: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 3–23.

A 950

- Amgen Europe B.V.: Xgeva® 120 mg Injektionslösung (Denosumab) und das Risiko einer Kieferosteonekrose. Roti-Hand-Brief vom Juli 2015.
- Amgen Europe B.V.: Fachinformation „Xgeva 120 mg Injektionslösung“. Stand: November 2016.
- Polizzotto MN, Cousins V, Schworer AP: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006; 132: 114.
- Kharazmi M, Hallberg P, Warfvinge G: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *J Craniofac Surg* 2013; 24: 2218–2220.
- Salzman R, Hoca J, Perina V, Staruk I: Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review. *Oral Maxillofac Surg* 2013; 34: 209–213.
- Baai F, Fusa H, Schwam E: Bilateral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external ear canal: a rare case. *HNO* 2012; 60: 1127–1129.
- Fraeulich K, Radloff A, Kohler C et al.: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 1219–1225.
- Wickham N, Crawford A, Carney AS, Goss AN: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal. *J Laryngol Otol* 2013; 127 Suppl 2: S51–S53.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30 40 04 56-5 00, Fax: 0 30 40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de

BUNDESÄRZTEKAMMER

Bekanntmachungen

Empfehlungen

der Gemeinsamen Koordinierungsstelle der Bundesärztekammer und des Verbandes der Leitenden Krankenhausärzte zu Zielvereinbarungen in Chefarztverträgen gemäß § 135c SGB V (neu)

Die Gemeinsame Koordinierungsstelle „Zielvereinbarungen“ der Bundesärztekammer und des Verbandes der Leitenden Krankenhausärzte Deutschlands hat in ihrer Sitzung am 04.02.2016 ihr vorgelegten Zielvereinbarungen mit den Nummern 091 bis 103 gemäß den Kriterien nach § 135c SGB V [neu] bewertet (Ankriterien 01.01.2016).

Die als Ergebnis dieser Bewertung abgegebenen Empfehlungen sind in der Online-Version dieser Ausgabe des Deutschen Ärzteblattes abrufbar.

Bekanntgaben online

Einfach abrufbar: Das Deutsche Ärzteblatt bietet seinen Lesern und Lesern die Möglichkeit, die Bekanntgaben pro Ausgabe in einer Datei herunterzuladen: www.aerzteblatt.de/bekanntgaben

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
„Aus der UAW-Datenbank“

Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab

Der monoklonale Antikörper (moAk) Rituximab ist zugelassen zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowie der rheumatoiden Arthritis und der Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis. Rituximab bindet spezifisch an das transmembranäre Antigen CD20, das von Prä-B-Zellen und reifen B-Lymphozyten exprimiert wird. CD20 findet sich sowohl auf normalen als auch auf malignen B-Lymphozyten, wohingegen es nicht auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen B-Vorläuferzellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalen Gewebe vorkommt (1). Nach Bindung des Fab-Fragments des moAk an das CD20-Antigen vermittelt das Fc-Fragment verschiedene immunologische Reaktionen, die zu einer effektiven Zerstörung CD20-positiver B-Zellen beitragen. Mögliche Mechanismen sind vor allem eine komplementabhängige Zytotoxizität, eine antikörperabhängige, zelluläre Zytotoxizität sowie die Induktion von Apoptose (1;2).

Anlässlich zweier Fallberichte, die der AkdÄ gemeldet wurden, möchten wir auf das Risiko schwerer, humoraler Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab hinweisen.

Fall 1:

Eine 73-jährige, multimorbide Patientin wurde wegen einer seronegativen rheumatoiden Arthritis zunächst einige Monate lang mit Methotrexat, danach einige Monate mit Leflunomid behandelt. Nachdem diese Arzneimittel wegen Nebenwirkungen abgesetzt worden waren, wurde sie etwa fünf Jahre lang halbjährlich mit Rituximab

Eine verminderte IgG-Konzentration im Serum und verschiedene Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen wie Sepsis oder Pneumonie, sind in der Fachinformation von Rituximab als Nebenwirkung aufgeführt (1). Daher werden gemäß Fachinformation regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds vor und während der Behandlung empfohlen. Vor Behandlungsbeginn soll bei Autoimmunerkrankungen der Immunglobulinspiegel bestimmt werden (1). In der Literatur gibt es einige Hinweise darauf, dass unter langjähriger Rituximab-Therapie in verschiedenen Indikationen eine schwere, protrahiert verlaufende Verminderung der B-Lymphozyten mit ausgeprägter Hypogammaglobulinämie auftreten kann (3–7). Die Empfindlichkeit der B-Lymphozyten für Rituximab scheint sich krankheitsspezifisch zu unterscheiden: So entwickeln Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden häufiger eine langanhaltende B-Zell-Depletion und Hypogammaglobulinämie als Patienten mit rheumatoider Arthritis (6). Der Einfluss verschiedener immunsuppressiver oder zytostatischer Vortherapien ist (wie bei diesem und dem nachfolgenden Fall) noch nicht eindeutig geklärt.

Ein zweiter, der AkdÄ gemeldeter Fall zeigt eindrucklich, dass auch trotz quantitativ normaler peripherer B-Lymphozyten ein schwerer Immundefekt vorliegen kann (8):

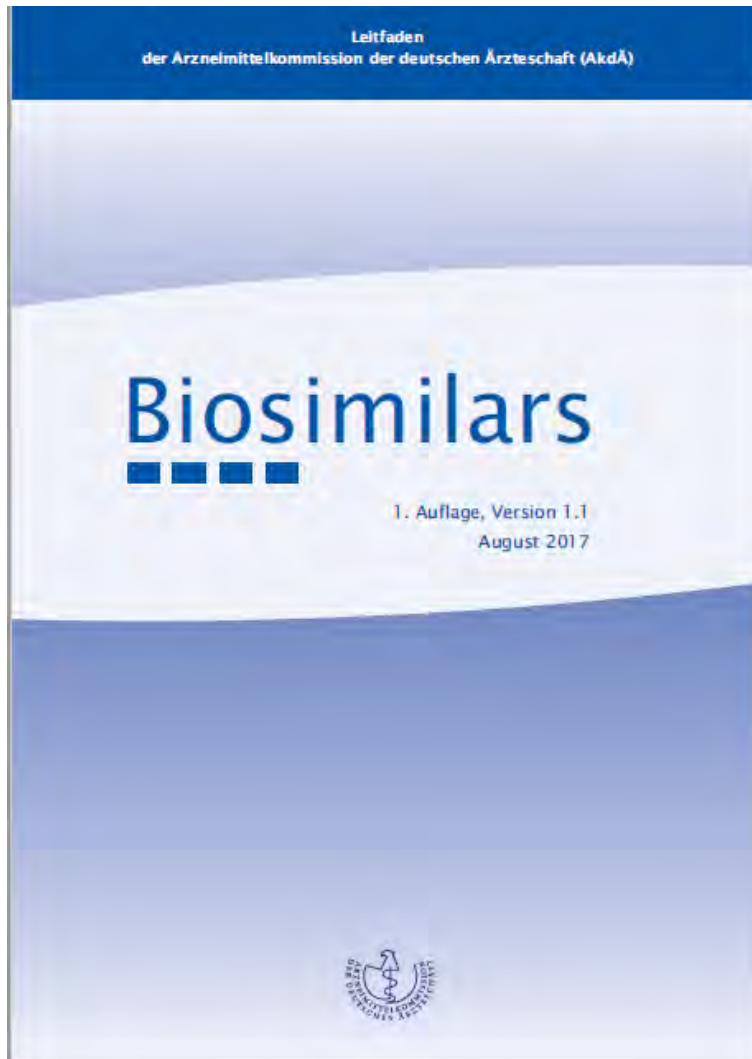
Fall 2:

Ein 74-jähriger Patient war wegen eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms zunächst über acht Monate mit Bendamustin und monatlich mit Rituximab behandelt worden. Im Anschluss wurde er über drei Jahre alle zwei Monate mit Rituximab als Erhaltungstherapie behandelt. Bei Nachsorgeuntersuchungen war bislang ein unauffälliger Befund verzeichnet worden, die B-Lymphozyten lagen nach der Behandlung mit Rituximab wieder im Normbereich.

Dreieinhalb Jahre nach der letzten Rituximab-Infusion erkrankte er an einer akuten Meningo-Enzephalomyelitis mit proximalen Arm paresen beidseits und multiplen Hirnnervenausfällen. Im Verlauf



Leitfaden „Biosimilars“: Ziele



- Merkmale und Besonderheiten biologischer Arzneimittel
- Merkmale von Biosimilars
- zugelassene Biosimilars in Europa
- therapeutische Anwendung von Biosimilars (Substitution und Switching)
- Empfehlungen der AkdÄ für den Einsatz von Biosimilars
- **mit unabhängigen, verständlichen Informationen zu Biosimilars, um evidenzbasierte, rationale Therapieentscheidungen der ÄrztInnen zu unterstützen**

INDIKATION: Zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.

WIRTSCHAFTLICHE VERORDNUNGSWEISE – EMPFEHLUNGEN: Rivaroxaban 2 x 2,5 mg plus ASS 100 mg zeigt bei der Sekundärprävention von KHK/pAVK gegenüber der alleinigen Gabe von 100 mg ASS einen Vorteil bei der Reduktion von Schlaganfällen und kardiovaskulärer Mortalität. Schwere Blutungen treten aber häufiger als unter ASS allein auf. Daten zur Langzeitsicherheit fehlen. Die NVL chronische KHK sieht derzeit aufgrund fehlender Langzeitdaten, insbesondere bez. der Sicherheitsaspekte, von einer Empfehlung zu Rivaroxaban ab.

WIRKUNGSWEISE: Direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor. Die Inhibition von Faktor Xa hemmt die Thrombinbildung und setzt somit die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herab.

RELEVANTE NEBENWIRKUNGEN: Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion.

KONTRAINDIKATIONEN: Akute klinisch relevante Blutungen und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase; gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen; Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko; Schwangerschaft und Stillzeit.

WARNHINWEISE: Gabe bei Auftreten einer schweren Blutung sofort unterbrechen. Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min nicht empfohlen.




Newsletter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: <http://www.akdae.de/Service/Newsletter/>

Arzneittelsicherheit Arzneimitteltherapie Stellungnahmen Fortbildung Die AkdÄ Service Kontakt RSS

- Newsletter
 - Newsletter-Archiv
- Bestellung von AkdÄ-Publikationen
- Aktuelle News als RSS-Feed

Unerwünschte Arzneimittelwirkung melden

Zur Meldung 

Home ▶ Service ▶ Newsletter

Newsletter der AkdÄ

Die AkdÄ versendet in unregelmäßigen Abständen **kostenfrei und unverbindlich** Informationen per E-Mail zu unterschiedlichen Themen. Sie können bis zu drei verschiedene Newsletterkategorien abonnieren, die auf aktuelle Aktivitäten, Termine und Publikationen der AkdÄ, auf Risikoinformationen zu Arzneimitteln und auf Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln hinweisen.

Registrierung

▼ Bitte kreuzen Sie an...* ([mehr Informationen](#))

- AkdÄ News**
Aktivitäten, Termine und Publikationen (z. B. AVP)
- Drug Safety Mail**
Risikoinformationen zu Arzneimitteln
- Neue Arzneimittel**
Informationen zu neu zugelassenen Arzneimitteln

E-Mail*

* Die [Datenschutzerklärung und Nutzungshinweise](#) habe ich gelesen. Der Nutzung meiner Daten gemäß der Datenschutzerklärung stimme ich zu.

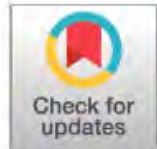
Hinweis

Die mit einem Sternchen (*) gekennzeichneten Felder müssen ausgefüllt werden.



Antonello
da Messina
(ca. 1430-1479)
Saint Jerome in
His Study

Resümee



ANALYSIS

Healing an ailing pharmaceutical system: prescription for reform for United States and Canada

Our pharmaceutical systems are broken, and only fundamental reform can ensure universal access to safer, more innovative, and more affordable drugs

Adam Gaffney *instructor in medicine*¹, Joel Lexchin *professor emeritus*², US, Canadian Pharmaceutical Policy Reform Working Group

¹Department of Medicine, Cambridge Hospital/Harvard Medical School, Cambridge, MA 02139, USA; ²School of Health Policy and Management, York University, Toronto, Ontario, Canada



Summary of proposed pharmaceutical reforms

BMJ 2018;361:k1039 doi: 10.1136/bmj.k1039 (Published 17 May 2018)

Clinical testing

- Require higher standards for clinical trials used in drug approval applications
- Increase the transparency and public availability of (anonymized) clinical trial data
- Publicly fund the majority of clinical trials through new “Clinical Trials Divisions” of the NIH and CIHR.

Drug approval reform

- Full public funding of the drug regulatory agencies, ending their reliance on industry user fees
- Less frequent use of expedited reviews
- Restrict membership on regulatory advisory committees to experts without financial ties to drug companies

Postmarketing surveillance

- Enforce requirements to promptly perform postmarketing studies
- Increase funding and authority for regulatory agencies’ postmarketing monitoring programs



OECD Health Policy Studies

November 2018

Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines

