



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Klinische Studien – welche Endpunkte zählen?

Heft 2
Januar 2016
ISSN 2364-916X

Inhalt

EDITORIAL

Die frühe Nutzenbewertung krankt an einem Informationsdefizit 6

THOMAS KAISER

Klinisch relevante Studienendpunkte und Surrogate bei der frühen Nutzenbewertung 8

MICHAEL KULIG

Orphan drugs: Gerechtfertigte Unterschiede bei Studiendesigns und Endpunkten? 18

BERNHARD WÖRMANN

Akzeptanz und Gewichtung von Endpunkten in der Arzneimitteltherapie 26

DIETMAR P. BERGER, MIRIAM WALTER

Studienplanung im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren 32

ZUSAMMENFASSUNG

Studienendpunkte, Orphan drugs: Die Methodik-Debatte ist in vollem Gange 40

Die englischsprachige Fassung dieser Publikation wird ab Anfang März 2016 auf den Internet-Seiten der „Ärzte Zeitung“ unter www.aerztezeitung.de abrufbar sein.

Ziele der Plattform

Der Gesetzgeber hat im Jahr 2011 in der Arzneimittelversorgung in Deutschland einen Paradigmenwandel mit weitreichenden Konsequenzen vorgenommen. Das dem AMNOG zu Grunde liegende Prinzip sieht vor: für neu auf den Markt kommende Wirkstoffe in Deutschland muss gegenüber dem verfügbaren Therapiestandard – der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) – vom pharmazeutischen Unternehmen ein patientenrelevanter Zusatznutzen nachgewiesen werden, sofern er einen höheren Erstattungspreis anstrebt als die ZVT.

Der Zusatznutzen wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Regel auf Basis von Vorschlägen des IQWiG bewertet und beschlossen. Von dem Ergebnis dieser Zusatznutzenbewertung ist die Preisbildung maßgeblich bestimmt. Der Preis wird erstmalig in Deutschland zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und dem pharmazeutischen Unternehmen verhandelt.

Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA ist das Ergebnis einer Expertenarbeit auf der Basis eines Gesetzes (AMNOG) und von Verfahrens- und Methodenvorschriften (z. B. IQWiG-Methoden). Die handelnden Akteure auf Seiten des G-BA und der Krankenkassen sind als Wissenschaftler, als Klinik- und Vertragsärzte, als Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) und Mitarbeiter der Kaserverwaltungen, aber auch als Patientenvertreter qualifiziert, jedoch interessengeleitet. Ebenso qualifiziert und interessengeleitet werden von den pharmazeutischen Unternehmen Nutzendossiers beim G-BA eingereicht, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dienen.

Da von der Bewertung des Zusatznutzens die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst wird, macht es Sinn, den Prozess aufmerksam und kritisch zu begleiten, um mögliche Verwerfungen aufzuzeigen und Dysbalancen entgegenzuwirken. Die interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat es sich zur Aufgabe

gemacht, im kleinen Expertenkreis das Verfahren der Nutzenbewertung mit den folgenden Zielen zu begleiten:

- Verfahren von Bewertungen des Zusatznutzens auch im Verhältnis zur Zulassung zu diskutieren,
- darauf hinzuwirken, dass internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eingehalten und angewendet werden,
- ob und inwieweit tatsächlich patientenrelevanter Zusatznutzen, insbesondere in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, anerkannt wird und welche methodischen Probleme dabei auftreten,
- mögliche Fehlentwicklungen insbesondere bezüglich der Versorgung der Patienten mit neuen Wirkstoffen zu identifizieren,
- einen konstruktiven Dialog mit allen Akteuren im Verfahren der Nutzenbewertung zu ermöglichen und zu führen.

Die interdisziplinäre Plattform möchte einen Beitrag dazu leisten, dass neue Wirkstoffe nachvollziehbar und fair bewertet werden. Der Beirat hält eine interdisziplinäre Diskussion über die Bewertungsergebnisse und die angewandten Methoden der Nutzenbewertung für unerlässlich. Darüber hinaus sieht er in dem Nutzenbewertungsprozess eine gute Möglichkeit, die verordnenden Ärzte früher als bislang üblich über den zu erwartenden Zusatznutzen für Patienten zu neuen Arzneimitteln zu informieren.

Die Interdisziplinäre Plattform ist aus einem Diskussionsprozess zwischen Klinikern und Experten heraus entstanden. Der gemeinsame Wunsch, den Sachverstand in Form interdisziplinärer Tagungen zu bündeln, wird durch ein offenes Sponsorenkonsortium unterstützt. Diesem gehören die Roche Pharma AG, die DAK-Gesundheit, die Xcenda GmbH sowie Springer Medizin an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung krankt an einem Informationsdefizit

Von Dr. Pamela Aidelsburger und Dr. Jürgen Bausch

Der Zulassungsbeschluss in der Fachinformation ist für ein neues Arzneimittel leicht zur Hand, der Beipackzettel ebenso. Doch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Zusatznutzen gibt es bisher nicht als praxistaugliche Kurzversion. Bei den in der Versorgung tätigen Ärzten herrscht daher nicht selten Unkenntnis über die Details der G-BA-Beschlüsse. Hinzu kommt, dass die frühe Nutzenbewertung auch fünf Jahre nach dem Start des AMNOG von Kontroversen belastet wird, inwieweit Surrogatparameter valide Schätzer für patientenrelevante Endpunkte sein können. Daher liegt ein Fokus des vorliegenden Berichtshefts auf dem Themenkomplex der Akzeptanz und Patientenrelevanz von Studienendpunkten.

For new medications, both the market authorisation decision in the German summary of product characteristics (Fachinformation) and the package insert are readily available. In contrast, the decision of the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, G BA) on the additional benefit is not available as a summary form convenient for clinical practice. Health care practitioners are often unaware of the details of the G-BA decisions. Although five years have passed since the introduction of the AMNOG, the early benefit assessment is still surrounded by controversies regarding the value of surrogate parameters as valid estimators for patient relevant endpoints. Accordingly, one focus of this report is the acceptance and patient relevance of study endpoints.

Das Lösen von Patientenproblemen mit Hilfe von Arzneimitteln ist jenseits von operativer und psychotherapeutischer Medizin Versorgungsstandard. Man muss schon mit Ignoranz geplagt sein, nicht zu realisieren, dass Hausärzte, Internisten und Kinderärzte ohne die vielen wirksamen und zur Verfügung stehenden Arzneimittel ziemlich hilf- und erfolglos agieren würden. Aber nicht alles, was Marktreife und Zulassung als Arzneimittel erlangt hat, hat auch einen nachgewiesenen klinisch relevanten Zusatznutzen für Patienten. So banal diese Feststellung auch ist, so schwer tun sich die in der Versorgung tätigen Akteure, Zulassung und Zusatznutzen voneinander zu unterscheiden und bei einer Verordnung zu berücksichtigen. Zumal sich der Zulassungsbeschluss in der Fachinformation des Arzneimittels leicht identifizieren lässt. Aber der Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA ist nicht automatisch quasi als Beipackzettel zur Hand, sondern muss im Netz gefunden und dann mühsam gelesen werden. Es fehlt die praxistaugliche Kurzversion.

Die Wirkung eines neuen Arzneimittels wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens in der Regel in randomisierten klinischen Studien untersucht. Die methodischen Rahmenbedingungen dieser Zulassungsstudien und vor allem die dabei zu untersuchenden Endpunkte werden in aller Regel mit den Zulassungsbehörden in der Planungsphase der Studie abgesprochen. Dabei werden häufig anstelle von Endpunkten, die direkt vom Patienten gefühlt werden, also patientenrelevanten Endpunkten, Surrogatparameter als beste Schätzer erhoben und akzeptiert.

Surrogatparameter haben mehrere praktische Vorzüge. So kann durch die Erhebung eines solchen Parameters die Studiendauer verkürzt werden, wenn beispielsweise statt eines in zehn Jahren auftretenden Herzinfarkts der Blutdruck als Risikofaktor erhoben wird. Oder wenn die Verbes-

serung der Lungenfunktion (FEV1-Verbesserungen bei Asthma und COPD sowie FVC bei Pulmonaler Fibrose) als relevant für eine Entscheidung angenommen werden. Ebenso lässt sich durch die Betrachtung von Surrogaten die Zahl von Studienteilnehmern reduzieren. Voraussetzung hierfür ist, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt gibt und dieser valide nachgewiesen wird. Leider hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass vermeintliche Surrogatparameter nicht immer valide Schätzer für patientenrelevante Endpunkte darstellten, in manchen Fällen aber doch.

Surrogatendpunkte werden aus diesen Gründen von den Zulassungsbehörden und den HTA-Institutionen, wie beispielsweise vom IQWiG, unterschiedlich akzeptiert. So passiert es regelhaft, dass in randomisierten klinischen Studien im Zulassungsverfahren Surrogate untersucht und von den Zulassungsbehörden anerkannt, die dann aber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland abgelehnt werden. Auch international wird die Validität von Surrogaten keineswegs einheitlich beurteilt.

Einige der zu Beginn der frühen Nutzenbewertung kontrovers diskutierten Punkte haben im Verlauf der vergangenen fünf Jahre an Brisanz verloren. Die Akzeptanz und Patientenrelevanz von Studienendpunkten jedoch hat in seiner Problematik nichts an Wichtigkeit verloren.

Insbesondere gilt es derzeit Antworten, auf die folgenden Fragen zu finden:

- Wie lassen sich Surrogatparameter pragmatisch und methodisch richtig validieren? Die Anforderungen an eine methodisch einwandfreie Validierung eines Surrogates sind sehr hoch. Streng genommen muss dafür eine Studie vorliegen, in der sowohl Surrogat als auch der patientenrelevante Endpunkt erhoben wurde; und dies für jeden Wirkstoff. Für die frühe Nutzenbewertung bedeutet das, dass – wenn der patientenrelevante Endpunkt bereits erhoben

wurde – eine Validierung nicht mehr notwendig ist.

- Zu welchem Zeitpunkt im Lebenszyklus eines Arzneimittels ist eine Validierung eines Surrogatendpunktes sinnvoll? Bereits im Zulassungsverfahren oder erst später bei der Nutzenbewertung?

- Wer sagt, was patientenrelevant ist? Patientenrelevant sind Endpunkte, die vom Patienten gefühlt und erlebt werden. Wie sind aber Endpunkte wie etwa das progressionsfreie Überleben (PFS) zu bewerten, die anhand von Laborparametern oder bildgebenden Befunden erhoben werden? Per Definition handelt es sich um Surrogate, aber nur so lange, wie in Abrede gestellt wird, dass das Wissen des Patienten um einen Progress psychische Auswirkungen und therapeutische Konsequenzen bedeuten kann.

Neben der Diskussion um Surrogate darf ein zweiter – sehr wichtiger – Aspekt nicht vergessen werden. Wie können unterschiedliche Endpunkte zueinander gewichtet werden? Wir wissen wenig bis gar nichts, wie von Patienten der Nutzen einer Therapie im Verhältnis zu möglichen Nebenwirkungen beurteilt wird oder auch, wie unterschiedliche Endpunkte zueinander gewichtet werden.

Die Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat bei ihrer zweiten Tagung dieses Thema aus verschiedenen Perspektiven betrachtet und diskutiert. Das vorliegende Berichtsheft zeugt von dem Willen, gemeinsam vernünftige Wege zu erkennen und zu beschreiben. Dazu gehört auch die Erkenntnis, dass in der Versorgungsebene bei den Ärzten große Unwissenheit herrscht, wie das AMNOG funktioniert und wie man die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln ebenso leicht zugänglich macht wie die Fachinformation und den Beipackzettel.

Kontakt:

Springer Medizin Verlag GmbH
gp@springer.com

Klinisch relevante Studienendpunkte und Surrogate bei der frühen Nutzenbewertung

Dr. Thomas Kaiser | Ressortleiter Arzneimittelbewertung im IQWiG

Die frühe Nutzenbewertung fragt nach dem Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Bislang wurde in ca. 60 Prozent der Fälle kein Zusatznutzen festgestellt. In manchen Therapiegebieten werden die erforderlichen patientenrelevanten Endpunkte kaum untersucht. Das Ergebnis ist dann für die Hersteller unbefriedigend, für Ärzte und Patienten ist eine solche Datenlage unzureichend. Hier ist ein Umdenken erforderlich: Nicht das ist relevant, was untersucht wurde, sondern es sollte das Relevante untersucht werden. Surrogate können verwendet werden, wenn sie Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten erlauben. Dies ist oft nicht der Fall. Für Surrogatvalidierungsstudien ist es erforderlich, dass auch unveröffentlichte Daten verfügbar gemacht werden. Bei der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen werden die Schwere des Endpunkts und die Größe des beobachteten Unterschieds berücksichtigt.

The additional benefit of a new medicine is evaluated according to patient-relevant endpoints in the early benefit assessment (EBA). So far, no additional benefit was granted in approximately 60 per cent of assessments. In certain indications the required patient-relevant endpoints are rarely evaluated, leading to unsatisfying results in the EBA for the manufacturer. Additionally, such data are insufficient for physicians and patients. A change in perspective is needed, one that emphasises the identification of relevant questions first, rather than assuming an investigational topic is relevant. Surrogate endpoints can be used, if they allow conclusions on patient-relevant endpoints, but this is seldom the case. Availability of unpublished data is also necessary for validation studies of surrogate endpoints. The importance of the endpoint and the magnitude of the observed difference is assessed as part of the overall additional benefit evaluation.

Aus Sicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ergeben sich bei der frühen Nutzenbewertung insbesondere drei wichtige Fragen zum Thema „relevante Endpunkte“:

- Wurden die „richtigen“ (patientenrelevanten) Endpunkte untersucht?
- Sind Surrogat-Endpunkte eine Alternative?
- Wie werden die Endpunkte gewichtet, um die Frage zu beantworten: Hat das neue Arzneimittel insgesamt einen Zusatznutzen?

Die wissenschaftliche Arbeit des IQWiG zur Beantwortung dieser Fragen beruht wesentlich auf der Beurteilung der vom Unternehmen in einem Dossier zu liefernden Daten über den neuen Wirkstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Während bei der Zulassung die Frage gestellt wird: Kann das Arzneimittel am Menschen eingesetzt werden, weil es mehr nutzt als schadet, ist in der Nutzenbewertung die entscheidende Frage: Gibt es einen zusätzlichen patientenrelevanten therapeutischen Effekt im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard?

Die Zulassung erfolgt nahezu regelhaft nach europäischem Recht über die Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Die frühe Nutzenbewertung basiert auf dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), das im Sozialgesetzbuch V (SGB V) verankert ist. Das AMNOG wird konkretisiert durch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

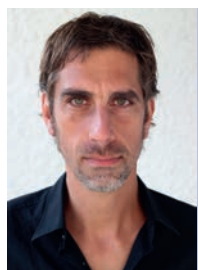
Der Nutzen eines Arzneimittels wird definiert als „der patientenrelevante, therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder

einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein höherer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Paragraf 2 Absatz 3 AM-NutzenV).

Wurden die richtigen, patientenrelevanten Endpunkte untersucht?

Die Auswahl der Endpunkte erfolgt auf der Basis des gesetzlichen Rahmens des SGB V, konkretisiert durch die Arzneimittel-Nutzenverordnung: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

In den Dossiers wird von den Herstellern wiederholt postuliert, dass ein Endpunkt relevant sei, weil er in den Zulassungsstudien untersucht wurde. Gemessen an den genannten gesetzlichen Anforderungen ist dies jedoch eine unzutreffende Schlussfolgerung: Nur weil ein Endpunkt in Studien untersucht worden ist, heißt das noch lange nicht, dass es ein relevanter Endpunkt ist. Patientenrelevante



Dr. Thomas Kaiser ist Arzt und Systementwickler. Nach seiner Tätigkeit als Programmierer hat er in Köln Medizin studiert und hat einige Jahre im Bereich der Inneren Medizin gearbeitet. Im Jahr 2002 hat er das Institut für evidenzbasierte Medizin in Köln mitbegründet. Seit 2004, dem Gründungsjahr des IQWiG, ist er dort als Ressortleitung Arzneimittelbewertung tätig, seit 2011 als Doppelspitze gemeinsam mit Dr. Beate Wieseler.

Auswahl von Endpunkten für die (frühe) Nutzenbewertung

- Vorgaben des SGB V
 - Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen
- in Studien untersucht ↗ relevanter Endpunkt
- Symptome und Folgen der Erkrankung → Therapieziele → relevante Endpunkte
- relevante Endpunkte → in Studien untersucht?

Abbildung 1: Ablauf der Ermittlung der patientenrelevanten Endpunkte.

Endpunkte leiten sich aus der Erkrankung und den mit ihr verbundenen Symptomen und Folgen sowie den Therapiezielen ab. Die entscheidende Frage ist daher vielmehr: „Wurden die relevanten Endpunkte in den vorliegenden Studien untersucht?“ (Abbildung 1).

Wie geht das IQWiG bei der Identifikation relevanter Endpunkte konkret vor? Zunächst wird auf Literatur zur Erkrankung zurückgegriffen, denn man muss die Erkrankung verstehen. Das IQWiG erhält darüber hinaus Patienten- und Sachverständigen-Fragebögen, in denen gezielt Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten erfragt werden. Darüber hinaus hat auch der Hersteller die Möglichkeit, in den von ihm eingereichten Unterlagen zu argumentieren, warum ein bestimmter Endpunkt relevant für Patienten ist. Wichtig ist dabei, dass nicht im Sinne „der Endpunkt wurde untersucht, daher ist er auch relevant“ argumentiert wird, sondern dass der Endpunkt patientenrelevante Therapieziele im Therapiegebiet abdeckt. Schließlich sind für die Identifikation relevanter Endpunkte auch Kenntnisse aus vorherigen Projekten wichtig.

In der Zusammenschau lassen sich aus den Symptomen und Folgen einer Erkrankung regelhaft Therapieziele ableiten, aus denen sich patientenrelevante Endpunkte erge-

ben. Fehlen diese Daten, weil sie nicht untersucht wurden, dann kann die Schlussfolgerung sein, dass der Zusatznutzen für das neue Arzneimittel nicht belegt ist.

Bewertungsergebnisse

Wenn man sich die Ergebnisse der IQWiG-Bewertungen mit Stichtag 22. September 2015 anschaut, dann ergibt sich, dass für 57 Prozent der Arzneimittel in keiner Gruppe ein Zusatznutzen festgestellt wurde. Das bedeutet auch, dass bei immerhin 43 Prozent ein Zusatznutzen in mindestens einer Patientengruppe bestand. Es ist also grundsätzlich möglich, patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen und Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachzuweisen.

Die Ergebnisse sind dabei je nach Therapiegebiet sehr unterschiedlich. Im Bereich Onkologie blieben nur etwa ein Viertel der Arzneimittel ohne Zusatznutzen und drei Viertel hatten einen Zusatznutzen (mit unterschiedlichem Ausmaß).

Am Beispiel des Diabetes mellitus Typ 2 zeigt sich das Endpunktproblem aus Sicht des IQWiG besonders deutlich: Wesentliche Therapieziele bei dieser Krankheit sind die

Zulassungsstudien bei Diabetes mellitus Typ 2

Anzahl der Studien in frühen Nutzenbewertungen, die auf den Nachweis eines Vorteils bezüglich der allgemein anerkannten Therapieziele ausgerichtet sind:

0

Abbildung 2: Das Problem der Wahl der Endpunkte zeigt sich beispielhaft beim Diabetes mellitus Typ 2.

Verminderung der mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, die Verringerung der diabetesbezogenen Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Keine der bisherigen Studien in der frühen Nutzenbewertung war auf diese Therapieziele ausgerichtet (siehe Abbildung 2).

Für die Patienten ist zu hoffen, dass die aktuell veröffentlichte und noch nicht vom IQWiG/G-BA bewertete Studie zu Empagliflozin erstmals eine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse für diesen Wirkstoff belegen kann (Zinman et al. 2015, EMPA-REG). Es ist davon auszugehen, dass aufgrund dieser Studie Empagliflozin in Kürze auf Antrag des Herstellers erneut bewertet werden wird.

Der Nachweis der Reduktion makrovaskulärer Ereignisse war auch das Ziel einer im Jahr 2013 veröffentlichten Langzeitstudie mit Saxagliptin (Scirica et al. 2013, SAVOR-TIMI 53). In dieser Studie zeigte sich keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, sondern eine Zunahme der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. Die wiederholt vorgebrachte Angabe, dass die SAVOR-TIMI-Studie als „Sicherheitsstudie“ nicht darauf ausgerichtet war, eine Überlegenheit von Saxagliptin nachzuweisen, ist falsch. Dies kann den öffentlich zugänglichen Unterlagen (Publikation, Studienregister) auch entnommen werden.

Darüber hinaus ist Folgendes festzuhalten: Hätte man die Studie SAVOR-TIMI 53 bereits begonnen, als auch die Phase-III-Studien zu Saxagliptin durchgeführt wurden (im Jahr 2006), wären die Ergebnisse bereits zum Zeitpunkt der Zulassung (Ende 2009) verfügbar gewesen (Abbildung 3). Dass es möglich ist, sehr frühzeitig mit Endpunktstudien auch bei Diabetes mellitus Typ 2 zu beginnen, zeigt das aktuelle Beispiel der EMPA-REG-Studie, die bereits mit der Phase III gestartet wurde (Abbildung 3). Neben der Tatsache, dass die verfügbaren Studien im Bereich Diabetes regelhaft nicht auf patientenrelevante Therapieziele ausge-

Endpunktstudien bei Diabetes Typ 2 – Beispiel EMPA-REG-Studie

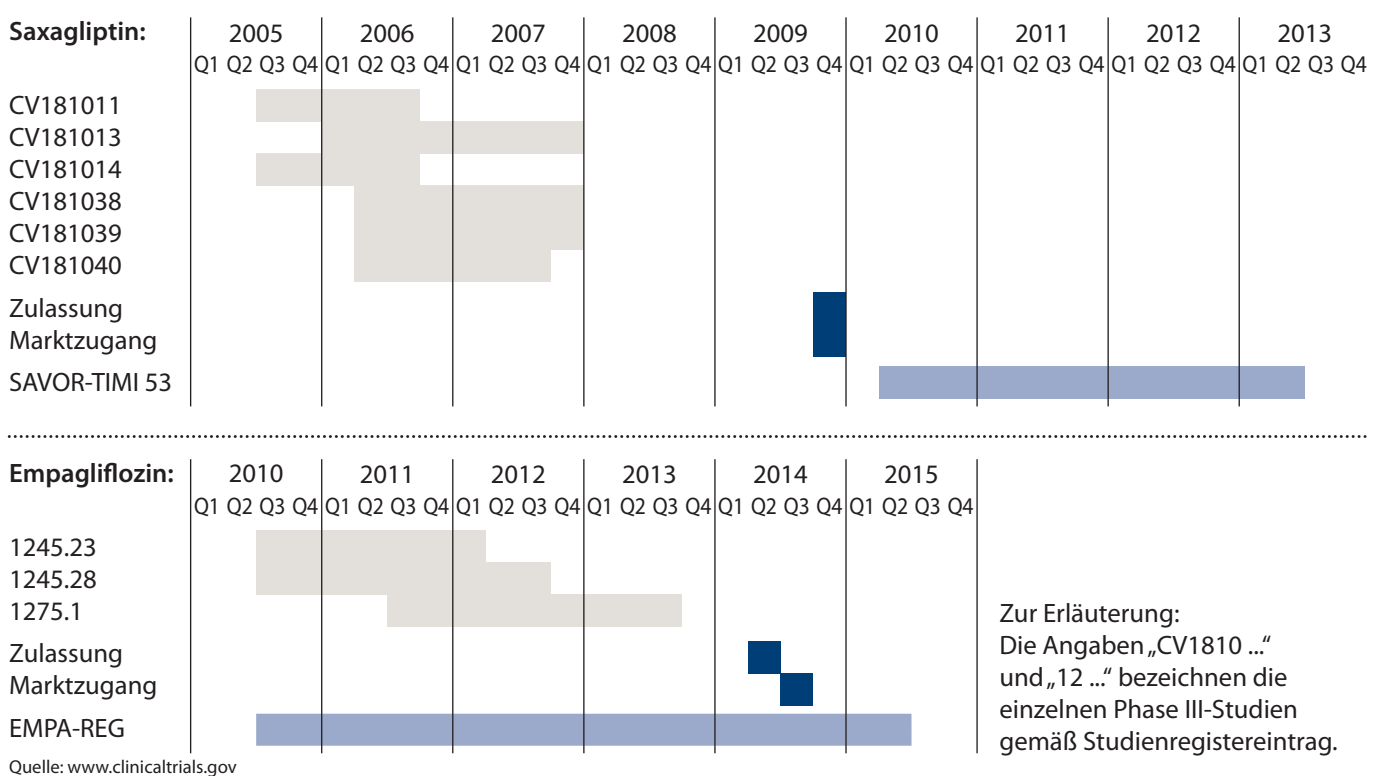


Abbildung 3: Die EMPA-REG-Studie verdeutlicht, dass es möglich ist, frühzeitig mit Endpunktstudien zu beginnen.

richtet sind, ist hier auch festzustellen, dass durch das Studiendesign die Ergebnisse häufig wesentlich beeinflusst werden.

Wenn man beispielsweise das Gliptin Linagliptin direkt mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid vergleicht, dann ist das für den Nachweis eines Zusatznutzens zunächst prinzipiell ein richtiger Ansatz. Wenn aber, wie in der entsprechenden direkt vergleichenden Studie geschehen, Linagliptin in einer festen Dosis ohne konkretes Blutzuckerziel gegeben wird, Glimperid jedoch mit dem Ziel der Normoglykämie titriert wird (Gallwitz et al. 2012), beeinflusst

dies die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse erheblich (IQWiG 2012). Es ist weder in der Zulassung gefordert, noch ist es medizinisch sinnvoll, noch ist es leitliniengerecht, für alle Patienten unabhängig vom individuellen Therapieziel und unabhängig von zum Beispiel Alter und Begleiterkrankungen sehr niedrige Blutzuckerwerte durch forcierte Titration mit Glimperid anzustreben. Das Studiendesign hat im Ergebnis nicht nur eine höhere Hypoglykämierate im Glimperidarm in den Wochen der Titrationsphase provoziert, sondern in dieser Zeit sogar zu mehr zerebralen Ereignissen unter Glimperid geführt. Beides sind

patientenrelevante Endpunkte, aufgrund des gewählten Studiendesigns ließ sich jedoch kein Zusatznutzen von Linagliptin ableiten.

Sind Surrogat-Endpunkte eine Alternative?

Der Umgang mit Surrogatendpunkten ist nicht einfach. Nicht nur in Deutschland – und im IQWiG – wird der Umgang mit Surrogatendpunkten kritisch gesehen. Sowohl in Metaanalysen zur unklaren Validität von Surrogaten in der Onkologie als auch mit bekannten, teilweise historischen Beispielen (siehe Abbildung 4), lässt sich zeigen, wie irrtumsbehaftet Ärzte handeln können, wenn ihre Entscheidungen auf Ergebnissen zu Surrogat-Endpunkten beruhen. So führte das Antiarrhythmikum Flecainid in der Therapie von ventrikulären Extrasystolen trotz einer deutlichen Reduktion solcher Rhythmusstörungen zu einer erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zu Placebo (Echt et al. 1991).

Fluoride erhöhen radiologisch die Knochendichte, in mehreren Studien war jedoch die Frakturrate erhöht. Dass eine Hormonersatz-Therapie in den Wechseljahren Cholesterin senkt, aber die Herzinfarktrate steigen lässt, ist das Ergebnis der Womens Health Initiative (Anderson et al.

Surrogatendpunkte / patientenrelevante Endpunkte

- Antiarrhythmika – Ventrikuläre Extrasystole ↓ – Mortalität ↑
- Fluoride – Knochendichte ↑ – Frakturen ↑
- Hormonersatztherapie – Cholesterin ↓ – Herzinfarkte ↑
- Diverse Antidiabetika – HbA_{1c} ↓ – kardiovaskuläre Ereignisse ↑

Abbildung 4: Beispiele zeigen, wie irrtumsbehaftet Ärzte handeln können, wenn ihre Entscheidungen auf Surrogatendpunkt-Studien beruhen.

2004). Und beim Diabetes mellitus Typ 2 wurde bei verschiedenen Antidiabetika eine Absenkung des Surrogats HbA_{1c} beobachtet, ohne dass kardiovaskuläre Ereignisse reduziert wurden bzw. teilweise die Rate kardiovaskulärer Ereignisse sogar höher war als in der Vergleichsgruppe (z.B. Scirica et al. 2013).

Der pathophysiologisch naheliegende Schluss, dass die Normalisierung pathologischer Werte Folgen der Erkrankung verhindert, stimmt demnach nicht immer. Deswegen ist Vorsicht im Umgang mit Surrogatendpunkten angebracht, auch bei der frühen Nutzenbewertung und insbesondere, wenn relevante Daten noch in größerem Umfang fehlen.

Ein Surrogatendpunkt hat in der jüngeren Vergangenheit der frühen Nutzenbewertung die Gemüter besonders bewegt: Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response, SVR). Dieser Endpunkt wurde auch vom IQWiG als ausreichend valides Surrogat für die Reduktion des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom herangezogen. Die Fachgesellschaften sind sich überdies einig, dass SVR ein valider Surrogatendpunkt zur Reduktion des Zirrrose- und des Mortalitätsrisikos ist, letzteres auch für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Aber mit Blick auf das Mortalitätsrisiko der dekompensierten Leberzirrhose an sich ist ein Beleg für die Validität dieses Surrogats nicht gegeben. Entsprechende Untersuchungen fehlen. Deswegen ist es erforderlich, die Validierung von Surrogatendpunkten immer wieder anzumahnen, aber auch voranzutreiben.

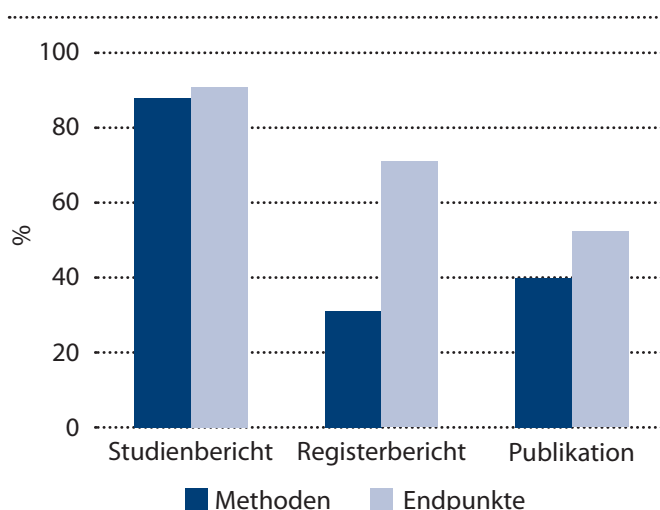
Dabei ist es auch erforderlich, die Evidenzhierarchie zu berücksichtigen, wie dies Prasad et. al. 2015 für die Onkologie publiziert haben. Neben der verwendeten Methodik zur Surrogatvalidierung ist dabei auch der Zugriff auf alle (das heißt auch bislang unveröffentlichte) Daten erforderlich. Wenn man weiß, dass man um so sicherer mit den Er-

gebissen ist, je mehr man das gesamte Wissen einbezieht, dann sind die genannten Überlegungen zu Evidenz und Hierarchie nachvollziehbar.

Informationsgehalt der Quellen

Die Erfahrungen des IQWiG zeigen, dass die nicht veröffentlichten Studienberichte einen deutlich höheren Informationsgehalt als Studienregisterberichte oder Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften aufweisen (siehe Abbildung 5). Auch für die Validierung von Surrogatendpunkten ist daher zu fordern, dass diejenigen, die Zugriff auf die Daten haben (bei Arzneimitteln in der Regel die pharmazeutischen Unternehmer), diese ausnahmslos

Informationsgehalt verschiedener Dokumenttypen



Quelle: Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 2012;344:d8141

Abbildung 5: Studienberichte haben in der Regel einen höheren Informationsgehalt als andere Dokumenttypen.

bereitstellen. Wie bei der Studienbewertung an sich ist anderenfalls nicht sicherzustellen, dass die Ergebnisse durch zielgerichtete Publikation vorrangig positiver Ergebnisse wesentlich verfälscht werden (Publikations-Bias).

Ausmaß des Zusatznutzens/Gewichtung

Bei der Gewichtung der Endpunkte herrscht keine Willkür, sondern es gibt eine gesetzliche Vorgabe, konkretisiert durch die AM-NutzenV. Dabei gilt es, quantitative und qualitative Aspekte zu berücksichtigen. Die Logik der AM-NutzenV ist: Je schwerwiegender das Ereignis und umso größer der beobachtete Unterschied ist, umso größer ist das Ausmaß des Zusatznutzens.

Dieses kann erheblich, beträchtlich und gering sein. Auch eine Einstufung „nicht quantifizierbar“ ist möglich, was jedoch nicht weniger als gering ist, sondern lediglich beschreibt, dass man nicht weiß, in welche der drei obersten Kategorien die Einstufung zu erfolgen hat, aus methodischen oder welchen Gründen auch immer. Weitere Kategorien sind „kein Zusatznutzen“ und als schlechteste Kategorie „geringerer Nutzen als die zVT“.

Ohne auf die Methodik des IQWiG im Detail eingehen zu wollen, ist in diesem Zusammenhang ein Blick auf die Lebensqualität zu werfen. Denn obwohl dies ein patientenrelevanter Endpunkt gemäß AM-NutzenV ist, findet sich die Lebensqualität nicht in den Vorgaben zur Ausmaßfestlegung in der AM-NutzenV wieder. Das IQWiG hat dem gegenüber in seiner Methodik die Lebensqualitäts-Veränderungen mit der Veränderung schwerwiegender Symptome gleichgesetzt (IQWiG 2015).

Die Frage, wann ist eigentlich eine Nebenwirkung oder ein Symptom schwer und wann ist es nicht schwer, ist manchmal einfach und manchmal schwer zu beantworten (siehe Abbildung 6). Bei den unerwünschten Ereignissen gibt es Standardklassifikationen, um den Schweregrad

Schweres oder nicht schweres Ereignis?

Ziel: datengestützte Zuordnung

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Klassifikation des Schweregrades (insb. SUE, CTCAE-Grad)
 - Therapieabbrüche: verursacht durch schwerwiegende UE?
- Symptome / Komplikationen
 - In Studien teilweise Einstufung des Endpunkts selbst als leicht, mäßig oder schwer
 - Anhand der Schilderungen im Fragebogen (z.B. geringe Beeinträchtigung des täglichen Lebens vs. schwerwiegende Beeinträchtigung durch Symptom)

Im Zweifelsfall wird die Zuordnung in der Bewertung explizit begründet.

Abbildung 6: Bei UE gibt es Standardklassifikationen, um den Schweregrad festzustellen.

festzustellen (zum Beispiel die allgemein anerkannte und verwendete Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, SUE). Insbesondere in der Onkologie arbeitet man zudem mit der Einstufung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Bei Therapieabbrüchen fragt das IQWiG immer: Welche Ereignisse stecken dahinter? Waren es schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben oder waren es eher die nicht schwerwiegenden Ereignisse?

Immer ist es das Ziel von IQWiG, eine datengestützte Zuordnung vorzunehmen. Im Zweifelsfall wird die Zuordnung im Bewertungsverfahren explizit begründet.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren und der obligaten Anhörung im G-BA sind gerade im Punkt der Gewichtung und Einstufung in die Bewertungskategorien für den Hersteller und andere Stellungnehmende Korrekturen möglich. Und, wie es ein Blick auf die inzwischen 140 Bewertungsverfahren zeigt, auch Realität.

Wie wird Nichtwissen gewichtet?

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung wissen wir etwas zu den Endpunkten, die untersucht worden sind, wenn auch nicht immer alles. Aber wir wissen auf keinen Fall etwas zu relevanten Endpunkten, die (noch) nicht untersucht worden sind. Wie wird dieses Nichtwissen bei der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt? Hierzu zwei Beispiele:

- Wenn keine belastbaren Daten zur vermuteten Hauptwirkung (zum Nutzen) eines Arzneimittels vorliegen, macht es wenig Sinn, einen Zusatznutzen allein wegen seltener auftretender Nebenwirkungen abzuleiten.
- Im Grunde sind sich alle einig, dass die Lebensqualität in der Onkologie häufig einen herausragenden Stellenwert hat. Dennoch hat das Fehlen solcher Daten in der Vergangenheit nur im Ausnahmefall zu einer Abwertung des Zusatznutzens geführt.

Fehlen wichtige Daten, gibt es die gesetzliche Möglichkeit der Befristung mit dem Ziel, die noch offenen Fragen zu beantworten, um dann nach einem vorläufigen endgültigen Bewertungsbeschluss bewirken zu können (Abbildung 7). Diese Möglichkeit wurde bislang bei etwa jeder fünften Bewertung genutzt. Inwieweit dabei die vom G-BA

Wie wird Nichtwissen gewichtet?

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5 Absatz 5

Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und **kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen.**

Abbildung 7: Bei etwa jeder fünften Bewertung wurde die gesetzliche Möglichkeit der Befristung gewählt.

formulierten Anforderungen tatsächlich von den pharmazeutischen Unternehmen umgesetzt wurden, werden wir in Kürze sehen. In den kommenden Monaten stehen eine Reihe von Befristungen an, auch zwei zu Orphan drugs. Im Jahr 2016 steht die erneute Bewertung einiger Antidiabetika an. Wie der G-BA entscheidet, wenn die von ihm angeforderten Daten immer noch nicht vorliegen, ist eine von vielen offenen Fragen.

Zur weiteren Diskussion

Ziel aller Beteiligten sollte es sein, die frühe Nutzenbewertung dahingehend weiterzuentwickeln, dass sie die bestmögliche Entscheidungsgrundlage nicht nur für die Preisverhandlung, sondern vor allem für Ärzte und Patienten darstellt. Bezogen auf das Thema der Veranstaltung sollten dabei insbesondere folgende Themenbereiche adressiert werden:

- Wie kommen wir von: „Was gemacht wird, ist richtig“ hin zu: „Das Richtige wird gemacht“?
- Wie können wir die vorhandenen, aber nicht immer öffentlich verfügbaren Informationen aus klinischen Studien nutzen, um die Surrogatvalidierung voranzutreiben bzw. um gegebenenfalls festzustellen, dass ein Surrogat nicht valide ist?
- Wie soll fehlendes Wissen zu relevanten Endpunkten bei der Abwägung zum Zusatznutzen zukünftig berücksichtigt werden?

Zusammenfassung

Aus der Sicht des IQWiG zeigt sich an vielen Beispielen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens gemäß den Vorgaben des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AM-NOG), dass die richtigen und erforderlichen patientenrelevanten Endpunkte gar nicht untersucht wurden. Das führt zwangsläufig zu unbefriedigenden Ergebnissen der Be-

wertung aus Sicht der Hersteller, aber auch zu einer unzureichenden Datenlage für Ärzte und Patienten. Hier ist ein Umdenken erforderlich: Es ist nicht das relevant, was untersucht wurde, sondern es sollte das Relevante untersucht werden.

Surrogatendpunkte können im Einzelfall herangezogen werden, wenn Daten zu patientenrelevanten Endpunkten fehlen. Voraussetzung ist jedoch, dass diese Surrogatendpunkte ausreichend sichere Aussagen über Effekte auf patientenrelevante Endpunkte erlauben. Häufig ist das Gegenteil der Fall, oder aber es fehlen wissenschaftliche Untersuchungen, die diesen Zusammenhang nachweisen (Validierungsstudien). Für die Durchführung von Validierungsstudien ist es erforderlich, dass alle, auch unveröffentlichte Daten, verfügbar gemacht werden.

Bei der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen sind die Relevanz des Endpunkts (zum Beispiel Schwere des Ereignisses) sowie die Größe des beobachteten Unterschieds zu berücksichtigen. Inwieweit fehlendes Wissen in die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen einfließt, sollte Gegenstand weiterer Diskussionen sein.

Der vorliegende Artikel beruht auf einem Transkript des Originalvortrags von T. Kaiser. Das Transkript wurde von der Springer Medizin Verlag GmbH erstellt und von Dr. Jürgen Bausch in Artikelform überführt. Der Manuskriptentwurf wurde von T. Kaiser im Anschluss grundlegend überarbeitet. Die Abbildungen wurden von T. Kaiser ausgewählt und entsprechen einzelnen im Vortrag verwendeten Folien.

Literatur

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.

Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 23. November 2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.

Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010 : 2262-2277.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.

Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M et al. 2-years efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 380: 475-483.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 23. November 2015]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1389-1398.

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.

Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 2012; 344: d8141.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.

Orphan drugs: Gerechtfertigte Unterschiede bei Studiendesigns und Endpunkten?

Von PD Dr. Michael Kulig | Gemeinsamer Bundesausschuss

Mit der gesetzlichen Bindung der frühen Nutzenbewertung von Orphan-Arzneimitteln an die Zulassung wurden die Anforderungen erleichtert. Da jedoch Patienten mit seltenen Leiden laut EU-Verordnung denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten haben, ist der höhere Anteil an nicht-vergleichenden und nicht-verblindeten Studien als bei Nicht-Orphan drugs zu bemängeln. Spezielle adaptive Studiendesigns für Orphan drugs sind nicht vorhanden. Für solche Designs gelten die gleichen Besonderheiten wie für Nicht-Orphan drugs. Auch andere Einschränkungen bei der Bewertbarkeit der Daten in den Orphan drug-Dossiers für den G-BA, insbesondere bei der Erhebung patientenrelevanter Endpunkte, unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen bei Nicht-Orphan drugs.

Orphan drugs are subject to reduced requirements in the early benefit assessment by the German health technology authorities. By law, market authorisation is considered proof of their additional benefit. Although EU regulations entitle patients with rare diseases to medicines of the same quality, safety and efficacy as other patients, there is a high proportion of non-comparative and non-blinded studies for orphan drugs. Specially adapted study designs for orphan drugs do not exist, and the same assessment criteria apply to orphan and non-orphan drugs. Similarly, the evaluation of data in orphan drug dossiers submitted to the G-BA faces the same underlying limitations as non-orphan drugs, particularly regarding the collection of data on patient relevant endpoints.

Die Europäische Union hat Ende 1999 Sonderregelungen für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan drugs) in einer Rechtsverordnung festgelegt [1]. Dementsprechend kann ein Hersteller den Status „Orphan Designation“ erhalten, wenn bisher keine befriedigende Behandlungsoption vorhanden ist und ein Leiden mit einer Prävalenz von höchstens fünf von 10.000 Personen vorkommt. Dies bedeutet definitionsgemäß immerhin eine Population von bis zu rund 230.000 Patienten pro seltene Erkrankung in Europa. Durch diese Regelungen werden bestimmte Vorteile bei der Arzneimittelzulassung und beim Marktzugang gewährt.

Laut deutschem Sozialgesetzbuch V gelten wegen der gesetzlichen Bindung der frühen Nutzenbewertung an die Zulassung erleichterte Anforderungen im Vergleich zu Arzneimitteln, die keinen Orphan drug-Status haben (Nicht-Orphan drugs). Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt, so dass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen (Tabelle 1).

Da der pharmazeutische Unternehmer bei der European Medicines Agency (EMA) die Orphan Designation beantragt, fällt nicht zwangsläufig jedes Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen unter die Sonderregelung für Orphan drugs. Dies kann dazu führen, dass für vergleichbare Indikationen ein Arzneimittel mit und ein anderes ohne Orphan drug-Status zugelassen wird. Bei einer Vermarktung in Deutschland erfolgen dann gegebenenfalls Nutzenbewertungen und Beschlüsse im G-BA anhand unterschiedlicher Verfahrensregelungen, wie am Beispiel des Orphan drug Ibrutinib und des Nicht-Orphan drug Idelalisib für die Indikation Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ersichtlich. Da der Zusatznutzen bei Arzneimitteln für

Orphan drug-Regelungen

Kriterien für eine Orphan Designation der Europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA):

- Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht
- zum Zeitpunkt der Antragstellung in der [Europäischen] Gemeinschaft sind nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen
- noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen oder das betreffende Arzneimittel wird — sofern eine solche Methode besteht — für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein
- Anreize für Orphan Designation: Unternehmen erhält Marktexklusivität für zehn Jahre, Gebühren werden erlassen oder reduziert, Zulassungsantrag wird beschleunigt bearbeitet

AMNOG-Regelungen seit 2011:

- Medizinischer Zusatznutzen gilt durch Zulassung als belegt („fingierter“ Zusatznutzen für zugelassenes Orphan Drug ohne eine – der Verfahrensordnung des G-BA entsprechender – Bewertung)
- Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen *im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie* müssen nicht vorgelegt werden
- Beschränkungen entfallen, wenn der Umsatz 50 Millionen Euro in den letzten 12 Monaten übersteigt; dann erfolgt uneingeschränkte Nutzenbewertung entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA

Tabelle 1: Der Status als Orphan drug geht mit Besonderheiten bei der frühen Nutzenbewertung einher.



Privat-Dozent Dr. Michael Kulig ist Arzt und Master of Public Health und seit 2009 Teamleiter des Bereichs Arzneimittel in der Fachberatung Medizin beim G-BA. Neben Tätigkeiten als Gutachter internationaler Fachzeitschriften und in Ethikkommissionen arbeitete er zuvor beim IQWiG, bei Sanofi Pasteur MSD in Frankreich und an der Charité in Berlin.

seltene Erkrankungen als belegt gilt, wird keine Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen und auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (Tabelle 1).

Laut Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden des Europäischen Parlaments gilt, dass „Patienten mit seltenen Leiden dasselbe Recht auf gute Behandlung haben müssen wie andere Patienten“ und dass „Patienten mit solchen Leiden denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten haben“ (Auszug aus dem zweiten und siebten Erwägungsgrund der Europäischen Verordnung [EG] 141/2000). Aus diesen Feststellungen ergibt sich die Frage, ob diese Besonderheiten eine gesonderte Bewertung von Orphan drugs rechtfertigen oder ob Arzneimittel für selte-

Beispiel für ein gleiches Anwendungsgebiet für ein Orphan und Nicht-Orphan drug

	Ibrutinib (Orphan)	Idelalisib (Nicht-Orphan)
Zugelassenes Anwendungsgebiet: Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)	A) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben B) als Erstlinientherapie bei 17p-Deletion oder TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind	in Kombination mit Rituximab A) Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben B) als Erstlinientherapie bei 17p-Deletion oder TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind
Patientenzahlen	N = 184	N = 220
Studiendesign	RCT, aktive Kontrolle (Ofatumumab), offen	RCT, aktive Kontrolle (Rituximab), doppelblind
Primärer Endpunkt	PFS	PFS
Lebensqualität	Erhoben	Nicht erhoben
Ausmaß des Zusatznutzens (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)	A) Patienten, die mindestens eine vorangehende <i>Therapie erhalten haben</i> : nicht quantifizierbar B) <i>als Erstlinientherapie bei 17p-Deletion oder TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind</i> : nicht quantifizierbar	A) Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist: nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) [zVT: Best-Supportive-Care] Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist: nicht belegt [zVT: Chemotherapie in Kombination mit Rituximab] Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist: nicht belegt [zVT: patientenindividuelle, optimierte Therapie] Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist: nicht belegt [zVT: Best-Supportive-Care] B) Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) mit 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation für Chemotherapie nicht geeignet: nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) [zVT: Best-Supportive-Care]
Besonderheiten		Befristung bis 1. April 2016

Tabelle 2: Unterschiedliche Verfahrensregeln und Nutzenbewertungen für ein Orphan drug und Nicht-Orphan-drug.

ne Leiden daher nicht genauso einem normalen Bewertungsverfahren unterliegen sollten wie Nicht-Orphan drugs.

In einer Untersuchung der zugrunde liegenden Evidenz von 44 unter der EU-Orphan drug-Regelung bis 2007 neu zugelassenen Arzneimittel für seltene Erkrankungen fanden die Autoren im Wesentlichen, dass die Zulassungsstudien nur in 57 Prozent randomisiert kontrollierte Studien (RCT), in 23 Prozent nur unkontrollierte Phase-II Studien, in einem Fall eine retrospektive Studie waren und in drei Fällen erfolgte die Zulassung jeweils auf Basis eines Literatur-Reviews [2]. Zudem bemängeln die Autoren, dass die Studiendauer in einigen Fällen im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf zu kurz gewesen sei, die primären Endpunkte meist Surrogate-Endpunkte waren und bei onkologischen Indikationen oftmals relevante Daten zum Gesamtüberleben oder der Lebensqualität fehlten.

Hat sich diese unzureichende Datenlage, die zur Zulassung von Orphan drugs führte, in den letzten Jahren geändert? In einer neueren Analyse zur Zulassung von 188 neuen Substanzen mit 448 Studien zwischen 2005 und 2012, die der Zulassung bei der US Food and Drug Administration (FDA) zu Grunde lagen, ergaben sich relevante Unterschiede im Studiendesign zwischen Orphan und Nicht-Orphan drugs [3]. Die 56 pivotalen Studien zu Orphan drugs waren in nur 53 Prozent randomisiert und in 37 Prozent verblindet im Gegensatz zu 94 Prozent bzw. 86 Prozent der 392 Studien zu Nicht-Orphan drugs (Abbildung 1).

Bei knapp der Hälfte der Orphan drugs erfolgte die Zulassung auf Basis einer nicht-vergleichenden Studie, während nur acht Prozent der pivotalen Studien zu Nicht-Orphan drugs ohne Komparator waren. Auch bei den Surrogat-Endpunkten und damit fraglicher Patientenrelevanz der Endpunkte war der Anteil bei Orphan drugs höher (73 Prozent versus 45 Prozent). Erwartungsgemäß ist die medi-

Orphan versus Nicht-Orphan drugs

II. FDA-Zulassungsverfahren (2005 – 2012)

• Designunterschiede

Bei 448 pivotalen Studien für 188 neue Substanzen

• Bei Orphan drugs

- Geringerer Anteil an randomisierten Studien
- Geringerer Anteil an Verblindung

Orphan-Status	randomisiert	doppelblind
Ja (n = 56)	30 (53,6) [40,0–67,0]	21 (37,5) [24,4–50,6]
Nein (n = 392)	370 (94,4) [92,1–96,7]	335 (85,5) [82,0–89,0]
p-Wert	<0,001	<0,001

¹Downing NS et al: Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. JAMA. 2014;311(4):368–377.

Abbildung 1: Analyse zeigt Unterschiede im Studiendesign in Abhängigkeit von der Orphan-Designation.

ane Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten bei Orphan drugs (N=150) geringer als bei Nicht-Orphan drugs (N=480). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie, die die Charakteristika von Zulassungsstudien für Krebsarzneimittel zwischen 2004 und 2010 bei der FDA beschreibt [4]. Trotz der niedrigeren Patientenzahlen erscheinen Studien für Orphan drugs mit aussagekräftigen Ergebnissen auch bei diesen geringeren Fallzahlen möglich (Abbildung 2).

Wesentliche Einschränkungen wie fehlende Randomisierung, Verblindung oder Kontrollgruppe, die in der früheren Untersuchung der Zulassungsstudien bis 2007 von 44 Or-

Orphan versus Nicht-Orphan drugs

FDA-Zulassungsverfahren (2005 – 2012; 188 Novel agents¹)

• Bei Orphan drugs

- Geringerer Anteil an vergleichenden Studien
- Geringerer Anteil an klinischen (patientenrelevanten) Endpunkten

Orphan-Status	No. (%) [95%-KI]					
	Komparator			Evidenzbasis		
	Aktiv	Placebo	Kein	Endpunkte	Klinische Endpunkte	Klinische Skalen
Ja (n = 56)	12 (21,4) [10,3–32,5]	16 (28,6) [16,4–40,8]	28 (50,0) [36,5–63,5]	41 (73,2) [61,2–85,2]	10 (17,9) [7,5–28,2]	5 (8,9) [1,2–16,6]
Nein (n = 392)	131 (33,4) [28,7–38,1]	231 (58,9) [54,0–63,8]	30 (7,7) [5,0–10,3]	178 (45,4) [40,5–50,4]	120 (30,6) [26,0–35,2]	94 (24,0) [19,7–28,2]
p-Wert	<0,001			<0,001		

¹Downing NS et al: Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. JAMA. 2014;311(4):368-377.

Abbildung 2: Analyse der klinischen Evidenz für die FDA-Zulassung von neuen Arzneimitteln.

phan drugs in der EU identifiziert wurden, zeigten sich auch in den späteren Analysen der pivotalen Studien, die bei der FDA bis 2012 zur Zulassung führten. Auf welche Evidenzbasis konnte der G-BA die seit AMNOG durchgeführten frühen Nutzenbewertungen von Orphan drugs stützen? Erschweren die genannten Einschränkungen und weitere Faktoren die Bewertung von Daten zum Zusatznutzen? Den seit 2011 bewerteten 30 Dossiers zu Orphan drugs lagen sieben (23 Prozent) nicht-vergleichende Studien und 23 (77 Prozent) RCTs zugrunde. Von diesen RCTs waren 17 verblindet und wiesen ein „formal“ geringes Biasrisiko auf, was einem Anteil von 57 Prozent aller Dossiers entspricht. Allerdings war die Ergebnissicherheit von patientenrelevanten Endpunkten in zahlreichen dieser RCTs

durch Limitationen wie eingeschränkte Validität der Erhebungs-Instrumente und der klinischen Relevanzschwelle bei patientenberichteten Endpunkten, geringe Rücklauf- und Antwortraten, ungleiche Studienarme oder nicht ausreichend langer Erhebung von Endpunkten (zum Beispiel über die Krankheitsprogression hinaus) so eingeschränkt, dass keine belastbaren Ergebnisse für eine Bewertung des Zusatznutzens ableitbar waren. In Fällen mit unzureichender wissenschaftlicher Datenlage oder hoher Ergebnisunsicherheit ist der Zusatznutzen oftmals nicht quantifizierbar.

Solche Einschränkungen erschweren eine zuverlässige Einschätzung des Zusatznutzens eines neu zugelassenen Arzneimittels in der frühen Nutzenbewertung. Diese Schwierigkeiten sind nicht auf Deutschland beziehungs-

weise den G-BA und dessen Verfahren beschränkt.

So hat zum Beispiel das englische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) im November 2013 keine Empfehlung für das Orphan drug Bosutinib (bei chronischer myeloischer Leukämie) ausgesprochen. Der G-BA hat zuvor aufgrund unzureichender Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung den Zusatznutzen nicht quantifizieren können (Abbildung 3).

Angesichts der beschriebenen Untersuchungen und der genannten Limitationen erscheint es eher überraschend, dass immer wieder die Machbarkeit von RCTs beziehungsweise vergleichenden Studien zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Orphan drugs in Frage gestellt wird. Solange ein Therapieeffekt nicht hinreichend evaluiert und gesichert ist, ist eine Studie ohne Vergleichsgruppe kaum zu rechtfertigen.

Um eine Studiendurchführung bei seltenen Erkrankungen zu erleichtern, werden allgemein auch sogenannte adaptive Designs erwähnt. Weshalb eine Adaptation und welche Anpassungen die Machbarkeit von Studien zur Wirksamkeitsprüfung von Orphan drugs verbessern soll, wird jedoch meist nicht genau spezifiziert. Dabei führen solche Anpassungen zu einem komplexeren Design. Dies erschwert oftmals die Machbarkeit.

So kann es – um Entscheidungen zur Anpassung zu treffen – den Zeit- und Ressourcenaufwand erhöhen und durch Multiplizitätsadjustierung auch zu einer unsicheren Evidenzgrundlage und Dateninterpretation führen als dies bei nicht-adaptiven Designs der Fall ist. Diese Besonderheiten der Adaptiven Designs gelten gleichermaßen für Orphan und Nicht-Orphan drugs. So legt auch die EMA in ihrem Reflection Paper zu Adaptivem Design dar, dass „adaptive designs should not be seen as a means to alleviate the burdens of rigorous planning of clinical trials. Instead,

Geringer oder nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen bzw. Befristungen

Aufgrund unsicherer Evidenz:

• Schlechte Datenlage

- Daten aus der Literatur/Fallberichte oder sehr geringe Fallzahlen
 - Bsp. Alipogentiparvovec bei Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD) (N=8 bzw. N=17 [Mai 2015])
 - Bsp. Bosutinib (bei CML) → G-BA: nicht quantifizierbar [Oktober 2013]
→ NICE: keine Empfehlung für Bosutinib [Nov 2013]

• Patientenrelevante Endpunkte / Lebensqualitätsdaten (QoL)

- Nicht immer erhoben
- Unterschiedliche Einschätzungen zur Validität und Patientenrelevanz
- Fehlende Daten → Studienorganisation, -logistik¹

• Fehlende Langzeitdaten

¹EMA – Guideline on Clinical Trials in Small Populations (2006)

Abbildung 3: Entscheidungen von G-BA und NICE bei einem Orphan drug gegen CML.

adaptive designs would be best utilised as a tool for planning clinical trials in areas where it is necessary to cope with difficult experimental situations“.

Hinsichtlich der Fallzahlen, die bei sehr seltenen Erkrankungen eine Studienplanung und –durchführung erschweren können, sind hierbei keine Vorteile zu erwarten, da solche Anpassungen basierend auf einer Interimsanalyse nicht per se eine Fallzahlverringerung zum Ziel haben, sondern die Kontrolle des Fehlers 1. Art. In der Draft Guidance der FDA für Adaptive Designs heißt es, dass aufgrund solcher Zwischenanalysen Entscheidungen für eine

Fallzahlerhöhung nicht jedoch für eine Fallzahlverringering getroffen werden sollten [5].

Im Bereich der Onkologie wurde zum Beispiel ein zweistufiges adaptiertes Design vorgeschlagen, um einen bestimmten zielgerichteten Wirkstoff bei verschiedenen Krebsarten oder Patientenpopulationen zu testen [2]. Dieses Design, das die Autoren für Phase-II-Studien angedacht haben, erlaubt es, nach Einschluss und Analyse einer vordefinierten Zahl an behandelten Patienten zu entscheiden, ob weitere Patienten für die jeweilige Indikation eingeschlossen werden sollen oder ob der Wirkstoff für die jeweilige Indikation als unwirksam erachtet wird und die Studienrekrutierung für diese Population gestoppt wird [7]. Dieses Studiendesign kann jedoch nur als „signal-generating study“ angesehen werden, zumal diese Studien meist einarmig geplant werden.

Auch das IQWiG kommt in seinem Bericht, in dem es zu den Orphan drugs mit EU-Zulassung von 2001 bis 01/2014 die zugehörigen Studien bewertet, zu der Schlussfolgerung, dass „sich keine wissenschaftliche Begründung für eine unterschiedliche Herangehensweise bei der Bewertung von medizinischen Interventionen für seltene und nicht seltene Erkrankungen ableiten [lässt]“. Das IQWiG schlussfolgert ebenso, dass „umgekehrt [...] keine spezifischen Designs und statistischen Methoden [existieren], die nicht auch relevant für häufige(re) Erkrankungen sein könnten“ [8].

Fazit: Zur Verbesserung der oftmals unzureichenden Datengrundlage und der Erhöhung der Ergebnissicherheit in Studien zu Orphan drugs sind Verbesserungen und Anstrengungen sowohl bei der Validität patientenberichteter Endpunkte beziehungsweise der zugrunde liegenden Erhebungsinstrumente, als auch besonders bei der Studienlogistik notwendig, um ausreichend hohe Rücklaufquoten

und lange Beobachtungszeiten zu erreichen. Somit unterscheiden sich diese limitierenden Faktoren nicht grundsätzlich von denen bei Nicht-Orphan drugs.

Literatur

- (1) Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsbl Eur Gemeinschaften 2000; <http://www.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>
- (2) Joppi R, Bertele V, Garattini S: Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67: 494-502.
- (3) Downing NS et al: Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. *JAMA*. 2014;311:368-377.
- (4) Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J.: Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320-2326.
- (5) US Food and Drug Administration (FDA) – Draft Guidance – Guidance for Industry Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (February 2010)
- (6) Lin Y et Shih WJ: Adaptive Two-Stage Designs for Single-Arm Phase IIA Cancer Clinical Trials. *Biometrics* 2004,60,482-490.
- (7) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-36.
- (8) IQWiG-Bericht – Nr. 241 vom 05.09.2014: „Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen“.

Akzeptanz und Gewichtung von Endpunkten in der Arzneimitteltherapie

Prof. Dr. Bernhard Wörmann | DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

In mehr als der Hälfte der seit 2011 durchgeführten Verfahren der frühen Nutzenbewertung in Deutschland wurde bei neu zugelassenen Arzneimitteln kein Zusatznutzen festgestellt. Hauptursachen dieser Diskrepanz sind die unterschiedliche Aufgabenstellung von Zulassung und Nutzenbewertung, Differenzen in der Definition patientenrelevanter Endpunkte und fehlende Daten in den früher konzipierten Zulassungsstudien zur Erfüllung der heutigen Anforderungen einer Nutzenbewertung. Hier ist die Erarbeitung gemeinsamer Kriterien für zukünftige Studien erforderlich.

More than 50 % of newly approved drugs were assigned „no additional benefit“ in the German early benefit assessment according to the AMNOG process. The discrepancies are due to the different assignments of approval and health technology assessment, to differences in the definition of patient-relevant endpoints and to a lack of relevant data for HTA assessment in earlier trials. We need a common data platform for newly designed pivotal trials.

Einleitung

Wirksamkeit und Nutzen eines neuen Arzneimittels werden im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte erfasst. In der täglichen Praxis erfolgt dies individuell beim einzelnen Patienten. Für Studien ist die Definition einheitlicher Endpunkte erforderlich. Sie bestimmen das Design der Studie, die zu erhebenden Messparameter, die erforderliche Zahl an Studienteilnehmern, Abbruchkriterien und letztlich auch die Bedeutung eines neuen Arzneimittels in der zukünftigen Versorgung der Patienten. Aus der großen Heterogenität der Krankheitsbilder und der Therapieindikationen resultiert eine Vielfalt möglicher und sinnvoller Endpunkte. Diese unterscheiden sich in den unterschiedlichen Indikationen und Fachgebieten. Patientenrelevante End-

Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie

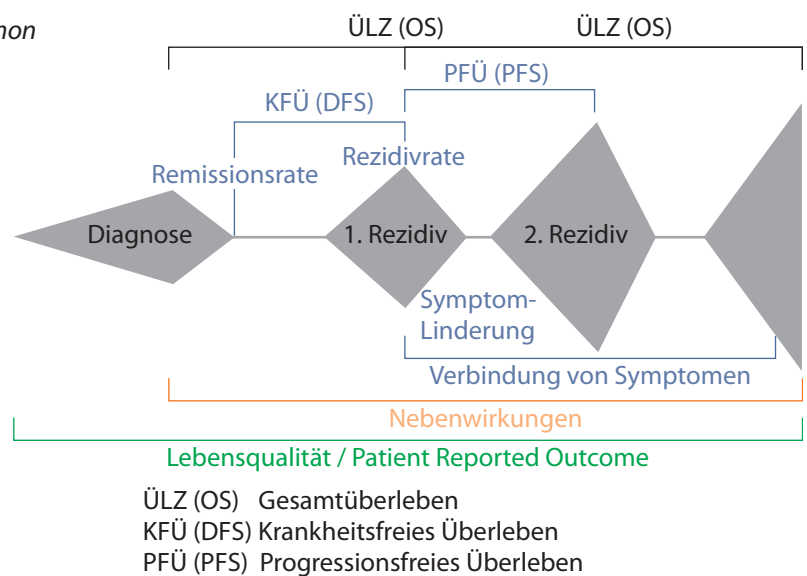


Abbildung 1: Heterogenität der Krankheitsbilder und Therapieindikationen bedingen Vielfalt möglicher Endpunkte.

punkte aus der Onkologie sind in Abbildung 1 dargestellt.

Inhaltlich lassen sich die Endpunkte in diese vier Kategorien einordnen:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Die Erfahrung der letzten Jahre in Deutschland hat gezeigt, dass die Analyse derselben Studie(n) unter den Gesichtspunkten der Zulassung, der Nutzenbewertung und der Erstellung von Leitlinien zu divergierenden Ergebnissen führen kann. Die kurz gefasste Publikation dieser Entscheidungen in den verschiedenen Medien führt beim verschreibenden Arzt und auch beim betroffenen Patienten eher zu Irritation und Verunsicherung als zur qualifizierten Unterstützung einer Entscheidung. Im Folgenden werden zunächst kurz Ansätze und Ergebnisse von Zulassung und Nutzenbewertung dargestellt.



Prof. Dr. Bernhard Wörmann ist Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, und hat die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit 2010 ist er Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ärztlich ist er seit 2011 im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité am Campus Virchow in Berlin tätig.

Endpunkte der Zulassungsstudien (EMA) – Nutzenbewertungen 2011 bis 2014

Kategorie	Endpunkt	Spezifizierung des Endpunktes	
Mortalität	Gesamtüberleben		
Morbidität	Krankheitsfreies Überleben		
	Progressionsfreies Überleben		
	Ansprechen	Klinische Symptome	
		Bildgebung	
		Lungenfunktion	
Blutdruck			
Labor	HbA _{1c} ¹ Viruslast ² LDL-C ³ Blutbild Zytogenetik Andere		
Lebensqualität	Rezidiv		
	Vermeidung von Erkrankungen, Komplikationen, nach chirurgischem Eingriff	Anfallsrate (Epilepsie)	
		Thromboembolische Komplikationen	
Operationen, Abstoßung			
Nebenwirkungen	Lebensqualität / Patient-Reported Outcome		
Diagnostik	Qualität	Übereinstimmung bei der Bildbefundung	

¹ Glykolisiertes Hämoglobin, ² HIV, Hepatitis, ³ Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Tabelle 1: Endpunkte von Zulassungsstudien

Endpunkte bei der Zulassung

Die European Medicines Agency (EMA) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind für die Zulassung aller neuen Arzneimittel gemäß Richtlinie 2001/83/EG, Art. 21, Absatz 4 zuständig. Entscheidende Kriterien für eine Zulassung sind Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Tabelle 1 listet die Endpunkte der Zulassungsstudien neuer Arzneimittel auf, die anschließend von 2011 bis 2014 auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland analysiert wurden.

Vor allem im Bereich der Erfassung von Morbidität akzeptiert die EMA eine große Vielfalt unterschiedlicher Endpunkte. Dies schließt auch Surrogate wie die Laborparameter Viruslast oder HbA1c ein. Sie werden in den Zulassungsstudien als Ersatz für einen anderen, als höherwertig eingestuften Endpunkt verwendet, wenn dieser in der Laufzeit der Studie nicht als solcher erfasst werden kann.

Endpunkte von Nutzenbewertung

Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung Paragraph 2 Absatz 3 (AM-NutzenV vom 28. 12. 2012, BGBl. I S. 2324) gibt die Definition des Nutzens vor:

„Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Die Ergebnisse einer Analyse wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften aller bis Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren sind in Abbildung 2 dargestellt. Für zahlreiche Arzneimittel wird die Zusatzbewertung nach Subgruppen vorgenommen, die vor Beginn des Verfahrens vom G-BA festgelegt werden. Da die abschließende Festlegung des Zusatznutzens durch den G-BA in diesen Sub-

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung aller Neuzulassungen 2011-2014

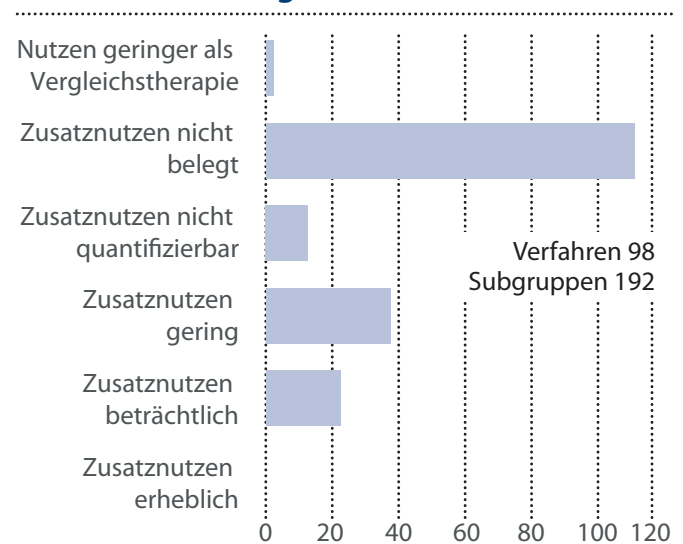


Abbildung 2: Ergebnisse einer Analyse von Fachgesellschaften aller bis Ende 2014 beendeten Verfahren.

gruppen erfolgt, folgt die Auswertung diesem Vorgehen.

Die Abbildung zeigt, dass mehr als die Hälfte der von der EMA zugelassenen Arzneimittel nicht die Kriterien des G-BA für die Festlegung eines Zusatznutzens erfüllen. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung fallen in den jeweiligen Fachgebieten sehr unterschiedlich aus. Während in der Onkologie und auch in der Infektiologie die Mehrzahl der Subgruppen einen Zusatznutzen zuerkannt bekam, ist dies bei Antidiabetika und bei Arzneimittel für neurologische Erkrankungen selten. Die Ergebnisse aus der Onkologie sind in Abbildung 3 getrennt dargestellt.

Eine wesentliche Begründung für die relativ besseren Bewertungen von Onkologika ist die Gewichtung der Endpunkte. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Köln (IQWiG) wird vom G-BA bei allen regulären Verfahren, d. h. für Arzneimittel ohne Or-

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung neuer Onkologika 2011-8/2015

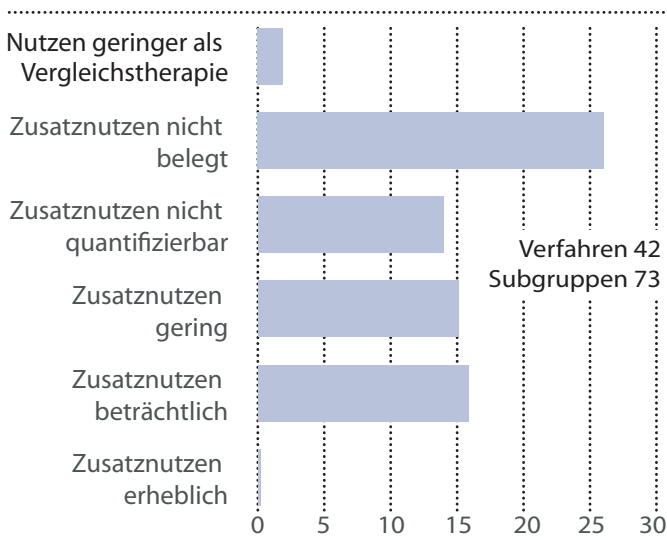


Abbildung 3: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung für Onkologika.

phan-Drug-Status, mit der Erstellung eines Berichtes beauftragt. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor hat es Methoden zur Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens, Annahmen und Grenzwerte entwickelt und anschließend in seinen Methodenpapieren publiziert [2], siehe Tabelle 2.

In dieser Methodik wird dem Gesamtüberleben ein höherer Wert als schwerwiegender Symptomatik zugeordnet. Es gibt in der Medizin viele Indikationen, in der diese Annahme mit den Prioritäten der Patienten übereinstimmt. Bei palliativen Situationen am Lebensende, nicht nur bei Krebspatienten, kann jedoch Symptomlinderung und Erhalt von Lebensqualität eine höhere Bedeutung als eine kurzzeitige Verlängerung der Überlebenszeit haben. Solchen Situationen wird diese Methodik nicht gerecht. Problematisch ist auch die relative Bevorzugung von Arzneimitteln für Indikationen, in denen eine größere Gruppe von Patienten während der Laufzeit der Zulassungsstudie an

Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das IQWiG

Ausmaß des Zusatznutzens	Gesamtmortalität		Schwerwiegende bzw. schwere Folgekomplikationen und Nebenwirkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität		Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen	
	Effekt für das relative Risiko	Schwellenwert der Konfidenzintervalle	Effekt für das relative Risiko	Schwellenwert der Konfidenzintervalle	Effekt für das relative Risiko	Schwellenwert der Konfidenzintervalle
erheblich	0,53 - 0,58	0,85	0,24 - 0,38	0,75	entfällt	keine Festlegung
beträchtlich	0,84 - 0,85	0,95	0,69 - 0,71	0,90	0,34 - 0,48	0,80
gering	entfällt	jegliche statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer	entfällt	1,00	0,69 - 0,71	0,90

Tabelle 2: Methoden zur Operationalisierung, die das IQWiG in seinen Methodenpapieren veröffentlicht hat.

Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie und ihre mögliche Bewertung

Parameter	Relevanz				
	keine	niedrig	mäßig	hoch	sehr hoch
Mortalität					
Krebsspezifische Mortalität					
Krankheitsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFÜ)					
PFÜ + Symptomatik					
PFÜ + Therapiewechsel					
Remissionsrate + Symptomatik					
Rezidivrate					
Symptomatik					
Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome					
Vermeidung von Erkrankung/Symptomen					
Patient-Reported Outcome / Lebensqualität					
Nebenwirkungen					

Abbildung 4: Versuch der Erstellung einer gemeinsamen Matrix für alle zu erfassenden Daten für Onkologika.

der Erkrankung verstirbt. Dies bestätigt zwar den offensichtlichen Bedarf an neuen Arzneimitteln in diesen Indikationen, benachteiligt aber die gesundheitspolitisch mindestens genauso sinnvolle Entwicklung von Arzneimitteln für frühe Krankheitsstadien.

Einheitliche Datenbasis für Zulassung und Nutzenbewertung

Für Verantwortliche und für Teilnehmer an Zulassungsstudien ist es ausgesprochen unbefriedigend, wenn die festgelegten Endpunkte und die Erfassungskriterien nachträglich in einer Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant klassifiziert werden. Mir erscheint es möglich, eine gemeinsame Matrix für alle zu erfassenden Daten zu erstellen. Ein

Ansatz für Onkologika ist in Abbildung 4 zusammengefasst.

Je nach Indikation können die Endpunkte unterschiedlich bewertet werden. Hier liegt auch ein Ansatz zur wissenschaftlichen Erfassung der Priorität von Endpunkten bei den Patienten selbst.

Literatur

1. Wörmann B et al.: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2014. <https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-6>
2. IQWiG: Allgemeine Methoden 4.0, 2011. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf

Studienplanung im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren

Prof. Dr. med. Dietmar P. Berger, Genentech inc., San Francisco | Dr. Miriam Walter, nspm Ltd., Meggen

Der medizinische Fortschritt in der Onkologie führt, bedingt durch verbesserte Therapiestrategien und gezielte molekulargenetische Profilierung, zu einer erschwerten Erhebung der Endpunktdimension Mortalität. Zulassungsbehörden erkennen diese Hürde an und akzeptieren sukzessive patientenrelevante Morbiditätsendpunkte für die Zulassung, sofern Daten zu Mortalität nicht oder nur schwer verfügbar sind. Trotzdem fokussiert der Gemeinsame Bundesausschuss seine Bewertungen weiter auf Mortalität und akzeptiert selten Morbiditätsendpunkte wie progressionsfreies Überleben. Wenngleich die Lebensqualität gerade für Patienten einen hohen Stellenwert einnimmt, spielt sie bislang im Zulassungs- sowie im Nutzenbewertungssystem eine eher untergeordnete Rolle. Eine Harmonisierung der Evidenzstandards von Zulassung und Nutzenbewertung ist unumgänglich.

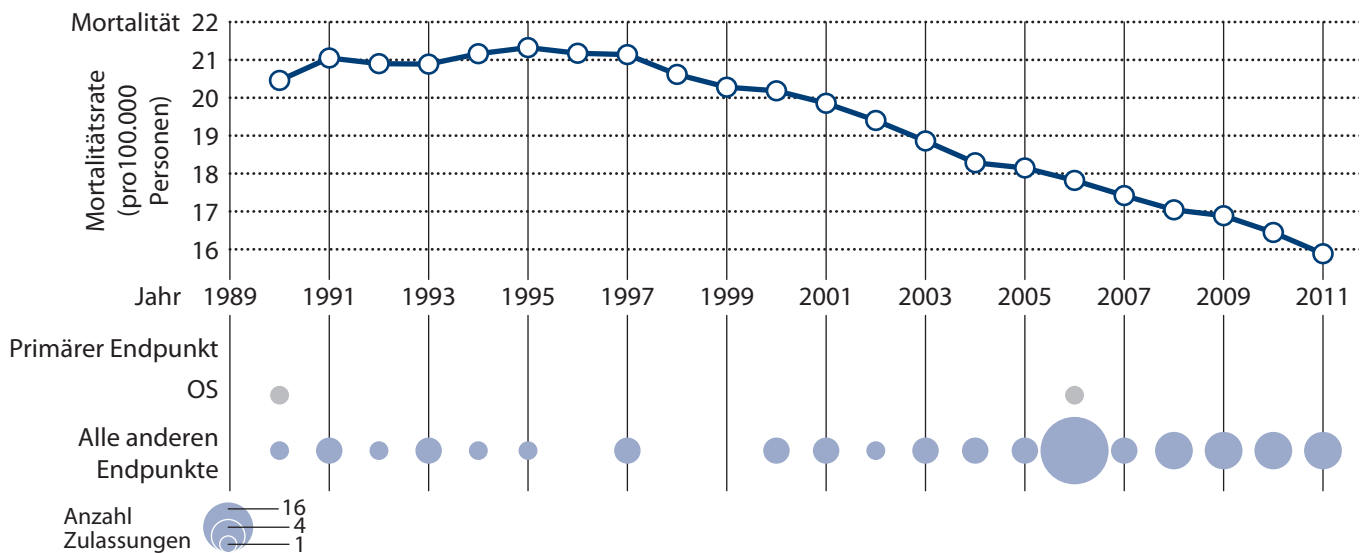
Last years' medical progress in the field of oncology, mainly due to improved therapeutic strategies and targeted molecular genetic profiling, leads to an impeded assessment of the endpoint category mortality. Licensing authorities recognise this hurdle and are gradually accepting patient-relevant morbidity endpoints when mortality data is limited or unavailable. The Federal Joint Committee also focusses evidence standards on mortality but, despite flexible licensing requirements, does not accept clinically well-established morbidity endpoints, e.g. progression-free survival. Although quality of life takes a high priority for patients, it plays a minor role in the licensing and benefit assessment processes. Harmonisation of evidence standards between licensing and benefit assessment is essential.

Vor fünf Jahren, im Januar 2011, trat in Deutschland das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft. Die neue Gesetzesordnung sieht eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, an der die beiden Health Technology Assessment-Institutionen (HTA-Institutionen) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beteiligt sind. Der vom Gesetzgeber beauftragte G-BA entscheidet über das Ausmaß des Zusatznutzens eines Medikaments und beauftragt im Vorfeld üblicherweise das IQWiG mit der wissenschaftlichen Evaluierung der verfügbaren Evidenz und der Erstellung eines Gutachtens. Bisher wurden rund 190 Verfahren begonnen, etwa 150 sind abgeschlossen (Stand Oktober 2015) (G-BA 2015).

Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA basiert auf patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (quality of life; QoL) (G-BA 2014). In klinischen Studien werden für die jeweiligen Kategorien je nach Indikation und Studiendesign unterschiedliche Endpunkte erhoben, wie zum Beispiel Gesamtüberleben (overall survival; OS) für Mortalität, progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS) für Morbidität sowie patient reported Outcomes (PROs), zum Beispiel Schmerzempfinden, für QoL. Ein zentraler kritischer Punkt stellt die Einschätzung der Patientenrelevanz der verwendeten Studienendpunkte dar, da der G-BA für die Nutzenbewertung lediglich Daten von als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkten berücksichtigt.

Um dem medizinischen Fortschritt gerecht zu werden, sind neuartige Studiendesigns und Endpunkte nötig, die nicht immer mit den Anforderungen der Behörden im Einklang stehen. Im Folgenden werden diese Weiterentwicklungen mit Fokus auf die Onkologie umrissen und auf die

Abnehmende Mortalität in der Hämatologie



Quellen: 1) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER); URL: <http://seer.cancer.gov>; 2) Food and Drug Administration (FDA); URL: www.fda.gov; 3) Centerwatch. URL: <http://www.centerwatch.com>.

Abbildung 1: Senkung der Mortalitätsrate in der Hämatologie zwischen 1989 und 2011.



Prof. Dr. Dietmar P. Berger ist Senior-Vizepräsident und Leiter der Produktentwicklung Klinische Hämatologie und Onkologie der Roche Pharma GmbH. In dieser Position steuert er weltweit die strategische Ausrichtung des onkologischen Entwicklungsportfolios der Firma. Berger war unter anderem Leiter des klinischen Forschungszentrums am Universitätsklinikum Freiburg und erhielt den Deutschen Krebspreis für Arbeiten zur Angiogenese.



Dr. Miriam Walter ist bei nspm Ltd. in Meggen, Schweiz, tätig. Neben mehrjähriger Berufspraxis im Apothekerwesen besitzt sie vielfältige Erfahrung im Bereich Regulatory und Medical Writing, dem Verfassen medizinischer Informationen und der Entwicklung von Weiterbildungsmaterialien. Ein weiteres Aufgabengebiet besteht in der Analyse der frühen Nutzenbewertung in Deutschland.

jeweiligen Perspektiven von Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen zu patientenrelevanten Endpunkten eingegangen, um schlussendlich einen Vorschlag zur Zusammenführung dieser verschiedenen Ansichten vorzustellen.

Therapeutischer Fortschritt führt zur Spezifizierung der Patientenpopulationen

Durch gezielte Präventionsstrategien, neue Therapieansätze und verbesserte Unterstützungstherapien konnte die pharmazeutische Entwicklung bemerkenswerte Ergebnisse erzielen. Beispielsweise wurde die Mortalitätsrate im Gebiet der Hämatologie von über 20 pro 100.000 Patienten im Jahr 1989 auf 16 im Jahr 2011 gesenkt. Dabei beruhte die Zulassung der in diesem Zeitrahmen neu eingeführten Arzneimittel nur in zwei Fällen auf dem Endpunkt OS (siehe Abbildung 1) (Centerwatch, Food and Drug Administration [FDA], National Cancer Institute). Auch in der Onkologie konnten therapeutische Fortschritte erzielt werden: die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 1975 und 1977 über alle erhobenen Krebsarten bei 49 Prozent und zwischen 2003 und 2009 bei 68 Prozent (American Association for Cancer Research [AACR] 2014). Von 2002 bis 2011 verringerte sich die Gesamtsterberate für onkologische Erkrankungen in den USA um 1,8 Prozent bei Männern, 1,4 Prozent bei Frauen und 2,1 Prozent für unter 20-Jährige (American Association for Cancer Research [AACR] 2015).

Die klinische Entwicklung der letzten Jahre in der Onkologie beruht unter anderem auf Ergebnissen der molekulargenetischen Grundlagenforschung. Durch Charakterisierung von Mutationssubtypen eines Tumors konnten spezifischere und damit für Patienten wirksamere Therapien entwickelt werden. Beispielsweise waren 2004 für das bronchiale Adenokarzinom die zwei Onkogene Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) bekannt. Heutzutage geht

man von zehn Onkogenen aus, die potenzielle therapeutische Angriffspunkte darstellen (Johnson 2013, Pao und Girard 2011).

Vor Kurzem konnten zudem von Krebszellen produzierte Biomarker (zum Beispiel der Programmed Death-Ligand 1 [PDL1]) identifiziert werden, die zum einen teilweise mit den bekannten Onkogenen überlappen und zum anderen Patienten identifizieren, welche von einer immuntherapeutischen Behandlung in besonderem Maße profitieren können (Rolfo 2014, Sgambato 2015). Es ist zu erwarten, dass molekulargenetische Profilierung einer Tumorerkrankung zukünftig zum diagnostischen Standardrepertoire gehören wird, um Therapieentscheidungen zu unterstützen.

Dem neuen Forschungsstand folgend werden innovative Ansätze zu Endpunkten und Studiendesign, insbesondere in der Onkologie, verfolgt. Neue klinische Endpunkte umfassen beispielsweise minimale Resterkrankung (minimal residual disease; MRD) bei Lymphomen oder pathologisch vollständiges Ansprechen (pathologic complete response, pCR) bei der neoadjuvanten Therapie des Brustkrebs'. Ein neuartiges Studiendesign sind sogenannte Umbrella-Studien. Im Umbrella-Studiendesign wird die molekulargenetische Diagnose innerhalb einer histopathologischen Indikation erhoben und die Therapieauswahl auf dieser Basis festgelegt (American Association for Cancer Research [AACR] 2014).

Das sogenannte Basket-Studiendesign rekrutiert hingegen Patienten auf Basis ihrer molekulargenetischen Charakterisierung und nicht, wie klassischerweise üblich, aufgrund von histopathologischen Merkmalen (American Association for Cancer Research [AACR] 2014). Beispielsweise weisen diverse nicht melanome Krebsarten die BRAFV600-Mutation auf.

Eine Basket-Studie mit dem BRAFV600 Inhibitor Zelboraf schloss Patienten mit metastasierten soliden Tumoren

oder multiplen Myelomen ein, die eine BRAFV600-Mutation aufwiesen. Die verschiedenen Tumore wurden in acht Kohorten aufgeteilt, darunter nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Eierstockkrebs und kolorektales Karzinom. In der Studie lag die Ansprechrate der Kohorte des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms bei 42 Prozent (95 Prozent Konfidenzintervall: 20, 67), was sich positiv von der Ansprechrate von sieben Prozent abhebt, die für die Standard-Zweitlinientherapie Docetaxel in molekular nicht selektierten Patienten berichtet wird.

Patienten mit Erdheim-Chester-Krankheit oder Langerhans-Zell-Histiozytose, miteinander verwandte seltene Leiden ohne zugelassene Therapie für Erwachsene, zeigten eine Ansprechrate von 43 Prozent (95 Prozent Konfidenzintervall: 18, 71), was auf eine klinische Signifikanz der Wirkung von BRAF-Inhibitoren in diesen Krankheiten hindeutet (Hyman 2015).

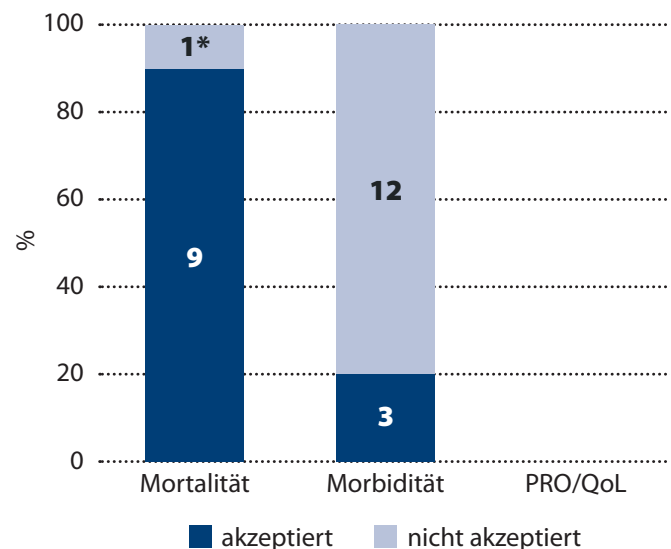
Durch den großen Fortschritt in der onkologischen Therapie verbessern sich die Überlebenschancen für Patienten deutlich. Dies führt in klinischen Studien zu einem Rückgang von Mortalitätsereignissen. Der Fokus auf molekular-genetischen Charakteristika von Krankheitsentitäten reduziert zudem die Patientenzahl in den untersuchten Populationen. Beide Entwicklungen erschweren den Nachweis eines signifikanten Mortalitätsvorteils neuer onkologischer Arzneimittel, speziell auch für innovative und hochwirksame Therapien.

Geringe Akzeptanz von Morbiditätsendpunkten onkologischer Studien der deutschen HTA-Institutionen

Eine Analyse der Akzeptanz von primären Studienendpunkten zeigte, dass primäre Mortalitätsendpunkte wie OS in der Regel vom G-BA akzeptiert werden. Anders dagegen lag der Fall bei primären Morbiditätsendpunkten, wie in Abbildung 2 gezeigt. Diese werden vom G-BA in geringe-

rem Ausmaß akzeptiert. Endpunkte, die auf Symptomen beruhen (wie etwa Schmerz), werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen. Andere gut etablierte klinische (primäre oder sekundäre) Morbiditätsendpunkte wie zum Beispiel PFS oder Ansprechrate werden hingegen häufig für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Analyse lagen keine Daten zu primären PRO/QoL-Endpunkten vor (Ruof 2014). Generell werden Instrumente zur Erfassung von PROs, etwa EORTC QLQ-C30, vom G-BA akzeptiert, allerdings tragen sie wenig zur Festlegung des Zusatznutzens bei.

Akzeptanz primärer Studienendpunkte seitens des G-BA



* ein Dossier unvollständig.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PRO: patient-reported outcome; QoL: Lebensqualität (quality of life).

Quelle: Ruof J et al. (2014). Health Policy 118:242-54.

Abbildung 2: Vergleich der Akzeptanz von Endpunkten für Mortalität, Morbidität und Patient-Reported-Outcome.

Dieses Vorgehen des G-BA wird durch das Beispiel Obinutuzumab verdeutlicht. Die Fachinformation von Obinutuzumab gibt neben dem Mortalitätsendpunkt OS auch Daten zu sechs Morbiditätspunkten an, die im Einzelnen in Tabelle 1 dargestellt sind. Keiner dieser Morbiditätspunkte wurde vom G-BA in seiner Nutzenbewertung von Obinutuzumab akzeptiert (G-BA 2015, Roche Pharma AG 2015). Wie bereits dargelegt, können Therapievorteile eines Arzneimittels jedoch nicht in allen Fällen ausschließlich über Mortalitätsvorteile bestimmt werden. Eine hohe Nicht-Akzeptanz von Morbiditätspunkten benachteiligt daher besonders innovative Therapien und erschwert deren Entwicklung.

Zulassung versus Nutzenbewertung:

Unterschiedlicher Blick auf evidenzbasierte Medizin

Die Zulassungsbehörden, allen voran die European Medicines Agency (EMA) und die Food and Drug Administration (FDA), beziehen sich bei ihrer Abwägung des Risiko-Nutzenprofils neuer Arzneimittel und der darauf beruhenden Zulassungsentscheidungen vorrangig auf Mortalitäts- wie auch auf Morbiditätspunkte und weniger auf PRO-Daten. Im Speziellen sieht die FDA OS als Goldstandard an, da dieser Endpunkt frei von Verzerrungen durch Einschätzungen des Prüfarztes ist. Die Behörde erkennt jedoch an, dass große Patientenzahlen und ein langes Follow-up nötig sind, um OS zu erheben. Zudem kann OS von Folgethera-

Endpunktakzeptanz des G-BA am Beispiel Obinutuzumab

	Ergebnis Fachinformation ¹	Akzeptanz der Endpunkte durch den G-BA ²
PFS (INV)	HR 0,39 (95% KI 0,31; 0,49)	×
PFS (IRC)	HR 0,42 (95% KI 0,33; 0,54)	×
Ansprechrate	65%/78%*; p = 0,0001	×
MRD	3%/26%*; p = 0,0001	×
Ereignisfreies Überleben	HR 0,43 (95% KI 0,34; 0,54)	×
Zeit bis zur neuen anti-leukämischen Therapie	HR 0,59 (95% KI 0,42; 0,82)	×
OS	HR 0,66(95% KI 0,41; 1,06)	Ja, aber vs. Rtx+Clb nicht signifikant

* Rtx+Clb/Obinutuzumab; Clb: Chlorambuzil; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: hazard ratio; INV: vom Prüfarzt beurteilt; IRC: unabhängiger Prüfausschuss (independent review committee); KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); OS: Gesamtüberleben; Rtx: Rituximab.

Quellen: 1) Roche Pharma AG (2015). Gazyvaro® Fachinformation; 2) G-BA (2015). Obinutuzumab Nutzenbewertungsverfahren, URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131>.

Tabelle 1: Daten zu Morbiditätspunkten in der Fachinformation und Akzeptanz im G-BA-Beschluss.

pien beeinflusst werden. Dementsprechend basieren nur zwei von 66 hämatologischen Zulassungen der FDA zwischen 1989 und 2011 auf OS. PFS ist ein Endpunkt, der nicht durch Folgetherapien verzerrt wird, allerdings besteht ein Verzerrungspotenzial durch den Prüfarzt.

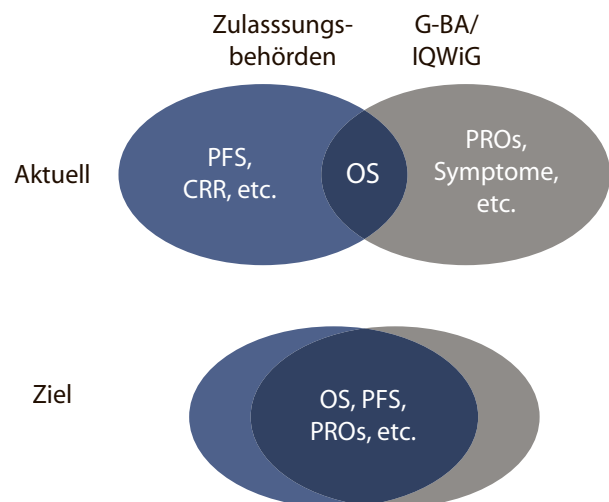
Eine Alternative ist die Ansprechrates, die von der FDA als direktes Maß antitumoröser Aktivität gesehen wird, welche jedoch die progressionsfreie Zeit unberücksichtigt lässt. PROs waren bislang keine Basis für eine FDA-Zulassung und werden als methodisch unreif angesehen (Centerwatch, Pazdur 2008). Die EMA sieht OS als den Endpunkt mit der höchsten Aussagekraft an, ist sich aber der Tatsache bewusst, dass OS nicht in allen Situationen anwendbar ist. PFS wird gemäß EMA als ‚nutzenträgend‘ für Patienten angesehen, allerdings kann eine hohe Messfrequenz eine Belastung für die Patienten darstellen. Die Heilungsrate ist laut EMA ein zentrales Therapieziel im (neo-)adjuvanten Krankheitsstadium, deren Erfassung allerdings nur über Surrogatendpunkte erreicht werden kann (European Medicines Agency 2013).

Demnach werden Mortalitätsendpunkte wie OS von den Zulassungsbehörden als bevorzugter Endpunkt akzeptiert. Morbiditätsendpunkte werden im Allgemeinen akzeptiert, wenn sie etabliert und klinisch relevant sind. In der Onkologie verwendete und von Zulassungsbehörden akzeptierte Endpunkte sind beispielsweise Heilungsrate, Zeit bis zur Progression, PFS, rezidivfreies Überleben, Ansprechrates (clinical response rate, CRR) oder Symptome. Endpunkte zu PROs sind eher selten im Zulassungsprozess vertreten (siehe Abbildung 3). Die Zulassungsbehörden legen ihren Fokus auf die Bewertung der Gesamtheit der verfügbaren Daten, es besteht Raum zur Extrapolation und eine schrittweise Zulassung, sogenanntes Adaptive licensing, ist möglich. Zudem erkennen Zulassungsbehörden primäre Endpunkte gewöhnlich als patientenrelevant an und ihre Evi-

denzanforderung orientiert sich an der Erkrankung.

Wie bereits erwähnt, werden Mortalitäts- und, wenn auch mit geringerer Auswirkung auf die Nutzenbewertung, QoL-Endpunkte vom G-BA akzeptiert. Selbst etablierte Morbiditätsendpunkte wie PFS werden demgegenüber zumeist nicht akzeptiert. Der Fokus des G-BA für die Bewertung des Zusatznutzens liegt auf der Evidenz durch randomisierte klinische Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Extrapolation der Daten wird kaum akzeptiert und adaptive Ansätze sind im Rahmen des AMNOG kaum vorgesehen. Die Akzeptanz primärer Endpunkte als patientenrelevant ist, außer bei OS, im

Akzeptanz von Endpunkten durch Zulassungsbehörden und deutsche HTA-Institutionen



CRR: klinische Ansprechrates (clinical response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PRO: patient reported Outcomes.

Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3: Morbiditätsendpunkte wie PFS werden gegenwärtig überwiegend vom G-BA nicht akzeptiert.

Nutzenbewertungsverfahren fraglich. Darüber hinaus wenden deutsche HTA-Institutionen tendenziell starre Evidenzstandards an.

Lösungsvorschlag zur Harmonisierung von Zulassung und Nutzenbewertung

Um die Diskrepanz zwischen den Anforderungen der Zulassungsbehörden und der deutschen HTA-Institutionen zu verringern, sind verschiedene Lösungsansätze vorstellbar. Eine Akzeptanz von Surrogatendpunkten, wie beispielsweise MRD, erleichtert die Evidenzbildung insbesondere bei weniger aggressiven Krankheitsentitäten sowie bei spezifischen, und somit kleinen, Patientenpopulationen.

Zudem könnten deutsche HTA-Institutionen eine flexible Anpassung der Akzeptanzkriterien für Endpunkte anhand von Krankheitsbild und -status in Betracht ziehen. Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf vorangegangene Therapien oder aggressiven Krankheitsentitäten wie beispielsweise dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, der akuten myeloischen Leukämie sowie dem HER2+ Mammakarzinom in der Drittlinientherapie haben üblicherweise eine stark verminderte Lebenserwartung, so dass das Gesamtüberleben durchaus einen sinnvollen und wichtigen Endpunkt darstellt. Bei Therapien in früher Linie, bei chronischen Erkrankungen oder wenn viele Therapieoptionen zur Verfügung stehen, ist Mortalität nicht nur weniger relevant, sondern auch deutlich problematischer zu erheben.

Beispiele solcher Krankheitsbilder in der Onkologie sind etwa die (Neo-)Adjuvanz beim Mamma-, Dickdarm- oder Bronchialkarzinom, die chronische lymphozytische Leukämie oder das Basalzellkarzinom. Bei solchen Indikationen sollten Morbiditätsendpunkte einen hohen Stellenwert einnehmen, auch wenn lediglich eine indirekte Patientenrelevanz besteht, zum Beispiel, wenn die Endpunkte nicht

auf der Erhebung von Symptomen beruhen. Unabhängig vom Stellenwert der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte zueinander sollten PROs als zusätzliche Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung in Betracht gezogen werden.

Fazit

Die bisherigen Rahmenbedingungen führen zu Differenzen der Studienanforderungen von Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen, vor allem bei Morbiditätsendpunkten. Insbesondere kleinere, spezifischere Patientenpopulationen sowie eine deutlich verbesserte Lebenserwartung in vielen onkologischen Bereichen führen zu einer Verschärfung des Spannungsfelds. Während Zulassungsbehörden die (zeitliche) Realisierbarkeit von Endpunkten unter den gegebenen Umständen in Betracht ziehen, fordern deutsche HTA-Institutionen einen umfangreichen Datensatz mit starkem Fokus auf OS und geringer Akzeptanz anderer klinisch etablierter Morbiditätsendpunkte. Hierbei stellt sich die Frage, ob die tendenziell starren und weitreichenden Evidenzforderungen des G-BA den angesichts des Forschungsfortschritts flexibler werdenden Vorgehensweisen der Zulassungsbehörden entgegenstehen.

Ziel sollte es sein, das Spannungsfeld der Endpunktbeurteilung zwischen Entwicklung, Zulassung und Nutzenbewertung so weit als möglich zu minimieren und innovativen Therapien hierdurch genügend Raum zu bieten. Eine früh im Entwicklungsprozess erarbeitete Festlegung patientenrelevanter Endpunkte in Zusammenarbeit von Zulassungsbehörden, HTA-Institutionen und pharmazeutischen Unternehmen unter Berücksichtigung der Krankheitsentität und des Erkrankungsstadiums (siehe Abbildung 3) ermöglicht die Harmonisierung unterschiedlicher Evidenzanforderungen und ebnet den Weg für neuartige Therapieansätze.

Literatur

American Association for Cancer Research [AACR] (2014). Cancer Progress Report; URL: http://cancerprogressreport.org/2014/Documents/AACR_CPR_2014.pdf [letzter Zugriff am 8. Oktober 2015].

American Association for Cancer Research [AACR] (2015). Cancer Progress Report; URL: http://cancerprogressreport.org/2015/Documents/AACR_CPR2015.pdf [letzter Zugriff am 8. Oktober 2015].

Centerwatch. URL: <http://www.centerwatch.com> [letzter Zugriff am 8. Oktober 2015].

European Medicines Agency (2013). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [letzter Zugriff am 15. Oktober 2015].

Food and Drug Administration [FDA]. URL: www.fda.gov [letzter Zugriff am 8. Oktober 2015].

G-BA (2014). Verfahrensordnung; URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [letzter Zugriff am 6. Oktober 2015].

G-BA (2015). Übersicht der Wirkstoffe; URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> [letzter Zugriff am 6. Oktober 2015].

Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Tabernero J, Baselga J (2015). Vemurafenib in Multiple Non-melanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373:726-36.

Johnson BE, Kris MG, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Wistuba II, Franklin WA, Ladanyi M, Su P-F, Sequist LV, Khuri FR, Garon EB, Pao W, Rudin CM, Schiller JH, Haura EB, Giaccone G, Minna JD, Bunn PA. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). ASCO Annual Meeting; 2013.

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER); URL: <http://seer.cancer.gov> [letzter Zugriff am 8. Oktober 2015].

Pao W, Girard N (2011). New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 12:175-80.

Pazdur R (2008). Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 13 Suppl 2:19-21.

Roche Pharma AG (2015). Gazyvaro® Fachinformation; URL: <http://www.fachinfo.de> [letzter Zugriff am 8. Oktober 2015].
Rolfo C, Sortino G, Smits E, Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, Russo A,

Santos ES, Janssens A, Pauwels P, Raez L (2014). Immunotherapy: is a minor god yet in the pantheon of treatments for lung cancer? *Expert Rev Anticancer Ther* 14:1173-87.

Ruof J, Knoerzer D, Duenne AA, Dintsios CM, Staab T, Schwartz FW (2014). Analysis of Endpoints Used in Marketing Authorisations versus Value Assessments of Oncology Medicines in Germany. *Health Policy* 118:242-54.

Sgambato A, Casaluze F, Sacco PC, Palazzolo G, Maione P, Rossi A, Ciardiello F, Gridelli C (2015). Anti PD-1 and PDL-1 immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a review on toxicity profile and its management. *Curr Drug Saf* [Epub ahead of print]; doi: 10.2174/1574886310666150928104210.

Studienendpunkte, Orphan drugs: Die Methodik-Debatte ist in vollem Gange

Von Dr. Florian Staeck

Seit dem Start der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2011 gehören die Auswahl von Studienendpunkten und der Umgang mit Orphan drugs zu den kontrovers diskutierten Fragen im Rahmen des AMNOG. Der Umstand, dass im Bewertungsverfahren bisher nur rund 50 Prozent der primären Studienendpunkte als relevant zum Nachweis des Zusatznutzens angesehen wurden, bildete bei der zweiten Tagung der „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung“ den Ausgangspunkt unterschiedlicher Forderungen. Ausführlich wurde erörtert, welchen Stellenwert Surrogatparameter dabei haben sollten. Ein weiterer Fokus der Debatte stellte der vom Gesetzgeber automatisch angenommene Zusatznutzen für Orphan drugs dar.

Since the introduction of the early benefit assessment in 2011, the selection of trial endpoints and handling of orphan drugs have become controversial and widely-discussed issues in the AMNOG framework. In benefit assessments so far, only ~50 percent of primary endpoints were regarded as relevant for the demonstration of an additional benefit, which prompted several requests during the second meeting of the „Interdisciplinary Platform on Benefit Assessment“ (Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung). In particular, the value of surrogate parameters has been elaborately debated. The additional benefit for orphan drugs, which is automatically granted by the legislator, constituted another focus of the discussion.

Außer der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist seit dem Start des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 insbesondere die Akzeptanz von Daten auf Endpunktebene, mit denen ein Zusatznutzen belegt werden soll, immer wieder Gegenstand kontroverser Debatten. Das Gesetz und die Arzneimittelnutzen-Verordnung geben die Zielkriterien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität als patientenrelevante Endpunkte vor. Die Verwertbarkeit von Daten im Hinblick auf einen Effektnachweis wird jedoch von den verschiedenen Parteien im AMNOG-Verfahren unterschiedlich interpretiert.

Die zweite Tagung der „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung“ am 25./26. September 2015 in Kelkheim hat sich unter dem Titel „Akzeptanz und Patientenrelevanz von Studienendpunkten“ ausführlich diesem Themenkreis gewidmet. Dabei wurde deutlich, dass die methodischen Debatten über die Akzeptanz von Endpunktergebnissen anhalten und erste Konsensinseln auszumachen sind. Kontrovers diskutierten die rund 30 Teilnehmer über die Anerkennung von Surrogatparametern als Stellvertreter für einen patientenrelevanten Endpunkt.

Dabei zeigt die hohe Zahl der konditionalen und der befristeten Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), wie versucht wird, mit den – methodischen – Unsicherheiten beim Zusatznutzennachweis umzugehen. Ebenfalls strittig debattiert wurde bei der Tagung die gesetzlich definierte Ausnahmestellung von Orphan drugs. Einzelne Teilnehmer beschrieben die Studienlage für diese neuen Medikamente als besonders unbefriedigend, andere verteidigten den rechtlichen Status quo und verwiesen auf die besonderen Schwierigkeiten, bei Orphan drugs patientenrelevante Aspekte einer Behandlung in Studien abzubilden.

Akzeptanz von Endpunkten: Im Zentrum der Kritik seitens der Pharma-Hersteller steht der Umstand, dass bisher in rund 50 Prozent der Fälle die primären Studienendpunkte vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht als relevant zum Nachweis eines Zusatznutzens angesehen wurden.

Die Industrie benötige daher klare Leitplanken vor Beginn der Phase III-Studien, mit welchen Endpunkten die Studien angelegt werden sollen, hieß es. Patienten und insbesondere Probanden hätten ein Anrecht, dass der primäre Studienendpunkt, der auch in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden festgelegt wurde, patientenrelevant ist – dafür hätten sie auch in die Studienteilnahme eingewilligt. Andere Teilnehmer ergänzten, es sei enttäuschend für Patienten, wenn sie erst an einer Studie teilnehmen, dann ihr Versorgungsanspruch aber nicht eingelöst werde. Entscheidend sei nicht die Frage, ob sich das IQWiG alle Daten anschauere, sondern welche Daten es am Ende akzeptiert, hieß es.

Das habe Folgen, da Krankenkassen Verordnungen von Arzneimitteln, bei denen der Zusatznutzen seitens des G-BA als „nicht belegt“ gilt, zunehmend in Frage stellen. Das Gleiche gelte, wenn die Verordnungen in Subgruppen erfolgen, bei denen der Bundesausschuss keine Belege für einen Zusatznutzen gesehen hat.

Dem wurde widersprochen mit dem Argument, nur weil etwas untersucht wurde, müsse es sich nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handeln. Es sei ein legitimes Ziel, dass Geld nur für solche Medikamente ausgegeben wird, für die gute Studien vorliegen. Es gehe in der methodischen Diskussion insbesondere darum, wie Nichtwissen gewichtet wird. Wenn ungeeignete Endpunkte ausgewählt würden, erfahre man auch nichts über die tatsächlich relevanten Endpunkte, die nicht untersucht worden sind, argumentierten Teilnehmer.

Vor diesem Hintergrund sei auch die Befristung von Nutzenbewertungen zu sehen, die mittlerweile in jedem fünften Beschluss durch den G-BA ausgesprochen werde. Mitunter werde dieses Instrument aber überstrapaziert: Erinnert wurde an das Beispiel der Gliptine, bei denen man sich bereits im Jahr 7 nach der Zulassung bewege. Im Sommer 2016 laufe zudem die Befristung für etliche bislang Zusatznutzenbewertete Arzneimittel aus. Hier sei bisher unklar, was passiere, wenn die Hersteller bis dahin keine neuen Studien vorgelegen.

Teilnehmer der Plattformtagung werteten diesen Umstand als starkes Plädoyer, die frühe Nutzenbewertung durch eine fortlaufende Nutzenbewertung zu ergänzen. Dies mache aber nur Sinn, wenn dem G-BA eine starke Kompetenz mit auf den Weg gegeben werde, auch neue Daten von den Herstellern zu verlangen. Andere Teilnehmer hielten diesen Vorschlag für nicht zu Ende gedacht: Was passiere, wenn ein Hersteller die geforderten Studien nicht bis zum Ende der Befristung vorlegt? Ob das Medikament dann vom Markt genommen werden müsse, wurde gefragt.

Uneinig zeigten sich die Teilnehmer auch über mögliche alternative Regelungswege, beispielsweise im Hinblick auf konsequente Post-Zulassungsstudien. Bei dieser Forderung dürfe nicht immer der Ball an die Industrie zurückgespielt werden. Einzelne Teilnehmer votierten dafür, die Beauftragung solcher Studien nicht bei den Banken im G-BA anzusiedeln, sondern besser bei wissenschaftlichen Instituten. Eine Postzulassung-Evaluation müsse dort stattfinden, wo die Patienten behandelt werden, und dies sei bei den Ärzten oder in Zentren. Es sei Aufgabe beispielsweise des Bundesforschungs- und des Bundesgesundheitsministeriums, hierfür einen geeigneten Verfahrens- und Rechtsrahmen zu schaffen. Kontrovers wurde in diesem Zusammenhang das Potenzial von Register-Daten beurteilt. Register-

daten könnten die Basis für eine Art „sekundäre“ oder „fortlaufende“ Nutzenbewertung bilden, wurde vorgeschlagen. Dies wurde unter Verweis auf die bisher oft mangelhafte Verwendbarkeit von Registerdaten in Frage gestellt. Derzeit sei der Vergleich zweier Interventionen in der Regel nicht möglich. Es gebe schon viele Register in Deutschland, doch die wenigsten dieser Datensammlungen seien unabhängig, wurde kritisiert. Klinische Krebsregister beispielsweise könnten zur Nutzenbewertung nicht im erforderlichen Umfang weiterhelfen, weil aus ihnen nicht hervorgehe, mit welchen Arzneimitteln der jeweilige Patient behandelt wurde. Zudem lösten neue Register immer einen zusätzlichen Dokumentationsaufwand aus, dessen Akzeptanz bei den Ärzten gering sei. Von daher wurde dafür plädiert, die vorhandenen Werkzeuge der Nutzenbewertung zu verbessern, anstatt ganz neue Instrumente in Form von Registerdaten einzufordern.

Relevanz von Surrogatparametern: Gegenstand ausführlicher Debatten war die Frage, welchen Stellenwert Surrogatparameter in Studien haben und wie ihre Validierung am besten erfolgen kann. Teilnehmer verwiesen auf die deutlichen Unterschiede in der Zuerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA beispielsweise bei Krebserkrankungen einerseits und bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus andererseits.

Ein Grund dafür liege darin, dass in der Onkologie „harte“ Endpunkte besser messbar seien als bei chronischen Leiden, wurde angeführt. Bei einzelnen Krebsarten werde allerdings inzwischen bei vielen Patienten ein Erkrankungsstillstand erreicht, der mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von bis zu 85 Prozent einhergeht. Vor dem Hintergrund dieser zunehmenden Chronifizierung – einer langfristigen Latenz der Krankheit ohne Symptome – werde es immer schwieriger, einen Endpunkt wie Overall Survival (OS) zu messen. Zugleich seien bislang in Studien nur vereinzelt

Patient Reported Outcomes (PRO) als primärer Endpunkt untersucht worden.

Damit rücke die Morbidität als patientenrelevanter Endpunkt in den Mittelpunkt der Debatte. Klassische klinische Symptome wie Schmerzreduktion wurden in der Diskussion als patientenrelevante Endpunkte in der Morbidität konkretisiert. Ergebnisse aus Bildgebung oder Laborkontrollen wurden als Surrogatparameter kontrovers diskutiert. Hierbei wurden insbesondere Unterschiede im Verständnis von krankheitsbezogener Morbidität deutlich. Gefragt wurde: Verstehe man unter Morbidität, dass ein Tumor gewachsen oder dass ein Patient Symptome zeigt? Stehe die Symptomverringerung im Fokus, sei die Diskussion über Surrogate verfehlt, weil Symptome gut erhoben werden könnten, wurde argumentiert. Sinnvoll könnten Surrogate dann sein, wenn die Gesamtüberlebenszeit wegen des kurzen Zeitrahmens der klinischen Studie oder wegen der verlängerten Überlebenszeit der Patienten nicht erhoben werden kann.

Doch in diesem Fall sei die Feststellung des Ausmaßes eines Zusatznutzens mit großen methodischen Unsicherheiten verbunden, weil unklar sei, was die Veränderung eines Surrogatparameters um den Faktor X tatsächlich bedeute, wurde argumentiert. Dies gelte insbesondere für Labor- oder Bildgebungsparameter, bei denen die Interpretation der Ergebnisse unter Experten keineswegs einhellig ist. In der Versorgung tätige Ärzte bestätigten, die Fixierung auf Technik und Laborwerte führe vielfach immer noch dazu, dass eine Abweichung von der Norm als behandlungsbedürftig angesehen werde, ohne die klinische Relevanz zu hinterfragen.

Ein weiteres methodisches Problem ergebe sich daraus, dass bei immer kleineren Studienkollektiven ein Surrogatparameter nicht validiert werden könne. Die potenzielle Zusammenlegung von Daten mehrerer forschender Her-

steller sei angesichts des wettbewerblichen Umfelds, in dem sich die Pharmafirmen bewegen, nur in Einzelfällen möglich, wurde angemerkt.

In der Diskussion über relevante Morbidität plädierten Teilnehmer dafür, den Begriff „Therapierrelevanz“ zu verwenden. Er eröffne die Option, auch die Krankheitsbelastung für die Patienten zu berücksichtigen. Gerade hierfür seien allerdings „real world data“ aus der Versorgungspraxis nötig. Verwiesen wurde zudem auf die Praxis der US-Zulassungsbehörde FDA, die dafür votiert habe, Endpunkte sollten an Krankheitsstadien – beispielsweise bei einem Prostata-Karzinom – angepasst werden. Dies eröffne die Chance, neue sequenzielle Therapieformen in der Onkologie besser als bisher abzubilden, hieß es.

In jedem Fall sei es aus Sicht der Hersteller entscheidend, dass durch eine frühzeitige Abstimmung der relevanten Endpunkte mit Zulassungsbehörden und Nutzenbewertungs-Institutionen Planungssicherheit geschaffen werde. Dass in der frühen Nutzenbewertung Surrogatparameter ohne Validierung chancenlos sind, wurde im Tagungsverlauf sehr deutlich.

Status von Orphan drugs: Keinen Konsens erzielten die Plattform-Teilnehmer in der Frage, ob die gesetzliche Regelung Bestand haben sollte, wonach bei der Zulassung von Orphan drugs der Zusatznutzen als gegeben gilt. Untersuchungen von Zulassungsverfahren der FDA zeigten, dass es bei Orphan drugs im Vergleich zu Nicht-Orphans einen geringeren Anteil randomisierter und verblindeter Studien gegeben habe.

Zugleich nehme der Anteil der Orphan drugs unter den Nutzen-Dossiers beim G-BA zu: Jedes vierte Dossier habe im Jahr 2014 einem Orphan drug gegolten, wurde berichtet. Verwunderung wurde darüber geäußert, dass der G-BA trotz der oftmals unbefriedigenden Datenlage bislang nur zwei Befristungen bei Orphan drugs ausgesprochen hat.

Befürworter des Status quo argumentierten, die Grenze, dass EU-weit höchstens fünf von 10.000 Personen von der Erkrankung betroffen sein dürften, solle weiter akzeptiert werden. Klinischer Fortschritt könne auch aus guter Dokumentation und sorgfältigem interkollegialen Austausch generiert werden, wurde betont. Verwiesen wurde dafür auf die Entwicklungen in der Kinder-Onkologie in den vergangenen Jahren.

Zwar könnten auch mit kleinen Patientenkollektiven Studien aufgelegt werden. Aber es wurde in Zweifel gezogen, dass ohne den besonderen Status der Orphan drugs künftig dann noch neue Medikamente entwickelt werden. Gelte der Zusatznutzen dieser Medikamente nicht als belegt, dann würde bei Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband der Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Obergrenze vorgeben. Sofern die Beleglage für ein neues Produkt keinen Zusatznutzen ergibt, könnte dann nur ein Preis in Höhe von Best supportive care erzielt werden. Als Folge würden vermutlich Orphan drugs vielfach nicht mehr verfügbar sein, wurde gewarnt. Zudem gingen Kritiker von falschen Annahmen aus: Die Zulassungsbehörde habe die Entscheidung über die Designation eines Orphan drugs aus funktionalen Gründen getroffen – nicht aber der Hersteller.

Diese Argumente wurden von Kritikern der geltenden Regelung zurückgewiesen. Dass beispielsweise Nicht-Unterlegenheits-Studien für Orphan drugs beim G-BA vorgelegt würden, käme einer „Kapitulation“ vor dem gleich, was mit dem AMNOG ursprünglich intendiert war, wurde angemerkt. Nirgendwo in den EU-Dokumenten sei niedergelegt, dass für Orphan drugs schwächere Studiendesigns akzeptiert werden. Im Gegenteil werde in der einschlägigen EU-Richtlinie aus dem Jahr 2001 festgehalten, dass Patienten auch bei diesen Medikamenten einen Anspruch auf eine vergleichbare Bewertungsmethodik haben, wie

sie für randomisierte klinische Studien gelten. Es gebe keine Begründung für unterschiedliche Herangehensweisen bei Medikamenten für seltene Erkrankungen, die sich wissenschaftlich ableiten lasse, hieß es. Zudem enthielten die vorgelegten Studien oftmals gar nicht so geringe Fallzahlen. Nehme man die Einwohnerzahl der EU als Basis, komme man bei fünf von 10.000 Einwohner auf 230.000 Personen, wurde vorgerechnet. Im Ergebnis sollte der Gesetzgeber den von ihm fingierten Zusatznutzen für diese Medikamente hinterfragen und das AMNOG entsprechend verändern. Konsens bestand wiederum darin, dass zumindest in den Fällen, in denen mehrere Orphan drugs für dieselbe Indikation zugelassen sind, die Frage nach komparativer Evidenz erlaubt sein muss.

In der Gesamtschau der Debatte verwiesen Teilnehmer auf Unstimmigkeiten im institutionellen Setting der frühen Nutzenbewertung: Die methodische Komplexität der Verfahren in der Ermittlung des Zusatznutzens spiegele sich nicht in den anschließenden Preisverhandlungen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband wider. Die Erkenntnisse über subgruppen-spezifischen Zusatznutzen werde durch eine Mischpreisbildung wieder nivelliert, wurde kritisiert. Damit gerate der instrumentelle Zweck des AMNOG, eine faire Preisbildung für ein neues Medikament zu ermöglichen, aus dem Blickfeld. Allerdings bleibt ein AMNOG-bewerteter Wirkstoff mit positiven Subgruppenergebnissen im Markt und ist somit voll verordnungsfähig, und zwar auch in den Subgruppen, die negative Ergebnisse aufweisen. Es sei unrealistisch anzunehmen, dass die Ärzte filigrane Ergebnisse von Subgruppenbewertungen im Verordnungsalltag 1:1 umsetzen, hieß es.

Angesichts der Vielzahl von Wünschen im Hinblick auf die AMNOG-Novellierung warnten Teilnehmer davor, das AMNOG mit Aufgaben zu überfrachten. Die Komplexität der methodischen Anforderungen in der Nutzenbewer-

tung und in der nachgeschalteten Preisfindung werde gesetzlich nicht nachgezeichnet werden können, hieß es. Hier seien vor allem Verfahrensordnungen das adäquate Mittel, um Anpassungen im AMNOG zu realisieren.

In einem Punkt zeigten die Teilnehmer der zweiten Plattformtagung sich allerdings einig und stellten übereinstimmend Handlungsbedarf fest: Fünf Jahre nach dem Start stehe in Folge des AMNOG zu einem frühen Zeitpunkt eine Fülle von Informationen in hoher Qualität über neue Arzneimittel zur Verfügung. Allerdings sei es bisher nicht gelungen, Wege zu finden, diese Informationsfülle zielgerichtet und aufbereitet Ärzten in der Versorgung zur Verfügung zu stellen. Hier seien größere Anstrengungen des KV-Systems nötig, hieß es mahnend.

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der
Interdisziplinären Plattform:
Prof. Dr. Ulrich Schwabe,
Dr. Harald Herholz

VERLAG

Springer Medizin Verlag GmbH
Am Forsthaus Gravenbruch 5
63263 Neu-Isenburg

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck,
Wolfgang van den Bergh
Helmut Laschet

AUTOREN

Dr. Thomas Kaiser
PD Dr. Michael Kulig
Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Prof. Dr. Dietmar P. Berger
Dr. Miriam Walter
Dr. Florian Staeck

BILDNACHWEIS

Titelbild: Mathias Ernert

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediacenter GmbH
Holzhauser Feld 2
83361 Kienberg

 Springer Medizin

ISSN 2364-916X

© Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin
Januar 2016

In Zusammenarbeit und mit freundlicher
Unterstützung der Roche Pharma AG, der
DAK Gesundheit, der Xcenda GmbH und
SpringerMedizin

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Pamela Aidelsburger

Silke Baumann

Dr. Jürgen Bausch

Prof. Dr. Dietmar P. Berger

Dr. Margita Bert

Dr. Johannes Bruns

RA Claus Burgardt

Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich

Dr. Mathias Flume

Dr. Markus Frick

Prof. Dr. Klaus Genth

Dr. Harald Herholz

Wolfgang Kaesbach

Dr. Thomas Kaiser

PD Dr. med. Michael Kulig

Lothar Kuntz

PD Dr. Stefan Lange

Helmut Laschet

Dr. Ulf Maywald

Prof. Dr. Herbert Rebscher

Prof. Dr. Jörg Ruof

Dr. Vanessa Schaub

Prof. Dr. Ulrich Schwabe

Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz

Dr. Florian Staeck

Wolfgang van den Bergh

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Pamela Aidelsburger

Dr. Jürgen Bausch

Wolfgang van den Bergh

Dr. Harald Herholz

Dr. Rainer Hess

Helmut Laschet

Dr. Ulf Maywald

Prof. Dr. Jörg Ruof

Prof. Dr. Ulrich Schwabe

Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz

Dr. Florian Staeck

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Klinische Studien – welche Endpunkte zählen?

Heft 2
Januar 2016
ISSN 2364-916X