Hochpreisigkeit bei Onkologika

Wolf-Dieter Ludwig und Kerstin Noëlle Vokinger

Inhaltsverzeichnis

- 6.1 Fortschritte in der Grundlagenforschung
bei Krebserkrankungen – 80
- 6.2 Deutliche Zunahme der Nettokosten von Onkologika
seit 2014 – 81
- 6.3 Preisentwicklung bei Onkologika und Gründe
für hohe Preise – 84
- 6.4 Was wissen wir zum Zeitpunkt der Zulassung
neuer teurer Onkologika über Wirksamkeit
und Sicherheit? – 86
- 6.5 Relation zwischen Kosten und Nutzen
von Onkologika – 89
- 6.6 Fazit – 90
- Literatur – 90

■ ■ Zusammenfassung

Onkologika sind seit mehreren Jahren die umsatzstärkste Arzneimittelgruppe in Deutschland. Während 2014 unter den 30 umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimitteln nur drei Onkologika mit Nettokosten zwischen 184 Mio. € und 259 Mio. € je Arzneimittel waren, befinden sich unter den führenden 20 Arzneimitteln nach Nettokosten im Jahr 2020 bereits neun Onkologika. Sie sind deshalb inzwischen die mit weitem Abstand umsatzstärkste Arzneimittelgruppe mit 9,5 Mrd. € Nettokosten insgesamt. Verantwortlich hierfür sind die sehr hohen Preise, die heute von pharmazeutischen Unternehmen (pU) für neuartige Wirkstoffe zur Behandlung hämatologischer Neoplasien und solider Tumore (z. B. Proteinkinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper) verlangt werden. Im Zusammenhang mit der Auswertung von Verordnungen ist zu berücksichtigen, dass für GKV-Patient:innen 2020 insgesamt nur 8,1 Mio. Verordnungen von Onkologika erfolgten, die nur 1,2 % aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes ausmachten. Anhand aktueller Untersuchungen konnte inzwischen gezeigt werden, dass die Kosten für Forschung & Entwicklung (F & E) neuer Wirkstoffe, die von pU häufig als Begründung für die sehr hohen Preise der Onkologika genannt wurden, deutlich niedriger liegen als früher behauptet (im Median circa 548 Mio. €), so dass Onkologika heute sehr hohe Erträge generieren, die die Kosten für F & E deutlich übersteigen. Darüber hinaus belegen sowohl aktuelle Studien aus den USA und Europa als auch die Ergebnisse der seit 2011 in Deutschland durchgeführten frühen Nutzenbewertung von Onkologika, dass ein Zusammenhang zwischen deren klinischem Nutzen und den Behandlungskosten meist nicht besteht.

6.1 Fortschritte in der Grundlagenforschung bei Krebserkrankungen

Wissenschaftliche Fortschritte auf dem Gebiet der Grundlagenforschung – vor allem in den beiden letzten Jahrzehnten – waren Voraussetzung für ein besseres Verständnis der (molekular-)genetischen Heterogenität von soliden Tumoren sowie von hämatologischen Neoplasien und ermöglichten die Einteilung von morphologisch bzw. histologisch homogen erscheinenden Krebserkrankungen in klinisch relevante Subgruppen (Vogelstein et al. 2013). Diese Erkenntnisse waren Voraussetzung für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die sich gezielter gegen die pathogenetisch relevanten molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und des Tumorwachstums richteten (Hanahan 2014) und gleichzeitig eine neue Ära in der medikamentösen Behandlung von Tumorerkrankungen einleiteten (Dobbelstein und Moll 2014). Hierzu zählen neben neuartigen Hormonantagonisten vor allem Proteinkinaseinhibitoren, die charakteristische, das Tumorwachstum beeinflussende Merkmale (z. B. Onkoproteine, resultierend aus Mutationen oder Überexpression) ausschalten sollen, sowie monoklonale Antikörper, die heute teilweise als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in Kombination mit zytotoxischen Wirkstoffen eingesetzt werden (Thomas et al. 2016).

Darüber hinaus stehen inzwischen verschiedene Immuntherapien zur Verfügung, wie beispielsweise monoklonale Antikörper, bispezifische T-Zell-aktivierende Antikörper (z. B. Blinatumomab) (Kantarjian et al. 2017) und als erste Vertreter neuartiger Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen), die in klinischen Studien bei einigen hämatologischen Neoplasien und inzwischen auch bei soliden Tumoren erfolgreich eingesetzt werden (June und Sadelain 2018). Eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz dieser Immuntherapien in der Onkologie waren

große Fortschritte im Verständnis der Funktion tumorreaktiver T-Lymphozyten und der klinische Nachweis von Tumorrückbildungen, vor allem solider Tumore, durch Checkpoint-Inhibitoren. Als deren Zielstrukturen werden derzeit vor allem das „cytotoxische T-Lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4), der „Programmed (Cell) Death“-1 (PD-1)-Rezeptor und PD-Ligand 1 (PD-L1) therapeutisch genutzt (Marin-Acevedo et al. 2018). Diese neuartigen Immuntherapien haben teilweise jedoch auch schwere Nebenwirkungen, die vor allem durch die nicht gegen Tumorzellen, sondern gegen körpereigene Strukturen gerichtete Aktivierung des Immunsystems erklärt werden (Baraibar et al. 2019). Durch die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten (z. B. Zytostatika plus monoklonale Antikörper oder Proteinkinaseinhibitoren; Checkpoint- plus Proteinkinaseinhibitoren) sollen synergistische antineoplastische Wirkungen erzielt, Resistenzentwicklungen verzögert und unerwünschte zytotoxische Wirkungen reduziert werden (Marin-Acevedo et al. 2018).

Die Entwicklung einer Vielzahl neuer „zielgerichteter“ Wirkstoffe sowie die Identifizierung von prädiktiven Biomarkern (Lyman und Moses 2016), die das Ansprechen individueller Patient:innen auf spezielle Wirkstoffe vorhersagen, haben dazu beigetragen, dass die Onkologie heute eine Vorreiterrolle in der Präzisionsmedizin einnimmt (Tannock und Hickman 2016; Ludwig 2019a). Zudem hat die Entwicklung zahlreicher neuer Arzneimittel mit andersgearteten Wirkprinzipien als klassische Zytostatika dazu geführt, dass Onkologika seit mehreren Jahren die größte, aber auch mit Abstand umsatzstärkste Arzneimittelgruppe sowohl in Europa als auch in den USA unter den jährlichen Neuzulassungen bilden (Schwabe und Ludwig 2020; IQVIA 2021; Mullard 2021). Unter den 32 neuen, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 2020 zugelassenen Arzneimitteln sind die Onkologika mit zwölf neuen Wirkstoffen vertreten, darunter sieben Orphan-Arzneimittel (European Medicines Agency

2021). Unter den neuen Onkologika war 2020 kein klassisches Zytostatikum mehr, jedoch verschiedene Proteinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper und eine CAR-T Zelltherapie.

6.2 Deutliche Zunahme der Nettokosten von Onkologika seit 2014

Die deutliche Zunahme der Onkologika seit 2014 sowohl unter den Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen als auch bei den umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimitteln veranschaulicht der Vergleich der Ergebnisse im Arzneiverordnungs-Report 2015 (Schwabe 2015) mit denen im Arzneiverordnungs-Report 2020 (Schwabe und Ludwig 2020). Im Jahr 2014 befanden sich unter den 30 Arzneimitteln mit den höchsten Nettokosten drei Onkologika (mit Nettokosten in Höhe von 259,3 Mio. € für Imatinib, 238,6 Mio. € für Abirateron und 184,6 Mio. € für Lenalidomid). Die meisten Verordnungen unter den Onkologika nach mittlerer Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) – ohne Berücksichtigung der Hormonantagonisten – erzielten 2014 mit deutlichem Abstand die Antimetabolite (21,5 Mio. DDD) vor monoklonalen Antikörpern (10,6 Mio. DDD) und Proteinkinaseinhibitoren (6,2 Mio. DDD). Demgegenüber waren 2019 die meisten Verordnungen für Hormonantagonisten (162 Mio. DDD) vor den Antimetaboliten (20,2 Mio. DDD), den monoklonalen Antikörpern (19,3 Mio. DDD) und den Proteinkinaseinhibitoren (15,0 Mio. DDD) zu verzeichnen (GKV-Arzneimittelindex 2021).

Die Veränderungen im Prozentsatz der Nettokostenanteile zwischen 2014 und 2020 (starke Zunahme bei den monoklonalen Antikörpern sowie Abnahme bei den Zytostatika, Hormonantagonisten und Proteinkinaseinhibitoren) verdeutlicht Abb. 6.1 (GKV-Arzneimittelindex 2021). Die Nettokosten für Proteinkinaseinhibitoren (2,4 Mio. €) bzw. mono-

Abb. 6.1 Nettokostenanteile definierter Wirkstoffgruppen in % innerhalb der Onkologika in den Jahren 2014 und 2020

klonale Antikörper (3,7 Mio. €) verzeichnen Anstiege um 13,0 % bzw. 15,7 % gegenüber 2019.

Auch 2020 liegen Onkologika mit weitem Abstand an erster Stelle der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen mit 9.457 Mio. € Nettokosten. Unter den nach Nettokosten führenden 20 Arzneimitteln befinden sich neun Onkologika (Abirateron, Bevacizumab, Daratumumab, Enzalutamid, Ibrutinib, Lenalidomid, Nivolumab, Pembrolizumab, Ruxolitinib).¹

Bei der Interpretation der Verordnungsdaten ist zu berücksichtigen, dass für GKV-Patient:innen 2020 insgesamt lediglich 8,1 Mio. Verordnungen für Onkologika ausgestellt wurden. Das entspricht einem Anteil von nur 1,2 % aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes. Die Nettokosten in Höhe von 9.457 Mio. € liegen bei einem Umsatzanteil von 20,5 % und somit deutlich höher als bspw. die Nettokosten der Immunsuppressiva (5.711 Mio. €), Antithrombotika (2.829 Mio. €) und Antidiabetika (2.794 Mio. €).

Insgesamt wurden im Jahr 2020 31 neue Wirkstoffe in Deutschland auf den Markt gebracht, darunter zehn Arzneimittel für die Be-

handlung solider Tumore und hämatologischer Neoplasien. Darüber hinaus gab es für sechs bereits zugelassene Onkologika Indikationserweiterungen, neue Kombinationen bzw. neue galenische Zubereitungen (Verband Forscher:der Arzneimittelhersteller 2020).

Die Auswertungen zu den Verordnungen zeigen sowohl bei den monoklonalen Antikörpern (21,7 Mio. DDD, Zunahme um 12,4 %) als auch bei den Proteinkinaseinhibitoren (17,5 Mio. DDD, Zunahme um 16,7 %) deutliche Zuwächse an Verordnungen gegenüber 2019. Dementsprechend haben auch die Nettokosten sowohl der Proteinkinaseinhibitoren mit 2.390,6 Mio. € (Änderung gegenüber 2019: 13,0 %) als auch der monoklonalen Antikörper mit 3.714,8 Mio. € (Änderung gegenüber 2019: 15,7 %) weiter zugenommen. Demgegenüber waren die Verordnungen der klassischen Zytostatika (z. B. Alkylantien, Antimetabolite, Platinverbindungen, Anthrazykline, Taxane) mit Ausnahme der Topoisomerasehemmstoffe weitgehend stabil.

Auch hinsichtlich der Gesamtverordnungen von Onkologika nach DDD bedeuten diese Zahlen mehr als eine Verdopplung sowohl bei der Verordnung von Proteinkinaseinhibitoren (17,5 Mio. DDD im Jahr 2020 gegenüber 6,2 Mio. DDD im Jahr 2014) als auch bei monoklonalen Antikörpern (21,7 Mio. DDD im Jahr 2020 gegenüber 10,6 Mio. DDD im Jahr 2014). Unter den klassischen Zytostatika liegen die Antimetabolite wie in den Jahren zuvor deutlich an der Spitze der Verordnungen mit 20,5 Mio. DDD im Jahr 2020 (Ludwig und Schwabe 2020).

Die Verordnungen von Hormonantagonisten, die vor allem beim Mammakarzinom und Prostatakarzinom eingesetzt werden, haben im Jahr 2020 mit 168,7 Mio. DDD gegenüber 2019 leicht (3,4 %) zugenommen und ihre Nettokosten sind gegenüber 2019 mit 11,4 % sogar deutlich gestiegen.

Die Zusammenstellung der einzelnen Arzneimittelgruppen der Onkologika verdeutlicht, dass die traditionellen Hormonantagonisten mit 168,7 Mio. DDD das mit klarem Abstand höchste Verordnungsvolumen haben und

¹ Bei der Berechnung der Verordnungsschwerpunkte nach Indikationen ist zu berücksichtigen, dass Onkologika seit 2014 als Fertigarzneimitteln und in einem größeren Anteil auch als Rezepturarzneimittel verordnet werden, bei denen über 50 % der Nettokosten auf intravenös infundierte Rezepturarzneimittel entfallen, die zeitnah zur Anwendung hergestellt werden müssen. Die Berechnung der für Rezepturarzneimittel angegebenen Nettokosten erfolgte mit den zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vereinbarten Abrechnungspreisen der Apothekenzuschläge für Zubereitungen aus Stoffen der Arzneimittelpreisverordnung (§ 5 Abs. 4 und 5 AMPreisV). Dabei wurden auch weitere Bestandteile der Rezepturen (z. B. Trägerlösungen, Behältnisse, weitere Hilfsmittel) und die in der Arzneimittelpreisverordnung ausgewiesenen Apothekenaufschläge für die verschiedenen parenteralen Lösungen berücksichtigt. In einigen Fällen ohne vereinbarte Abrechnungspreise wurde ersatzweise der Apothekeneinkaufspreis verwendet oder ggf. ein von der abrechnenden Apotheke niedrigerer angegebener Preis.

alle übrigen Onkologika deutlich geringere DDD-Volumina aufzeigen (■ Abb. 6.1). Die Antimetabolite sind unter den klassischen Zytostatika unverändert die verordnungstärkste Gruppe, was vor allem auf die häufigen Verordnungen von 5-Fluorouracil zurückzuführen ist.

6.3 Preisentwicklung bei Onkologika und Gründe für hohe Preise

Im letzten Jahrzehnt sind die Kosten für die medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen kontinuierlich gestiegen. Sie belasten in Industrienationen zunehmend die Budgets der Gesundheitssysteme, in einigen Ländern (z. B. in den USA) sogar die privaten Haushalte infolge hoher Zuzahlungen durch Patient:innen und haben dazu geführt, dass der Begriff „finanzielle Toxizität“ im Zusammenhang mit den Preisen für neue Onkologika immer häufiger genannt wird (Carrera et al. 2018). Eine 2015 in *Lancet Oncology* publizierte Studie hatte erstmals die Fabrik-Abgabepreise für patentgeschützte neue Onkologika in 16 europäischen Ländern, Australien und Neuseeland verglichen und auf beträchtliche Preisunterschiede zwischen den europäischen Ländern – mit überdurchschnittlich hohen Preisen in Dänemark, Deutschland, Schweden und der Schweiz – hingewiesen (Vogler et al. 2016).

Bereits seit 2014 wurde am Beispiel sowohl der USA als auch in der weltweiten Betrachtung herausgestellt, dass die Preise für Onkologika deutlich rascher steigen als für andere Arzneimittelgruppen und keine Korrelation zwischen Innovationsgrad (neuartiges Wirkprinzip oder nur Nachfolgepräparat) bzw. klinischem Nutzen und dem vom pU bei Markteintritt verlangten Preis besteht (Aggarwal et al. 2014; Fojo et al. 2014; Mailankody und Prasad 2015). Außerdem wurde auf die Konsequenzen der kontinuierlich steigenden Preise von Onkologika hingewiesen und davor

gewarnt, dass unbeabsichtigt gewährte ökonomische Anreize eine „Me-too“-Mentalität fördern und echte Innovationen (Definition von Innovation siehe OECD 2019)² sowie Kreativität bei der Entwicklung neuer Onkologika behindern (Fojo et al. 2014).

Diese negative Entwicklung mit jährlich wachsenden Ausgaben für Onkologika hat sich in den letzten Jahren fortgesetzt und zu erheblich gestiegenen Ausgaben für die medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen geführt (DeMartino et al. 2021).

Die pU begründen die heute nicht selten exorbitanten Preise für Onkologika meist mit ihren hohen Ausgaben für F&E neuer Wirkstoffe. Laut einer Untersuchung des US-amerikanischen Tufts Center for the Study of Drug Development, dessen Etat zu 25 % von pU getragen wird, betragen die Investitionen fast 2,7 Mrd. US\$ (ca. 2,2 Mrd. €) bis zur Zulassung eines Arzneimittels (DiMasi et al. 2016). Weitere Analysen, u. a. von unabhängigen Hämatolog:innen/Onkolog:innen veröffentlicht, ergaben jedoch deutlich niedrigere Kosten für F&E (Prasad und Mailankody 2017; Tay-Teo et al. 2019).

Prasad und Mailankody (2017) analysierten alle neuen Wirkstoffe, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) für onkologische Indikationen zugelassen worden waren. Ausgewählt wurden zehn pU, die zum Zeitpunkt der Zulassung ihres onkologischen Wirkstoffs keine anderen Arzneimittel in den Markt gebracht hatten. Für diese zehn Onkologika, von denen fünf nach beschleunigten und fünf nach regulären Verfahren von der FDA zugelassen worden waren, verwendeten sie die Angaben zu Kosten, die die Unternehmer

-
- 2 Die OECD definiert Arzneimittel als innovativ, wenn sie
- für eine Indikation mit einem zuvor ungedeckten oder nicht adäquat gedeckten medizinischen Bedarf entwickelt werden
 - über eine bessere Wirksamkeit oder geringere Toxizität oder beides verfügen bzw. Vorteile für Patient:innen bei der Applikation bzw. Einnahme besitzen.

bei der US-amerikanischen Securities and Exchange Commission (SEC) deklariert hatten – der Aufsichtsbehörde für die Kontrolle des Wertpapierhandels in den USA. Weil die pU zu diesem Zeitpunkt nur ein einziges Arzneimittel entwickelt hatten, konnten die Angaben mit den Kosten für F&E gleichgesetzt werden. Die Wirkstoffe von fünf der zehn Arzneimittel hatten die pU selbst entwickelt, während die anderen fünf eingekauft wurden, z. B. von Start-up-Unternehmen. Die pU benötigten im Median 7,3 Jahre, um ein Arzneimittel zur Zulassung zu bringen (Spanne 6 bis 15 Jahre). Die Hälfte der Arzneimittel hatte einen neuen Wirkmechanismus, bei der anderen Hälfte bestanden keine deutlichen Unterschiede zu bereits eingeführten Wirkstoffen („Me-too“-Arzneimittel). Die Entwicklungskosten betrugen im Median 648 Mio. US\$ (ca. 548 Mio. €; Spanne 157,3 bis 1.950,8 Mio. US\$) und somit nur circa ein Viertel der in der Tufts University Center-Studie angegebenen Summe. Die Kosten für Wirkstoffe, deren Entwicklung bis hin zur Marktreife scheiterte, sind in diesem Betrag bereits eingeschlossen. Wie bereits frühere Analysen bestätigen auch die Ergebnisse dieser Studie, dass die F&E von Onkologika deutlich günstiger ist als meist von pU behauptet wird und sich somit die gegenwärtige Preispolitik der pU nicht durch die tatsächlichen Kosten für F&E rechtfertigen lässt.

Dieser Analyse wurde von Vertretern des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller in Deutschland (VFA) vehement widersprochen, da die Untersuchung bedeutende Kostenpositionen nicht berücksichtige und eine untaugliche Stichprobe (neun von zehn Wirkstoffen wurden als Orphan-Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen entwickelt) verwende (Verband Forschender Arzneimittelhersteller 2017). Darüber hinaus wird von pU bzw. ihren Dachorganisationen immer wieder auf die Opportunitätskosten hingewiesen, d. h. die Notwendigkeit, dass Preise die Kapitalkosten decken sollten, die bei Investitionen in anderen Indikationsgebieten mit vergleichbarem Risiko in der Entwicklung neuer Arzneimittel entstanden wären.

Eine 2019 publizierte Untersuchung aus den USA hat anhand der Auswertung von insgesamt 99 Onkologika, die zwischen 1989 und 2017 von der FDA zugelassen wurden, die Rendite der Investitionen in F&E errechnet (Tay-Teo et al. 2019): Für jeden investierten US\$ ergab sich ein Betrag von 14,5 US\$ an (medianen kumulativen) Verkaufserlösen, die für Ende 2017 errechnet wurden. Dies verdeutlicht erneut, dass Onkologika sehr hohe Erträge generieren, die die Kosten für F&E weit übersteigen. Die Autoren forderten daher zu Recht eine deutliche Preissenkung bei Onkologika und Förderung des Wettbewerbs, um den Zugang zu Onkologika für Patient:innen in den USA zu erleichtern und finanzielle Nachhaltigkeit sowie Entwicklung künftiger (echter) Innovationen zu garantieren.

Ebenfalls sehr hohe Kosten im Arzneimittelmarkt in den letzten beiden Jahrzehnten hat die medikamentöse Behandlung seltener Krankheiten verursacht. Orphan-Arzneimittel erzielen seit einigen Jahren in Deutschland trotz eines geringen Verordnungsvolumens relativ hohe Nettokosten (z. B. 2018: 3,658 Mrd. €; Ludwig 2019b). Onkologika dominieren dabei mit dem höchsten Verordnungsanteil und verursachen darüber hinaus hohe durchschnittliche Jahreskosten (2018: 67.390 €; Ludwig 2019b). Ein kürzlich im BMJ unter dem Titel „From blockbuster to nichebuster“ publizierter Artikel verdeutlicht eindrucksvoll, dass Orphan-Arzneimittel sich zunehmend als ein für pU sehr attraktiver, da hohe Gewinne erzielender Arzneimittelsektor erweisen (Marselis und Hordijk 2020). Anhand der von EMA und FDA als Orphan-Arzneimittel zugelassenen Wirkstoffe wurden sowohl die seit 2009 erzielten Umsätze als auch die Dauer der Marktexklusivität errechnet. Im Jahr 2019 erzielten 20 Orphan-Arzneimittel Einnahmen von jeweils mehr als einer Mrd. € jährlich; darunter zehn Onkologika, von denen sich sogar acht unter den Top 10 der die höchsten Einnahmen erzielenden Wirkstoffe befanden. Die pU dieser onkologischen Orphan-Arzneimittel profitierten zudem von einer mitunter deutlich länger

als zehn Jahre bestehenden Marktexklusivität.

Angesichts dieser hohen Gewinne und der Dauer der Marktexklusivität von Orphan-Arzneimitteln – sowohl in Europa als auch in den USA – haben sich verschiedene Artikel kritisch mit den Anforderungen an die Ausweisung als Orphan-Arzneimittel und den regulatorischen Vorgaben für die Zulassung von Orphan-Arzneimitteln beschäftigt (Ludwig 2019d; Sarpawatari und Kesselheim 2019). Als konkrete Reformmaßnahmen wurden u. a. gefordert: eine größere Transparenz hinsichtlich der Kosten von pU für F&E von Orphan-Arzneimitteln, ein Überdenken der für die Ausweisung von Orphan-Arzneimitteln verwendeten Prävalenzkriterien, eine Präzisierung der Begriffe „*Unmet Medical Need* (UMN)“ und „*significant benefit*“ sowie eine Rückzahlung ökonomischer Anreize nach Überschreiten von Einnahmen in einer gewissen Höhe.

6.4 Was wissen wir zum Zeitpunkt der Zulassung neuer teurer Onkologika über Wirksamkeit und Sicherheit?

Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel – in der Onkologie, aber auch in anderen lukrativen Anwendungsgebieten von Arzneimitteln – werden in klinischen Studien vor der Zulassung ermittelt, die heute meist von pU gesponsert, konzipiert, ausgewertet und häufig mit Hilfe von kommerziellen Schreibagenturen publiziert werden (Ludwig 2019c). Sie verfolgen das Ziel, möglichst schnell die Marktzulassung für das neue Arzneimittel bzw. ein neues Anwendungsgebiet zu erhalten. Wissenschaftliche Untersuchungen in Europa und Nordamerika haben in den letzten Jahren auf zahlreiche Defizite in den für die Zulassung onkologischer Arzneimittel relevanten („pivotal“) klinischen Studien hingewiesen. Sie betreffen insbesondere das Studiendesign, die meist (zu) restriktiv definierten Ein-

und Ausschlusskriterien für Patient:innen, die Verwendung von Surrogatendpunkten anstelle von harten Endpunkten, Veränderungen im Studiendesign nach Beginn der Rekrutierung (insbesondere bei beschleunigten Zulassungen und einarmigen klinischen Studien), den vorzeitigen Abbruch der Studien mit Wechsel der Patient:innen aus der Kontrollgruppe in den experimentellen Arm, zu kurze Zeiträume der Nachbeobachtung sowie das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen nach Änderungen der Anwendungsgebiete ohne Prüfung in einer randomisierten kontrollierten Studie (Ludwig 2019c). Verantwortlich hierfür sind insbesondere die in den letzten 25 Jahren – zunächst in den USA und seit 1995 auch in Europa – eingeführten beschleunigten Zulassungsverfahren (Ludwig 2019c; Naci et al. 2019; Gyawali et al. 2019). Inzwischen werden in den USA, aber auch in Europa, eine Vielzahl der onkologischen Arzneimittel zur Behandlung von schwerwiegenden Erkrankungen (einschließlich Orphan-Arzneimitteln) in beschleunigten Zulassungsverfahren beurteilt. In der Europäischen Gemeinschaft (EG) wurde als beschleunigtes Zulassungsverfahren bereits im Jahr 1995 die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen eingeführt, später dann die beschleunigte Beurteilung, die bedingte Zulassung (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA) sowie zuletzt im April 2016 das sogenannte PRIME-Verfahren (*Priority Medicines*), vor allem für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP, z. B. Gentherapien) (Ludwig 2019c). Neben der beschleunigten Beurteilung wird heute am häufigsten die CMA anhand meist noch unvollständiger klinischer Daten erteilt (1) für Arzneimittel, die zur Behandlung, Vorbeugung oder ärztlichen Diagnose von zu schwerer Invalidität führen oder lebensbedrohlichen Krankheiten bestimmt sind, (2) für Orphan-Arzneimittel oder (3) für Arzneimittel, die in Krisensituationen gegen eine Bedrohung der öffentlichen Gesundheit eingesetzt werden sollen (z. B. CMA für Remdesivir bei COVID-19). Die Erteilung der CMA ist verbunden mit der Anforderung, dass umfangreiche Daten zur Wirksamkeit und

Sicherheit nach der Zulassung eingereicht werden und in dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet ein sogenannter ungedeckter medizinischer Bedarf (Unmet Medical Need) besteht (Ludwig 2019c). Bedingte Zulassungen sind nur ein Jahr gültig, werden jährlich überprüft und nach Erfüllung der von der EMA mit der Zulassung erteilten Auflagen (z. B. Vorlage von weiteren Ergebnissen zu Nutzen und Sicherheit aus laufenden oder neuen klinischen Studien) in eine reguläre Zulassung umgewandelt. Nach Auswertungen der EMA waren von 2006 bis 2018 insgesamt 38 Arzneimittel in Europa bedingt zugelassen worden, von denen nach Erfüllung der zuvor genannten Auflagen 19 in eine reguläre Zulassung umgewandelt wurden.

Aktuelle Auswertungen (Stand 07.06.2021) zum Ausmaß des Zusatznutzens von Onkologika, deren Nutzen entsprechend § 35a SGB V bewertet wurde, verdeutlichen anhand von insgesamt 240 Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass in etwa 50 % der Beschlüsse ein Zusatznutzen nicht belegt oder nicht quantifizierbar war (■ Abb. 6.2). Die somit zum Zeitpunkt der Zulassung unzureichende Evidenz für eine bessere Wirksamkeit oder Sicherheit der neu zugelassenen onkologischen Wirkstoffe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedeutet – ebenso wie bei anderen beschleunigten Zulassungsverfahren – dass Onkologen bei der Verordnung den klinischen Nutzen, aber auch die Risiken neuer Arzneimittel nicht eindeutig beurteilen und dementsprechend die Patient:innen hierüber auch nicht adäquat informieren können.

Dies gilt auch für die zahlreichen Onkologika unter den Orphan-Arzneimitteln, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch die zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegenden klinischen Studien meist unzureichend belegt sind. Ursachen hierfür sind die im Vergleich zu regulär zugelassenen Arzneimitteln eher seltene klinische Prüfung von Orphan-Arzneimitteln in randomisierten kontrollierten Studien und stattdessen die Anwendung klinischer Studien mit unverblindeten und unkontrollierten De-

■ **Abb. 6.2** Ausmaß des Zusatznutzens von Onkologika für AMNOG-Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Stand: 07.06.2021)

signs sowie Surrogaten als klinischen Endpunkten. Auch aufgrund der deutlich geringeren Zahl an Patient:innen sind allgemeingültige Aussagen zum Nutzen und der Sicherheit dieser Arzneimittel häufig nicht möglich.

Trotz dieser offensichtlichen Mängel in den Zulassungsstudien zu Orphan-Arzneimitteln gilt ihr medizinischer Zusatznutzen in Deutschland gemäß § 35a Absatz 1 SGB V Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) durch die europäische Zulassung als belegt, sodass Orphan-Arzneimittel nur einer eingeschränkten frühen Nutzenbewertung unterliegen. Auch die Bewertung der Orphan-Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen ergab in mehr als der Hälfte der Beschlüsse einen nicht belegten bzw. häufig sogar nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (■ Abb. 6.3). Es überrascht daher nicht, dass bei mehr als der Hälfte der Orphan-Arzneimittel, darunter viele Onkologika, die seit 2011 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom G-BA beurteilt wurden, der Zusatznutzen nicht quantifizierbar war. Es wurde deshalb wiederholt gefordert, dass

Abb. 6.3 Ausmaß des Zusatznutzens von onkologischen Orphan-Arzneimitteln für AMNOG-Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Stand: 07.06.2021)

diese „Evidenzlücke“ zum Zeitpunkt der Zulassung bei Orphan-Arzneimitteln geschlossen werden solle – entweder durch strengere regulatorische Anforderungen an die Zulassung oder die Verpflichtung, weitere klinische Studien nach der Zulassung rasch durchzuführen (Ludwig 2019b). Es ist zwar nachvollziehbar, dass aufgrund der niedrigeren Prävalenz der mit Orphan-Arzneimitteln behandelten onkologischen Erkrankungen die Rekrutierung aussagekräftiger Patientenzahlen in klinischen Studien oft schwierig ist. Umso wichtiger ist es jedoch, Wirksamkeit und Sicherheit neuer Orphan-Arzneimittel in internationalen Studien zu untersuchen, um Ergebnisse an einer größeren Anzahl von Patient:innen zu erheben. Außerdem bedarf es eindeutiger Auflagen der European Medicines Agency (EMA) in Bezug auf die nach Zulassung durchzuführenden klinischen Studien bei Orphan-Arzneimitteln sowie eines konsequenten Monitorings hinsichtlich Erfüllung der Auflagen und ggf. geeigneter

ter Sanktionen, falls dies nicht geschieht – z. B. Marktrücknahme bzw. Beauftragung unabhängiger Institutionen, die erforderlichen Studien nach der Zulassung durchzuführen.

Verantwortlich für diese Mängel in onkologischen Studien mit dem Ziel einer regulären Zulassung oder Zulassung als Orphan-Arzneimittel sind – neben dem kommerziellen Interesse der pU an rascher Markteinführung – vor allem die nicht immer eindeutig formulierten oder konsequent beachteten regulatorischen Vorgaben von EMA bzw. Food and Drug Administration (FDA). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien auf den Versorgungsalltag (externe Validität) ist deshalb häufig nur begrenzt möglich.

Die eher laxen Zulassungspraxis in der Onkologie – insbesondere im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren und bei der Zulassung von Orphan-Arzneimitteln –, häufig verbunden mit systematischen Fehlern im Design und der Auswertung randomisierter kontrollierter Studien zu (neuen) Onkologika, wurde in den letzten Jahren wiederholt von Wissenschaftler:innen kritisiert und ausdrücklich auf mögliche Konsequenzen dieser, meist auf unzureichender Evidenz basierenden Zulassungen, hingewiesen (Ludwig 2020): Schaden für individuelle Patient:innen, Verschwendung wichtiger Ressourcen in solidarisch finanzierten Gesundheitssystemen infolge Verordnung neuer (meist sehr teurer) Onkologika und Beeinträchtigung der Verabreichung notwendiger, erschwinglicher medikamentöser Behandlungen. Dieser Kritik wurde von der EMA widersprochen, da die Forderung, nur Arzneimittel mit einem gesicherten Zusatznutzen (bspw. in der Onkologie) zuzulassen, den derzeit geltenden Anforderungen an die Zulassung – Nutzen eines neuen Arzneimittels überwiegt dessen Risiken – nicht entsprechen und zudem die wissenschaftlich gerechtfertigte Flexibilität hinsichtlich Entwicklung und Zulassung beeinträchtigen würde (Eichler et al. 2019).

6.5 Relation zwischen Kosten und Nutzen von Onkologika

Vor dem Hintergrund der hohen und nach wie vor steigenden Preise von Onkologika haben die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) Nutzenbewertungstools entwickelt, die es ermöglichen sollen, den klinischen Nutzen von Onkologika zu bestimmen. Dies soll pU, Ärzt:innen, Patient:innen, Krankenversicherern sowie politischen Entscheidungsträgern als Unterstützung und Hilfestellung bei der Entwicklung, Verschreibung und Preisfestsetzung von Onkologika dienen (Schnipper et al. 2015; Cherny et al. 2015).

Bei diesen Nutzenbewertungstools handelt es sich um das American Society of Clinical Oncology Value Framework (ASCO-VF) und das European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Das ASCO-VF ist auf Onkologika anwendbar, welche für die Behandlung solider Tumore oder hämatologischer Neoplasien zugelassen sind; der Anwendungsbereich des ESMO-MCBS beschränkt sich gegenwärtig auf Onkologika für die Behandlung solider Tumore, wobei ab Herbst 2021 ebenfalls die Publikation einer Nutzenbewertungsskala für Onkologika zur Behandlung hämatologischer Neoplasien vorgesehen ist. Berücksichtigt werden u. a. die Endpunkte klinischer Studien sowie Lebensqualität oder Toxizität.

In einer Studie, die 2020 in *Lancet Oncology* publiziert wurde, haben Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen untersucht, ob es basierend auf dem ASCO-VF und ESMO-MCBS eine Assoziation zwischen dem klinischen Nutzen von Onkologika für solide Tumore und deren monatlichen Behandlungskosten gibt (Vokinger et al. 2020). Ausgewertet wurden insgesamt 47 Onkologika, die zwischen 2009 und 2017 von der FDA und bis 2019 auch von der EMA zugelassen wurden. Der klinische Nutzen wurde basierend auf den Zulassungsstudien und unter Anwendung des ASCO-VF und ESMO-MCBS ermittelt; die

monatlichen Behandlungskosten wurden für die Länder Deutschland, England, Frankreich, Schweiz und USA berechnet. Im Ergebnis zeigte sich, dass – mit Ausnahme von Frankreich bei Anwendung des ASCO-VF – eine Assoziation zwischen klinischem Nutzen und Behandlungskosten sowohl unter Anwendung des ESMO-MCBS als auch ASCO-VF in allen Ländern fehlte (Vokinger et al. 2020). Die Ergebnisse für Frankreich sind ein Hinweis dafür, dass die Anwendungen des ASCO-VF und ESMO-MCBS zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können und dass Frankreich den therapeutischen Nutzen der Onkologika im Rahmen der Preisfestsetzung im Vergleich zu anderen Ländern erfolgreicher berücksichtigt.

In den europäischen Ländern sind die Arzneimittelpreise reguliert, wobei die Gesetzesvorschriften je nach Land variieren. So kann in Deutschland der pU den Verkaufspreis für ein Arzneimittel zunächst frei bestimmen. Der G-BA entscheidet jedoch, ob und welchen Zusatznutzen ein neues Arzneimittel hat. Auf dieser Grundlage wird ein Erstattungsbetrag vereinbart, der ab dem 13. Monat nach der Markteinführung gilt. Demgegenüber wird in der Schweiz bereits der Einführungspreis eines Arzneimittels vom Bundesamt für Gesundheit festgelegt; danach erfolgt alle drei Jahre eine Re-Evaluierung. In einer Studie wurde analysiert, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem klinischen Nutzen (unter Anwendung des ASCO-VF und ESMO-MCBS) von Onkologika und der staatlich festgesetzten Preise bzw. Preisentwicklungen nach dem Einführungspreis. Für die Berechnung der monatlichen Behandlungskosten wurden die Daten aus Deutschland, der Schweiz, England und den USA herangezogen, wobei die aktuellsten klinischen Studien der Onkologika berücksichtigt wurden. Auch hier zeigte sich, dass es keine Assoziation zwischen klinischem Nutzen und monatlichen Behandlungskosten für Onkologika gibt (Vokinger et al. 2021).

Das Missverhältnis zwischen klinischem Nutzen von Onkologika und deren Behandlungskosten (sowohl zum Zeitpunkt der

Markteinführung als auch danach) ist vor dem Hintergrund der limitierten finanziellen Ressourcen, die im Gesundheitssystem zur Verfügung stehen, kritikwürdig. Eine stärkere Berücksichtigung des klinischen Nutzens von Onkologika bei der Preisfestsetzung und -evaluierung würde sowohl dem Patientenwohl dienen als auch die steigenden Ausgaben hemmen. Die Preisüberprüfung sowie die Ermittlung des klinischen Nutzens sollten regelmäßig vorgenommen werden – auch nach Patentablauf der jeweiligen Vergleichsmedikamente (Godman et al. 2021).

6.6 Fazit

Wissenschaftliche Fortschritte auf dem Gebiet der Grundlagenforschung in den beiden letzten Jahrzehnten haben die Entwicklung neuer Wirkstoffe ermöglicht, die sich gezielt gegen pathogenetisch relevante molekulare Mechanismen der Tumorentstehung und des Tumorwachstums richten. Hierzu zählen vor allem Proteinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper, die heute teilweise als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in Kombination mit zytotoxischen Wirkstoffen eingesetzt werden, sowie neuartige Immuntherapien (z. B. Checkpoint-Inhibitoren). Parallel hierzu ist es zu einem deutlichen Anstieg der Nettokosten der Onkologika seit 2014 gekommen (2020: 9.457 Mio. €), die inzwischen bereits seit einigen Jahren an der Spitze der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen liegen, deutlich vor Immunsuppressiva, Antithrombotika und Antidiabetika. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland für GKV-Patient:innen 2020 insgesamt nur 8,1 Mio. Verordnungen von Onkologika und damit nur 1,2 % aller verordneten Arzneimittel des GKV-Arzneimittelmarktes ausgestellt wurden. Die pU begründen die heute sehr hohen Preise für Onkologika meist mit ihren hohen F & E-Ausgaben für neue Wirkstoffe. Aktuelle unabhängige Analysen aus den USA verdeutlichen jedoch, dass die Ausgaben für F & E eines Onkologikums

mit circa 650 Mio. US\$ (ca. 548 Mio. €) deutlich niedriger liegen, als früher behauptet wurde, und Onkologika inzwischen sehr hohe Gewinne generieren. Die gegenwärtige Preispolitik der pU kann deshalb nicht durch die tatsächlichen Kosten für F & E begründet werden. Darüber hinaus zeigen Studien, dass ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Nutzen von Onkologika und deren Behandlungskosten fehlt – dies sowohl in Bezug auf die Einführungspreise als auch auf die darauffolgenden Preisanpassungen. Aufgrund der limitierten finanziellen Ressourcen in unserem Gesundheitssystem und der von überhöhten Preisen in einigen Gesundheitssystemen ausgehenden finanziellen Toxizität wäre es dem Patientenwohl dienlich, wenn bei der Preisfestsetzung und Preisevaluierung von Onkologika künftig der klinische Nutzen noch stärker berücksichtigt werden würde.

Literatur

- Aggarwal A, Ginsburg OM, Fojo T (2014) Cancer economics, policy and politics: What informs the debate? Perspectives from the EU, Canada and US. *J Cancer Policy* 2:1–11
- Baraibar I, Melero I, Ponz-Sarvisé M et al (2019) Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and PD-L1) in cancer. *Drug Saf* 42:281–294
- Carrera PM, Kantarjian HM, Blinder VS (2018) The financial burden and distress of patients with cancer; Understanding and stepping-up action on financial toxicity of cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 68:153–165
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al (2015) A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26(8):1547–1573
- DeMartino PC, Miljkovic MD, Prasad V (2021) Potential cost implications for all US Food and Drug Administration oncology drug approvals in 2018. *JAMA Intern Med* 181:162–167
- DiMasi, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Health Econ* 47:20–33
- Dobbelstein M, Moll U (2014) Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 13:179–196

- Eichler HG, Enzmann H, Rasi G (2019) Added therapeutic benefit and drug licensing. *Nat Rev Drug Discov* 18:651–652
- European Medicines Agency (2021) EMA annual report 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/annual-report-2020/>. Zugriffen: 15. Juni 2021
- Fojo T, Mailankody S, Lo A (2014) Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:1225–1236
- GKV-Arzneimittelindex (2021) Datenunterstützung des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) (basierend auf den Arzneimittelverordnungsdaten der GKV nach § 300 SGB V)
- Godman B, Simoons S, Kurdi A et al (2021) Variation in the prices of oncology medicines across Europe and the implications for the future. *GaBi* 10:72–82
- Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS (2019) Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval. *JAMA Intern Med* 179:906–913
- Hanahan D (2014) Rethinking the war on cancer. *Lancet* 383:558–563
- IQVIA Institute for Human Data Science (2021) Global Trends in R&D: overview through 2020. IQVIA, Parsippany
- June CH, Sadelain M (2018) Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 379:64–72
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al (2017) Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 376:836–847
- Lyman GH, Moses HL (2016) Biomarker tests for molecularly targeted therapies – the key to unlocking precision medicine. *N Engl J Med* 375:4–6
- Ludwig WD (2019a) Kritische Analyse der Präzisionsmedizin am Beispiel der Onkologie. *Imago Hominis* 26:119–129
- Ludwig WD (2019b) Orphan-Arzneimittel. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 213–247
- Ludwig WD (2019c) Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer, Berlin, S 31–60
- Ludwig WD (2019d) Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Internist* 60:399–404
- Ludwig WD, Schwabe U (2020) Onkologika. In: Schwabe U, Ludwig WD (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, S 671–732
- Ludwig WD (2020) Klinische Endpunkte in Studien. Was ist relevant für HTA und Patienten? *Forum* 35:368–372
- Mailankody S, Prasad V (2015) Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 1:539–540
- Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B et al (2018) Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 11:39. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8>
- Marselis D, Hordijk L (2020) From blockbuster to “nichebuster”: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983
- Mullard A (2021) 2020 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 20:85–90
- Naci H, Davis C, Savovic J (2019) Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014–16: cross sectional analysis. *BMJ* 366:15221
- OECD (2019) Pharmaceutical innovation and access to medicines. <https://www.oecd.org/health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines-9789264307391-en.htm>. Zugriffen: 19. Juni 2021
- Prasad V, Mailankody S (2017) Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 177:1569–1575
- Sarpatawari A, Kesselheim AS (2019) Reforming the orphan drug act for the 21st century. *N Engl J Med* 381:106–108
- Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al (2015) American Society of Clinical oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 33(23):2563–2577
- Schwabe U (2015) *Arzneiverordnungen 2014 im Überblick*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer, Berlin, S 3–35
- Schwabe U, Ludwig WD (2020) *Arzneiverordnungen im Überblick*. In: Schwabe U, Ludwig WD (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin, S 3–42
- Tannock IF, Hickman JA (2016) Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375:1289–1294
- Tay-Teo K, Ilbawi A, Hill SR (2019) Comparison of sales income and research and development costs for FDA-approved cancer drugs sold by originator drug companies. *JAMA Netw Open* 2:e186875
- Thomas A, Teicher BA, Hassan RR (2016) Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 17:e254–e262
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2017) US-Publikation liefert falsche Berechnung der Entwicklungskosten von Krebsmedikamenten. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-016-2017-us-publikation-liefert-falsche-berechnung-der-entwicklungskosten-von-krebsmedikamenten.html>. Zugriffen: 15. Juni 2021

- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2020) Innovationsbilanz: Die neuen Medikamente und Anwendungsgebiete des Jahres. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-medikamente-und-anwendungsgebiete-2020>. Zugegriffen: 15. Juni 2021
- Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE et al (2013) Cancer genome landscapes. *Science* 339:1546–1558
- Vogler S, Vitry A, Babar ZUD (2016) Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 17:39–47
- Vokinger KN, Hwang TJ, Grischott T et al (2020) Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol* 21:664–670
- Vokinger KN, Hwang TJ, Daniore P et al (2021) Analysis of launch and postapproval cancer drug pricing, clinical benefit, and policy impact in the US and Europe. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2026>

6

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.