Dr. med. Ariane Höer
Dipl.-Psych. Guido Schiffhorst
Prof. Dr. med. Bertram Häussler

Welche Effekte können von neuen onkologischen Arzneimitteln erwartet werden?

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wird für onkologische Arzneimittel, die seit Einführung der frühen Nutzenbewertung neu auf den Markt kamen, der Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichstherapie aus verschiedenen Perspektiven betrachtet. Dazu konnten 19 geeignete Verfahren der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden. Der Vorteil der neuen Wirkstoffe mit Bezug auf die mediane Überlebenszeit war in 63% der Fälle größer als drei Monate. Anhand von Modellierungen konnte der Vorteil bezogen auf die mittlere Überlebenszeit geschätzt werden. Dieser war in 86% der Fälle größer als drei Monate. Modelliert wurde außerdem die Zahl der gewonnenen Lebensjahre für die Zielpopulationen innerhalb von 10 Jahren ab Therapiebeginn. Hier ergaben sich maximal 55.915 Lebensjahre für die Wirkstoffe der 19 berücksichtigten Verfahren. In vielen europäischen Ländern werden neue Arzneimittel nach der zentralen Zulassung verzögert eingeführt. Bezogen auf die deutschen Gegebenheiten würden Verzögerungen von sechs bzw. zwölf Monaten dazu führen, dass der Gewinn an Lebensjahren um knapp 30 bzw. 50% gemindert würde.

Schlüsselwörter

Onkologie, Arzneimittel, Überleben, Modellierung

Bei der Bewertung neuer Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen steht der Endpunkt Überleben ganz im Vordergrund. Für viele dieser neuen Arzneimittel kann im Vergleich zu den bis dahin verfügbaren Therapieoptionen ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Häufig wird jedoch betont, dass dieser in der Regel nur „zwei bis drei Monate" betrüge (z.B. Lauterbach 2015, Fojo et al. 2014). Oft wird diese zusätzliche Überlebenszeit als nicht ausreichend empfunden und außerdem beklagt, dass die somit gewonnene Lebenszeit vielfach ohne ausreichende Lebensqualität sei. Die neuen Wirkstoffe seien darüber hinaus nicht ausreichend getestet. Der Einsatz der meist hochpreisigen Arzneimittel sei daher oftmals sein Geld nicht wert. Aufgrund der hohen gesundheitspolitischen Bedeutung der Annahme, dass neue Therapien nur „zwei bis drei Monate" zusätzliche Überlebenszeit bieten, soll in dieser Studie untersucht werden, ob diese landläufige Annahme mit den Fakten im Einklang steht. Als Grundlage hierfür dienen die Beschlüsse zur Bewertung neuer Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzt (AMNOG), der sich seit 2011 alle neuen Wirkstoffe unterziehen müssen, um ihren Zusatznutzen gegenüber der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie darzulegen.

>> Der zur Diskussion stehende Überlebensvorteil neuer Therapien[1] wird in der gesundheitspolitischen oder gesundheitsökonomischen Diskussion durch den „medianen Überlebensvorteil" zum Ausdruck gebracht. Dieser besagt, dass unter einer neuen Therapie die Hälfte der somit behandelten Patienten eine gewisse Zeitspanne länger lebt als die Hälfte der Patienten, die mit der bisherigen Therapie behandelt worden ist. Damit ist auch der „patientenrelevante Zusatznutzen" beschrieben, der dem Verfahren der Nutzenbewertung zugrunde liegt.

Ein weiteres Maß zur Beschreibung des Überlebensvorteils wäre der „mittlere Überlebensvorteil." Dieser würde auch berücksichtigen, dass ein kleinerer Anteil der behandelten Patienten lange oder sehr lange überleben kann. Diese Fälle gehen in die Berechnung des „mittleren Überlebensvorteils" ein, während sie beim „medianen Überlebensvorteil" nur unzureichend berücksichtigt werden. Da diese Größe in klinischen Studien nicht ermittelt werden kann, wird sie in der vorliegenden Untersuchung durch eine Modellierung gewonnen (siehe rechts), um darzustellen, mit welcher zusätzlichen Überlebenszeit Patienten im Mittel rechnen könnten. Darüber hinaus werden die „gewonnenen Lebensjahre" der verschiedenen Zielpopulationen geschätzt, wie sie in den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ausgewiesen sind. Aufgrund der Tatsache, dass in vielen europäischen Ländern der Marktzugang gegenüber Deutschland um mehrere Monate verzögert ist (Busse et al. 2015 nach IMS 2013), ergibt sich dort die Situation, dass der Zugewinn an Lebensjahren unter den Möglichkeiten liegt. Vor diesem Hintergrund werden die Auswirkungen im Sinne nicht gewonnener Lebensjahre geschätzt, die eine Verzögerung der Markteinführung in Deutschland hätte, wenn Verhältnisse wie in anderen europäischen Ländern gegeben wären.

1: Es wird im Folgenden der gesundheitspolitischen Diskussion gefolgt, die sich auf die Frage der Bedeutung des Überlebensvorteils bezieht. Daher beschränken wir uns auf diese Problemstellung. Es sei jedoch ausdrücklich bemerkt, dass neue Therapien nicht notwendigerweise einen Überlebensvorteil bieten müssen.

Methodisches Vorgehen

Seit Einführung der Nutzenbewertung neuer Arzneimittel mit Beginn des Jahres 2011 wurden bis zum 15. Februar 2016 insgesamt 172 Verfahren abgeschlossen (ohne Einbezug eingestellter Verfahren). Davon betrafen 49 Verfahren onkologische Arzneimittel. Fünf dieser Verfahren bezogen sich auf erneute Bewertung von Wirkstoffen, die bereits ein erstes Verfahren durchlaufen hatten. Um in diesen Fällen die Bewertungen nicht doppelt zu zählen, wurden die fünf vorausgegangenen Verfahren der Erstbewertung von der Analyse ausgeschlossen. Damit wurden insgesamt 44 Verfahren in die Analyse einbezogen. Diese Verfahren bezogen sich auf 38 Wirkstoffe. Die Daten für diese Verfahren waren in den öffentlich zugänglichen Beschlüssen des G-BA verfügbar. Sie bildeten die Grundlage der vorliegenden Analysen.

Aus den in den G-BA-Beschlüssen genannten Ergebnissen wurden zu jedem Verfahren die Angaben zur medianen Überlebensdauer sowie die Größe der Zielpopulation(en) extrahiert.

In Anlehnung an die in klinischen Studien übliche Vorgehensweise bei Überlebenszeitanalysen wurde auf die Exponentialverteilung zurückgegriffen, mit der sich die Überlebenswahrscheinlichkeit mathematisch wie folgt darstellen lässt:

$$S(t)=1-\int_0^t f_\lambda(x)\,dx=\begin{cases}e^{-\lambda t} & t\geq 0,\\ 0 & t<0.\end{cases}$$

S (***t***) bezeichnet hierbei die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt ***t***,
λ repräsentiert die Ereignisrate (Tod) und
1/λ stellt die mittlere Reichweite/Überlebensdauer dar, der Erwartungswert (Mittelwert) der Exponentialverteilung ist **1/λ**

Die Funktion wurde mit den Kaplan-Meier-Kurven in den Dossiers parametrisiert. Stellten die Kaplan-Meier-Kurven mediane Überlebenszeiten t_m bereit, wurden diese Werte in die Berechnungsformel des Median der Exponentialverteilung eingesetzt ($t_m = ln2/\lambda$) und darüber **λ** berechnet.

Mit Hilfe dieser Exponentialfunktion wurden die folgenden Modellierungen durchgeführt:

- Ableitung der „mittleren Überlebensdauer“, die in klinischen Studien wegen der üblichen Zensierung nicht valide bestimmt werden kann.
- Überlebensvorteil für die gesamte Gruppe der betroffenen Patienten in Form der gewonnenen Lebensjahre ab Beginn der Therapie mit neuem Arzneimittel für einen Zeitraum von zehn Jahren (weil einige Patienten sehr lange überleben können).
- Einfluss eines um sechs bzw. zwölf Monate verzögerten Beginns der Therapie auf die Menge der gewonnenen Lebensjahre.

In Anlehnung an das Cox-Regressionsmodell wurde in den hier durchgeführten Modellierungen von einer über die Zeit konstanten Sterbewahrscheinlichkeit bzw. in Bezug auf den Unterschied zwischen neuem Arzneimittel und Vergleichstherapie von einem proportionalen Hazard Ratio ausgegangen. Dabei wurden folgende vereinfachende Annahmen getroffen: a) Die gesamte jeweilige Zielpopulation wird entweder mit dem neuen Arzneimittel oder der Vergleichstherapie behandelt. b) Für die Modellierung des verzögerten Therapiebeginns wurde davon ausgegangen, dass alle Patienten der jeweiligen Zielpopulation zunächst mit der Vergleichstherapie behandelt werden und dass nach sechs bzw. zwölf Monaten alle noch verbliebenen Patienten zum neuen Wirkstoff wechseln.

Ergebnisse

Von den 44 Verfahren in der Analyse fanden sich in den Beschlüssen des G-BA bei 19 Verfahren (43%) Angaben zu signifikanten Unterschieden der medianen Überlebenszeit[2]. Die 19 Verfahren bezogen sich auf 17 unterschiedliche Wirkstoffe. Ihnen lagen insgesamt 19 Studien zugrunde, die vom G-BA berücksichtigt worden sind. In allen Verfahren wurde vom G-BA in Bezug auf die Lebensverlängerung ein Zusatznutzen bescheinigt[3].

Medianer Überlebensvorteil in 63% der Fälle größer als drei Monate

Von den 19 Verfahren zeigten sich in zwölf Verfahren (63%) Unterschiede, die größer waren als drei Monate. In sieben (37%) Verfahren fand sich ein Überlebensvorteil von bis zu drei Monaten, was den kolportierten Überlebensvorteil von „zwei bis drei Monaten“ einschließt. (Abb. 1).

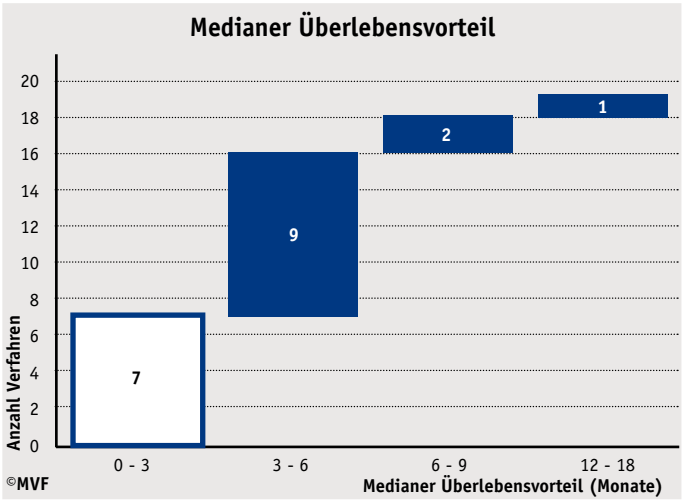


Abb. 1: Verteilung des medianen Überlebensvorteils (neues Arzneimittel vs. zweckmäßige Vergleichstherapie) in 19 Nutzenbewertungsverfahren zu onkologischen Arzneimitteln Quelle: IGES nach Dokumenten des G-BA (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

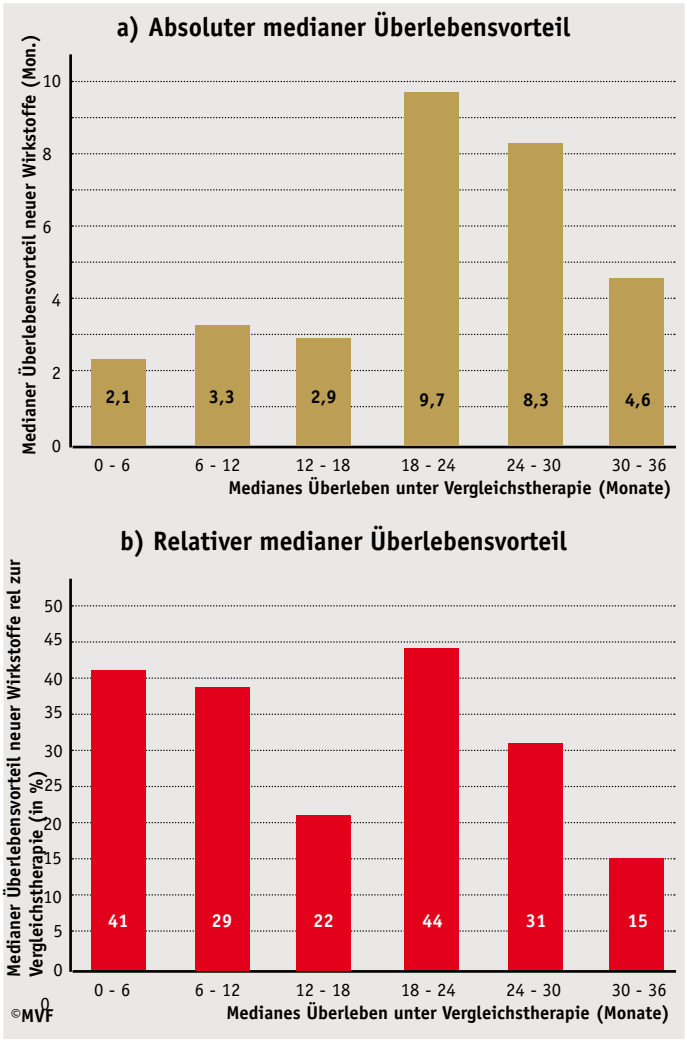


Abb. 2: Absoluter (a) und relativer (b) medianer Überlebensvorteil (neues Arzneimittel vs. zweckmäßige Vergleichstherapie) in Bezug auf die mediane Überlebenszeit unter Therapie mit der Vergleichstherapie.

Der Überlebensvorteil korreliert positiv mit dem Überleben bei Anwendung der Vergleichstherapie. Dies bedeutet, dass bei einer höheren medianen Überlebenszeit der Vergleichstherapie der zusätzliche absolute mediane Überlebensvorteil einer neuen Therapie höher ist. Dagegen ist der relative Überlebensvorteil bei kürzerem Überleben unter der Vergleichstherapie größer (siehe Abb. 2).

Mittlerer Überlebensvorteil in 86 % der Fälle über drei Monate

Die üblicherweise rechtsschiefe Verteilung der Sterblichkeit ergibt die bekannte typische Form der Kaplan-Meier-Kurven und wird in den Modellierungen berücksichtigt. Aus der rechtsschiefen Verteilung folgt, dass die mittleren Überlebenszeiten und somit auch der mittlere Überlebensvorteil stets höher sind als die medianen Werte. Daraus ergibt sich, dass die Spanne der modellierten mittleren Überlebenszeitvorteile sich zwischen zwei und 18 Monaten bewegt. In den 19 berücksichtigten Verfahren war der mittlere Überlebenszeitvorteil daher in 16 Verfahren (84%) größer als drei Monate (siehe Abb. 3).

Gewinn an Lebensjahren

Entsprechend der eingangs beschriebenen Modellierung wurde für

2: Detaillierte Angaben dazu, um welche Verfahren es sich handelt sowie zu den wichtigsten Parametern und Ergebnissen sind auf Anfrage bei den Autoren erhältlich.
3: Lediglich in einem der hier berücksichtigten Verfahren (Olaparib) wurden die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben für eine Teilpopulation zwar im Beschluss des G-BA genannt, aber für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Für die hier durchgeführte Modellierung wurden diese Ergebnisse jedoch herangezogen, da sie die Auswahlkriterien erfüllten.

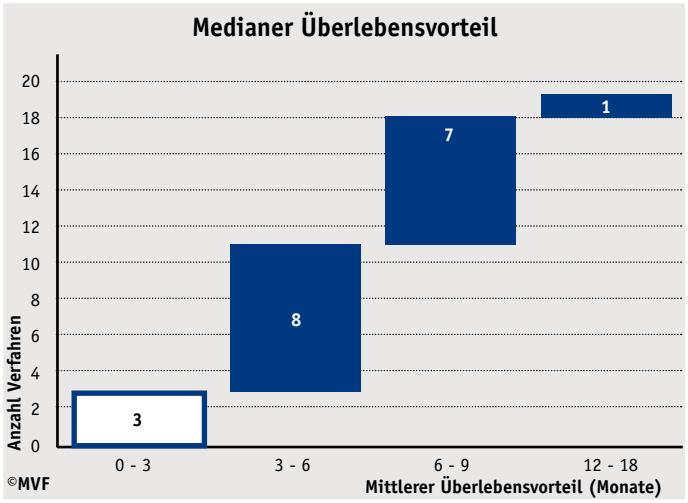


Abb. 3: Verteilung des modellierten mittleren Überlebensvorteils (neues Arzneimittel vs. zweckmäßige Vergleichstherapie) in 19 Nutzenbewertungsverfahren zu onkologischen Arzneimitteln.

jedes einzelne der 19 Verfahren ermittelt, welcher Gewinn an Lebensjahren bei den Patienten der jeweiligen Zielpopulation entstünde, wenn sie mit der neuen Therapie behandelt würden. Bei Zielpopulationen zwischen 400 und 22.300 Patienten (Mittelwert 7.214) würde sich ein Gewinn zwischen 175 und 10.090 Lebensjahren (Mittelwert 294) bezogen auf einen Betrachtungszeitraum von zehn Jahren ergeben.

Die Addition der gewonnenen Lebensjahre für die 19 Wirkstoffe würde eine Gesamtzahl von 55.915 gewonnenen Lebensjahren ergeben. Hierbei muss aber berücksichtigt werden, dass einige der 19 Wirkstoffe bei sich teilweise überschneidenden Zielpopulationen einen Zusatznutzen haben. Die reine Addition der gewonnenen Lebensjahre würde daher zu einer Überschätzung des gesamten Gewinns führen.

Wenn man den gesamten Gewinn an Lebensjahren daher nur für den Wirkstoff mit der größten Zielpopulation ermittelt, ergeben sich 21.377 gewonnene Lebensjahre. Da es sich bei der Größe „Zielpopulation" um eine statische Größe handelt bleibt unberücksichtigt, dass über die Zeit die Zielpopulation „nachwächst". Da die bewerteten Wirkstoffe in der Regel zeitversetzt verfügbar werden, kann es dazu kommen, dass die unterschiedlichen Wirkstoffe jeweils unterschiedliche Zielpopulationen „finden". Es ist nicht anzunehmen, dass es bei Krebsmedikamenten so weitgehende Substitutionsmöglichkeiten geben wird wie z. B. bei Antihypertensiva. Vor diesem Hintergrund würde eine Unterschätzung der gewonnenen Lebensjahre resultieren, wenn der Gewinn jeweils nur für einen Wirkstoff pro Anwendungsgebiet ermittelt werden würde.

Da der „wahre" Gewinn an Überlebenszeit im Übrigen nur in einer retrospektiven Versorgungsstudie ermittelt werden könnte, werden an dieser Stelle jeweils der maximale und der minimale Gewinn an Lebensjahren ausgewiesen (Abb. 4).

Einbußen des potenziellen Gewinns an Lebensjahren bei verzögerter Verfügbarkeit

Die verzögerte Einführung neuer Arzneimittel in zahlreichen europäischen Ländern bedeutet, dass in den untersuchten Indikationsbereichen Patienten ggf. erst später mit den neuen Wirkstoffen behandelt werden können. Daraus ergeben sich Einbußen des potenziellen Gewinns an Lebensjahren. Um die Größenordnung dieser Einbußen schätzen zu können, wurden Verzögerungen von sechs und zwölf Monaten angenommen.

Die Modellierung der Verzögerungen ergibt im o.a. „maximalen" Modell -28% bei 6-monatiger und -47% bei 12-monatiger Verzögerung. D.h., von der modellierten Menge gewonnener Lebensjahre gingen 28 bzw. 47% verloren. Im „minimalen" Modell ergeben sich mit -29% und -48% Einbußen in ähnlicher Größenordnung. Auf Deutschland übertragen ergäben sich Einbußen zwischen -15.622 und -26.242 Lebensjahren („maximales" Modell) und -6.213 und -10.240 („minimales" Modell).

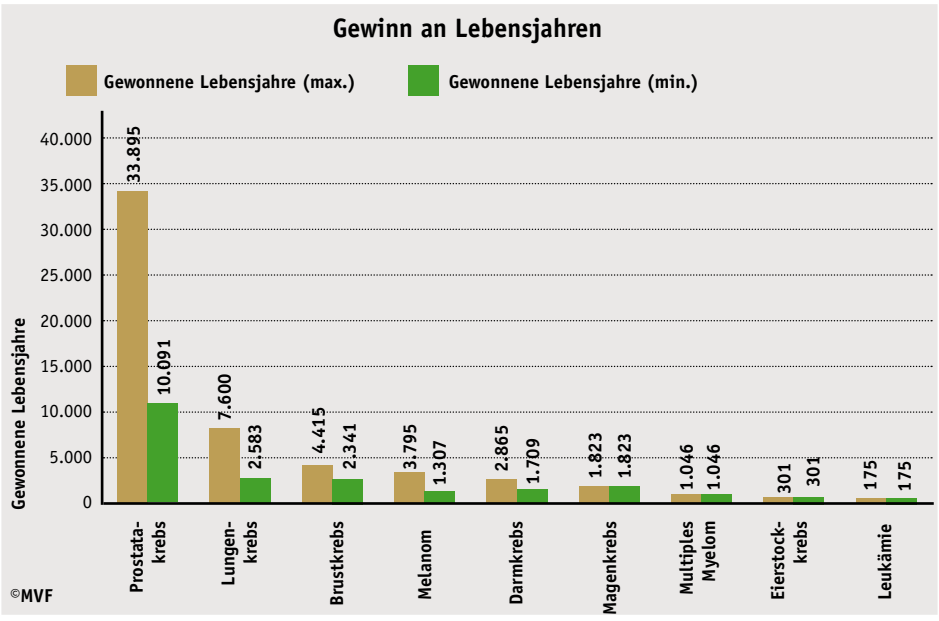


Abb. 4: Modellierter maximaler und minimaler Gewinn an Lebensjahren für die Zielpopulationen neuer Arzneimittel nach Anwendungsgebiet.

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Angaben – nämlich mediane Überlebenszeit und Größe der Zielpopulation – aus Beschlüssen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von onkologischen Arzneimitteln herangezogen, um verschiedene Fragen zu untersuchen. Es sollte geprüft werden, ob der Überlebensvorteil durch neue Arzneimittel mit „zwei bis drei Monaten" tatsächlich so gering ist, wie es in öffentlichen Diskussionen vielfach dargestellt wird. Zudem wurden Modellierungen durchgeführt, um einerseits neben der medianen Überlebenszeit auch die mittlere Überlebenszeit einschätzen zu können. Andererseits sollte der potenzielle Überlebensvorteil auf Populationsebene beurteilt werden nebst den Auswirkungen, die eine im Vergleich zu Deutschland ver-

Literatur

Busse R, Panteli D, Henschke C (2015) Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. In: Busse R (Hrsg.) Band 11 der Schriftenreihe Working papers in health policy and management, Universitätsverlag TU Berlin

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

GBA (2016) Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/ (abgerufen im März 2016)

Howie LJ, Hirsch BR, Abernethy AP (2013) A comparison of FDA and EMA drug approval: implications for drug development and cost of care. Oncology (Williston Park) 27:1195, 1198-1200

IMS Consulting Group (2013) Pricing & Market Access Outlook 2013 Edition. Frankfurt, IMS Consulting Group

Lauterbach K (2015) Die Krebsindustrie. Rowohlt Berlin

zögerte Verfügbarkeit neuer Arzneimittel haben könnte, wie sie in vielen anderen europäischen Ländern der Fall ist.

Fojo et al. (2014) haben für onkologische Arzneimittel, die von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassen wurden, die Ergebnisse zum Unterschied des Gesamtüberlebens dargestellt. Sie stellten fest, dass über alle Verfahren hinweg der Überlebensvorteil im Median bei 2,1 Monaten lag, d.h., bei der Hälfte der Verfahren war er nicht größer als 2,1 Monate. Im Unterschied zu der Arbeit von Fojo et al. kommt die vorliegende Analyse zu dem Ergebnis, dass zwei Drittel der Wirkstoffe mediane Überlebensvorteile jenseits von drei Monaten bieten. Eine Ursache könnte sein, dass die von Fojo et al. analysierten 71 Arzneimittelzulassungen zwischen 2002 und 2014 lagen. In der vorliegenden Studie wurden dagegen Zulassungen erst nach Einführung des AMNOG-Verfahrens betrachtet, also ab 2011. Somit könnten die Unterschiede damit zusammenhängen, dass neuere Arzneimittel höhere Überlebenschancen zeigen. Ferner könnte von Bedeutung sein, dass bei Fojo et al. Zulassungsverfahren der FDA die Grundlage waren, in der vorliegenden Studie aber Zulassungsverfahren der EMA. Dies könnte insofern relevant sein, als die FDA schneller zulässt (Howie et al. 2013) und die Studienergebnisse bei Zulassung noch weniger günstig sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich zu der in klinischen Studien oft angegebenen „medianen" auch die „mittlere" Überlebenszeit ermittelt. Sie muss durch eine Modellierung geschätzt werden, weil klinische Studien in ihrer Laufzeit in aller Regel begrenzt sind, sodass nicht beobachtet werden kann, wann der letzte Studienpatient verstorben ist. Die mittlere Überlebensdauer ist höher als die mediane, weil die Sterblichkeit eine rechtsschiefe Verteilung zeigt – d.h. ein kleiner Teil der Patienten lange überlebt – und der Mittelwert die Überlebenszeiten dieser Patienten in seiner Berechnung berücksichtigt. Demgegenüber kann der Median (= 50%-Perzentil der Verteilung) darauf nur unzureichend reagieren. Da auch diese Perspektive einen Ausschnitt der Realität darstellt, haben wir den mittleren Überlebensvorteil in die Betrachtung eingeführt.

Mittels der hier durchgeführten Modellierungen wird auch das Potenzial für seit 2011 neu eingeführte onkologische Arzneimittel auf Populationsebene ausgelotet, inkl. der Auswirkungen, die durch einen verzögerten Beginn der Therapie mit den neuen Arzneimitteln zu erwarten wären. Damit bietet diese Modellierung eine Möglichkeit, die Perspektive von der individuellen, patientenbezogenen Betrachtung zu lösen und eine Vorstellung über mögliche Effekte auf Bevölkerungsebene zu gewinnen. So ist bspw. der Effekt einer Verzögerung von sechs oder zwölf Monaten deutlich und zeigt, dass die in Deutschland bestehende rasche Verfügbarkeit neuer Arzneimittel mit Zusatznutzen für die Population der Betroffenen einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen Ländern darstellt. <<

Which effects can be expected from new anticancer drugs?

Aim of our study was to look at the benefit of cancer drugs regarding survival from different perspectives. We considered all new drugs which have been launched since the introduction of the early benefit evaluation. 19 evaluation procedures were suitable for the study and the difference of the new drugs in comparison to the comparators was analyzed. The benefit of the new drugs in means of the median survival time was in 63% higher than 3 months. The mean survival time was estimated by models, which showed that in 86% the benefit of the new drugs was higher than 3 months. Additionally, the number of gained life years for the target populations within 10 years from starting therapy was modeled. A maximum of 55,915 life years was estimated for the drugs from the 19 evaluations included. In many European countries the launch of new drugs is delayed after approval by the EMA. Related to the circumstances in Germany, a delay of 6 or 12 months would reduce the number of gained life years by about 30 or 50%, respectively.

Keywords

oncology, drugs, overall survival, modeling

Autorenerklärung

Höer, Schiffhorst und Häussler sind Mitarbeiter des IGES Instituts in Berlin. Die Analyse erfolgte mit finanzieller Unterstützung von AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Deutschland GmbH sowie der LAWG und des vfa e.V.

Dr. med. Ariane Höer
ist seit 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin des IGES Instituts. Seit 2007 war sie stellvertretende, seit 2011 Leiterin des Bereichs Arzneimittelmarkt. Schwerpunkte ihrer Arbeit sind Analysen zur Entwicklung des Arzneimittelmarkts (z.B. Arzneimittel-Atlas, Prognosen), pharmakoepidemiologische Studien, Studien zur Versorgungsforschung und Themen der frühen Nutzenbewertung inkl. Erstellung von Nutzendossiers.
Kontakt: Ariane.Hoer@iges.de



Dipl.-Psych. Guido Schiffhorst
ist seit 1999 wissenschaftlicher Mitarbeiter des IGES Instituts und seit 2009 Leiter des Bereichs Statistik & Biometrie. Seine Arbeitsschwerpunkte sind mathematisch-statistische Modellierungen, Planung und Auswertung von klinischen und Beobachtungsstudien sowie die Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
Kontakt: Guido.Schiffhorst@iges.de



Prof. Dr. med. Bertram Häussler
ist Leiter der IGES Gruppe, eines Verbundes von Forschungs- und Beratungsunternehmen aus den Bereichen Infrastruktur und Gesundheit. Er ist Mediziner und Soziologe und lehrt als Honorarprofessor an der Technischen Universität Berlin das Spezialgebiet „Ökonomik der pharmazeutischen Industrie". Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte sind Industrieökonomik, Versorgungsforschung, Gesundheitsökonomie, Nutzenbewertung und Arzneimittelentwicklung im nationalen und internationalen Kontext.
Kontakt: Bertram.Haeussler@iges.de

