



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

# Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten?

Heft 5  
September 2017  
ISSN 2364-916X

# Hefte der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

HEFT 1

**Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse**

HEFT 2

**Klinische Studien – welche Endpunkte zählen?**

HEFT 3

**Adaptive Pathways – Chancen und Risiken**

HEFT 4

**AMNOG 2.0 – Informationsprobleme**

HEFT 5

**Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten?**

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

[HTTP://WWW.AERZTEZEITUNG.DE/POLITIK\\_GESELLSCHAFT/GP\\_SPECIALS/PLATTFORM\\_ZUR\\_NUTZENBEWERTUNG/](http://www.aerztezeitung.de/politik_geellschaft/gp_specials/plattform_zur_nutzenbewertung/)

ODER [HTTPS://TINYURL.COM/ZGFEFLK](https://tinyurl.com/zgfeflk)

# Inhalt

EDITORIAL

**Jenseits des Goldstandards:  
Welches Potenzial haben Registerdaten?** 6

STEFAN HUSTER

**Versorgung bei nicht belegtem Zusatznutzen:  
Juristische und ethische Aspekte** 8

KARL BROICH UND WIEBKE LÖBKER

**Aspekte bei Zulassungsverfahren ohne  
hinreichende Evidenz** 20

MICHAEL KULIG

**Nutzenbewertung von Orphan Drugs trotz  
unzureichender Evidenz und fehlenden RCT** 26

ANGELA ZINK

**Versorgungsrelevante Ergebnisse  
aus dem Rheuma-Register RABBIT** 36

NORBERT MARSCHNER UND MARTINA JÄNICKE

**Evidenzlücken in Nutzenbewertungen –  
was können Registerdaten leisten?** 48

FLORIAN STAECK

**Das Potenzial von Registern ist groß,  
ihre langfristige Etablierung anspruchsvoll** 58



# 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 den Preis der 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 seit 2011 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 ge-

macht, 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**

# Jenseits des Goldstandards: Welches Potenzial haben Registerdaten?

Von Dr. Pamela Aidelsburger und Dr. Jürgen Bausch

*Die Methode, mit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) die Wirksamkeit einer medizinischen Intervention nachzuweisen, ist relativ jung und erst seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts als Goldstandard anzusehen. Die Grundlagen wurden in der Vergangenheit gelegt, als medizinische Errungenschaften immer auch aus der individuellen wissenschaftlichen Beobachtung von Sachverhalten und teilweise recht eigenwilligen (Eigen-)versuchen heraus entstanden. So wie sich die RCT aus den Studienansätzen der Vergangenheit entwickelt hat, um Antworten auf Fragen unserer Zeit und der Gesellschaft zu geben, wird sich die Studienlandschaft weiter entwickeln, um neue Facetten wissenschaftlicher Fragen zu beantworten. Immer wird es dabei auch um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse im nationalen und internationalen Kontext gehen. Und um die Absicherung der Studienfinanzierung zum Erkenntnisgewinn über den klinisch relevanten Patientennutzen bei lang andauernden chronischen Krankheitsverläufen.*

In der Londoner Nationalgalerie hat jüngst eine bemerkenswerte Ausstellung ihre Pforten geschlossen, die sich dem Einfluss des italienischen Manieristen Caravaggio auf die Bildgeschichte seiner Nachfolger gewidmet hat. Überall in der Innenstadt und den Flughäfen der englischen Metropole wurde plakatiert: „Beyond Caravaggio“.

Das Ergebnis dieses besonderen europäischen Ausstellungsereignisses, das von vielen Menschen besucht worden ist, war eindeutig: Caravaggios Nachfolger und Nachahmer haben den Meister der Hell-Dunkelmalerei und Wegbereiter des Barock trefflich studiert und kopiert. Aber es fällt schwer, unter den vielen Epigonen jemanden zu identifizieren, dem man Überlegenheit attestieren müsste.

In der Pharmakologie gibt es zu diesen künstlerischen Welten eine gewisse Analogie: Um die Wirkung eines neuen Arzneimittels im Vergleich zum Placebo oder zu einer anderen wirksamen Vergleichstherapie nachzuweisen, braucht man eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, verblindete Studie (RCT). Das ist der Goldstandard. Jenseits davon existiert jedoch – wie bei Caravaggio in der darstellenden Kunst – in der Arzneimittelwelt eine muntere Studienlandschaft mit unterschiedlichen Ergebnisqualitäten.

Aber im Unterschied zu den großen unbestrittenen Meistern, die dem italienischen Künstler aus der späten Renaissance folgten und zu denen auch Rembrandt, Rubens und Velásquez zählen, ist die Akzeptanz von Studienergebnissen „Beyond RCT“ eher ernüchternd.

Denn immer muss die Frage gestellt werden: Welcher Studientyp kann der RCT das Wasser reichen? Was kommt der RCT gleich? Wo müssen Studienergebnisse aus Studien mit minderwertiger Methodik dem „Schrott“ zugeordnet werden? Das vorliegende Berichtsheft über die 5. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung gibt Zeugnis von dem Bemühen, sich der Frage zu stellen, wel-

cher Studientyp einer RCT das Wasser reichen könnte. Studienergebnisse als Folge von anekdotischer Evidenz, Beobachtungs- und Anwendungsstudien, oder Fall-Kontrollstudien wurden auf der Frühjahrstagung gar nicht erst „ausgestellt“. So wie die Kuratoren der Londoner Caravaggio-Ausstellung die Fülle von flachen Bildkopien und vielfältigen Kitschdarstellungen in den Depots belassen haben.

Aber ernsthaft dargestellt und diskutiert wurden auf der zurückliegenden Plattformtagung Methoden und Ergebnisse von Registerstudien, die wertvolle Beiträge und Ergänzungen zu vorhandenen RCT-Studien liefern können. Insbesondere wenn diese methodisch sauber und nachhaltig durchgeführt werden. Ganz abgesehen davon, dass Registerstudien auch Antworten auf Fragen geben können, die mit der RCT-Methodik nicht zu beantworten sind.

So wird, um ein bisher misslungenes Beispiel von Erkenntnissen aus Registerstudien zu erwähnen, in der Behandlung der Hämophilie an vielen Stellen in Europa mit Registern gearbeitet; aber zwischen den Ländern mit untereinander nicht vergleichbaren Methoden. Trotz der erfolgreichen Behandlung der Patienten mit rekombinanten Faktorsubstitutionen in Europa bleibt strittig, ob der vergleichsweise hohe und teure Verbrauch von Faktor VIII-Präparaten in Deutschland im Vergleich zu skandinavischen Ländern auch zu einer geringeren Schadensrate durch niedrige Blutungsergebnisse bei den Substituierten führt.

Andererseits zeigen die Ergebnisse aus dem deutschen Rheuma-Register (Rabbit-Register), dass das Nutzen- und Schadenspotenzial der im Markt verfügbaren TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sehr identisch ist, weswegen nicht ein spezielles Produkt in der Behandlung zwingend zu bevorzugen wäre. Das deutsche Marktgeschehen spiegelt dieses Registerergebnis nicht wider.

Register können Evidenzlücken schließen. Aber Erkenntnisse aus den Registern kommen naturgemäß zeitlich zu

spät, um in der frühen Nutzenbewertung eine Rolle spielen zu können. Es sei denn, es lägen wegen zeitversetzter Arzneimittelzulassungen in unterschiedlichen Ländern bereits verwertbare internationale Daten vor.

Die behandelnden Ärzte, aber auch die Kostenträger wüssten gern evidenzbasiert und unter Aspekten der Versorgungsqualität, welche der hochpreisigen Therapien z. B. bei Multipler Sklerose, Hepatitis C oder mancher Krebskrankheit eine so hervorragende Therapieverbesserung darstellen, dass sie in die erste Therapielinie einzuordnen sind. Das gilt umso mehr im aufkommenden Biosimilarmarkt, dessen Einsparpotenzial nicht ausgeschöpft wird. „Beyond RCT“ heißt nicht „RCT light“, sondern die Nutzung weiterer Aspekte von Schadens- und Nutzenpotenziale insbesondere in der Versorgungsrealität zu verdeutlichen.

In der Welt der Studienregister von heute fehlt es bislang an ausreichender langfristiger Finanzierung für viele Wirkstoffe und die Akzeptanz der Ergebnisse im Versorgungsalltag und in der Nutzenbewertung durch die Kostenträger. Denen ist die Nichtverordnung eines neuen Wirkstoffes in einer negativ bewerteten Subgruppe willkommener, als die Erkenntnis aus einer Registerstudie, aus der sich klinisch relevante Vorteile für den Patienten ableiten lassen, wenn sie die Standardtherapie nicht vertragen oder keine Besserung erfahren.

Nach Caravaggio, dem Meister der Hell-Dunkel-Malerei, folgten Kunstepochen mit ihren jeweiligen Stärken und Schwächen. Aber eines hatten alle Kunstepochen gemein: sie wagten etwas Neues. Die Kunst wurde bunter und mutiger, ohne aber ihre Vergangenheit zu vergessen und sich gegebenenfalls auf sie zu berufen.

**Kontakt:**

**Springer Medizin Verlag GmbH**  
**gp@springer.com**



# Versorgung bei nicht belegtem Zusatznutzen: Juristische und ethische Aspekte

Prof. Dr. Stefan Huster | Lehrstuhl für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie, Universität Bochum

*Die (frühe) Nutzenbewertung von Arzneimitteln weist eine eigenartige Gemengelage von wissenschaftlich-methodischen und normativ-politischen Fragen auf. Dies betrifft auch die Frage, welche Schlussfolgerung aus dem Umstand gezogen werden soll, dass ein Arzneimittel seinen Zusatznutzen (noch) nicht nachgewiesen hat, weil keine einschlägigen Studien existieren. Die Vergütung dieses Arzneimittels dann durch die Bindung an die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu deckeln, hat in etlichen Fällen zu Markt Austritten geführt. Dies ist rechtlich grundsätzlich nicht zu beanstanden, kann aber unter den Voraussetzungen der „Nikolaus-Rechtsprechung“ dazu führen, dass den Versicherern gegenüber ihrer Krankenkasse ein Anspruch auf Kostenerstattung zusteht, wenn das Arzneimittel dann aus einem anderen Land importiert wird. Dies zeigt, dass sich ein methodischer Bewertungsrigorismus nicht ausnahmslos durchhalten lässt.*

## **I. Das Verhältnis von Normativität und Faktizität**

Die (frühe) Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist ein komplexes Verfahren, in dem sich methodische und normative Fragen auf schwer entwirrbare Weise miteinander vermengen. Es ist daher auch für eine juristische Betrachtung gleichzeitig erforderlich und außerordentlich anspruchsvoll zu analysieren, ob sich Versorgungsentscheidungen in nachvollziehbarer Weise aus den „internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie“ (Paragraf 35a Abs. 1 S. 6 Nr. 2 SGB V) ergeben oder auf einer politischen Willensentscheidung beruhen. Diese Unterscheidung ist schon für die kompetenzielle Zuordnung wichtig: Normativ-politische Entscheidungen kann kein wissenschaftliches Institut wie das IQWiG treffen; für Subtilitäten der Nutzenbewertung sind dagegen schwerlich politische Gremien zuständig.

Diese Gemengelage von Faktizität und Normativität findet sich auch und gerade in Versorgungsentscheidungen, die sich an den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EbM) orientieren. Die EbM ist inzwischen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) – insbesondere im SGB V und in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) – fest verankert und man wird dies als einen großen Fortschritt betrachten dürfen. Sie ist aber immer wieder auch dem Verdacht ausgesetzt, dass sie als Instrument der heimlichen Rationierung eingesetzt wird oder – vorsichtiger formuliert – in EbM-gesteuerte Bewertungsentscheidungen gelegentlich auch Überlegungen eingehen, die nicht völlig kostenindifferent sind. Besonders deutlich wird dies im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, wenn dieses Verfahren zum Ergebnis kommt, dass kein Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels gegeben ist, die medizinischen Fachgesellschaften und die Patienten – vom pharmazeutischen Unternehmer (PU) ganz abgesehen - dies aber anders sehen und hinter der Bewer-



tung Kostenbegrenzungsabsichten vermuten.

Schon der „Erfinder“ der EbM hat dieses Problem gesehen. In dem berühmten Aufsatz, in dem Sackett die EbM definiert hat („der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung“), hat er gleichzeitig betont: „Manche fürchten auch, dass die EbM von Einkäufern von Gesundheitsleistungen und von Managern „gekidnappt“ wird, um die Kosten der Krankenversorgung zu reduzieren. Das wäre nicht nur ein Missbrauch des Konzeptes, sondern auch ein fundamentales Missverständnis der finanziellen Konsequenzen: Ärzte, die EbM praktizieren, werden die effektivsten Verfahren identifizieren und anwenden, um die Lebensqualität und -dauer der Patienten zu maximieren; das könnte zu einer Erhöhung statt einer Reduktion der Kosten



**Stefan Huster** studierte Rechtswissenschaft und Philosophie in Bielefeld und Frankfurt. An der Juristischen Fakultät der Universität Heidelberg wurde er promoviert und habilitiert. Seit 2004 ist er Professor für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie sowie Direktor des Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht an der Ruhr-Universität Bochum.

## Das Verhältnis von Normativität und Faktizität

### ► Wissenschaftlich-methodische vs. normativ-politische Fragen

- Unterscheidung schon aus kompetenziellen Gründen wichtig

### ► Von der EbM zur evidenzbasierten Gesundheitsversorgung

„Manche fürchten auch, dass die EBM von Einkäufern von Gesundheitsleistungen und von Managern "gekidnappt" wird, um die Kosten der Krankenversorgung zu reduzieren. Das wäre nicht nur ein Missbrauch des Konzeptes, sondern auch ein fundamentales Missverständnis der finanziellen Konsequenzen: Ärzte, die EBM praktizieren, werden die effektivsten Verfahren identifizieren und anwenden, um die Lebensqualität und -dauer der Patienten zu maximieren; das könnte zu einer Erhöhung statt einer Reduktion der Kosten führen.“

(Sackett 1996)

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

Die Evidenzbasierte Medizin ist immer wieder dem Verdacht ausgesetzt, dass in Bewertungsentscheidungen Überlegungen eingehen, die nicht kostenindifferent sind.

führen.“ (Sackett u.a., Evidence based medicine: what it is and what it isn't, BMJ 1996; 312, 71 f.; deutsche Übersetzung im Internet abrufbar unter <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/leitartikel-sackett>).

Dass wir auf der Grundlage der EbM nicht nur individuelle Patienten behandeln, sondern auch das Versorgungssystem steuern („evidenzbasierte Gesundheitsversorgung“), ist also weder selbstverständlich noch unheikel. Dies gilt auch und insbesondere für die Frage, ob und wann eine medizinische Innovation ihren Zusatznutzen nachgewiesen hat und was daraus versorgungspolitisch folgt. Hier wird nämlich schon der gesunde Menschenverstand zwei Konstellationen auseinanderhalten:

- Eine an den Grundsätzen der EbM orientierte Bewer-

tung wird gelegentlich nachweisen können, dass eine neue medizinische Maßnahme keinen Zusatznutzen besitzt. Dass das Versorgungssystem diese Maßnahme dann nicht in seinen Leistungskatalog aufnimmt oder zumindest keine (höhere) Vergütung vorsieht, ist zwar immer noch eine politisch-normative Entscheidung, nur ist diese im Grundsatz recht trivialer Natur.

- Ganz anders ist es dagegen, wenn die Bewertung zu dem Ergebnis gelangt, ein Zusatznutzen sei nicht nachgewiesen. Schon begrifflich schließt dies die Möglichkeit ein, dass die bewertete Maßnahme diesen Zusatznutzen doch besitzt und er zukünftig auch wird nachgewiesen werden können: Wir wissen es im Moment einfach nur noch nicht. Dann ist es erheblich anspruchsvoller, zu einer normativen Schlussfolgerung zu gelangen: Soll in dieser Situation der Unsicherheit die Maßnahme in den Versorgungskatalog – und zu welchem Preis – aufgenommen werden („Geld für Hoffnung“)? Hier zu sagen, dass ein definitiver Nachweis des Zusatznutzens Zugangsvoraussetzung ist, mag sinnvoll sein, ist aber ersichtlich eine politische Wertentscheidung, die weder selbstverständlich ist noch sich irgendwie aus den Erkenntnissen und Prinzipien der EbM begründen lässt. Rationalisierung und Rationierung gehen insoweit ineinander über. Dementsprechend muss hier auch ein demokratisch legitimes Gremium diese Entscheidung – generell oder im Einzelfall – treffen. Auch sind hier Zwischenlösungen denkbar, wie – was immer man in der Sache davon hält – im deutschen Recht schon die unterschiedlichen Zugangsvoraussetzungen für den vertragsärztlichen und den stationären Bereich (Paragrafen 135, 137c SGB V) oder jetzt auch die „Potenzial“-Regelungen (vgl. Paragrafen 137c Abs. 3, 137e Abs. 1 SGB V) zeigen.

## II. Der Marktaustritt und seine Ursachen

### 1. Der nicht belegte Zusatznutzen

Diese beiden Konstellationen finden sich auch im Verfahren der frühen Nutzenbewertung wieder. Wenn Paragraph 5 Abs. 7 Nr. 5 AM-NutzenV davon spricht, dass „kein Zusatznutzen belegt“ sei, können sich dahinter zwei recht unterschiedliche Fallgestaltungen verbergen:

- Es gibt aussagekräftige Studien, die den strengen Anforderungen der EbM in der Interpretation von G-BA und IQWiG entsprechen (insbesondere RCTs), aus denen sich tatsächlich ergibt, dass das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) keinen Zusatznutzen hat.
- Sehr viel häufiger ist es aber so, dass derartige Studien gerade nicht existieren. Dafür kann es mannigfache Gründe geben, die von der – bewussten oder fahrlässigen – Nachlässigkeit des PU über eine Veränderung der zVT bis hin zu dem Umstand reichen, dass zum Zeitpunkt der Zulassung noch keine Studien der geforderten Güte existieren. Insbesondere die – ihrerseits wiederum kritisch diskutierten – Tendenzen, die Arzneimittelzulassung zu beschleunigen („Adaptive pathways“ u.ä.), können zu einem Spannungsverhältnis von Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren und -recht führen.

In beiden Konstellationen ist – lässt man einmal die festbetragsfähigen Arzneimittel außen vor – die Rechtsfolge aber dieselbe: Ist ein Zusatznutzen nicht belegt, darf der zu verhandelnde bzw. von der Schiedsstelle festzusetzende Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führen (Paragraph 130b Abs. 3 SGB V).

### 2. Die Entscheidung zum Marktaustritt

Sind die Jahrestherapiekosten der zVT niedrig, kann sich für den PU die Frage stellen, ob er das Arzneimittel zu einem derartig gedeckelten Erstattungsbetrag in Deutsch-

## Der Marktaustritt und seine Ursachen

### ► Die Entscheidung zum Marktaustritt

- ca. 30 Marktaustritte seit AMNOG
- idR. weil kein Zusatznutzen belegt, aber auch denkbar: Zusatznutzen nicht „angemessen“ vergütet
- Unterschiedliche Bewertungen:
  - Kostenträger: rein unternehmerische Entscheidung, für die Versorgung unerheblich
  - Fachges.: Folge unrealistischer Bewertungsverfahren
- Referenzierungsproblem: Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge (§ 130 I b idF AMVSG-Entwurf)? Trotz „Höhe der tatsächl. Abgabepreise“ und Transparenzanforderungen in der GKV?

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

Die Folgen der Marktaustritte für die Qualität der Versorgung werden von Kostenträgern, Fachgesellschaften und Patienten von Fall zu Fall unterschiedlich beurteilt.

land zur Verfügung stellen will. Tatsächlich sind im Laufe des AMNOG-Verfahrens, also seit 2011, bereits ca. 30 Marktaustritte zu verzeichnen. Diese gehen überwiegend auf den Umstand zurück, dass dem jeweiligen Arzneimittel kein Zusatznutzen zuerkannt wurde; in einigen Fällen wurde aber auch zwar ein – etwa geringer - Zusatznutzen anerkannt, der PU konnte sich dann aber mit dem von den Krankenkassen angebotenen bzw. von der Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag nicht anfreunden und entschied sich deshalb zum „Opt out“.

Wie man diese Marktaustritte bewerten soll, ist nicht eindeutig. Man mag sie für wenig dramatisch halten, weil es sich um Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen handele und die Qualität der Versorgung daher nicht leide. Diese von den Kostenträgern bevorzugte Sichtweise wird aber von den medizinischen Fachgesellschaften und den Patienten bzw. Versicherten nicht durchweg geteilt; vielmehr

werden hier – etwa im Bereich der Versorgung bei Diabetes oder Epilepsie, aber auch in der Onkologie – die Marktaustritte durchaus beklagt. Dabei spielt es gewiss eine Rolle, dass Patienten im ersten Jahr nach Markteinführung eines Arzneimittels und während dessen Nutzenbewertung bereits auf das neue Präparat eingestellt wurden oder sich sonst an das Arzneimittel „gewöhnt“ haben. Mit diesem Argument sollte man allerdings eher zurückhaltend sein, weil es dafür sprechen könnte, den sofortigen Zugang zu neu zugelassenen Arzneimitteln von vorherein durch eine „Vierte Hürde“ zu unterbinden.

Ernst zu nehmen ist dagegen ein anderes Bedenken, dass nämlich die strengen Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens dazu führen, dass Arzneimittel „auf der Strecke bleiben“, die sich in der Versorgungsrealität nach ärztlicher Einschätzung und aus Patientensicht bereits bewährt haben, auch wenn dies in Studien (noch) nicht hinreichend nachgewiesen ist.

Bekanntlich spielt es für die Entscheidung der PU eine erhebliche Rolle, dass der deutsche Markt der Referenzmarkt für die Preisfindung in vielen anderen Ländern ist. Der Gesetzgeber wollte der Befürchtung des Auslösens einer Abwärtsspirale dadurch zu begegnen versuchen, dass die Erstattungsbeträge vertraulich bleiben. Dies ist nicht nur deshalb etwas kurios, weil gleichzeitig in Deutschland selbst die Angabe der Höhe des „tatsächlichen Abgabepreises in anderen europäischen Ländern“ verlangt wird (Paragraf 130b Abs. 1 S. 9, Abs. 4 S. 2 SGB V); auch beißt sich die Vertraulichkeit mit den Transparenzanforderungen eines selbstverwalteten Sozialversicherungssystems, in dem die Mitglieder gerade in Fällen eines Marktaustritts wissen sollten, welchen Preis die Krankenkassen – auch im Vergleich zur Vergütung anderer Leistungen und Arzneimittel – denn angeboten haben, wenn sie deren Organe im Wege der Sozialwahlen legitimieren sollen. Es ist des-

halb zu begrüßen, dass sich dieses Ansinnen im Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) schließlich nicht durchgesetzt hat.

### **3. Die Folgen von Bewertungen, die Marktaustritte auslösen**

Jedenfalls wirft der – möglicherweise zunehmende – Marktaustritt von Arzneimitteln in Deutschland Fragen auf. So könnte man überlegen, was diese Situation für den „Pharmastandort Deutschland“ bedeutet. Auch wäre zu klären, ob wie sich die strengen Anforderungen der Nutzenbewertung mit den dargestellten preisrechtlichen Konsequenzen auf die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der PU – und damit mittelbar auch auf die zukünftige Versorgung – auswirken.

Im Folgenden soll es aber ausschließlich um die rechtlichen Folgen von Marktaustritten gehen. Dabei wird man gleich sagen können: Nach der nicht unumstrittenen, aber inzwischen gefestigten Rechtsprechung besitzen die PU keinen grundrechtlich geschützten Anspruch, dass das kollektive Versorgungssystem – in Deutschland also die GKV – ihre Produkte zu einem – was immer das dann heißen mag – akzeptablen Preis abnimmt. Auch ein vollständiger Verzicht auf innovative Arzneimittel wäre daher sub specie der Grundrechte der PU eine verfassungsrechtlich zulässige Konkretisierung des GKV-Versorgungskatalogs. Im Prinzip kann das auch gar nicht anders sein, weil das Gemeinwesen sich frei überlegen können muss, wie viel für die Gesundheitsversorgung ausgegeben werden soll. Der rechtliche Anspruch der PU beschränkt sich daher auf die willkürfreie Teilnahme am kollektiven Versorgungssystem (wobei die Arzneimittelpreisregulierung ja sogar sowohl die gesetzliche als auch die private Krankenversicherung erfasst). Wenn der Nutzenbewertungsbeschluss mit dem Ergebnis „kein belegter Zusatznutzen“ im Einklang mit den gesetzli-

chen Vorgaben zustande gekommen ist, kann ein PU also rechtlich nicht gegen die damit verbundenen preisrechtlichen Konsequenzen vorgehen: Er mag dann vom Markt gehen oder den (niedrigen) Preis akzeptieren.

Anders kann dies dagegen bei den Versicherten bzw. Patienten aussehen, für die im Falle des Marktaustritts das Arzneimittel zunächst einmal nicht mehr zur Verfügung steht. Mit deren Rechtsposition, die jedenfalls bei einem dringenden Versorgungsbedarf auch erhebliche ethische Fragen aufwerfen kann, befassen sich die folgenden Ausführungen.

## **III. Der Versorgungsanspruch des Patienten im Falle des Marktaustritts**

### **1. Die Vorgaben des SGB V**

Das Bundesverfassungsgericht hat 2015 klargestellt, dass den gesetzlich Krankenversicherten „ein Anspruch auf eine verfassungsmäßige Ausgestaltung und auf eine grundrechtsorientierte Auslegung des Leistungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung zusteht (...). Gesetzlicher Ausgestaltung bedürfen insbesondere auch die grundsätzlich zulässigen (...) Verfahren zur Bewertung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens sowie der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Würde eine zur Behandlung einer Krankheit benötigte Leistung in einem Entscheidungsprozess verweigert, der verfassungsrechtlichen Anforderungen nicht genügt, wären Versicherte in ihren Grundrechten verletzt.“ (BVerfG v. 10.11.2015, 1 BvR 2056/12, Rn. 20).

Im Bereich der Nutzenbewertung ist – worauf noch zurückzukommen sein wird – die Sache zwar noch etwas verwickelter, weil sie nicht zu Leistungsausschlüssen, sondern nur zu einer Preisfestsetzung führt und die Opt-out-Entscheidung letztlich der PU trifft, aber grundsätzlich wird

## Der Versorgungsanspruch des Patienten im Falle des Marktaustritts

### ► Die Vorgaben des SGB V

- Anspruch auf Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben

„Anspruch auf eine verfassungsmäßige Ausgestaltung und auf eine grundrechtsorientierte Auslegung des Leistungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung zusteht (...). Gesetzlicher Ausgestaltung bedürfen insbesondere auch die grundsätzlich zulässigen (...) Verfahren zur Bewertung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens sowie der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Würde eine zur Behandlung einer Krankheit benötigte Leistung in einem Entscheidungsprozess verweigert, der verfassungsrechtlichen Anforderungen nicht genügt, wären Versicherte in ihren Grundrechten verletzt.“

(BVerfG v. 10.11.2015, 1 BvR 2056/12, Rn. 20)

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

Das Bundesverfassungsgericht hat klargestellt, dass GKV-Versicherte Anspruch auf eine grundrechtsorientierte Auslegung des Leistungsrechts haben.

man sagen müssen, dass die Versicherten in ihren Rechten verletzt sein können, wenn die zur Nutzenbewertung aufgerufenen Organe – also das IQWiG und insbesondere der GBA – die gesetzlichen Vorgaben nicht einhalten.

Damit stellt sich die Frage, ob die von IQWiG und G-BA aufgestellten strengen Anforderungen an den Nutzenachweis und die entsprechenden Studien dem Gesetz entsprechen. Hier tut sich aus juristischer Perspektive aber sogleich ein Problem auf, denn das Gesetz enthält dazu außer dem bereits erwähnten Hinweis auf die „internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie“ keine sachhaltigen Vorgaben. Auch die AM-NutzenV klärt letztlich nicht die Frage, wann für den Nachweis des Zusatznutzens Studien des höchsten Evidenzgrades verlangt werden können; Paragraph 5 Abs. 3

S. 5 AM-NutzenV sagt dazu nur: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“

Man wird aus diesem Schweigen der Rechtsgrundlagen wohl folgern müssen, dass der Gesetzgeber die Aufgabe der Konkretisierung dieser „Standards der evidenzbasierten Medizin“ den Organen überantwortet hat, die die Nutzenbewertung vornehmen. Mehr als eine Plausibilitätsprüfung wird die Rechtskontrolle hier nicht leisten können; dementsprechend geht auch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts davon aus, dass den Bewertungen des IQWiG eine „Rechtsvermutung für die Richtigkeit seiner Beurteilung“ zukommt:

„Vor dem Hintergrund der gesetzlichen Absicherung von Neutralität und Qualität der in Auftrag gegebenen Untersuchung des IQWiG streitet bei Beachtung aller gesetzlicher Vorgaben eine Rechtsvermutung für die Richtigkeit seiner Beurteilung, die in derartigen Fällen wie dem vorliegenden eine weitere Beweiserhebung erübrigt. Das folgt aus Ausstattung, Aufgabe und Gesetzeszweck der Einrichtung des IQWiG. Mit Blick darauf kommt gesetzeskonformen Bewertungen des IQWiG eine Richtigkeitsgewähr zu.“ (BSG, Urteil vom 1. 3. 2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 74)

Aus dem SGB V wird sich daher kaum erschließen lassen, dass die Nutzenbewertungen auf falschen methodischen Annahmen beruhen, und für die Preisfestsetzung enthält Paragraph 130b Abs. 3 SGB V jedenfalls dann eine feste Obergrenze, wenn diese Bewertung zu dem Ergebnis gelangt ist, dass kein Zusatznutzen belegt ist. Das einfache Recht hilft den Versicherten, deren Arzneimittel vom Markt gegangen ist, daher nicht viel weiter.

### 2. Allgemeine verfassungsrechtliche Vorgaben

Ähnlich sieht es – abgesehen von den sogleich zu betrach-

## Der Versorgungsanspruch des Patienten im Falle des Marktaustritts

### ► Gleichheitsgrundrechtlicher Anspruch

- Ausschluss einer begehrten Maßnahme darf – im Vergleich zu den im Leistungskatalog enthaltenen Maßnahmen – nicht willkürlich sein
- hier kaum operationabel, weil durch Entscheidung des PU gebrochen und Nutzenbewertungs- und Preisfindungsverfahren komplex und intransparent

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

Die Maßgabe des Bundesverfassungsgerichts, dass der Ausschluss einer begehrten Maßnahme nicht willkürlich sein darf, wird in der Praxis nur schwer operabel sein.

tenden „Nikolaus-Fällen“ – mit den grundrechtlichen Ansprüchen der Versicherten aus. Aus den Freiheits- als Leistungsrechten ergibt sich nämlich – auch dies hat das Bundesverfassungsgericht 2015 nochmals klargestellt – „grundsätzlich kein verfassungsrechtlicher Anspruch auf bestimmte Leistungen zur Krankenbehandlung“, so dass auch die „Verfahren zur Bewertung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens sowie der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ „grundsätzlich zulässig“ sind (BVerfG v. 10.11.2015, 1 BvR 2056/12, Rn. 20); dies wird man ohne Weiteres auf die frühe Nutzenbewertung übertragen dürfen.

Es bleibt dann nur noch ein gleichheitsrechtlicher Anspruch aus dem allgemeinen Gleichheitssatz des Art. 3 Abs. 1 GG: Der Ausschluss einer begehrten Maßnahme darf danach – im Vergleich zu den im Leistungskatalog enthaltenen Maßnahmen – nicht willkürlich sein. Abgesehen davon, dass dieser Anspruch nicht sehr durchsetzungsstark ist, weil sich relevante Gründe für einen differenzierenden Leistungsausschluss regelmäßig werden finden lassen, ist

er gerade im Bereich der Arzneimittelbewertung vor besondere Hürden gestellt. Denn es ist die Entscheidung des PU zum Marktrücktritt, die zum Leistungsausschluss führt; die grundrechtsgebundenen Organe – IQWiG, G-BA und Krankenkassen – sind insoweit nur mittelbar verantwortlich. Einen Gleichheitsgesichtspunkt könnte man nur insoweit ins Spiel bringen, als dass entweder die Nutzenbewertung oder das Preisangebot im Einzelfall von den sonst üblichen Grundsätzen abgewichen sind und dadurch ein konkretes Arzneimittel „benachteiligt“ haben. Dies wird aber kaum nachzuweisen sein, erforderte jedenfalls für die Preisfestsetzung ein indikationsübergreifendes Nutzenmaß und dürfte in der gerichtlichen Praxis spätestens an der Komplexität der Bewertungsprozesse und an der Intransparenz der Preisfestsetzung scheitern.

### 3. Der Sonderfall der „Nikolaus-Grundsätze“

Einen juristischen Hoffnungsschimmer könnte es aber für die Versicherten und Patienten, deren Arzneimittel nicht mehr zur Verfügung steht, aufgrund der „Nikolaus-Entscheidung“ des Bundesverfassungsgerichts vom 6.12.2005 geben (BVerfGE 115, 25 ff.). Nach dieser – umstrittenen – Entscheidung können Versicherte im Einzelfall in einer notstandsähnlichen Situation auch Leistungen von der GKV beanspruchen, die nach den allgemeinen Regeln und Verfahren nicht zur Verfügung stehen. Der Gesetzgeber hat diese Rechtsprechung – sogar in etwas erweiterter Form – inzwischen in Paragraph 2 Abs. 1a SGB V aufgenommen: „Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, können auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf



Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.“

Folgt daraus etwas für die Konstellation des Marktaustritts? Eines kann jedenfalls nicht daraus folgen, dass nämlich bei Arzneimitteln, die für die Behandlung lebensbedrohlicher Krankheiten eingesetzt werden, die Nutzenbewertung nicht durchgeführt wird oder gar keine Preisverhandlung mehr stattfindet, um einen Marktrücktritt von vornherein zu verhindern. Selbstverständlich hat das Solidarsystem auch und gerade bei den hochpreisigen Arzneimitteln „am Lebensende“ ein legitimes Interesse, deren Nutzen zu bewerten und deren Preis zu regulieren. Der verfassungsrechtliche Rigorismus kann nicht so weit gehen, dass die GKV nur noch den Beteuerungen des PU glauben darf und seine Preisvorstellung akzeptieren muss. Dies ließen die Paragraphen 35a, 130b SGB V auch gar nicht zu. Der denkbare Ausweg ist daher ein anderer, nämlich der Import des in Deutschland nach dem Marktaustritt nicht mehr verfügbaren Arzneimittels aus dem Ausland im Einzelfall und die Übernahme der entsprechenden Kosten durch die Krankenkasse, wenn die „Nikolaus-Voraussetzungen“ erfüllt sind. Nun steht für den Import mit Paragraph 73 Abs. 3 AMG eine rechtliche Grundlage zur Verfügung, wie steht es aber mit der Kostentragungspflicht der Kasse?

Hier wird man zunächst einmal die beiden bereits oben erwähnten Konstellationen unterscheiden müssen. Zum einen ist es möglich und sogar die Regel, dass der Marktaustritt darauf beruht, dass bereits in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wurde und damit die gesetzliche Preisobergrenze des Paragraphen 130b Abs. 3 SGB V greift. In diesen Fällen könnte man sich nun auf den Standpunkt stellen, dass eine Kostentragungspflicht der Krankenkassen im Falle des späteren Imports „automatisch“ ausgeschlossen sei, weil das Nutzenbewertungsverfahren hier gezeigt habe, dass kein Zusatznutzen

im Vergleich zur zVT vorliege; insoweit seien die „Nikolaus-Voraussetzungen“ von vornherein nicht erfüllt. Diese Argumentation dürfte aber dem Anliegen von „Nikolaus“ nicht gerecht werden.

Zunächst darf man die zVT im Sinne der Nutzenbewertung nicht mit der „allgemein anerkannten, dem medizinischen Standard entsprechenden Leistung“ im Sinne von „Nikolaus“ gleichsetzen. Wenn das IQWiG etwa – was nicht selten geschieht – als zVT „Best supportive care“ wählt, kann diese zVT ein ganz anderes Therapieziel als das vom Markt gegangene Arzneimittel haben und bereits deshalb als „dem medizinischen Standard entsprechenden Leistung“ im Sinne von „Nikolaus“ ausfallen. Ferner führt die Nutzenbewertung zu einer generalisierenden Aussage über den Zusatznutzen, während die „Nikolaus-Grundsätze“ auf dem Gedanken beruhen, dass im Einzelfall alles anders sein kann und deshalb ganz außerhalb des Standardsystems der Innovationsregulierung in der GKV laufen. Schließlich ist – nochmals – der Umstand, dass kein Zusatznutzen in der gebotenen Weise nachgewiesen wurde, nicht damit gleichzusetzen, dass tatsächlich kein Zusatznutzen besteht; und gerade für diese Fälle der Unsicherheit will „Nikolaus“ die Evidenzanforderungen in notstandsähnlichen Situationen absenken. Man wird daher sagen müssen: Weder das negative Ergebnis der Nutzenbewertung noch der Umstand, dass der Marktaustritt letztlich auf der Entscheidung des PU beruht, lassen den „Nikolaus-Anspruch“ entfallen.

Zum anderen ist es auch denkbar, dass in dem Nutzenbewertungsverfahren ein Zusatznutzen bescheinigt worden ist, der PU aber mit dem angebotenen bzw. festgesetzten Preis nicht einverstanden ist und deshalb vom Markt geht. Hier ist die Lage auf der einen Seite einfacher, weil ja sogar erwiesen ist, dass ein Zusatznutzen besteht, was den „Nikolaus-Anspruch“ unterstützt. Auf der anderen



## Der Versorgungsanspruch des Patienten im Falle des Marktaustritts

### ► Höhe der Kostentragungspflicht der GKV

- „Nikolaus-Anspruch“ in Rspr. und § 2 Ia SGB V ist kostenunabhängig!
- vgl. BVerfG 2013: nicht anerkannte „Behandlung mittels einer kombinierten Immuntherapie (Hyperthermie, onkolytisch Viren und dendritische Zellen) bei einem Arzt für Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren“ mit Therapiekosten von 15.000 Euro pro Monat(!)
- daher auch hier Pflicht zur Übernahme der Kosten in erforderlicher Höhe
- Grenze des Wirtschaftlichkeitsprinzips: günstigste Bezugsmöglichkeit

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

Durch die Rechtsfolge des „Nikolaus-Beschlusses“ ergibt sich, dass eine Krankenkasse einen hohen Preis für ein Arzneimittel zahlen muss, der dem Ergebnis des Preisfestsetzungsverfahrens gerade nicht entspricht.

Seite wirkt diese Rechtsfolge hier sehr seltsam, weil sie die Krankenkasse zu verpflichten scheint, nun doch einen (hohen) Preis für das Arzneimittel zu bezahlen, den das Preisfestsetzungsverfahren gerade nicht ergeben hat.

Auch dieser Einwand vermag den „Nikolaus-Anspruch“ aber nicht auszuschließen. Das liegt im Kern darin begründet, dass dieser Anspruch nach der Rechtsprechung und auch nach Paragraf 2 Abs. 1a SGB V kostenindifferent ist. Dies mag man mit guten Gründen kritisieren, aber auch in anderen „Nikolaus-Fällen“ jenseits der Arzneimittelversorgung haben die Gerichte – jedenfalls in den Entscheidungsbegründungen; ob die Kosten nicht hintergründig für die Prüfung der Leistungsvoraussetzungen doch eine Rolle gespielt haben, weiß man nun nie – einen Anspruch

völlig unabhängig von den Kosten bejaht. So hat das Bundesverfassungsgericht 2013 etwa einen „Nikolaus-Anspruch“ auf eine nicht anerkannte „Behandlung mittels einer kombinierten Immuntherapie (Hyperthermie, onkolytische Viren und dendritische Zellen) bei einem Arzt für Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren“ mit Therapiekosten von 15.000 Euro pro Monat (!) für möglich erachtet, ohne die Kostenhöhe auch nur ansatzweise zu problematisieren (BVerfG, NJW 2013, S. 1664 f.). Für die Kostentragung der Kassen beim Import des in Deutschland grundsätzlich nicht mehr verfügbaren Arzneimittels bedeutet dies, dass die Kassen tatsächlich den Preis zahlen müssen, den andere Länder, aus denen das Präparat importiert wird, akzeptiert haben – mag er ihrer Ansicht nach auch unangemessen sein. Allenfalls dürfte es hier aus dem Gebot der Wirtschaftlichkeit noch eine Verpflichtung der Apotheke geben, für den Import das Land mit dem niedrigsten Bezugspreis auszuwählen.

## IV. Lösungsmöglichkeiten

### 1. Reformbedarf und -ebenen

Sowohl die kritische Diskussion über Marktaustritte nach der Arzneimittelnutzenbewertung als auch die „Nikolaus“-Entwicklung (im Arzneimittelbereich, aber ebenso mit Blick auf andere Leistungsarten) zeigen, dass ein methodischer EbM-Rigorismus auf politische, ethische und auch juristische Widerstände stößt. Dabei ist für die konkret Betroffenen (Patienten/Versicherte, Ärzte und Leistungserbringer) zunächst sicherlich das praktische Ergebnis von Interesse, dass eine Leistung in der GKV nicht zur Verfügung steht. Ob das im Einzelfall gerechtfertigt ist, wird natürlich immer umstritten sein. Das grundsätzlichere Problem besteht aber darin, dass der Eindruck entstanden ist, dass normativ-politische Fragen, die einer eigenen Auseinandersetzung wert wären, in relativ technischen Diskussio-

nen über Prinzipien der Methodenbewertung „versteckt“ und dadurch nicht angemessen erörtert werden können. Die Versorgung besonders dringlicher Fälle, auf die „Nikolaus“ reagiert, ist ein besonders augenfälliges, aber nicht das einzige Beispiel für ungeklärte normative Fragen in der Grauzone des (noch) nicht belegten Zusatznutzens.

Klar scheint jedenfalls zu sein, dass der „Nikolaus-Import“ im Einzelfall nicht besonders befriedigend ist, jedenfalls nur ein Ventil und keine grundsätzliche Lösung darstellt, auch wenn sich „tragische“ Einzelfälle und ein entsprechender Lösungsbedarf in keinem – noch so gut regulierten – Versorgungssystem ausschließen lassen. Mit den „Potential“-Regelungen in den Paragraphen 137c Abs. 3 und 137e SGB V hat der Gesetzgeber außerhalb der Arzneimittelversorgung bereits auf diese Situation reagiert. Wollte man auch für die Arzneimittelnutzenbewertung über derartige vermittelnde Zwischenlösungen nachdenken – was sicherlich nicht primär die Aufgabe der Rechtswissenschaft ist –, kann dies die Nutzenbewertung selbst (2.) oder das Verfahren der Preisfindung (3.) betreffen.

## 2. Modifikationen der Nutzenbewertung

Eine entsprechende „Potential“-Regelung für das Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln wäre ein denkbarer, aber nur sehr schwer in systematisch befriedigender Weise umzusetzender Vorschlag. Zudem ist zu bedenken, dass die Abstufungen in den IQWiG-Bewertungen („Beleg“, „Hinweis“ oder „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen) bereits sehr ähnliche Differenzierungen enthalten. Ebenfalls fraglich ist es, ob die Einschaltung einer Clearingstelle, die bei Meinungsverschiedenheiten zwischen G-BA und PU in Fragen der Bewertungsmethodik vermitteln soll, ein zielführender Vorschlag ist. Der Bundesrat hatte dies bei den Beratungen des AMVSG angeregt; vermutlich würden dadurch aber letztlich nur die Zahl der Akteure und

damit die Intransparenz erhöht.

Ein echter Regulierungsbedarf besteht sicherlich mit Blick auf die Harmonisierung von Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren. Es kann nicht sein, dass die Zulassungsverfahren verkürzt werden und die nationalen Bewertungsbehörden darauf mit dem schnöden Hinweis reagieren, dass – zu diesem Zeitpunkt naturgemäß – die hochrangigen Studien noch nicht vorliegen und daher die Feststellung eines Zusatznutzens von vornherein ausscheidet. Allerdings wird diese Harmonisierung nicht einfach sein, wenn man nicht gleich zu einer Europäisierung des gesamten HTA-Prozesses schreiten will.

Eigenartig ist es aus einer Beobachterperspektive, wie klein die Rolle ist, die die medizinischen Fachgesellschaften im Bewertungsverfahren spielen. Auf der einen Seite würde man erwarten, dass deren Expertise aus der klinischen Praxis nicht außen vor bleiben kann. Auf der ande-

## Lösungsmöglichkeiten

### ► Modifikationen der Nutzenbewertung

- „Potential“-Regelung?
- Mediator (Bundesrat)?
- Harmonisierung von Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren?
  - Europäisierung der HTA?
- Fachgesellschaften stärker einbinden?

### ► Modifikationen der Preisfindung

- Vertraulichkeit der Preise (s.o.)?
- Flexibilität der Preisfindung bei nicht belegtem Zusatznutzen (Soll-Regelung in § 130b III 1 SGB V idF des AMVSG-Entwurf)?

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster

Zwei grundsätzliche Reformebenen sind bei der Suche nach Lösungsmöglichkeiten zu unterscheiden: Änderungen bei der Nutzenbewertung und bei der Preisfindung.

ren Seite mag es hier allerdings auch mancherlei Befangenheiten aufgrund eines Näheverhältnisses zu den PU geben.

### 3. Modifikationen der Preisfindung

Andere Fragen werfen Ansätze auf, die das Problem auf der Ebene der Preisfindung angehen und damit auch nicht die Bewertungsinstitutionen, sondern die Kostenträger als Verhandlungspartner der PU sowie die Schiedsstelle adressieren. Auf dieser Ebene hat nun auch das AMVSG reagiert: Nachdem sich eine Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge politisch nicht durchsetzen ließ, wurde die strenge Bindung des Erstattungsbetrags für Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen an die Kosten der Vergleichstherapie gelockert, indem Paragraph 130b Abs. 3 S. 2 SGB V in eine Soll-Bestimmung verwandelt wurde. Die Flexibilität, die dies den Verhandlungspartnern und der Schiedsstelle gibt, soll auch den bereits bewerteten sowie den vom Markt gegangenen Arzneimitteln zugute kommen, für die der PU innerhalb von drei Monaten nach Inkrafttreten des AMVSG eine neue Verhandlung beantragen kann (Paragraph 130b Abs. 7a SGB V).

### 4. Fazit

Die jetzt durch das AMVSG auf der Ebene der Preisbestimmung gefundene Lösung mag die Problematik der Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen zunächst entschärft haben; man wird sehen, was die Verhandlungspraxis daraus macht. Insgesamt wird diese Konstellation aber eine Dauerbaustelle bleiben, weil im Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung häufig keine hinreichenden Informationen zur Verfügung stehen, um definitiv einen Zusatznutzen ab- oder zuzusprechen. Vielleicht wird man auf die Dauer über Modelle nachdenken müssen, die zunächst auch Belege einer niedrigeren Evidenzstufe akzeptieren,

auf dieser Grundlage befristete Preise bestimmen und die Vergütung dann endgültig klären, wenn weitere Daten vorliegen.



# Aspekte bei Zulassungsverfahren ohne hinreichende Evidenz

Professor Dr. Karl Broich, Dr. Wiebke Löbker | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

*Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) stellen im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln den Goldstandard für die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit dar. Es gibt jedoch Konstellationen, in denen aus methodischer oder ethischer Sicht die Durchführung von RCT mit hoher interner und externer Validität nicht möglich bzw. nicht angemessen ist. Gleichzeitig sollen innovative Arzneimittel für bisher unzureichend behandelbare Erkrankungen möglichst schnell die Patientinnen und Patienten erreichen. Der folgende Beitrag beleuchtet mögliche Ursachen einer begrenzten Datenlage zu Wirksamkeit und Schadenspotenzial, die mit der resultierenden Unsicherheit verbundenen Herausforderungen im Zulassungsprozess und diskutiert prinzipielle regulatorische Handlungsoptionen zum Umgang mit unzureichender Evidenz.*

## **E**videnz in der Arzneimittelzulassung – der „Goldstandard“ RCT

Die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist das Kernstück der Arzneimittelzulassung. Eine positive Zulassungsentscheidung kann nur getroffen werden, wenn im Rahmen von klinischen Prüfungen gezeigt werden kann, dass der ermittelte medizinische Nutzen – also die therapeutische Wirksamkeit – die bekannten bzw. potenziellen Risiken - Nebenwirkungen – überwiegt.

Bei der Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels stellen in der Regel randomisierte kontrollierte klinische Studien – confirmatorische Studien der Phase III – aufgrund ihrer methodischen Rahmenbedingungen ein ideales Instrument zur Beantwortung der Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen der zu untersuchenden Behandlungsoption und der Wirksamkeit dar. Basierend auf präklinischen Daten sowie klinischen Daten der Phase I und II erfolgt im Rahmen pivotaler Studien ein Vergleich gegenüber einer Standardbehandlung. Ist keine geeignete Maßnahme verfügbar, ist ein Vergleich gegenüber Placebo zulässig [1].

In bestimmten Indikationen ist ein Nachweis der Überlegenheit gegenüber Placebo notwendig, wenn eine hohe und variable Placebo-Response-Rate zu erwarten ist (z.B. in der Indikation Schmerz); zusätzlich sollte dann in einer confirmatorischen Studie neben einem Nachweis der Überlegenheit gegenüber Placebo ein aktiver Vergleich gegenüber einem Therapiestandard mit bekannter Wirksamkeit erfolgen, um den gemessenen Unterschieden gegenüber Placebo einen Kontext zu verleihen und eine Bewertung der klinischen Relevanz dieser Unterschiede zu erleichtern [2].

Da die Studienpopulation einen entscheidenden Einfluss auf die Indikation hat, sollte die anhand präspezifi-

zierter Ein- und Ausschlusskriterien definierte Patientengruppe repräsentativ für die tatsächliche Zielpopulation sein.

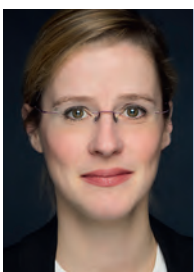
Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen durch das Zufallsprinzip (Randomisierung) sorgt für Strukturgleichheit und trägt somit neben der Verblindung der Studie zur Vermeidung systematischer Fehler bei.

Der Festlegung und Gewichtung geeigneter, klinisch relevanter Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit kommt eine besondere Bedeutung bei der Planung einer klinischen Studie zu. Der primäre Endpunkt bestimmt die statistischen Auswertungen, die erforderliche Fallzahl für eine ausreichende Aussagesicherheit und die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch. Endpunkte werden häufig im Vorfeld der Planung klinischer Studien mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Dabei werden als Endpunkte indikationsabhängig für den Patienten unmittelbar relevante klinische Parameter (wie Gesamtüberleben,

Schmerzreduktion) oder Surrogatparameter (z.B. Laborparameter wie HbA1c, Blutdruck) als Prädiktoren für andere, höherwertige Parameter akzeptiert, sofern ein kausaler Zusammenhang zwischen Surrogat und tatsächlichem Outcome besteht.

Den methodischen Vorteilen und der damit verbundenen Aussagesicherheit der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten stehen jedoch auch einige Nachteile gegenüber, sodass diese zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch weitere Daten (z.B. aus vergleichenden nicht-randomisierten Studien, nicht-vergleichenden einarmigen Studien oder Registern) sinnvollweise ergänzt oder in bestimmten Therapiesituationen mit hohem medizinischem Bedarf und mangelnden Therapiealternativen ausnahmsweise ersetzt werden können.

So können beispielsweise Limitationen bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Versor-



**Dr. Wiebke Antonia Löbker**, Apothekerin (Fachapothekerin für Arzneimittelinformation); 2009 bis 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Fachbereich Pharmakologie & Toxikologie; 2011 bis September 2016 Referentin in der Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Berlin; seit Oktober 2016 wissenschaftliche Mitarbeiterin beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (BfArM).



**Prof. Dr. Karl Broich** Humanmediziner (Approbation 1985, Promotion 1986); Arzt für Neurologie und Psychiatrie (Nervenheilkunde 1993); Zusatztitel Psychotherapie mit Schwerpunkt Verhaltenstherapie (1999). 2000 bis 2009 zunächst Fachgebietsleiter Neurologie/Psychiatrie, dann Abteilungsleiter Zulassung 4 im BfArM; ab 2009 Vizepräsident, seit 2014 Präsident des BfArM.

gungsrealität („Real world“) bestehen. RCT werden in ausgewählten Zentren durchgeführt, die ggf. nur den dort üblichen Behandlungsstandard (unter Idealbedingungen) berücksichtigen. Die in einer klinischen Studie eingeschlossene Patientenpopulation ist durch vorab festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich Diagnosekriterien und Krankheitsbild meistens sehr homogen, da in einer sehr heterogenen Patientenpopulation statistische Gruppenunterschiede schwer aufzuzeigen sind. Diese selektierte Studienpopulation spiegelt jedoch nur auszugsweise die tatsächlich zu versorgende Patientenpopulation wider (hohe interne Validität, niedrige externe Validität). So wird z.B. hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung, potenzieller Vorbehandlungen und Begleitmedikationen oder hinsichtlich des Alters eine Einschränkung der Patientenpopulation vorgenommen. Die zugelassene Indikation basiert in der Regel auf den in der Studie untersuchten Bedingungen, eine Extrapolation auf die (Gesamtheit) der eigentlichen Zielpopulation oder andere Begleitmedikationen bedarf einer eindeutigen Rechtfertigung.

Zum anderen erfolgt im Rahmen einer RCT eine deutlich enghmaschigere Beobachtung und Kontrolle der Patienten, die Erhebung von Vorbehandlungen und Begleitmedikation erfolgt in einem vollständigeren Umfang als dies in der täglichen Praxis der Fall ist. Dies hat zur Folge, dass das Spektrum und Ausmaß nachweisbarer Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen limitiert ist. Der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten der Prüftherapie im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie erfordert hohe Fallzahlen, die jedoch nicht in jeder Therapiesituation erreichbar sind.

Diverse klinisch relevante Endpunkte treten erst im späteren Verlauf auf und erfordern eine lange Studiendauer. Dem gegenüber stehen jedoch Bestrebungen [3; 4], bei Krankheitsbildern mit hohem „Unmet medical need“, bei

denen keine ausreichenden Therapiemöglichkeiten bestehen, die Entwicklung innovativer Arzneimittel zu verbessern und diese den Patienten bei einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis schneller zur Verfügung zu stellen. Dies gilt beispielsweise für viele onkologische Indikationen und selten auftretende Erkrankungen („Orphan diseases“). So sollen zum Beispiel im Rahmen der PRIME-Initiative der EMA [5] durch frühzeitige wissenschaftliche Beratung und Unterstützung die Entwicklungsprogramme optimiert, regulatorische Fehlentscheidungen vermieden und die bestehenden Regulierungsmaßnahmen, wie z.B. die Möglichkeiten einer zeitlich beschleunigten Bearbeitung im Zulassungsverfahren („Accelerated Assessment“) oder der bedingten Zulassung („Conditional Approval“), effizienter eingesetzt werden, um zwar nach wie vor den Ansprüchen der Zulassungsbehörde, aber auch den betroffenen Patienten gerecht zu werden.

### **Ursachen unsicherer Evidenz**

Randomisierte kontrollierte klinische Studien stellen zwar die standardmäßig geforderte Evidenz für die Zulassung dar, es gibt jedoch Konstellationen, in denen die Generierung aussagekräftiger, statistisch signifikanter Ergebnisse nicht oder nur bedingt möglich ist. Gerade bei seltenen Erkrankungen oder bei vulnerablen Patientenkollektiven (unter anderem Kinder/Jugendliche, stark fortgeschrittene Erkrankungsstadien) sind die Patientenpopulationen häufig sehr klein. Die für eine randomisierte kontrollierte klinische Studie erforderlichen Fallzahlen können nicht erreicht werden, um hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte (z.B. Mortalität) signifikante Vorteile zugunsten des Prüfpräparates nachweisen zu können, hier kann höchstens ein numerischer Vorteil („Trend“) gezeigt werden oder es wird auf Surrogatparameter zurückgegriffen.

Die Verwendung von Surrogatparametern hat gegen-



über der Erhebung des eigentlich klinisch relevanten Outcomes zwar praktische Vorteile, wie beispielsweise Verkürzung der Studiendauer, wenn der Surrogatparameter als Risikofaktor unmittelbar gemessen werden kann anstelle eines Ereignisses, welches eine längere Verlaufskontrolle erfordert und Verringerung der Fallzahlen. Voraussetzung ist jedoch, dass eine Kausalität zwischen Surrogat und eigentlichem Endpunkt valide nachgewiesen wurde.

Das Beispiel des Antiarrhythmikums Flecainid zur Behandlung ventrikulärer Extrasystolen zeigt jedoch, dass Surrogatparameter nicht immer ausreichend valide Aussagen zum klinisch relevanten Endpunkt zulassen: Die Zulassung durch die US-FDA beruhte auf Ergebnissen zu den Parametern Arrhythmien/Extrasystolen, da eine hohe Korrelation zwischen diesem Surrogat und kardialer Mortalität postuliert wurde; zudem wurde die Durchführung einer klinischen Studie zur Mortalität als unnötig und unethisch angesehen. Nach der Zulassung zeigten die Ergebnisse der Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) jedoch, dass Flecainid trotz einer deutlichen Reduktion von Extrasystolen zu einer erhöhten Mortalität führte [6]. Die Hypothese, dass eine Normalisierung pathophysiologischer (Labor-)Parameter Langzeitfolgen einer Erkrankung verhindern oder reduzieren, lässt sich somit nicht immer bestätigen. Die Verwendung von Surrogatparametern ist daher, insbesondere wenn umfangreiche Daten zur Validität fehlen, mit Unsicherheiten behaftet.

Vorteile einer schnelleren Bereitstellung notwendiger Therapien durch die Möglichkeit einer kürzeren Studiendauer und/oder geringeren Fallzahl sind abzuwägen gegenüber dem Risiko, zum Zeitpunkt der Zulassung zunächst langfristige Effekte zu vernachlässigen und ein – bezüglich des klinisch relevanten Endpunktes – unwirksames Arzneimittel zuzulassen.

In Therapiesituationen mit hohem „Unmet medical

need“, zum Beispiel in onkologischen Indikationen, basieren die Zulassungsanträge mitunter zunächst auf Phase-II-Studien, die auf Basis der erhobenen Surrogatendpunkte wie der Responserate ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Die Korrelation zum Endpunkt Mortalität lässt sich jedoch nicht immer bestätigen.

So zeigte sich für den Wirkstoff Vintafolid (Vynfinit) für die Behandlung von Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom auf Basis einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie eine hohe Response-Rate. In einer Interims-Analyse der zum damaligen Zeitpunkt laufenden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie konnte jedoch kein Vorteil von Vintafolid festgestellt werden. Der Zulassungsantrag wurde daraufhin vor der Entscheidung zurückgenommen.

Im Falle des Wirkstoffes Crizotinib (Xalkori) wurde zunächst eine bedingte Zulassung zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms basierend auf Daten aus unkontrollierten Phase-I/II-Studien erteilt. Ausschlaggebend waren auch hier die hohen Response-Raten (53 bis 60 Prozent) sowie die positiven Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (8,5 bis 9,2 Monate im Median).

Anders als bei Vintafolid konnten diese vorläufigen Ergebnisse zur Wirksamkeit jedoch konsistent über beide unkontrollierten Studien hinweg als auch im direkten Vergleich gegenüber Pemetrexed in einer zum Zeitpunkt der Zulassungserteilung laufenden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie sowie in Studien mit weiteren Patientenkollektiven (unvorbehandelte Patienten; Patienten mit ROS1-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom) bestätigt werden. Die zunächst bedingte Zulassung von Crizotinib konnte daher nicht nur in eine reguläre Zulassung überführt, sondern auch erweitert werden.

Unsicherheiten ergeben sich zudem bei Vorlage von Ergebnissen aus nicht-randomisierten Studien und nicht-vergleichenden (einarmigen) Studien aufgrund des fehlenden Kausalitätsnachweises. Hier kann der beobachtete Effekt aufgrund des fehlenden Vergleichs oder der fehlenden Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen nicht unmittelbar auf die Prüfsubstanz zurückgeführt werden.

Bisherige Erfahrungen zeigen, dass Entwicklungsprogramme in großen Populationen aufgrund einer falsch gewählten Studienpopulation gescheitert sind. Dies kann zum einen daran liegen, dass sich die Patientencharakteristika unterscheiden, zum anderen weisen scheinbar phänotypisch identische Krankheiten mitunter unterschiedliche Ursachen und Verläufe auf. Da kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüftherapie festgestellt wird, wird die Entscheidung getroffen, die Entwicklung eines solchen Arzneimittels einzustellen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass diese Wirkstoffe in vorab spezifizierten, anhand bestimmter Marker (z.B. Companion Diagnostics) identifizierten Subpopulationen wirksam und sicher sind, obwohl sie für die breite Anwendung nicht geeignet sind.

#### **Prinzipielle Möglichkeiten bei unzureichender Evidenz**

Kann auf Basis der mit dem Antrag auf Zulassung eingereichten Daten kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis angenommen werden, ist die Zulassung zu verweigern.

Es stehen jedoch verschiedene Möglichkeiten und Methoden zur Verfügung, bei der Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit mit einer unsicheren oder unvollständigen Datenlage bei Annahme eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses umzugehen, ohne Patienten notwendige Therapieoptionen vorenthalten zu müssen.

So kann eine bedingte Zulassung bzw. eine Zulassung unter Auflagen erteilt werden, wenn dadurch eine Versorgungslücke geschlossen werden kann, obwohl noch keine

umfassenden klinischen Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorgelegt wurden. Im Falle einer bedingten Zulassung, die auf frühen Daten aus (laufenden) klinischen Studien mit Surrogat-Parametern als Prädiktoren für die klinisch relevanten Outcomes basiert, sind für die Bestätigung eines ausgewogenen Nutzen-Risiko-Verhältnisses weitere umfassende klinische Analysen zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nachzureichen. Dies sollten idealerweise Daten aus randomisierten kontrollierten Studien sein; weitere randomisierte kontrollierte klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis sind jedoch durch die Marktzulassung bei allgemeiner Verfügbarkeit häufig nur schwer durchzuführen, so dass hier ggf. nicht-randomisierte oder nicht-vergleichende Studiendaten bzw. Versorgungsdaten („Real world data“) die Ergebnisse aus den klinischen Studien ergänzen.

Erfahrungen der US-FDA mit ihrem Sentinel-Programm [7] deuten darauf hin, dass „Real world data“ nicht nur sehr hilfreich in der Signaldetektion von Nebenwirkungen und Risiken sein können, sondern ab einer gewissen Datenmenge auch Hinweise auf Wirksamkeit eines Arzneimittels geben können und damit auch limitierte pivotale Studiendaten ergänzen können. Ferner besteht die Möglichkeit, durch komplexe statistische Modellierung weitere Daten in der Nutzen-Risiko-Bewertung mit einzubeziehen.

Bei Vorlage nicht-kontrollierter Studien kann geprüft werden, inwieweit historische Kontrollen in die Bewertung zur Wirksamkeit und Sicherheit mit einbezogen werden können, da diese zumindest Aussagen zur Verlaufsform der Erkrankung ohne Behandlung oder unter einer anderen Therapieoption zulassen. Diese Daten sind jedoch selbst mit Limitationen verbunden, da die jeweiligen Patientenkollektive und Studienbedingungen sehr heterogen sein können. Zudem werden tendenziell eher positive Ergebnisse publiziert, so dass eine Verzerrung durch Selekti-

on der Daten („Publication bias“) nicht ausgeschlossen werden kann.

Des Weiteren können Ergebnisse auf eine erweiterte Patientenpopulation extrapoliert werden. Dies kann zum Beispiel die Übertragung von Evidenz auf andere Altersgruppen beinhalten, wenn nachgewiesen werden kann, dass Quell- und Zielpopulation bezüglich der zu behandelnden Krankheit (Pathophysiologie, klinischer Manifestation, Krankheitsverlauf), Wirkmechanismus, klinischem Ansprechen und der Eignung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten hinreichend vergleichbar sind.

### Schlussfolgerung

Nicht immer kann für die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels aussagekräftige Evidenz aus qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten klinischen Studien zu unmittelbar klinisch relevanten Endpunkten gegenüber einer etablierten Referenzsubstanz vorliegen. Die Quellen unzureichender Evidenz sind vielseitig. Um Patienten in Therapiesituationen mit hohem medizinischen Bedarf eine neue Therapieoption nicht vorenthalten bzw. den Zugang zu innovativen Arzneimitteln nicht unnötig zu verzögern, ist in solchen Fällen die bestehende Unsicherheit und das Risiko einer falsch-positiven Entscheidung gegenüber der Notwendigkeit, ein neues Arzneimittel schneller bereitzustellen, gründlich abzuwägen. Hier stehen Möglichkeiten wie z.B. eine bedingte Zulassung („Conditional Approval“) zur Verfügung, bei der die Zulassung zur Schließung einer Versorgungslücke zunächst auf vorläufigen Daten beruht und nach der Zulassung weitere umfassende Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorzulegen sind. Zudem gibt es Programme wie die PRIME-Initiative der EMA, die z.B. durch frühzeitige Beratung und Unterstützung die Entwicklung von Arzneimitteln gegen schwer-

wiegende Erkrankungen verbessern und durch die Optimierung von Entwicklungsplänen auch zu einer Verbesserung der Evidenz beitragen können.

### Literaturverzeichnis:

<sup>1</sup> Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/Deklaration\\_von\\_Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf)

<sup>2</sup> EMA/CHMP/970057/2011, Corr. 1. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. 17. Dezember 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/12/WC500199242.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199242.pdf)

<sup>3</sup> Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients („STAMP“). [https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp_en)

<sup>4</sup> EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020. EMA/MB/151414/2015. 17 December 2015

<sup>5</sup> Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of Priority Medicines (PRIME). EMA/CHMP/57760/2015. 25 February 2016

<sup>6</sup> Debra S. Echt 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

<sup>7</sup> Sentinel - <https://www.sentinelinitiative.org/>

# Nutzenbewertung von Orphan Drugs trotz unzureichender Evidenz und fehlenden RCT

Von PD Dr. Michael Kulig | Gemeinsamer Bundesausschuss

*Der durch Sonderregelungen für Orphan Drugs potenziell bestehende „Anreiz“, eine Zulassung aufgrund von Studien mit eingeschränkter Evidenz zu erlangen, resultiert in der frühen Nutzenbewertung in über der Hälfte der bisherigen 49 Verfahren in einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Im Vergleich zu Nicht-Orphan Drugs liegt häufiger unzureichende Evidenz aufgrund von Surrogatendpunkten und nicht-vergleichenden Studien vor. Unkontrollierte Studien weisen per se ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Methodische Verfahren wie statistische Adjustierungen können Limitationen wie Strukturungleichheit oder Verzerrungen aufgrund zeitlich unterschiedlicher Datenerhebung bei Verwendung historischer Kontrollen nicht ausgleichen. Dies gilt unabhängig von der Art der verwendeten Datenquelle, die als Ersatz zur Generierung von nicht-randomisierten Kontrollen herangezogen wird. Auch wenn Daten aus solchen Quellen parallel prospektiv, qualitativ hochwertig und möglichst anhand eines mit einem Studienprotokoll vergleichbaren Prozedere erhoben werden, ist trotzdem von einer für die Ziele der frühen Nutzenbewertung geringen Aussagesicherheit auszugehen.*

**A**rzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) werden durch Sonderregelungen der Europäischen Union bestimmte Vorteile bei der Arzneimittelzulassung und beim Marktzugang gewährt [1]. Auch für die frühe Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gelten erleichterte Anforderungen im Verfahren zur Bestimmung des Zusatznutzens im Vergleich zu Arzneimitteln, die keinen Orphan-Drug-Status haben (Nicht-Orphan Drugs).

Diese Sonderregelungen mögen als Anreiz zur Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, für die es bisher noch keine oder noch keine befriedigenden Behandlungsoptionen gibt, hilfreich und nachvollziehbar sein. Der dadurch möglicherweise auch entstehende „Anreiz“, eine Zulassung aufgrund von Studien mit eingeschränkter Evidenz zu beantragen und zu erlangen, ist jedoch kritisch zu sehen.

Laut Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden des Europäischen Parlaments gilt, dass „Patienten mit seltenen Leiden dasselbe Recht auf gute Behandlung“ und „denselben Anspruch auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten haben“ (Auszug aus dem zweiten und siebten Erwägungsgrund der Europäischen Verordnung [EG] 141/2000).

Die Kritik an Studien eingeschränkter Evidenz bezieht sich auf Evidenzlücken und/oder die schwache Güte der Evidenz in den Studien, die für die Zulassung bei den Zulassungsbehörden bzw. der Bestimmung des Zusatznutzens beim G-BA eingereicht wurden. Diese Einschränkungen gelten nicht für alle Orphan Drugs gleichermaßen.

Im Vergleich zu Zulassungsstudien bei Nicht-Orphan Drugs sind die pivotalen Studien für Orphan Drugs überproportional häufig nicht-vergleichende Studien bzw. nicht-randomisierte Studien [1,2,3]. Auch wenn in der evi-

### Nicht validierte Surrogate als primäre Endpunkte in Zulassungsstudien zu seltenen Stoffwechselerkrankungen. Konsequenz bei früher Nutzenbewertung im G-BA: Endpunkte nicht bewertungsrelevant für Zusatznutzen (Ausnahme: Cortisol bei Pasireotid, Beschluss im Jahr 2012)

Wirkstoff	Erkrankung	Surrogat als primärer Endpunkt
Alipogentiparvovec	Lipoproteinlipase-Defizienz	Triglyceride
Asfotase	Hypophosphatasie	Knochenmineralisierung
Migalastat	lysosomale Speicherkrankheit (Morbus Fabry)	Glomeruläre Filtrationsrate
Nintedanib	idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)	Vitalkapazität der Lunge
Pasireotid	Hypophysendysfunktion (M. Cushing)	Cortisol
Sebelipase alpha	Mangel an lysosomaler saurer Lipase	Alanin-Aminotransferase

Quelle: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Tabelle 1: Bei der Nutzenbewertung im G-BA wurden die Endpunkte als nicht bewertungsrelevant angesehen. Ausnahme ist der Beschluss im Jahr 2012 zu Cortisol bei Pasireotid.



**PD Dr. Michael Kulig** ist Arzt und Master of Public Health und seit 2009 Teamleiter des Bereichs Arzneimittel in der Fachberatung Medizin beim Gemeinsamen Bundesausschuss. 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.

dence-basierten Medizin und bei den Zulassungsbehörden eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) als der methodische „Gold-Standard“ mit der höchsten Evidenzgüte und Ergebnissicherheit gilt [5]. Dieses Ungleichgewicht besteht ebenso bei der Verwendung von Surrogat-Endpunkten mit fraglicher Patientenrelevanz [2, 3, 4]. Wie mit diesen beiden Aspekten unzureichender Evidenz in der frühen Nutzenbewertung umgegangen wird und welche Implikationen sich daraus ergeben wird im folgenden beispielhaft dargestellt [6]. Bis zum 1. März 2017 wurden 49 Orphan Drugs bewertet und die Verfahren im G-BA mit einem Beschluss zum Zusatznutzen abgeschlossen. Neben dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben als häufigstem primärem Surrogatendpunkt wurden Surrogate als primäre Endpunkte hauptsächlich in Studien bei seltenen Stoffwechselerkrankungen verwendet. In den allermeisten

Fällen sind diese Surrogatendpunkte jedoch nicht als „Ersatzendpunkte“ für einen patientenrelevanten Endpunkt validiert. Beispiele sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Im Gegensatz zu den Zulassungsbehörden, die in diesen Fällen ihre Entscheidungen über die Wirksamkeit in den zulassungsbegründenden Studien hauptsächlich auf der Bewertung des primären (Surrogat-)Endpunkts begründen, stuft der G-BA diese Endpunkte nicht als bewertungsrelevant ein, solange diese Surrogate nicht ausreichend validiert sind. In der Nutzenbewertung wird der primäre Endpunkt in diesem Fall zwar dargestellt, um eine informierte Stellungnahme zur Nutzenbewertung und eine informierte Entscheidung über den Zusatznutzen treffen zu können. Jedoch wird der Endpunkt nicht für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Angesichts der anvisierten erleichterten Zulassungsbedingungen (Stichwort „Adaptive Pathways“ in Europa und „21st Century Cure Act“ in den USA) melden sich in diesem

### Studiendesign der bisherigen 49 Orphan Drug Verfahren

Studiendesign	Anteil
Vergleichend (parallel-prospektiv) <i>Randomisierte Zuteilung</i>	76 %  74 % (davon 10 % Nicht- unterlegenheitsstudien)
Unkontrolliert/einarmig	22 %
Literatur-Review	2 %

Quelle: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Tabelle 2: Bei jedem vierten Orphan Drug sind die pivotalen Studien, die die Basis der Nutzenbewertung bilden, nicht-vergleichend.

Zusammenhang vermehrt kritische Stimmen in der wissenschaftlichen Community zu Wort, die die Verwendung von Surrogatendpunkten hinterfragen [7]. Ein kürzlich in einer renommierten medizinischen Fachzeitschrift veröffentlichter Kommentar zu einem ungewöhnlichen und sehr seltenen Vorgehen bei der US Food and Drug Administration (FDA) verdeutlicht, dass auch bei den Zulassungsbehörden Surrogatendpunkte kontrovers diskutiert werden [8]. Anlass war die Bewertung des primären Endpunkts der Zulassungsstudie eines neuen Wirkstoffs für die seltene Duchenne Muskeltatrophie.

Die Aussagekraft des primären Surrogatendpunkts, ein in Muskelbiopsien nachgewiesenes Protein, hinsichtlich des klinischen Nutzens wurde von allen wissenschaftlichen Begutachtern der FDA kritisch beurteilt. Bei der Zulassungsentscheidung wurden sie von der zuständigen Direktorin überstimmt. Daraufhin riefen die Gutachter eine übergeordnete Schlichtungsstelle an, die die Entscheidung für die Zulassung jedoch aufrecht erhielt. In den Studien der frühen Nutzenbewertung beim G-BA zu einem anderen Wirkstoff zur Behandlung der Duchenne Muskeltatrophie wurde hingegen als primärer Endpunkt die Gehfähigkeit, ein vom G-BA als patientenrelevant eingestuftes Endpunkt, erhoben.

Hinsichtlich des in Publikationen beobachteten Aspekts eines geringeren Anteils oder ganz fehlender RCT-Evidenz bei Orphan Drugs fällt auf, dass in den seit 2011 durchgeführten 49 frühen Nutzenbewertungen bei jedem vierten Orphan Drug die pivotalen Studien, die der Nutzenbewertung zugrunde liegen, nicht-vergleichende Studien sind (siehe Tabelle 2). Solche unkontrollierten Studien weisen per se ein hohes Verzerrungspotenzial und damit eine geringere Ergebnissicherheit auf als RCTs und erschweren somit eine valide Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens. Bis auf einen Fall (Pasireotid [M Cushing]) resultierte diese



**Fragliche Argumente gegen die Durchführbarkeit von RCTs bei seltenen Erkrankungen anhand von Beispielen der Orphan Drug Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA (Stand 1. März 2017)**

Fragliche Argumente	Beispiele aus G-BA Verfahren
<p><b>Geringe Anzahl von Patienten bei seltenen Erkrankungen</b></p> <p>Große Spannweite der in Zulassungsstudien eingeschlossenen Patientenzahlen (N=17 bis N=929)</p> <p>Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden Patienten allein in Deutschland (N<sub>GKV</sub>)*</p>	<p>N&lt;50 Studienpatienten: 3 Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=17 (unCT): Lipoproteinlipase-Defizienz [Alipogentiparvovec]</li> <li>• N=49 (Fallserie): Angeborene Störungen der primären Gallensäuresynthese [Cholsäure]</li> <li>• N=42 (CT): Kurzdarm-Malabsorptionssyndrom [Teduglutid]</li> </ul> <p>N=929 (RCT): Multiples Myelom [Carfilzomib]</p> <p>N<sub>GKV</sub> = 7–35 [Lipoproteinlipase-Defizienz]                      N<sub>GKV</sub> = ca. 600 [Hämophilie B**] → trotzdem kein RCT!                      N<sub>GKV</sub> = ca. 2300 [Multiples Myelom***] → trotzdem kein RCT!                      N<sub>GKV</sub> = 4700-7000 [Multiples Myelom****]</p>
<p><b>Rasch-progredienter, schwerer Verlauf</b></p>	<p>invasive Aspergillose (RCT mit aktiver Kontrolle!)</p>
<p><b>Trotz alternativer Therapien: unkontrollierte nicht-vergleichende Studien oder nur Vergleich gegen Placebo</b></p>	<p>z.B. Hämophilie, pulmonal arterielle Hypertonie, M.Cushing, Multiples Myelom und weitere Krebserkrankungen</p>
<p>* N<sub>GKV</sub>: Anzahl der Patienten der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen für Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) lt. Besusstext bzw. Tragenden Gründen des G-BA (s. Website <a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/</a>)</p> <p>** Albutrepenonacog alpha, Beschluss 1.12.2016 und Eftrenonacog alfa, Beschluss 15.12.2016</p> <p>*** Daratumumab, Beschluss 1.12.2016</p> <p>**** Carfilzomib, Beschluss 19.1.2017</p> <p>Abkürzungen: unCT: unkontrollierte Studie; CT: kontrollierte Studie (keine randomisierte Gruppenzuteilung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie;</p> <p>Quelle: <a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/</a> (Stand 1. März 2017)</p>	

Tabelle 3: Das Argument, aufgrund der Seltenheit sei keine vergleichende Studie möglich, ist wenig nachvollziehbar.

geringe Aussagesicherheit bei unkontrollierten Studien immer in einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Allerdings betraf diese Ausnahme auch eines der ersten Or-

phan Drug-Verfahren aus dem Jahr 2012.

In der Diskussion über fehlende RCT-Evidenz bei Orphan Drugs wird häufig das Argument angeführt, dass aufgrund



der Seltenheit der Erkrankung keine RCTs bzw. vergleichenden Studien möglich seien. Abgesehen von dem in der Europäischen Verordnung festgelegten gleichen Anspruch auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln bei Patienten mit seltenen Erkrankungen, ist unter Betrachtung der bisherigen Orphan-Drug Verfahren beim G-BA diese Argumentation wenig nachvollziehbar (siehe Tabelle 3).

Im Folgenden werden zwei Beispiele von fehlender RCT-Evidenz diskutiert. Anhand dieser unkontrollierten einarmigen Studien werden exemplarisch die methodischen Probleme und der Umgang damit im G-BA illustriert.

Im ersten Beispiel führte der Hersteller trotz der für eine seltene Krankheit recht großen Anzahl von möglichen Patienten in der Zielpopulation (vorbehandelte Myelompati-

enten) nur eine einarmige Studie mit N=106 Patienten durch. Aufgrund der nicht vorhandenen Kontrollen legte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich anhand von Kontrollpatienten aus anderen klinischen Studien vor (siehe Abbildung 1). Solche Adjustierungen können jedoch nicht eine tatsächliche Randomisierung ersetzen. Zudem lagen auch nach der Adjustierung die Therapieeffekte zwischen dem neuen Arzneimittel und den historischen Kontrollen nicht in einer Größenordnung, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die beobachteten Effekte allein auf systematischer Verzerrung oder Zufallsbefunden beruhen. Der G-BA erachtete somit den vorgelegten indirekten Vergleich als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit bei unkontrollierten Studien und

## 1. Beispiel: Unkontrollierte Studie

### Daratumumab (Multiples Myelom, N<sub>GKV</sub> ≈ 1.900)

Einarmige Studie (N = 106 mit mind. 3 Vortherapien), Monotherapie

#### Kein RCT

##### ► Hersteller: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC)

- kein Register vorhanden → Daten für Kontrollen aus anderen klinischen Studien
- Daratumumab-Patientencharakteristika werden durch Gewichtung denen der Kontrollen angepasst (vergleichbar wie beim „Propensity Score“ Verfahren)

##### ► G-BA identifiziert Limitationen:

- MAIC: kein adjustierter indirekter Vergleich im Sinne von indirekten RCT-Vergleichen
- Relevante Unterschiede der Studien- und Patientencharakteristika, die auch durch Adjustierung nicht behoben werden können (z.B. Vortherapien, Erhebungszeitpunkte)
- erhöhte Ergebnisunsicherheit → Effekte nicht in einer Größenordnung, bei der ausgeschlossen werden kann, dass diese allein auf systematischer Verzerrung beruhen

Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss

1. Tragende Gründe Daratumumab, 1.12.2016: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/234/#tab/beschlüsse>

Abbildung 1: Adjustierte indirekte Vergleiche können nicht tatsächliche Randomisierung ersetzen.

der unzureichenden wissenschaftlichen Datenlage stuft der G-BA das Ausmaß allein aus rechtlicher Sicht unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein [9].

Dem zweiten Beispiel liegt eine Stoffwechselerkrankung (Mangel an dem Enzym Saure Lipase [LAL]) zugrunde. Eine milde Verlaufsform betrifft ältere Kinder und Erwachsene. Hierzu hatte der Hersteller eine placebo-kontrollierte RCT durchgeführt. Die zweite wesentlich schwerere Form, die sogenannten Wolman-Krankheit, tritt bei Säuglingen und Kleinkindern auf. Dazu führte der Hersteller eine unkontrollierte, einarmige klinische Studie mit neun Kleinkindern durch. Aufgrund des schweren Verlaufs und der Seltenheit der Erkrankung kann die Durchführbarkeit einer RCT dis-

kutiert werden. Jedoch zeigt auch dieses Beispiel, wie unsicher Ergebnisse aufgrund unkontrollierter Vergleiche sind (siehe Abbildung 2).

Bei der Charakterisierung der in die Studie mit dem neuen Wirkstoff Sebelipase alpha eingeschlossenen Patientengruppe ergaben sich Unsicherheiten, da die Einschlusskriterien für die Wolman-Erkrankung nicht spezifisch genug definiert waren (z.B. obwohl LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert; oder das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels). Da keine Daten aus anderen klinischen Studien und einem Register vorlagen, führte der

## 2. Beispiel: Unkontrollierte Studie

### Sebelipase alpha (Mangel an Enzym Saure Lipase, $N_{GKV} \approx 5$ )

Einarmige Studie (N = 9 mit Wolman-Krankheit, schwerer rasch-progredienter Verlauf)

Kein RCT

► **Hersteller: Nicht-adjustierter indirekter Vergleich anhand historischer Kontrollen**

- kein Register vorhanden → retrospektive Fallserie (N=25) aus medizinischen Unterlagen von 18 Zentren in sechs Ländern

► **G-BA identifiziert Limitationen:**

- Einschlusskriterien in Sebelipase-Studie nicht eindeutig für Wolman-Krankheit
- Patienten mit besserer Prognose in Sebelipase-Studie eingeschlossen

	Sebelipase	Historische Kontrollen
bei erster Gabe von Sebelipase	N=9	N=25
Alter (Median)	2,9 Monate	3,0 Monate (Sterbealter!)
Mortalitätsrate	0 %	50 %

Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss

1. Nutzenbewertung Sebelipase-Studie, 4.1.2016: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/196/#tab/nutzenbewertung>

Abbildung 2: Im vorliegenden Fall war die Vergleichbarkeit der Studienpatienten mit den historischen Kontrollen fraglich.

pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich anhand von historischen Fallserien durch, die der Unternehmer retrospektiv erfasste. Die Vergleichbarkeit der Studienpatienten mit den historischen Kontrollen war daher fraglich, sodass der Effekt potenziell durch eine bessere Prognose der in die klinische Studie eingeschlossenen Patienten zugunsten des Wirkstoffs verzerrt war.

Dies zeigte sich anhand der Alters- und Mortalitätsunterschiede: Bei der ersten Gabe von Sebelipase lebten naturgemäß noch alle Kleinkinder in der Studie, wobei bei den historischen Kontrollen zum vergleichbaren Zeitpunkt bereits die Hälfte der Patienten verstorben waren (medianes Alter bei erster Gabe des neuen Wirkstoffs: 2,99 Monate vs. medianes Sterbealter der Kontrollen: 3,0 Monate). Aufgrund der geringen Ergebnissicherheit infolge der unzureichenden Evidenz stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein [10].

Sowohl anhand der oben aufgeführten fraglichen Argumente gegen die Durchführbarkeit von RCTs als auch der hohe Anteil an RCTs (74 Prozent) bei bisherigen Verfahren lassen vermuten, dass fehlende RCT-Evidenz in vielen Fällen nicht durch die Seltenheit und Schwere der Erkrankung begründet ist. Dies dürfte eher eine pragmatische, strategische Entscheidung der pharmazeutischen Hersteller sein, begünstigt durch Zulassungsbehörden, die eine Zulassung aufgrund nicht direkt parallel vergleichender Studiendaten erteilen.

Bei Gegebenheiten wie schweren, rasch-progredienten und quasi-deterministischen Verläufen, die für eine schwierige Durchführbarkeit von (R)CTs sprechen mögen, können in einzelnen Fällen unkontrollierte bzw. nicht direkt vergleichende Studien in Betracht gezogen werden. Jedoch zeigen die dargestellten Beispiele, dass anhand solcher Studiendesigns abgeleitete Effekte zu Wirksamkeit und Sicherheit eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen.

Methodische Verfahren wie statistische Adjustierungen können Limitationen wie Strukturungleichheit aufgrund fehlender Randomisierung oder Verzerrungen aufgrund zeitlich unterschiedlicher Datenerhebung bei Verwendung historischer Kontrollen nicht ausgleichen. Dies gilt unabhängig von der Art der verwendeten Datenquelle, die als Ersatz zur Generierung von nicht-randomisierten Kontrollen herangezogen wird. Selbst umfassende Daten aus dem Versorgungsalltag, wie der englischen Clinical Practice Research Datalink [CPRD]), oder aus Krankheitsregistern, die in diesem Zusammenhang immer wieder als geeignete Datenquellen angeführt werden, unterliegen den gleichen potenziellen Biasmechanismen wie in den dargestellten

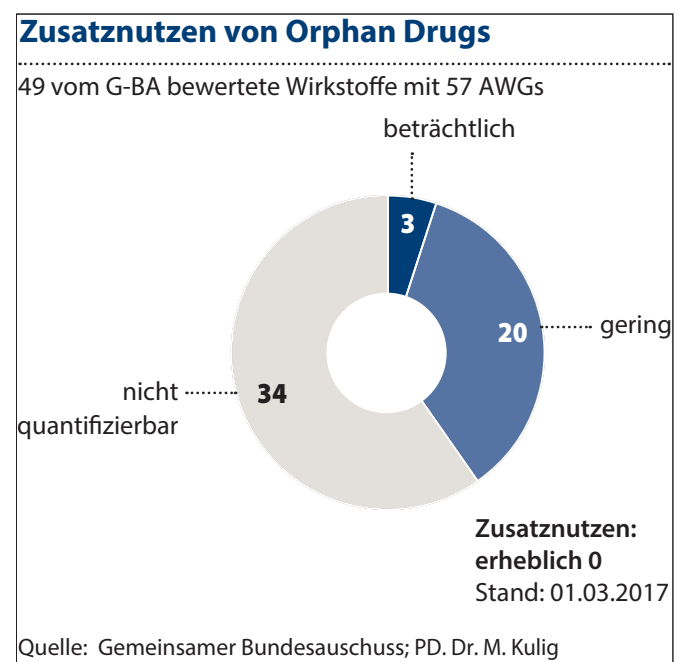


Abbildung 3: Da einige Verfahren mehr als eine Indikation bzw. Anwendungsgebiete beinhalteten, resultierten daraus 57 Einstufungen zum Zusatznutzen.

Beispielen. Primäre Ziele solcher studienexterner Datenquellen sind naturgemäß nicht die gleichen wie die von Studien für die frühe Nutzenbewertung, bei der eine möglichst valide Aussage zu Therapieeffekten der bewerteten Arzneimittel getroffen werden muss. Aus Registern können Langzeitdaten nach Zulassung, insbesondere Erkenntnisse zur Sicherheit wie seltene Nebenwirkungen, gewonnen werden. Auch wenn Daten aus solchen Quellen parallel prospektiv, qualitativ hochwertig und möglichst anhand eines mit einem Studienprotokoll vergleichbaren (Register-)Protokoll erhoben werden, ist trotzdem von einer für die Ziele der frühen Nutzenbewertung geringen Aussage-sicherheit auszugehen. Infolgedessen kann der G-BA den Zusatznutzen nicht quantifizieren.

Insgesamt hat der G-BA in den bisherigen Verfahren jedoch nicht nur in den Fällen mit unkontrollierten Studien, sondern insgesamt bei über der Hälfte (34 von 57 Anwendungsgebieten) aufgrund wissenschaftlich nicht ausreichender Daten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt (siehe Abbildung 3). Gründe der für eine Quantifizierung nicht ausreichende Evidenz sind zum einen Unzulänglichkeiten im Studiendesign und/oder den Studiendaten, die nicht allein auf der Seltenheit der Erkrankung beruhen und auch in Studien bei Nicht-Orphan Drugs auftreten [11,12].

Zum anderen wird die Bewertung des Zusatznutzens limitiert, wenn in RCTs – trotz vorhandener Therapiealternativen – gegen Placebo verglichen wurde [Migalastat, Macitentan, Eliglustat]. Ebenso limitiert ist die Bewertung bei Vorliegen von Nicht-Unterlegenheitsstudien [Migalastat, Pitolisant, Eliglustat, Isacovunazol], die keine zusätzliche Überlegenheit zum Komparator zeigen konnten. Diese Einschränkungen erschweren eine valide und belastbare Bestimmung des Zusatznutzens, sodass der G-BA den Zusatznutzen aufgrund eingeschränkter Evidenz nicht quantifi-

zieren kann. Zudem werden daher die Beschlüsse oftmals befristet und zusätzliche Auflagen nach weiteren Daten gemacht (zwölf laufende Befristungen bei 49 Verfahren).

#### Fazit

- In fast 60 Prozent der bisher bewerteten Orphan-Indikationen hat der G-BA einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.
- Gründe der für eine Quantifizierung nicht ausreichenden wissenschaftlich Daten sind neben allgemeinen Studienlimitationen die Verwendung von Surrogatendpunkten und von einarmigen unkontrollierten Studien.
- Geringe Ergebnissicherheit bei unkontrollierten Studien trotz Verwendung externer (historischer) Kontrollen aus Registern, Beobachtungsstudien oder anderen Quellen sowie trotz Adjustierungsverfahren.
- Umgang des G-BA mit geringer Aussagesicherheit
  - bis auf einen Fall immer „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen
  - Befristungen und Herabstufung beim Ausmaß des Zusatznutzens
  - Auflagen bei unzureichender Evidenz: Positiver Effekt soll bestätigt werden.
- Randomisierte kontrollierte Studien sind
  - auch bei Orphan Drugs machbar und als Goldstandard zu fordern
  - Bei knapp drei Viertel der Bewertungen lagen RCTs vor.

#### Literatur:

<sup>1</sup> 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>

<sup>2</sup> Joppi R, Bertele V, Garattini S: Orphan drug development is not taking off. Br J Clin Pharmacol 2009;67;5:494–502.

<sup>3</sup> Downing NS et al: Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel

Therapeutic Agents, 2005-2012. JAMA. 2014;311:368-377.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Grouven U, Siering U, Bender R, Vervölggi V, Lange S: Seltene Erkrankungen: Randomisierte kontrollierte Studien auch hier der Goldstandard. Dtsch Arztebl 2015; 112(8): A 326-8

<sup>6</sup> Schulz , Passon A, Kulig M, Perleth P, Matthias K: Studien bei seltenen Erkrankungen: Eine deskriptive Analyse abgeschlossener Orphan Drug Bewertungen im Gemeinsamen Bundesausschuss. Gesundheitswesen 2017; in print

<sup>7</sup> Knopf K: Interpretation of surrogate endpoints in the era of the 21st Century Cures Act. BMJ 2016;355:i6286

<sup>8</sup> Kesselheim A, Avorn J: Approving a Problematic Muscular Dystrophy Drug. Implications for FDA Policy. JAMA 2016, Oct 24.

<sup>9</sup> Tragende Gründe Daratumumab, 1.12.2016: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/234/#tab/beschluesse>

<sup>10</sup> Nutzenbewertung Sebelipase, 4.1.2016: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/196/#tab/nutzenbewertung>

<sup>11</sup> FDA, 2017: 22 Case Studies Where Phase 2 and Phase 3 Trials Had Divergent Results.

<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM535780.pdf>

<sup>12</sup> Joppi R et al: Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. BMJ 2016; 353:i2978



# Versorgungsrelevante Ergebnisse aus dem Rheuma-Register RABBIT

Prof. Dr. Angela Zink | Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin und Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité

*Das RABBIT-Register (Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologikatherapie) beobachtet seit 2001 knapp 16 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis bei Beginn einer Biologika/Biosimilar- oder konventionellen synthetischen Therapie für jeweils fünf bis zehn Jahre. RABBIT ergänzt die Evidenz aus klinischen Studien durch Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen. Die anfangs befürchtete Erhöhung des Krebsrisikos kann heute weitestgehend ausgeschlossen werden. RABBIT hat nachdrücklich die große Bedeutung hoher Krankheitsaktivität für das Auftreten von Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und vorzeitiger Sterblichkeit gezeigt. Mit dem RABBIT-Risikoscore für schwerwiegende Infektionen können die Risiken der einzelnen Therapien gegen die Risiken der Erkrankung abgewogen werden. Dies unterstützt die informierte klinische Entscheidungsfindung.*

## Hintergrund des Biologika-Registers RABBIT

1. Als im Jahr 2001 die ersten beiden Biologika, die TNF-Inhibitoren Etanercept und Infliximab, für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen wurden, lagen zwar überzeugende Daten zur Wirksamkeit und kurzfristigen Sicherheit dieser neuen Substanzen aus klinischen Studien vor, man hatte aber keinerlei Erfahrungen mit der Langzeitanwendung in der täglichen Praxis. Insbesondere die Risiken von schwerwiegenden Infektionen, Malignomen, neuen Autoimmunerkrankungen oder die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität konnten nicht abgeschätzt werden. Auch die Frage, ob bislang unbekanntes, seltene Risiken durch die intensive Immunsuppression erhöht würden, war nicht zu beantworten. Daher wurden auf Initiative der rheumatologischen Fachgesellschaften in mehreren europäischen Ländern epidemiologische Langzeit-Beobachtungsstudien, sogenannte Biologika-Register, eingerichtet.

Die größten Register sind die in Großbritannien, Schweden und Deutschland, die seit 2003 eng miteinander kooperieren. Sie treffen sich alle ein bis zwei Jahre und veranstalten zusätzlich alle zwei Jahre einen Register-Kongress unter dem Dach der europäischen Rheumatologen-Gesellschaft. Das deutsche Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologikatherapie) ist am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ) angesiedelt. Weitere im Programmbereich Epidemiologie des DRFZ geführte Register sind JuMBO (junge Erwachsene mit juveniler idiopathischer Arthritis), das Schwangerschaftsregister Rhekiss (schwängere Frauen mit allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und ihre Kinder) sowie das 2017 begonnene Register RABBIT-SpA, das Patienten mit entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen und



Psoriasis-Arthritis einschließt. Alle diese Register haben die Aufgabe, die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit medikamentöser Therapien im Kontext der Risiken der jeweiligen Krankheitsbilder zu untersuchen.

### 1.1 Struktur und Aufgaben von RABBIT

In RABBIT können RA-Patienten eingeschlossen werden, die eine Therapie mit einem zugelassenen Biologikum, Biosimilar oder JAK-Inhibitor oder, als Kontrollgruppe, eine Therapie mit einer konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Therapie (englisch: csDMARD) nach Versagen mindestens einer vorangegangenen csDMARD-Therapie beginnen. In festgelegten Abständen (zu Beginn der Therapie, nach drei und sechs Monaten und danach halbjährlich) werden pro Patient mindestens fünf, möglichst zehn Jahre lang vom Arzt der klinische Status, Details zur Therapie sowie unerwünschte Ereignisse dokumentiert



**Prof. Dr. Angela Zink** hat Soziologie, Psychologie und Volkswirtschaft studiert und in medizinischer Soziologie an der FU Berlin promoviert. Ihre Habilitation für Epidemiologie erfolgte an der Humboldt-Universität zu Berlin. Sie leitet den Programmbereich Epidemiologie und ist stellvertretende wissenschaftliche Direktorin des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin. Seit 2003 hat sie die Professur für Rheuma-Epidemiologie an der Charité inne.

(siehe Abbildung 1). Die Patienten berichten über ihre subjektive Krankheitslast, Arbeitsfähigkeit und Inanspruchnahme des Gesundheitswesens. Inzwischen wurden über 15.600 Patienten aufgenommen, von denen Daten für mehr als 60.000 Patienten-Jahre vorliegen (siehe Abbildung 3). Rund 300 Rheumatologen in ganz Deutschland tragen zum Register bei.

Das Ziel von RABBIT ist es, klinische Entscheidungssituationen abzubilden und den Ärzten Informationen über die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Therapiealternativen zu geben. Dabei ist eine der methodisch anspruchsvollsten Aufgaben, den unvermeidbaren Indikations-Bias angemessen zu behandeln, also die Tatsache unterschiedlicher Risikostrukturen in den Therapiearmen. Hier ist in RABBIT umfangreiche Arbeit geleistet worden, die auch als beispielhaft für andere Register angesehen wird. RABBIT arbeitet nach methodischen Standards hinsichtlich Vollständigkeit und Korrektheit der Daten, die nah an den Standards klinischer Prüfungen liegen.

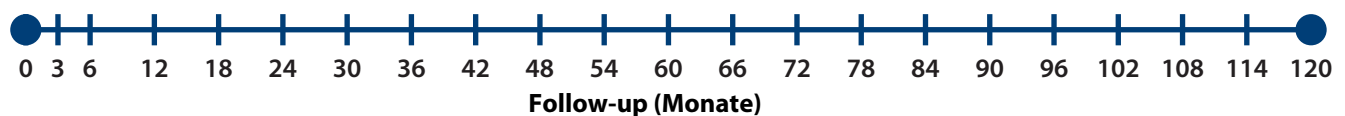
Ein wichtiges Qualitätskriterium ist die geringe Rate an Patienten, für die im Verlauf der Beobachtung keine Informationen mehr vorliegen. Diese liegt bei unter drei Prozent pro Jahr. Auch die Vollständigkeit der Angaben auf den klinischen Erhebungsbögen ist aufgrund intensiver Nachfragen hoch. Die Durchführung einer solchen Studie ist kosten- und personalintensiv. Das Team am DRFZ umfasst jeweils mehrere Ärzte, Statistiker und Medizinische Dokumentare.

### 1.2 Was ist ein Register?

Der Begriff „Register“ legt Missverständnisse über die Art der Studie nahe. Wir haben in Übereinstimmung mit anderen europäischen Ländern diesen Begriff 2001 gewählt, um deutlich zu machen, dass wir (anders als klinische Studien) die Sicherheit und Wirksamkeit von Substanzen nach der

## RABBIT – Langzeit-Kohortenstudie: Patienten mit rheumatoider Arthritis und Therapiestart nach Therapieversagen

2001	2003	2007	2009	2015	2016	2017
Enbrel Remicade	Humira (Kineret)	MabThera Orencia	RoActemra Remicade	Inflectra Remsima	Benepali	Flixabi Olumiant Xeljanz
Kontrollgruppe: Synthetische DMARDs nach Therapieversagen						



Quelle: Prof. Dr. Zink

Abbildung 1: Einschluss aller neuen Therapien ab Zulassung, Erhebungsdimensionen und Messzeitpunkte.

## Individuelle Verlaufsdokumentation 5 – 10 Jahre

### ► Arzt u.a.:

- Krankheitsaktivität, Schweregrad, Komorbidität
- Therapiedaten (Substanz, Dosierung, Beginn und Ende, ...)
- unerwünschte Ereignisse

### ► Patient u.a.:

- PROs: Schmerz, Funktion, Lebensqualität
- Arbeitssituation
- Inanspruchnahmeverhalten

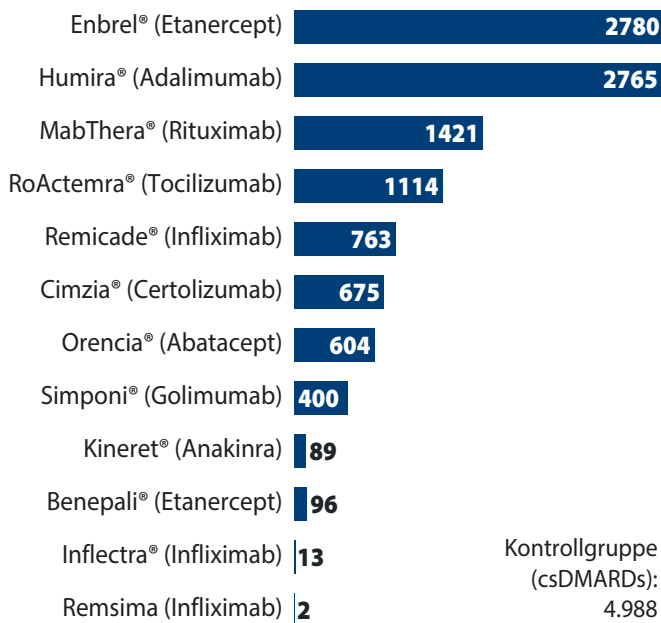
Quelle: Prof. Dr. Zink

Abbildung 2: In festgelegten Abständen werden mindestens fünf, möglichst zehn Jahre lang vom Arzt der klinische Status, Details zur Therapie sowie unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Zulassung in unausgelesenen Patientenkollektiven untersuchen. Die heutige Verwendung des Register-Begriffs und unabhängig von der Art der Therapie orientiert sich eher an den Krebsregistern, die eine flächendeckende, relativ wenig tiefgehende Erfassung von Patienten vorsehen mit dem Ziel, auch regionale Unterschiede im Zugang oder Outcome erkennen zu können, oder an den Registern, die für Orphan Diseases im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren gefordert werden.

Im Gegensatz hierzu ist RABBIT eine klinische Kohortenstudie in einem großen Indikationsgebiet, die mit hohen Qualitätsstandards die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Therapien vor dem Hintergrund vielfältiger Einflussfaktoren (z.B. Komorbidität, Komedikation, Therapiehistorie, Aktivität und Schweregrad der Erkrankung, Patientenmerkmale) untersucht. Eine flächendeckende Einbeziehung aller behandelten Patienten wäre wegen der großen Zahl weder machbar noch sinnvoll. Daher arbeiten wir mit einer

**Patienten in RABBIT am 01.03.2017**



Quelle: Prof. Dr. Zink; N = 15.710

Abbildung 3: Inzwischen sind mehr als 15.700 Patienten in das Register aufgenommen worden.

Stichprobe von internistischen Rheumatologen zusammen, die konsekutiv ihre neu mit Biologika/Biosimilars oder einem csDMARD behandelten Patienten nach vorherigem Therapieversagen einschließen. Vergleichen wir diese Stichprobe mit anderen großen Datenerhebungen in der Rheumatologie in Deutschland, so kann RABBIT als repräsentativ für die Zielgruppe der Patienten mit mindestens einem Therapieversagen angesehen werden. Wichtiger noch für die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ist, dass der Einschluss von Patienten, anders als in der klinischen Prüfung, durch keine weiteren Einschlusskriterien als

Diagnose und Beginn einer zugelassenen Therapie eingeschränkt wird.

RABBIT erlaubt auch den Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Substanzen, wenn man für Einflussfaktoren wie Patientenmerkmale und Therapiesequenz kontrolliert. Gegenüber Metaanalysen klinischer Studien, in denen zum Beispiel über einen Brückenkomparator wie Methotrexat die verschiedenen neuen Substanzen miteinander verglichen werden, ist der Vorteil in einer Studie wie RABBIT, dass alle Patienten unter denselben Bedingungen beobachtet wurden und keine Heterogenität hinsichtlich Versorgungssystem oder ethnischem Hintergrund besteht.

**1.3 Finanzierung von RABBIT**

RABBIT ist nicht nur im Hinblick auf die Beobachtung einer ganzen Klasse von Medikamenten innovativ, sondern auch hinsichtlich der Finanzierung. Sämtliche Hersteller von Biologika oder Biosimilars, die für die Behandlung der RA in Deutschland zugelassen sind, beteiligen sich seit der Marktzulassung der jeweiligen Substanzen zu gleichen Teilen an den Kosten. Derzeit sind dies acht, in Kürze voraussichtlich zwölf verschiedene Hersteller. Sie haben sich zu einer sehr langfristigen Förderung (> 10 Jahre) verpflichtet.

Es gibt einen einheitlichen Vertrag über die Zusammenarbeit, der von allen Herstellern sowie dem DRFZ (und der Akademie für Rheumatologische Fortbildung als Dienstleister für die Auszahlung von Vergütungen für dokumentierende Ärzte) unterzeichnet wurde. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit in der Durchführung des Registers und der Publikation der Ergebnisse. Die Firmen erhalten halbjährliche Berichte über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die unter ihrer Substanz oder in der Kontrollgruppe aufgetreten sind.

Außerdem erhalten sie alle zehn Jahre ausführliche Interims-Berichte zu ihren jeweiligen Substanzen, im Vergleich

mit der Kontrollgruppe und den anderen Substanzen, in denen für die unterschiedlichen Risiken in den Behandlungsgruppen adjustiert wird. Die Hersteller leiten die Halbjahres- und Interimsberichte im Rahmen ihrer Risiko-Management-Pläne an die europäische Arzneimittelbehörde EMA weiter.

#### **1.4 Rechtliche Einordnung von RABBIT**

Gelegentlich kommt die Frage auf, ob Register wie RABBIT, da sie Förderung von Herstellern pharmazeutischer Produkte erhalten, unter das Arzneimittelgesetz (AMG) fallen und als nicht-interventionelle Studie (NIS) anzeigepflichtig seien. Wir sind (gemeinsam mit unseren ausländischen Kollegen und mit Vertretern der EMA) der klaren Auffassung, dass Beobachtungsstudien dieser Art nicht unter das AMG fallen können. Die Regelungen für NIS im AMG dienen ja dazu, einen möglichen Missbrauch zu Marketingzwecken dadurch zu verhindern, dass der durchführende Pharmahersteller die Studie, ebenso wie die beteiligten Ärzte und die an sie geleisteten Zahlungen, dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen melden muss. Hiermit wird eine sinnvolle Kontrollfunktion ausgeübt, ob die Teilnahme an einer NIS einen Anreiz zur Verordnung eines bestimmten Medikaments darstellt.

Im Falle von RABBIT gibt es keinerlei Anreiz zur Verordnung einer bestimmten Therapie, da Patienten bei Neuverordnung aller zugelassenen Therapien einschließlich konventioneller Medikamente eingeschlossen werden können. Eine Meldepflicht analog AMG würde den bürokratischen Aufwand über die Möglichkeiten eines unabhängig geführten Registers hinaus erhöhen.

## **2. Ergebnisse aus RABBIT**

### **2.1 Vergleich mit randomisierten klinischen Studien**

Randomisierte klinische Studien (RCTs) sind der Goldstan-

dard für den Nachweis der Wirksamkeit von Therapien. Für diesen Nachweis sind die Fallzahlen kalkuliert. Aspekte der Sicherheit der Therapien können nur für sehr häufige, kurzfristig auftretende Ereignisse untersucht werden. So werden mindestens 600 Patienten je Therapiearm gebraucht, um beispielsweise eine Risikoerhöhung von vier auf acht Ereignisse je 100 Patienten-Jahre nachzuweisen. Diese Fallzahlen werden kaum je in randomisierten Studien erreicht. Noch weniger möglich ist es, Risikoerhöhungen bei selteneren, aber wichtigen Ereignissen mit einer Inzidenz unter ein je 100 Patientenjahre zu entdecken.

Randomisierte klinische Studien müssen aus methodischen und ethischen Gründen mit vielen Ausschlusskriterien arbeiten. So werden schwangere Frauen, Patienten mit einer früheren Krebserkrankung, alte Patienten oder solche mit schweren Begleiterkrankungen in aller Regel nicht in einen RCT aufgenommen. Der hohen internen Validität der RCTs (die Patienten in den verschiedenen Therapiearmen sind aufgrund der Randomisierung vollständig vergleichbar) steht die Tatsache einer geringen externen Validität gegenüber. Die eingeschlossenen Patienten sind nicht repräsentativ für die später mit den Substanzen behandelten Patienten. Wenn wir die Patienten in RABBIT mit denjenigen vergleichen, an denen die Medikamente im Rahmen der Zulassungsstudien geprüft wurden, so stellen wir fest, dass weniger als ein Drittel der im täglichen Praxisalltag behandelten Patienten die Einschlusskriterien der klinischen Studien erfüllt hätten [1]. Die in der täglichen Praxis behandelten Patienten sind älter, häufiger weiblich, haben mehr Begleiterkrankungen und größere Funktionseinschränkungen. Dies hat Auswirkungen sowohl auf die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Medikamente. So finden wir bei Patienten, die die Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien erfüllen, deutlich weniger schwerwiegende Infektionen als bei denjenigen, die diese

nicht erfüllen. Eine Extrapolation des Infektionsrisikos aus randomisierten klinischen Prüfungen führt daher zwangsläufig zu einer Unterschätzung. Eine Übertragung der Ergebnisse der klinischen Prüfungen ist daher nur eingeschränkt möglich. Die wesentliche Domäne der Register ist nicht Wirksamkeit, sondern Sicherheit von Therapien. Hier tragen sie wesentlich zur Risikoabschätzung bei.

## **2.2 Ergebnisse zur Therapiesicherheit**

Zu den ursprünglichen Hauptfragestellungen – Infektions-, Malignom- und Mortalitätsrisiko – haben wir heute sehr belastbare Daten. Weitere Fragestellungen beziehen sich auf spezifische Risikogruppen oder Risikokonstellationen, auch im Hinblick auf die Komedikation. Hier ist noch viel weitere Arbeit zu leisten. Nachfolgend werden die wichtigsten bisherigen Ergebnisse zur Therapiesicherheit zusammengefasst.

### **2.2.1 Krebsrisiko unter Biologikatherapie**

Für neu auftretende Krebserkrankungen haben weder RABBIT noch andere europäische Register eine generelle Risikoerhöhung durch Biologika gegenüber konventionellen Therapien beobachtet. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass bei RA allgemein mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko gerechnet werden muss [2, 3]. Aufgrund einer Beobachtung des schwedischen Biologikaregisters [4], das eine 50-prozentige Erhöhung des Risikos für ein malignes Melanom unter Biologika-Therapie gegenüber konventioneller Therapie gesehen hatte, wurden die Daten von elf europäischen Registern mit knapp 600.000 Personen-Jahren Beobachtungszeit gemeinsam analysiert. In der Summe gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko durch Biologika-Therapien [5].

Es ist bekannt, dass die RA mit einem erhöhten Lymphomrisiko einhergeht, insbesondere bei anhaltend hoher

Krankheitsaktivität [6]. Keines der europäischen Register hat eine Risikoerhöhung für Lymphome durch Biologika gesehen. Um zusätzlich zu untersuchen, ob es eine Verschiebung der Subtypen (B-Zell-, T-Zell-Lymphome etc.) gibt, wurden die Daten von elf europäischen Registern gemeinsam ausgewertet. Der beruhigende Befund ist, dass es keinerlei Abweichung der Subtypen von den erwarteten Werten in der Normalbevölkerung gab [7]. Es ist eher zu erwarten, dass mit der besseren Kontrolle der Krankheitsaktivität das Lymphomrisiko bei RA langfristig sinken wird.

Sowohl das deutsche als auch das britische Biologikaregister haben keine Risikoerhöhung unter TNF-Inhibition für das Wiederauftreten einer malignen Erkrankung bei Malignom in der Vorgeschichte gesehen [8, 9]. Neuerdings werden Patienten mit einer Malignom-Anamnese vorrangig mit dem aus der Lymphomtherapie bekannten Rituximab behandelt. Alle bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass dies zu einem der Standardtherapie vergleichbarem Rezidivrisiko führt [10].

### **2.2.2 Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen**

Die Daten von RABBIT belegen, dass eine über einen längeren Zeitraum bestehende hohe Entzündungsaktivität ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung weiterer Erkrankungen ist [11, 12]. In aktuellen Untersuchungen konnten wir dies für die wichtigsten kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse, Herzinfarkt und Schlaganfall, zeigen.

Auch Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren von einer konsequenten Senkung der Entzündungsaktivität. Die im Label einiger Biologika angegebene Kontraindikation Herzinsuffizienz wird durch die Daten von RABBIT nicht gestützt. Im Gegenteil hatten Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Grade 1-3) und hoher, schlecht kontrollierter Krankheitsaktivität ein fünffach höheres Risiko, eine schwerwiegende Infektion zu erleiden oder an ihr zu versterben. Die

Daten legen nahe, dass eine erfolgreiche Biologikatherapie das Risiko, an einer schwerwiegenden Infektion zu versterben, auch bei Risikopatienten (zum Beispiel solchen mit einer Herzinsuffizienz) verringern kann [13].

### 2.2.3 Risiko für schwerwiegende Infektionen

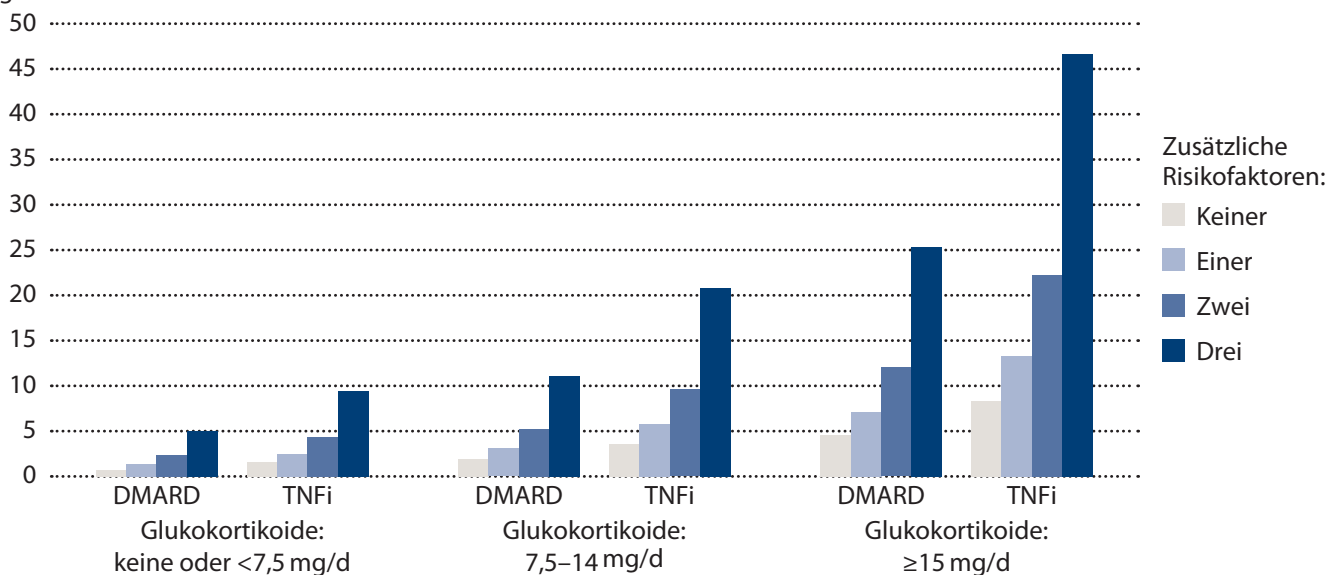
Verschiedene Register haben übereinstimmend gezeigt, dass das Risiko für schwerwiegende Infektionen unter Biologika gegenüber konventionellen Therapien erhöht ist [14, 15] und dass dies vor allem für die ersten drei bis sechs Monaten einer Biologika-Therapie gilt [16, 17]. Hier zeigt

sich zum einen ein generelles methodisches Problem von Längsschnittstudien: Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Infektionen scheiden häufiger aus der mit Biologika therapierten Gruppe der Kohorte aus, sei es, weil sie nach einer Infektion zur konventionellen krankheitsmodifizierenden Therapie (csDMARDs) wechseln, sei es, weil sie aufgrund anderer Risikofaktoren die Therapie abbrechen oder weil sie versterben. Je länger die Beobachtung dauert, umso eher verbleiben Patienten mit geringerem Risiko in der Kohorte.

Zum anderen verändert sich das Risiko jedes einzelnen

## Ein-Jahres-Risiko für schwerwiegende Infektionen nach Therapie und Risikoprofil

Angaben in %



DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drug; TNFi: Tumornekrosenfaktorinhibitor

Quelle: Strangfeld A et al. Ann Rheum Dis 2011;70(11):1914–20

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Therapie mit csDMARDs oder Biologika, Begleittherapie mit unterschiedlichen Dosierungen von Glukokortikoiden und Risikofaktoren des Patienten. Risikofaktoren sind: Alter >60 Jahre, schlechte körperliche Funktion, chronische Lungen- oder Nierenerkrankung, anamnestische Infektion, mehrere Therapieversagen.

Patienten im Zeitverlauf durch Veränderung der Krankheitsaktivität, der Funktionsfähigkeit, der Dosis begleitend gegebener Glukokortikoide oder auch durch das Hinzutreten neuer Komorbiditäten. Unabhängig vom jeweiligen Beobachtungszeitpunkt zeigt RABBIT eine Risikoerhöhung für schwerwiegende Infektionen durch Biologika um den Faktor 1,8 [17, 18].

Dieses Risiko muss im Kontext konkurrierender Risiken gesehen werden: Eine hohe Krankheitsaktivität und eine hohe Dosis begleitend gegebener Glukokortikoide tragen zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei. Gelingt es durch eine wirksame Therapie, die Krankheitsaktivität zu senken, die Glukokortikoid-Dosis zu reduzieren und die körperliche Funktionsfähigkeit des Patienten zu verbessern, so ist dies insgesamt mit einer Verminderung des Infektionsrisikos verbunden [17, 18]. Es ist also eine Bilanzierung des Risikos vorzunehmen. Abbildung 4 stellt den Zusammenhang dar zwischen Therapie mit csDMARDs oder Biologika, Begleittherapie mit unterschiedlichen Dosierungen von Glukokortikoiden und Risikofaktoren des Patienten (höheres Alter, Komorbidität, bisherige Therapieversuche, frühere Infektionen). Der RABBIT Risiko-Score für schwerwiegende Infektionen berechnet das Risiko, unter verschiedenen Therapien innerhalb der nächsten zwölf Monate eine schwerwiegende Infektion zu erleiden. Ein Online-Rechner für den Risikoscore ist unter [www.biologika-register.de](http://www.biologika-register.de) zugänglich (siehe Abbildung 5).

RABBIT hat gezeigt, dass das Risiko für Herpes Zoster vor allem unter den monoklonalen Antikörpern gegen TNF signifikant höher ist als unter csDMARDs, während für das Fusionsprotein keine Risikoerhöhung festgestellt wurde [19]. Dieser Unterschied zwischen den TNF-Inhibitoren steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen bei Tuberkulose [20, 21].

Im Tierexperiment hat man schon vor mehr als 30 Jah-

### Risikoscore berechnen

60 Jahre oder älter	<input checked="" type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wert für Funktionskapazität FFbH (zwischen 0–100)	Score bekannt... ▼ FFbH-Wert: <input type="text" value="68"/>	
Schwerwiegende Infektion (letzte 12 Monate)	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
COPD oder andere chronische Lungenerkrankung	<input checked="" type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Chronische Nierenerkrankung:	<input type="radio"/> ja	<input checked="" type="radio"/> nein
Anzahl abgesetzter DMARDs/Biologika:	<input checked="" type="radio"/> <5	<input type="radio"/> ≥5
<b>Behandlung:</b>		
Glukokortikoide (im Mittel in Prednisolonäquivalenz/d):	<input type="radio"/> <7,5mg <input checked="" type="radio"/> 7,5–15mg <input type="radio"/> >15mg	
	<input type="radio"/> TNF-Blocker <input type="radio"/> Abatacept <input type="radio"/> Rituximab <input type="radio"/> Tocilizumab <input checked="" type="radio"/> nur synthetische DMARDs	

Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten 12 Monate an einer schwerwiegenden Infektion zu erkranken, beträgt 4,7%

Quelle: [www.biologika-register.de](http://www.biologika-register.de)

Abbildung 5: Der RABBIT Risiko-Score errechnet das Risiko, binnen eines Jahres an einer Infektion zu erkranken.

ren beobachtet, dass eine Immunisierung mit TNFalpha vor einer Sepsis bei artifiziell ausgelöster Infektion schützt. Nachfolgende Studien zur Behandlung von Patienten mit einer bereits eingetretenen Sepsis mit TNFalpha-Inhibitoren scheiterten. Wir haben nun gezeigt, dass das Risiko, nach einer schwerwiegenden Infektion eine Sepsis zu erleiden oder an der Infektion zu versterben, deutlich verringert ist bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Infektion ein Biologikum erhalten hatten, gegenüber Patienten, die nicht mit einem Biologikum behandelt worden waren [22]. Damit konnte das Register erstmals das tierexperimentelle



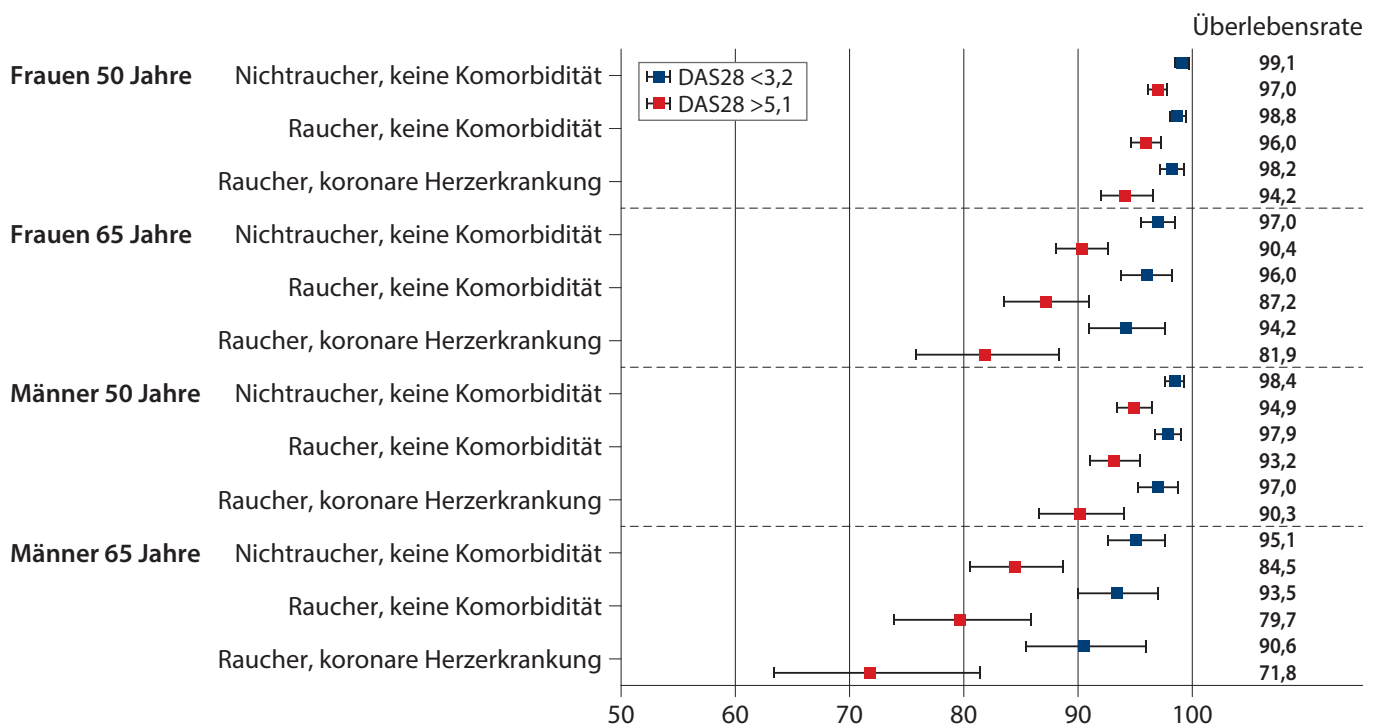
Ergebnis bestätigen. Die Ergebnisse werfen die Frage auf, ob beispielsweise vor geplanten Operationen die Therapie grundsätzlich abgesetzt werden sollte. Dieses klinisch sehr relevante Problem sollte durch einen randomisierten klinischen Versuch überprüft werden.

**2.2.4 Seltene Ereignisse**

In den Zulassungsstudien von Tocilizumab, einem IL-6 An-

tikörper, hatte sich ein gehäuftes Auftreten von Perforationen des unteren Gastrointestinaltrakts gezeigt. Eine Risikobewertung war nicht möglich, da es in den Kontrollgruppen keine Ereignisse gab. Register wie RABBIT können ein solches Sicherheitssignal vergleichend überprüfen. Wir fanden ein 4- bis 10-fach erhöhtes Risiko gegenüber anderen Therapien [23]. Durch das Wirkprinzip wird die Bildung des C-reaktiven Proteins unterdrückt, so dass Ärzte, die mit

**Fünf-Jahres Überlebensraten von Patienten mit DAS28 <3.2 oder DAS28 >5.1 in mehr als 80 Prozent der Beobachtungszeit**



Quelle: Listing J et al., Ann Rheum Dis 2015 Feb; 74(2):415–21

Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit bei hoher oder niedriger Krankheitsaktivität in Kombination mit Rauchen und Begleiterkrankungen.

der Therapie nicht vertraut sind, fälschlicherweise die Problematik unterschätzen können. Hier können Register dazu beitragen, eine erhöhte Aufmerksamkeit bei Ärzten und Patienten zu schaffen, um schwerwiegende Verläufe dieser seltenen, aber gravierenden Komplikation zu verhindern.

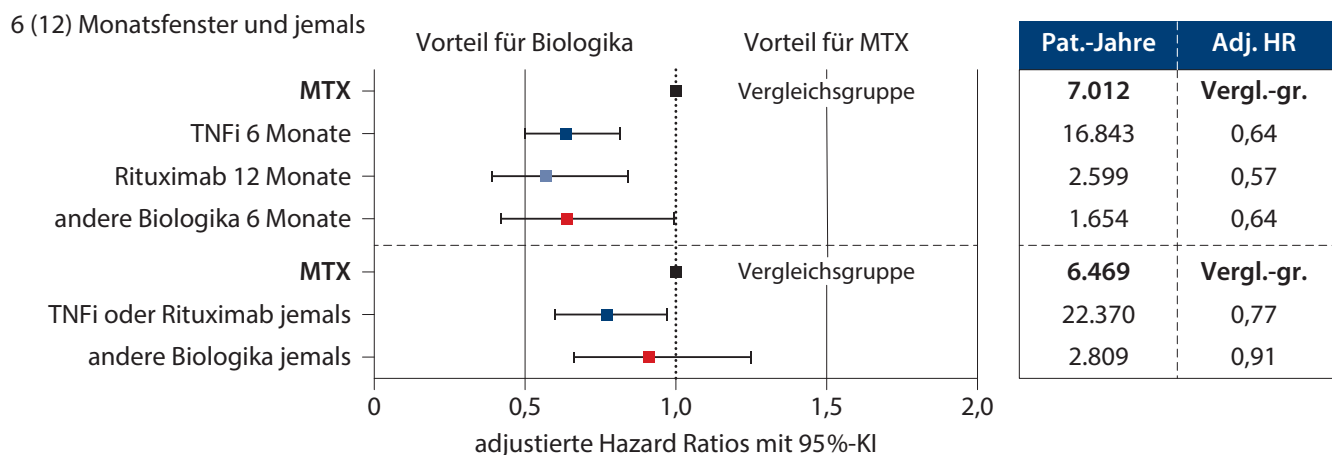
**2.2.5 Sterberisiko unter Biologikatherapie**

Es ist seit langem bekannt, dass die rheumatoide Arthritis mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [24-27]. In RABBIT wurde im Vergleich mit der deutschen Normalbevölkerung eine standardisierte Mortalitätsrate von 1,5 gefunden [28]. Das entspricht dem, was man bei RA erwarten würde [29]. Eine dauerhaft erhöhte Krankheitsaktivität war ein starker Prädiktor für vorzeitige Mortalität. Das Sterberisiko der Patienten mit lang anhaltender hoher Krankheits-

aktivität war dreimal höher als in der Bevölkerung, während sich Patienten mit niedriger oder moderater kumulativer Krankheitsaktivität in ihrem Sterberisiko nicht von der altersgleichen Normalbevölkerung unterschieden.

Abbildung 6 zeigt die Fünf-Jahres-Überlebensrate jeweils für Frauen und Männer im Alter von 50 oder 65 Jahren in Kombination mit den Risikofaktoren Rauchen und Begleiterkrankungen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist um bis zu zehn Jahre verringert bei dauerhaft hoher Krankheitsaktivität. Patienten, die mit TNF-Inhibitoren oder Rituximab behandelt wurden, hatten ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko als Patienten, die nicht mit Biologika, sondern mit csDMARDs (Referenzgruppe: Methotrexat) behandelt wurden (siehe Abbildung 7). Biologika waren auch dann überlegen, wenn man die Senkung der Krank-

**Zusammenhang zwischen Biologikabehandlung und Mortalität (Methotrexat als Goldstandard)**



Hazard Ratios adjustiert für allg. Risikofaktoren, DAS28, Glukokortikoiddosis, Funktionsfähigkeit

Quelle: Listing J et al., Ann Rheum Dis 2015; 74:415–21

Abbildung 7: Mit Biologika behandelte Patienten haben ein geringeres Mortalitätsrisiko als in der Vergleichsgruppe.

heitsaktivität mit einrechnet, das heißt, wenn man Patienten verglich, die durch die Therapie mit synthetischen oder biologischen DMARDs dasselbe Niveau der Krankheitsaktivität erreicht hatten.

### 3. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Wie erwähnt, weichen die in der Versorgungsrealität mit zugelassenen Substanzen behandelten Patienten systematisch von den in RCTs eingeschlossenen ab. Hier kommt Langzeit-Beobachtungsstudien wie RABBIT große Bedeutung zu in der Bewertung, welche Patientengruppen von welchen Therapien besonders gut profitieren und welche, teilweise seltenen und erst an großen Fallzahlen erkennbaren, Risiken für Subgruppen bestehen. Deshalb sollten generell nach der Zulassung innovativer Medikamente unabhängige Beobachtungsstudien durchgeführt werden. Wir halten es für angemessen, dass die Hersteller hier Verantwortung übernehmen, wie es bei RABBIT geschieht. Rechtliche Regelungen zur Sicherung der vollen akademischen Freiheit des Registers sind am Beispiel von RABBIT umfangreich und erfolgreich erprobt worden.

RABBIT hat vielfältig die große Bedeutung der dauerhaften Kontrolle der Krankheitsaktivität zur Vermeidung von Folgeerkrankungen gezeigt. Die Risiken für Infektionen können im Kontext anderer patientenspezifischer Risiken eingeschätzt werden. Wir haben auch gezeigt, dass Register Hypothesen generieren können, die anschließend durch einen randomisierten klinischen Versuch überprüft werden sollten. Mit der wachsenden Zahl unterschiedlicher Substanzen wird es weiterhin notwendig sein zu beobachten, wie die sehr langfristige Therapie mit vielen Therapiewechseln sich auf Krankheitsverläufe und die Risiken unerwünschter Ereignisse auswirkt. Insofern sind längst nicht alle offenen Fragen beantwortet.

Ein Register wie RABBIT ist nicht auf die Beobachtung

von Medikamenten beschränkt. Es ist ein Krankheitsregister, dessen Wert mit der Dauer seiner Durchführung steigt. Daher sollten Möglichkeiten geschaffen werden, erfolgreiche Register in eine Dauerfinanzierung zu überführen. Entscheidend sind Langfristigkeit, Qualitätskontrolle und nachgewiesene methodische Expertise, um sicherzustellen, dass qualitativ hochwertige Register gefördert werden.

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(11):3399-3407.
- <sup>2</sup> Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6):869-874.
- <sup>3</sup> Dreyer L, Mellemkjaer L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNFalpha inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):79-82.
- <sup>4</sup> Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, Group AS. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ.* 2013; 346:f1939.
- <sup>5</sup> Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):386-391
- <sup>6</sup> Baecklund E, Ekbohm A, Sørensen P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ.* 1998 7/18/1998; 317(7152):180-181.
- <sup>7</sup> Mercer L, Xavier M, Dixon W, Baecklund E, Hellgren K, Dreyer L, et al. First results of a European registries collaborative project to compare the spectrum of lymphomas between different exposure groups in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014 2014; 66(11 (Suppl.)):S806-S807.
- <sup>8</sup> Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(1):R5.
- <sup>9</sup> Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(6):755-763.
- <sup>10</sup> Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a pri-

or malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(11):2033-2039.

<sup>11</sup> Listing J, Strangfeld A, J K, M S, A K, S W, et al. TNF- $\alpha$  Inhibition in Rheumatoid Arthritis: Does it promote or prevent heart failure? *Arthr & Rheum* 2008; 58(3):637-640.

<sup>12</sup> Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18(1):183.

<sup>13</sup> Strangfeld A, Richter A, Meißner Y, Schneider M, Zänker M, Ochs W, et al. High risk of developing fatal infections in RA patients with congestive heart failure. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(Suppl. 2):124.

<sup>14</sup> Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(11):3403-3412.

<sup>15</sup> Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre C, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9):2896-2904.

<sup>16</sup> Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(10):1339-1344.

<sup>17</sup> Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(11):1914-1920.

<sup>18</sup> Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(9):1673-1676.

<sup>19</sup> Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. *JAMA*. 2009; 301(7):737-744.

<sup>20</sup> Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(7):1884-1894.

<sup>21</sup> Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3):522-528.

<sup>22</sup> Richter A, Listing J, Schneider M, Klopsch T, Kapelle A, Kaufmann J, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9):1667-1673.

<sup>23</sup> Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(3):504-510.

<sup>24</sup> John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(1):71-82.

<sup>25</sup> Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiova-

scular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005 3/2005; 52(3):722-732.

<sup>26</sup> Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):871-883.

<sup>27</sup> Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(9):1524-1529.

<sup>28</sup> Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(2):415-421.

<sup>29</sup> Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12):1690-1697.

# Evidenzlücken in Nutzenbewertungen – was können Registerdaten leisten?

Von Dr. Norbert Marschner und Dr. Martina Jänicke | Klinisches Forschungsinstitut iOMEDICO, Freiburg

*Krebserkrankungen sind durch ihre hohe Inzidenz und Mortalität ein zentrales Thema im Gesundheitswesen. Bislang werden etwa ein Drittel aller Nutzenbewertungen für onkologische Medikamente durchgeführt. Daten aus klinischen Tumorregistern unterstützen bereits heute die Nutzenbewertung bei der Definition der Vergleichstherapie sowie der Abschätzung der Patientenzieldpopulation. Methodisch gut aufgestellte und analysierte, prospektive Registerdaten könnten darüber hinaus für die Evaluation von patientenrelevanten Endpunkten genutzt werden und Informationen zur Wirksamkeit neuer Medikamente im Vergleich zur Standardtherapie liefern, falls Zulassungen aufgrund von einarmigen Studien erfolgten.*

**K**rebserkrankungen sind mit ca. 500.000 Neu-diagnosen pro Jahr eine zentrale Herausforderung für das Gesundheitswesen. Da sie häufiger bei älteren Menschen auftreten, ist aufgrund des demografischen Wandels mit einem Anstieg an Krebserkrankungen in Zukunft zu rechnen. Dank großer Fortschritte in der onkologischen Forschung der letzten Jahrzehnte ist inzwischen etwa die Hälfte aller Krebserkrankungen heilbar. Dies rückt Langzeitnebenwirkungen und andere Spätfolgen, wie eingeschränkte Arbeitsfähigkeit und Frühberentung in den Fokus, da auch diese die Sozialsysteme maßgeblich belasten können.

Krebs ist ein Oberbegriff für eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, mit unterschiedlicher Inzidenz, Behandlung und Prognose. So stehen beispielsweise den jährlich etwa 70.000 neuen Brustkrebsdiagnosen lediglich 2000 Neudiagnosen eines Morbus Hodgkin gegenüber. Während das Fünf-Jahres-Überleben nach der Diagnose von Hodenkrebs inzwischen bei 95 Prozent liegt, sind weniger als zehn Prozent der Patienten mit einem Tumor der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskrebs) fünf Jahre nach der Diagnose noch am Leben.<sup>(1)</sup> Je nach Krebsdiagnose und Stadium der Erkrankung steht deshalb entweder Heilung, d.h. Senkung des Rückfallrisikos bei gleichzeitiger Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen oder die Kontrolle der Symptome, der Erhalt der Lebensqualität und die mögliche Verlängerung der Lebenszeit im Vordergrund.

Die Diskussion um Fallstricke und Evidenzlücken in der Nutzenbewertung onkologischer Medikamente sollte die spezifischen Besonderheiten der jeweiligen Erkrankung berücksichtigen: Die Frage nach dem Zusatznutzen ist für eine Krebserkrankung mit eher chronischem, langjährigem Verlauf und mehreren gut verträglichen Behandlungsoptionen anders zu beantworten als für eine Krebserkrankung

mit sehr schlechter Prognose und nur wenigen zugelassenen Medikamenten.

### Nutzenbewertungen in der Onkologie

Die onkologische Forschung ist ein sehr dynamisches Feld, was sich in der hohen Zahl klinischer Studien widerspiegelt, in denen neue Medikamente getestet werden. Etwa ein Drittel aller Nutzenbewertungen seit Einführung des AMNOG wurden für onkologische Medikamente durchgeführt.<sup>(2)</sup>

Aufgrund der teilweise hohe Sterblichkeit und sehr kurzen Überlebenszeiten gibt es hohen Druck für eine schnelle Zulassung neuer, potenziell wirksamerer Medikamente. So haben sowohl die amerikanische als auch die europäische Zulassungsbehörde, FDA und EMA, beschleunigte Bewertungsverfahren (Accelerated Assessment) etabliert,

welche frühzeitige Zulassungen (Accelerated/Conditional Approval) ermöglichen, wenn Surrogat- oder vorläufige Endpunkte darauf hinweisen, dass ein Medikament einen patientenrelevanten Nutzen haben könnte. Diese Entwicklung stellt die mit dem AMNOG eingeführte Nutzenbewertung vor eine neue Herausforderung. Es werden Medikamente zugelassen, die die Bedingungen für eine Zulassung (Beweis der Wirksamkeit) erfüllt haben, die Bedingungen für die Nutzenbewertung (Beweis der besseren Wirksamkeit gegenüber dem Standard) jedoch noch nicht erfüllen bzw. noch nicht erfüllen können. Dies führt gelegentlich dazu, dass pharmazeutische Unternehmen, IQWiG/G-BA und ärztliche Fachgesellschaften zu unterschiedlichen Schlüssen kommen, wenn es um die Nutzenbewertung eines neuen onkologischen Medikamentes geht. Es stellt sich daher die Frage, ob zusätzliche Daten, zum Beispiel



**Dr. Norbert Marschner** ist Facharzt für innere Medizin, Hämatologie und Onkologie und Partner in einer onkologischen Schwerpunktpraxis in Freiburg. Er gründete 1996 und leitet das klinische Forschungsinstitut iOMEDICO, welches interventionelle und nicht-interventionelle onkologische Studien sowie klinische Tumorregister durchführt. Er ist Sprecher der Arbeitsgruppe Mammakarzinom und Gynäkologische Tumore der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft.

**Dr. Martina Jänicke** leitet die Abteilung für klinische Epidemiologie und Gesundheitsökonomie bei iOMEDICO, die seit 2006 prospektive klinische Tumorregister in inzwischen acht verschiedenen Tumorentitäten durchführt. Sie ist spezialisiert auf Design, Durchführung und Auswertung von klinischen Tumorregistern sowie auf Einsatz und Auswertung von Patient-Reported-Outcome-Instrumenten (Fragebögen) in der Onkologie.

## Beispiele für prospektive, klinische Tumorregister

	Start	Referenz
<b>Bevölkerungsbezogene prospektive, klinische Register</b>		
Gemeinsames Krebsregister der neuen Bundesländer	1952	(3,4)
Tumorregister München	1978	(5)
Nationales Krebsregister	Im Aufbau	(6)
<b>Diagnosespezifische prospektive, klinische Register</b>		
Tumorregister Kolorektales Karzinom	2006	(1)
Tumorregister Mammakarzinom	2007	(7)
Tumorregister Nierenzellkarzinom	2008	(8)
Tumorregister Lymphatische Neoplasien und Multiples Myelom	2009	(9,10)
Tumorregister Lungenkarzinom	2010	(11)
Tumorregister Pankreaskarzinom	2013	(12)
CRISP (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, AIO-TRK-0315)	2015	(13)

Quelle: Dr. Jänicke

Tabelle 1: In klinischen Tumorregistern werden, anders als in rein epidemiologischen Registern, alle Daten zur Behandlung und zum Verlauf der Erkrankung dokumentiert.

aus klinischen Tumorregistern bei diesen Diskussionen unterstützen und die Evidenzlücken schließen können?

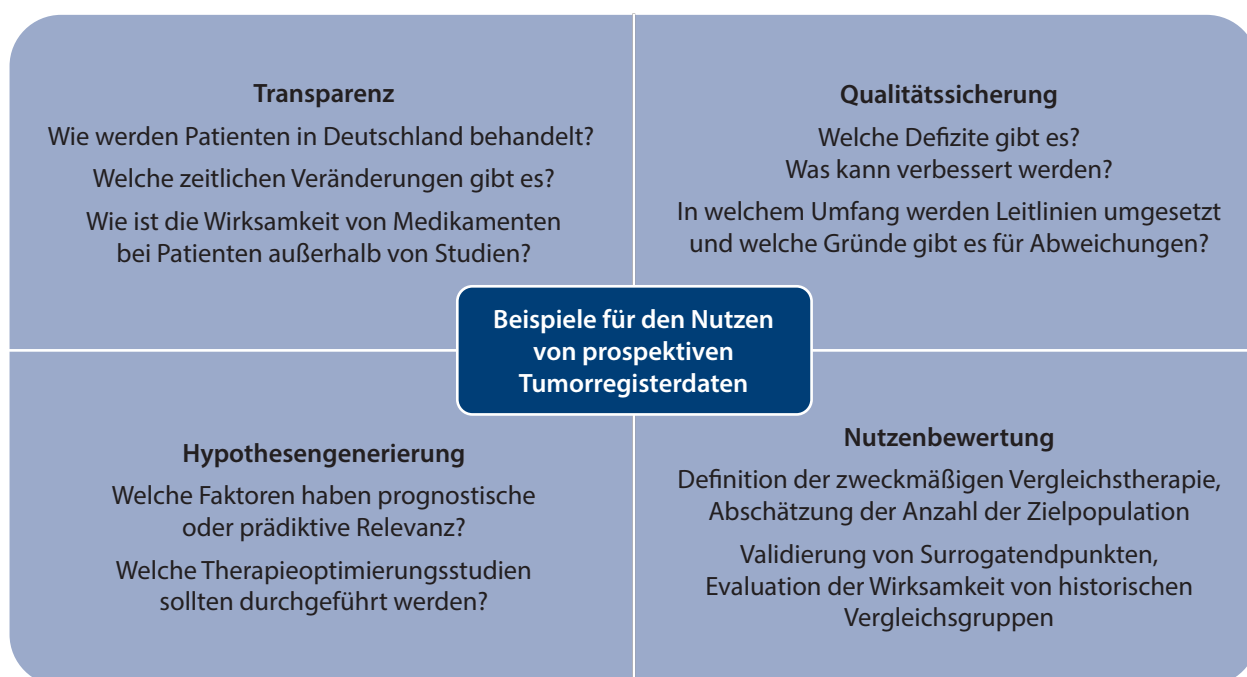
### Klinische Tumorregister

Klinische Tumorregister, auch klinische Krebsregister genannt, sind Kohortenstudien, an denen Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Krebsdiagnose (diagnosespezifische Register) oder eines bestimmten Wohngebietes (bevölkerungsbezogene Register) teilnehmen können

(siehe Tabelle 1). Im Unterschied zu rein epidemiologischen Registern, die ausschließlich Diagnose, demografische Daten (Alter und Geschlecht), sowie das Todesdatum registrieren, werden in klinischen Registern alle Daten zur Behandlung und zum Verlauf der Erkrankung dokumentiert. Dabei erheben bevölkerungsbezogene Register einheitliche Basisdaten zu allen Krebserkrankungen, während diagnosespezifische Register auf die umfassende Erhebung von spezifischen Details einzelner Krebserkrankun-



## Beispiele für den Nutzen von prospektiv erfassten Tumorregisterdaten



Quelle: Dr. Jänicke

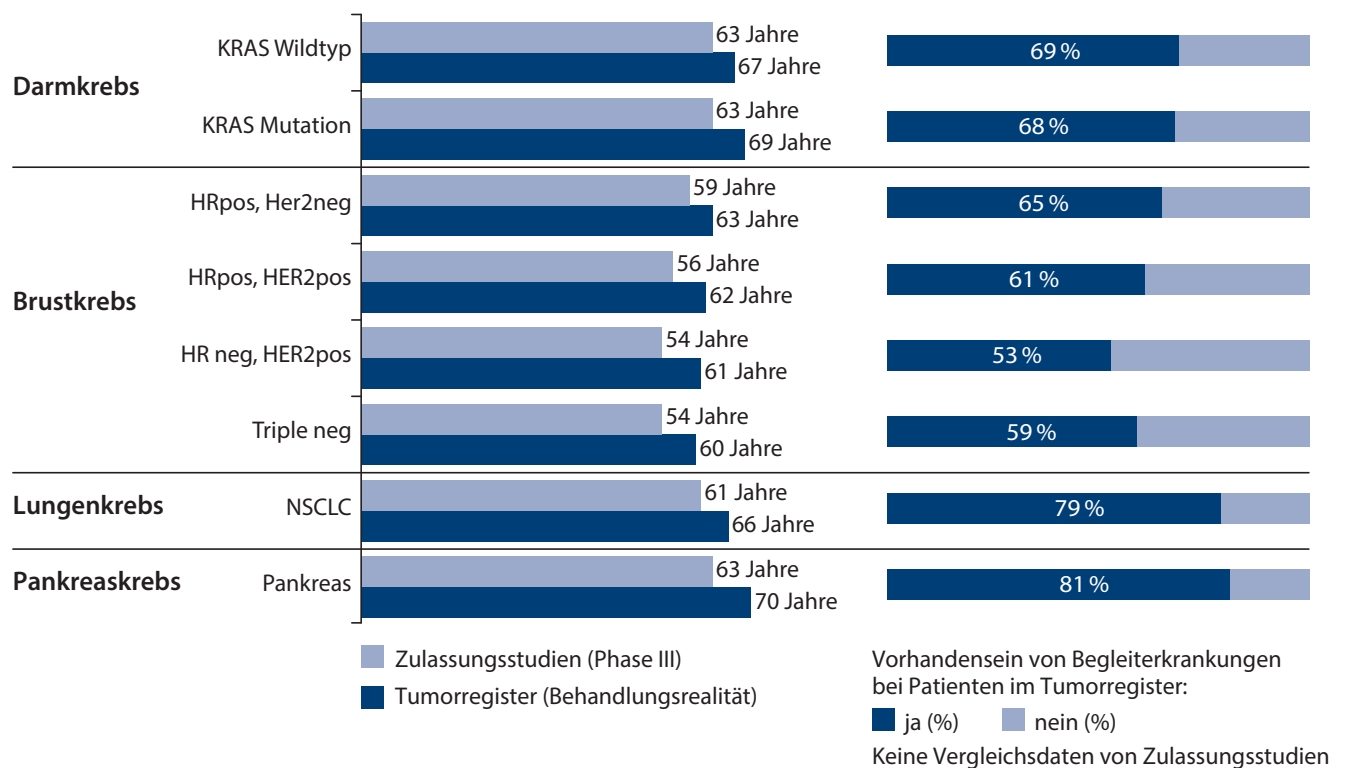
Abbildung 1: Daten aus klinischen Tumorregistern können für unterschiedliche Zwecke genutzt werden, unter anderem zur Qualitätssicherung oder zur Unterstützung bei der frühen Nutzenbewertung.

gen fokussieren.

Die Daten von klinischen Tumorregistern können für viele Fragen und Themen in der Forschung und im Gesundheitswesen generell genutzt werden. Sie erzeugen in erster Linie Transparenz zur Behandlungsrealität, können zur Qualitätssicherung und Hypothesengenerierung sowie als Unterstützung bei der Nutzenbewertung genutzt werden (siehe Abbildung 1). Der Einblick in die Behandlungsrealität erzeugt nicht nur essenzielle Transparenz über unsere

Versorgung, sondern ermöglicht die Beobachtung von zeitlichen Veränderungen in Diagnostik und Therapie und die Untersuchung der Wirksamkeit von Medikamenten außerhalb von klinischen Studien. Der letzte Punkt ist deshalb wichtig, weil sich die Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen dürfen, aufgrund der stringenten Ein- und Ausschlusskriterien von der Gesamtheit Patienten, die in ganz Deutschland behandelt werden, unterscheiden. So sind Patienten in Zulassungsstudien häufig jünger und ha-

### Medianes Alter bei Therapiebeginn und Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei Patienten mit Stadium IV Krebsdiagnosen



Quelle: Daten basierend auf einer Analyse der klinischen Tumorregister Kolonkarzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom und Pankreaskarzinom, N=4.865

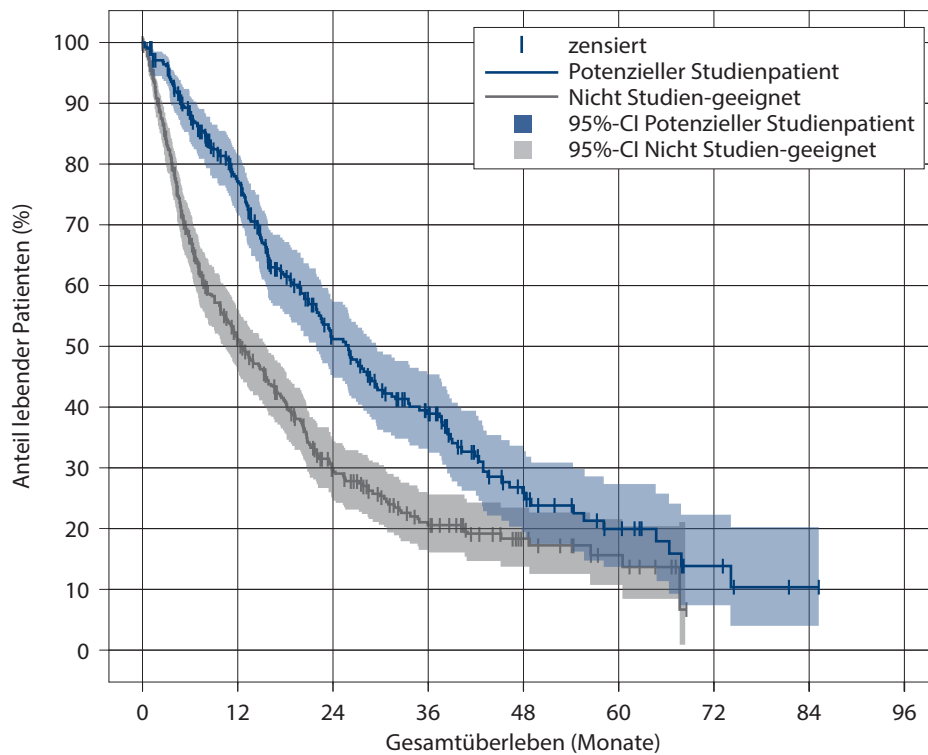
Abbildung 2: Angesichts der Ein- und Ausschlusskriterien sind die Patienten in Zulassungsstudien häufig jünger als die Gesamtheit des Patientenkollektivs und haben weniger Begleiterkrankungen.

ben weniger Begleiterkrankungen als Patienten, die nicht an Studien teilnehmen können bzw. dürfen (siehe Abbildung 2). Dies kann sich auch in Überlebensdaten widerspiegeln (siehe Abbildung 3).<sup>(8)</sup>

Darüber ermöglichen Daten aus klinischen Tumorregistern zu untersuchen, in welchen Bereichen die Behandlung

verbessert werden kann, zum Beispiel durch die Analyse, wie viele Patienten entsprechend der vorhandenen Empfehlungen/Leitlinien behandelt werden und behandelt werden können, welche Gründe es für Abweichungen gibt und wo Empfehlungen überarbeitet bzw. die Behandlung verbessert werden müssen. Schlussendlich ermöglichen

### Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen potenziell Studien-geeigneten und nicht-Studien-geeigneten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom



Patients at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96
Potenzieller Studienpatient		313	203	107	69	28	14	5	1	0
Nicht Studien-geeignet		419	179	81	42	18	8	0		

Quelle: übersetzt und modifiziert aus Marschner et al., 2017 (8) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Abbildung 3: Unterschiede zwischen potenziell für Zulassungsstudien geeigneten und nicht-geeigneten Patienten spiegeln sich auch in Daten zum Gesamtüberleben wider.

explorative Analysen die Identifikation von prognostisch relevanten Faktoren und die Generierung von Hypothesen zur Wirksamkeit von Behandlungen im Vergleich zueinander. Letztere sollten anschließend in randomisierten, klinischen Studien überprüft werden.

#### Daten klinischer Krebsregister im Modul 3 der Nutzenbewertung: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl Patienten der Zielpopulation

Im Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie sowie zur Anzahl Patienten der Zielpopulation dar, woraus die erwarteten Kosten für die GKV abgeschätzt werden. Gespräche mit dem G-BA zur Definition der Vergleichstherapie finden im Idealfall bereits beim Design der Zulassungsstudien statt, spätestens jedoch vor der Dossier-Erstellung. Als Quelle für die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in der Regel Zulassungskriterien und Leitlinien herangezogen.

Dies führt zu zwei Arten von Problemen: Zum einen benötigt die Erstellung gut recherchierter Leitlinien Zeit und gerade in Indikationen mit hoher Dynamik wie der Onkologie kann die Leitlinie zum Zeitpunkt der Evaluation bereits veraltet sein. Zum anderen ist es möglich, dass die Charakteristika der Patienten, zum Beispiel Komorbiditäten, in der Routinebehandlung weitaus häufiger als gedacht die Standardempfehlung der Leitlinie stark relativieren und daher andere Therapien gewählt werden müssen. Die auf Basis der Leitlinien definierte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dann in beiden Fällen nicht dem in der Behandlungsrealität eingesetzten Standard.

Prospektive, klinische Tumorregister können diesen Konflikt lösen, da sie einen repräsentativen Einblick in die tatsächliche Behandlungsrealität erlauben und so die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der in Deutschland zum Studienstart üblichen Behandlungspraxis ermöglichen.

#### **Daten klinischer Tumorregister im Modul 4 – Nutzen und Zusatznutzen**

Im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Zusatznutzen des neuen Medikaments dar. Dies sollte auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und patientenrelevanten Endpunkten geschehen. Vor allem zwei Themen beschäftigen die onkologische Szene seit Einführung

der Nutzenbewertung durch das AMNOG: der Umgang mit frühen Zulassungen aufgrund von einarmigen (Phase II) Studien und die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens.

Aus ärztlicher Sicht ist aufgrund der Seltenheit von Spontanremissionen bei Krebserkrankungen ein Ansprechen des Tumors auf ein neues Medikament in einer einarmigen Studie durchaus ein Nachweis der Wirksamkeit, und damit des Nutzens. Jedes neu zugelassene Medikament erweitert aus Sicht vieler ärztlicher Fachgesellschaften die Behandlungsoptionen, gerade im Hinblick auf Patienten mit Unverträglichkeiten oder Komorbiditäten. Aus methodischer und gesundheitsökonomischer Sicht von IQWiG/G-BA ist jedoch mit einarmigen Studiendaten kein Nachweis über einen Zusatznutzen (bessere Wirksamkeit als Therapiestandard) erbracht.

Eine weitere, späte Nutzenbewertung nach Vorliegen der randomisierten Phase III-Daten oder verpflichtende, randomisierte Phase IV-Studien nach Zulassung könnten hier als Lösungsansätze diskutiert werden. Gleichzeitig wird allerdings die Rekrutierung in randomisierte Studien nach erfolgter früher Zulassung häufig sehr schwierig, weil patienten- und/oder arztseitig eine zufällige Zuweisung der Behandlung abgelehnt wird.

Aktuell ist das Heranziehen von „historischen Kontrollen“, d.h. publizierten Daten zu Patienten in derselben oder vergleichbaren Indikation, die einzige Möglichkeit, um die Evidenzlücke zum Zusatznutzen für frühe Nutzenbewertungen von solchen Medikamenten zu schließen, die auf Basis von einarmigen Studien zugelassen wurden. Historische Kontrollen haben jedoch aus vielerlei Gründen eine eingeschränkte statistische Aussagekraft. So können Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven, der Studienart und Analysemethodik und auch den Gesundheitssystemen Unterschiede in der Wirksamkeit suggerieren,

die keine sind. Auch klinische Tumorregister können keinen Nachweis eines Zusatznutzens mit hoher statistischer Sicherheit erbringen, denn die Patienten werden nicht zufällig, d.h. randomisiert, den Therapien zugewiesen, sondern aufgrund von ärztlichen und patientenseitigen Entscheidungsfaktoren, und können sich deshalb in ihren medizinischen und demografischen Charakteristika unterscheiden.

Korrekt konzipierte und qualitativ hochwertig durchgeführte, prospektive Register mit adäquater Analysemethodik können jedoch gute Hinweise liefern, ob sich die neue Medikation auch nach der Zulassung als besser wirksam und/oder besser verträglich als der bisherige Standard erweist. Im Gegensatz zum Vergleich mit historischen Kontrollen hat solch ein Ansatz den entscheidenden Vorteil, dass die Daten auf einheitliche Art und Weise erhoben und die Patienten im gleichen Zeitraum und gleichen Einrichtungen behandelt wurden. In einer zweiten, späten Nutzenbewertung könnten diese Daten dann wertvolle Hinweise auf den Zusatznutzen bei oben beschriebenen Fällen geben.

Das AMNOG definiert vier Arten von Endpunkten als „patientenrelevant“ für die Nutzenbewertung: (i) die Verlängerung der Überlebenszeit, (ii) die Reduktion der Morbidität (durch die Erkrankung verursachte Symptomatik), (iii) die Reduktion von Nebenwirkungen und (iv) die Verbesserung der Lebensqualität. Für viele Krebserkrankungen erfolgt der Nachweis der Wirksamkeit und somit die Zulassung auf Grundlage des Tumoransprechens oder des progressionsfreien Überlebens (PFS). Diese Endpunkte sind schneller erreicht als Daten zum Gesamtüberleben, was zu einer Reduktion der Studiendauer und einer früheren Zulassung führen kann. Der erfolgreiche Nachweis des Zusatznutzens nach AMNOG-Kriterien ist mit diesen Daten jedoch nur schwer zu erbringen. Überzeugende Daten zur

Korrelation dieser Endpunkte mit dem Gesamtüberleben fehlen bislang. Die Anforderungen an die Validierung von Surrogatendpunkten sind berechtigt hoch. Gleichzeitig wird ein solcher Nachweis dadurch erschwert, dass in vielen Studien aus ethischen Gründen ein Wechsel zu einem neuen Medikament nach Progression der Erkrankung gestattet ist.

Es wird keine universelle Lösung für diese Thematik geben. Gerade die Diskussion zur Patientenrelevanz des PFS sollte entitätsspezifisch geführt werden. Tumorregister sind eine wertvolle Datenquelle zur entitätsspezifischen Validierung von Endpunkten, besonders wenn gleichzeitig Daten zur Lebensqualität gesammelt werden.

### **Qualitätsstandards für Tumorregister**

Schon heute werden Tumorregisterdaten im Modul 3 zitiert. Künftig könnten sie auch die Diskussion im Modul 4 oder eine späte Nutzenbewertung unterstützen. Um die Qualität und Repräsentativität der hinzugezogenen Quellen abzuschätzen, ist deshalb eine Diskussion zu Standards bzgl. Design, Durchführung und Analyse von Registerdaten dringend notwendig. Auch scheinbar einfache Befragungen und Analysen zur Häufigkeit von Behandlungen sind anfällig für Verzerrung (Bias), wenn unpassende Erhebungs- und Analysemethoden gewählt und Einflussfaktoren (Confounder) nicht ausreichend berücksichtigt werden. Gerade in der Onkologie werden aktuell durch die Vermengung von vermeintlich prospektiv, eigentlich jedoch retrospektiv erhobenen Routinedaten, Verzerrungen in Überlebenszeitanalysen eingeführt, die für den Nicht-Experten kaum erkennbar sind.

Fehler im Design von Tumorregistern oder auch im Design von spezifischen Analysen können zu Ergebnissen führen, die die Realität nicht korrekt abbilden (Beispiel erläutert in Referenz 14). Mangelnde Qualitätskontrollen bei

### Einsatzbereiche von Tumorregisterdaten bei der Nutzenbewertung

Bei Zulassung / Frühe Nutzenbewertung	
Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie?	✓
Bewertung / Validierung von patientenrelevanten Endpunkten?	✓
Analyse der Wirksamkeit von Vergleichstherapien (historische Kontrolle) bei Vorliegen von einarmigen Studiendaten	?! mit adäquater Methodik
Nach Zulassung / Späte Nutzenbewertung	
Beurteilung der generellen Wirksamkeit (Nutzen)	?! mit adäquater Methodik
Hypothesengenerierung zur Wirksamkeit gegenüber Vergleichstherapien → Unterstützung der Studiendaten zum Zusatznutzen	?! mit adäquater Methodik
Bewertung der Wirksamkeit gegenüber Vergleichstherapien mit hoher statistischer Aussagekraft → Definitive Beurteilung des Zusatznutzen	✗

Quelle: Dr. Jänicke

Tabelle 2: Während Registerdaten schon heute in die frühe Nutzenbewertung einbezogen werden, könnten sie, bei Anwendung adäquater Methodik, auch zu späteren Zeitpunkten Evidenzlücken schließen.

der Durchführung führen zu unvollständigen und fehlerhaften Datenbanken, was die folgenden Analysen maßgeblich beeinträchtigt. Umfassende Berücksichtigung von Einflussfaktoren ist essenziell für die Interpretation von Tumorregisterdaten (Beispiel erläutert in Referenz 5). Die aus Studien bekannten etablierten Verfahren zur Qualitätssicherung sind auf Register nur eingeschränkt übertragbar.

**Fazit**

Adäquat designte, durchgeführte und analysierte klinische Tumorregister können eine wertvolle Datenquelle darstellen, die die Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien komplementieren. In der frühen Nutzenbewer-

tung können sie die Diskussionen zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Abschätzung des Patientenkollektivs, und zur Relevanz von Endpunkten maßgeblich unterstützen. Zukünftig könnten prospektive Tumorregister Hinweise auf die Wirksamkeit neu zugelassener Medikamente im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie liefern und damit gerade einarmige Studiendaten zum Zusatznutzen ergänzen.

**Referenzen:**

<sup>1</sup>: Marschner N, et al. (2015): Oxaliplatin-based first-line chemotherapy is associated with improved overall survival compared to first-line treatment with irinotecan-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer - Results from a prospective cohort study. Clin Epidemiol 7(2015):295–303.

- <sup>2</sup> iqwig.de - Projekte Available at: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html> [Accessed May 23, 2017].
- <sup>3</sup> Tumorzentrum Land Brandenburg (Hrsg): Qualitätsbericht 2013 – Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, Cottbus, überarbeitete Auflage 2014.
- <sup>4</sup> Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Hrsg): Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006, Berlin, 1/2009.
- <sup>5</sup> Schrodi S, et al. (2015): No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers-A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data. *Breast J* 21(5):490–500.
- <sup>6</sup> Klinkhammer-Schalke, et al. (2015): Was können Klinische Krebsregister in Zukunft für die bevölkerungsbezogene Umsetzung evidenzbasierter Leitlinien leisten? *Zeitschrift f Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 109(6):452-458.
- <sup>7</sup> Schröder J, et al. (2017): Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer – Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *Eur J Cancer* 79:139–148.
- <sup>8</sup> Marschner N, et al. (2016): Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials-Analyses From the German Clinical RCC Registry. *Clin Genitourin Cancer* 15(2):e209-e215.
- <sup>9</sup> Knauf W, et al. (2014): Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany--data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). *Oncol Res Treat* 37(11):635–644.
- <sup>10</sup> Knauf W, et al. (2014): Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany--data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematol Oncol* 33(1):15-22.
- <sup>11</sup> Steffens C-C, et al. (2014): Real-life treatment and outcome data for patients with advanced NSCLC receiving treatments containing bevacizumab - data from the clinical registry on lung cancer (TLK) *Oncol Res Treat* 37 (suppl 5)(P217):64.
- <sup>12</sup> Hegewisch-Becker S, et al. (2014): Real-life treatment of patients with advanced pancreatic cancer in Germany – data from the clinical registry pancreatic cancer (TPK). *Oncol Res Treat* 37 (suppl 5)(P274):86.
- <sup>13</sup> Griesinger F, et al. (2016): Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients (CRISP): A prospective German registry in stage IV NSCLC AIO-TRK-0315. *J Clin Oncol* 34(suppl; abstr TPS9108).
- <sup>14</sup> Hartmann H, et al. (2012): Is there a difference in demography and clinical characteristics in patients treated with and without bevacizumab? *J Clin Oncol* 30(26):3317–3318.



# Das Potenzial von Registern ist groß, ihre langfristige Etablierung anspruchsvoll

Dr. Florian Staeck

**S**chon zum fünften Mal fand sich am 10./11. März in Kelkheim die Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung zur Tagung unter dem Generaltitel „Umgang mit Evidenzlücken in der frühen Nutzenbewertung“ zusammen. Die Vorträge am Freitagnachmittag behandelten sowohl juristische und ethische Aspekte als auch verfahrenstechnische Aspekte aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses und der Zulassung. Am zweiten Tag entspann sich die Diskussion nach der Vorstellung zweier krankheitsbezogener Register.

Letztere leisten wertvolle Hilfe bei der Beantwortung vieler Fragen nicht nur in der Pharmakovigilanz. Zugleich ergänzen sie durch „Real world data“ die Evidenz, deren Grundlage die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien darstellen. Ebenso ist es von großem Vorteil, wenn die Ergebnisse aus Registern zeitnah in die regulatorische Entscheidungsfindung eingehen könnten. Insbesondere für eine „späte“ Nutzenbewertung wäre diese Art von Daten von hohem Interesse. Der Aufbau neuer Register, die in der Lage sind qualitativ hochwertige Daten zu generieren, ist methodisch anspruchsvoll. Zudem scheitert ihr Aufbau bisher oftmals an dauerhaft verbindlichen Strukturen und fehlenden langfristigen Finanzierungszusagen. Darauf haben die Teilnehmer der „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung“ bei ihrer Tagung am 10./11. März in Kelkheim hingewiesen. Sie stand unter dem Generaltitel „Umgang mit Evidenzlücken in der frühen Nutzenbewertung“. Hingewiesen wurde darauf, dass die so erhobenen Daten ebenso für eine „späte“ Nutzenbewertung von hohem Interesse sind.

Die gründliche Bestandsaufnahme dessen, was Register leisten und was sie nicht leisten können, stelle einen wichtigen Beitrag dar, um die festgefahrene Debatte zwischen Befürwortern von randomisierten klinischen Studien (RCT)

einerseits und Unterstützern von „Real world data“ andererseits zu entkrampfen. Denn bisher hielten sich beide Fraktionen wechselseitig nur vor, was das jeweils andere Instrument nicht zu leisten vermag, erinnerten Teilnehmer. Die bisherigen Möglichkeiten einer institutionellen Förderung von Registern wurden als unzureichend beschrieben. Berichtet wurde beispielsweise von fehlender Unterstützung bestehender Register durch das Bundesforschungsministerium. Auch im Rahmen der EU-Initiative „Horizon 2020“ seien Förderanträge erfolglos verlaufen, merkten Teilnehmer an.

## Staatliche Finanzierung umstritten

Kontrovers wurde diskutiert, in welcher Form und durch welche Akteure eine Unterstützung am besten erfolgen sollte. Dies gelte zumal vor dem Hintergrund, dass die Kosten beispielsweise beim Deutschen Rheumaregister RABBIT mit rund 1,5 Millionen Euro im Jahr überschaubar seien. Diese Summe müsse ins Verhältnis gesetzt werden zu den Umsätzen, die mit Biologika in der GKV gemacht würden – diese beliefen sich auf rund zwei Milliarden Euro pro Jahr. An sich sei dies ein klarer Fall für ein angemessenes Industriesponsoring. Mit Blick auf die 19-prozentige Mehrwertsteuer auf alle Arzneimittel sei jedoch eine staatliche Finanzierung von Registern zu fordern. Dem wurde widersprochen mit Blick auf die bisherigen Erfahrungen mit staatlich finanzierten Registern. Das Krebsregister zeige die Fallstricke, wenn der Aufbau eines Registers in die Mühlen föderaler Strukturen gerate. Es stehe zu befürchten, dass das Krebsregister nicht die eigentlich erforderlichen Daten liefern wird – trotz hohem Zeitvorlauf und beträchtlichem Aufwand an Steuergeld. Eine staatsferne Lösung beispielsweise über die Selbstverwaltung sei daher die bessere Alternative.

Auch die Nachhaltigkeit von industriegesponserten Re-

gisten wurde in Zweifel gezogen. Es sei nachvollziehbar, dass das Interesse eines Unternehmens an der Finanzierung von Registern nach Ablauf des Patentschutzes abnehme. Von daher könne die Anbindung der Finanzierung an den Produktzyklus eines Medikaments nicht nachhaltig sein.

Des Weiteren hoben Teilnehmer die Dauerhaftigkeit der Finanzierung als ein wichtiges, ja entscheidendes Kriterium hervor. Mit den üblichen Förderzeiträumen von drei bis fünf Jahren komme man im Falle eines aussagekräftigen Registers nicht weit, hieß es.

### **Regelwerk für Register ist unverzichtbar**

Als unverzichtbar wurde ein Regelwerk bezeichnet, in dem niedergelegt werden sollte, wie ein Register aufzusetzen ist – und das am besten europaweit. Die sehr heterogenen Hämophilie-Register in der EU seien ein Beispiel für die Folgen fehlender Harmonisierung. So sei bis heute stark umstritten, ob in Ländern mit zurückhaltender Faktor VIII-Substitution bei leichteren Hämophilieverläufen die Komplikationsrate höher ist, als in Ländern wie Deutschland, wo traditionell ein hoher Faktorverbrauch kostenträchtig zu Buche schlägt.

Im Sinne der Unabhängigkeit müsse sowohl bei industriefinanzierten Registern, als auch bei Registern, die beispielsweise bei wissenschaftlichen Institutionen angesiedelt sind, die Möglichkeit des Zugriffs auf die Daten geregelt werden. Denkbar wäre, die Auswertung der Daten in Form wissenschaftlicher Veröffentlichungen allen Beteiligten im Gesundheitssystem zur Verfügung zu stellen.

In der Plattform-Tagung wurden viele unterschiedliche Ansatzpunkte benannt, um die von RCT generierten Daten durch Register zu komplettieren. So bestätigten beispielsweise Daten des Rheuma-Registers, dass RCT mit hoher interner Validität einhergehen, die aber durch geringe exter-

ne Validität erkauft sind: Nur 23 bis 33 Prozent der mit Biologika behandelten Patienten im Register erfüllten die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Ähnlich bei Tumorregistern, die auf der Plattform-Tagung vorgestellt wurden: Hier könnten Register bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder bei der Bewertung patientenrelevanter Endpunkte helfen. Auch bei Diskussionen über Subgruppen hätte ein Blick in Registerdaten helfen können, betonten Teilnehmer. Zudem lasse sich anhand von Registerdaten nachvollziehen, ob der Off-label-use bei der Verordnung eines Medikaments patientenrelevante Vorteile habe.

Mit Evidenzlücken werden auch Zulassungsbehörden immer öfter konfrontiert. Das Arzneimittelgesetz fordere schwerwiegende Gründe, die vorliegen müssen, damit eine Zulassung verweigert werden kann, wurde erinnert. Auch lasse sich aus dem Arzneimittel-Gesetz nicht ableiten, dass in Studien immer ein aktiver Komparator gefordert werden kann. Häufig erfolge im Falle von Evidenzlücken daher eine bedingte Zulassung verbunden mit der Auflage für den pharmazeutischen Hersteller, neue Studiendaten zu liefern. Bleiben aber – wie nicht selten beobachtet wird – nach der Zulassung erhobene Daten aus, sei eine Marktrücknahme des Präparats de facto nie durchsetzbar, wurde berichtet.

Geboten sei es somit, einerseits die Forderung nach „guter Evidenz“ bei der Zulassung zu verteidigen. Andererseits müssten externe Daten hinzugezogen werden – auch um Unsicherheiten einer frühen Zulassung quantifizieren zu können. Hier seien die USA den EU-Staaten um Jahre voraus. So könne die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA auf die Sentinel-Datenbank zurückgreifen. Dort seien mittlerweile 223 Millionen Patientendaten abgelegt. Die durch einen Beschluss des US-Kongresses im Jahr 2007 etablierte „Sentinel Distributed Database“ bezieht und ver-

arbeitet Daten von 18 Partner-Institutionen und kann inzwischen auf Beobachtungen aus 425 Millionen Patient Jahren zurückgreifen. Auch Großbritannien und Skandinavien seien Deutschland in dieser Frage weit voraus. Dort könnten Datenbanken dabei helfen, epidemiologische Fragen zu beantworten. In Deutschland hingegen oszilliere die Debatte seit Jahren zwischen den Polen „Datenschatz“ und „Datenschutz“ - und ein Ende sei nicht absehbar.

Kontrovers diskutierten die Teilnehmer der Plattformtagung über Grenzen und Möglichkeiten, Evidenzlücken im Fall von Orphan Drugs zu schließen. Bei diesen Medikamenten nimmt der Gesetzgeber einen Zusatznutzen als gegeben an. Darauf hingewiesen wurde, dass bei den bisher 49 AMNOG-Verfahren zu Orphan Drugs der Gemeinsame Bundesausschuss in 34 Fällen den Zusatznutzen nicht quantifizieren konnte. Die Argumente, die dabei für die Unmöglichkeit zur Durchführung eines RCT vorgetragen wurden, seien oft nicht überzeugend gewesen. So habe in nur drei Verfahren die Zahl der in Studien berücksichtigten Patienten bei unter 50 gelegen. Die maximale Patientenzahl in einem Hersteller-Dossier habe 929 betragen, so dass von „seltener Erkrankung“ nur bedingt gesprochen werden könne, wurde berichtet.

### **Erhöhte Unsicherheiten trotz Adjustierung**

In anderen Fällen hätten pharmazeutische Unternehmen unkontrollierte, einarmige Studien oder retrospektive Fallserien vorgelegt. Dabei sei es zu Unterschieden zwischen den Studien- und den Patientencharakteristika gekommen – etwa im Hinblick auf Vortherapien oder Erhebungszeitpunkte –, die auch durch Adjustierungen nicht hätten beseitigt werden können. Trotz dieser Adjustierungsverfahren sei daher von einer erhöhten Unsicherheit bei der Hinzuziehung externer Kontrolldaten etwa aus Registern oder Beobachtungsstudien zu rechnen, wurde moniert. In Fäl-

len wie diesen seien Orphan Drugs ein Zusatznutzen nur aufgrund der rechtlich vorgegebenen Zusatznutzenfiktion zuerkannt worden. Dem wurde entgegengehalten, es sei der politische Wille des Gesetzgebers gewesen, Orphan Drugs zu fördern. Zu berücksichtigen sei außerdem der Einfluss von oftmals gut organisierten Patientenverbänden. Dadurch sei es in manchen Fällen unmöglich gewesen, Patienten für die Teilnahme an einer RCT zu gewinnen, da dies von Patientenverbänden abgelehnt wurde. Stattdessen habe die Zulassungsbehörde, wenn sie Registerauflagen oder Ärzte-Schulungen anordnete, großen Widerstand erfahren. Ihr sei dann vorgeworfen worden, Zulassungen unnötig teuer zu machen und die Hürden zu hoch anzusetzen, hieß es.

Verwiesen wurde zudem auf die vier Fälle, bei denen Orphan Drugs das herkömmliche Nutzungsbewertungsverfahren doch noch durchlaufen mussten, weil ihr Verordnungsvolumen über die Schwelle von 50 Millionen Euro zu Lasten der GKV gestiegen war. In allen diesen Fällen habe sich bestätigt, dass der positive Zusatznutzenvorbehalt des Gesetzgebers zu Recht ausgesprochen worden ist. Dies sei ein „starkes Signal“ für Orphan Drugs gewesen, hieß es. Das wurde von anderer Seite mit den Worten kommentiert, diese Fälle offenbarten nur die Unmöglichkeit, einmal in die Verordnung eingeführten Medikamenten im Nachgang wieder die Verordnungsfähigkeit zu entziehen. Dem wurde entgegnet, derartige Mutmaßungen, die die Integrität des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung in Frage stellten, seien haltlos.

Mit kritischem Interesse wurde eine Besonderheit in diesem Marktsegment zur Kenntnis genommen, nämlich dass nach Zulassung von Wirkstoffen gegen eine Reihe von sehr seltenen angeborenen Erkrankungen keine systematischen Nachuntersuchungen über die klinischen Langzeiteffekte erfolgen würden. Teilnehmer beklagten zudem die

Praxis der europäischen Arzneimittelagentur EMA, die Orphan Drugs nach zehn Jahren aus ihrer Datenbank nehme. Dies, so der Vorwurf, mache es unnötig schwer, die Entwicklung ihres Verordnungsvolumens nachzuvollziehen.

Unterschiedlich beurteilt wurde die Beobachtung, Hersteller nutzen nicht die ihnen vom Gesetzgeber eingeräumte Möglichkeit, eine Kosten-Nutzen-Bewertung zu beauftragen. Dies hätte insbesondere in den bisher 30 Fällen, in denen Hersteller ein neues Medikament vom deutschen Markt zurückgezogen haben, eine Option sein können. Dem wurde entgegengehalten, auch bei einer Kosten-Nutzen-Bewertung stehe nach der Nutzenverordnung der medizinische Nutzen ganz im Mittelpunkt. Außerdem wurde die vom IQWiG angewandte Methodik der Effizienzgrenze als „eigenwillig“ bezeichnet, bei der das Institut den Empfehlungen von Gesundheitsökonomern nicht gefolgt sei. Vor diesem Hintergrund und angesichts des langen Zeitraums, den ein solches Verfahren in Anspruch nimmt, wurde dieses Instrument als ein „totes Pferd“ bezeichnet. Dass auch der GKV-Spitzenverband seit 2011 in keinem Fall eine Kosten-Nutzen-Bewertung beauftragt habe, bestätige diese Einschätzung.

### **Neue Unsicherheit durch LSG-Beschluss**

Das AMNOG-Verfahren habe sich in den vergangenen Jahren insgesamt als nachhaltig erwiesen, da am Ende des Verfahrens gewollt eine reine Preisverhandlung stattfindet. Doch mit dem Beschluss des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg im Fall Albiglutid werde die Verfügbarkeit von neuen Medikamenten stärker als bisher auf die Agenda kommen. In einem Verfahren des einstweiligen Rechtsschutzes haben die Richter im März 2017 die bisherige Praxis der Bildung eines Mischpreises für rechtswidrig erklärt. Im vorliegenden Fall hatte die Schiedsstelle den Erstattungsbetrag als Mischpreis aus Subgruppen mit und sol-

chen ohne festgestellten Zusatznutzen gebildet. Bisher sei der Mischpreis ein verhandlungsstrategisches Werkzeug, das es Herstellern auch im Falle eines nur teilweise vom G-BA attestierten Zusatznutzens erlaubt, im deutschen Markt zu bleiben. Dies gelte zumal dann, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie preismäßig aus Herstellersicht akzeptabel ist.

Mit dem LSG-Beschluss drohe ein Paradigmenwechsel des Verhandlungsregimes, warnten Teilnehmer. Zu Ende gedacht, bedeute der Richterspruch, dass künftig ein höherer Erstattungsbetrag in Gruppen mit belegtem Zusatznutzen nötig sein wird. Dies würde dann ein Monitoring erfordern, ob Vertragsärzte das Medikament tatsächlich auch nur in diesen Subgruppen verordnen. In drei von vier Fällen sei es den Krankenkassen aber nicht möglich, nachzuverfolgen, in welchen Subgruppen eine Verordnung erfolgt. Im Ergebnis könnte ein „Verbot“ des Mischpreises die Versorgung teurer machen, wurde gewarnt.

Die juristische Position des pharmazeutischen Unternehmens im Falle des Streits über einen nicht belegten Zusatznutzen ist nicht sehr stark. Das Unternehmen habe nur das Recht auf eine willkürfreie Teilhabe am Versorgungssystem. Dies gelte ähnlich auch für die Versicherten. Hier dürfe der Ausschluss einer erforderlichen Leistung oder Maßnahme nicht willkürlich sein. Anders sehe dies beim Sonderfall des „Nikolaus“-Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 aus. In der notstandsähnlichen Situation, beispielsweise eine lebensbedrohliche Erkrankung und die Ausschöpfung aller Standardtherapien, die diesem Beschluss zu Grunde liegt, würden die erforderlichen Evidenzstandards für eine Leistungspflicht der Krankenkassen gesenkt. Dabei hat das Bundesverfassungsgericht 2013 nochmals ausdrücklich festgehalten, dass der Anspruch eines Versicherten auf Basis des „Nikolaus“-Beschlusses unabhängig von der Höhe der Kosten besteht.

So wurde in dem vorliegenden Fall die Pflicht der Krankenkassen zur Übernahme der Kosten in der „erforderlichen Höhe“ statuiert. Unabhängig davon, ob Reformbedarf in den AMNOG-Mechanismen der Nutzenbewertung oder im Verfahren der Preisfindung gesehen wird, sei es angezeigt, politisch-normative Fragen nicht hinter Methoden-Diskussionen zu verstecken, lautete eine Forderung aus dem Teilnehmerkreis.

## DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Pamela Aidelsburger

Dr. Jürgen Bausch

Sabine Beckmann

Dr. Margita Bert

Prof. Dr. Karl Broich

Dr. Markus Frick

Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke

Prof. Dr. Klaus Genth

Isabel Henkel

Dr. Harald Herholz

Dr. Rainer Hess

Michael Horst

Prof. Dr. Stefan Huster

Dr. Martina Jänicke

Wolfgang Kaesbach

Dr. Michael Kulig

Lothar Kuntz

Dr. Wolfgang LangHeinrich

Helmut Laschet

Dr. Norbert Marschner

Thomas Mayer

Dr. Ulf Maywald

Dr. Thomas Mittendorf

Prof. Dr. h.c. Herbert Rebscher

Prof. Dr. Jörg Ruof

Prof. Dr. Ulrich Schwabe

Dr. Florian Staeck

Alexander Stahmann

Wolfgang van den Bergh

Prof. Dr. Angela Zink

**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

**IMPRESSUM****HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der  
Interdisziplinären Plattform:  
Prof. Dr. Ulrich Schwabe,  
Pharmakologisches Institut der  
Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 366  
69120 Heidelberg  
Dr. Harald Herholz  
Kassenärztliche Vereinigung Hessen  
Georg-Voigt-Straße 15  
60325 Frankfurt / Main

**VERLAG**

Springer Medizin Verlag GmbH  
Wolfgang van den Bergh,  
Chefredakteur  
Am Forsthaus Gravenbruch 5  
63263 Neu-Isenburg  
Handelsregister: Amtsgericht Berlin  
Charlottenburg  
HRB: 167094 B  
Umsatzsteuer-ID: DE 230026696

Telefon: +49 6102 5060

Mail-Adresse: info@aerztezeitung.de

**VERLAG**

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

**REDAKTIONELLE BEARBEITUNG**

Dr. Florian Staeck  
Wolfgang van den Bergh  
Helmut Laschet

**AUTOREN**

Prof. Dr. Karl Broich  
Prof. Dr. Stefan Huster  
Dr. Martina Jänicke  
PD Dr. Michael Kulig  
Dr. Wiebke Löbker  
Dr. Norbert Marschner  
Dr. Florian Staeck  
Prof. Dr. Angela Zink

**BILDNACHWEIS**

Titelbild: tadamichi /  
stock.adobe.com


**LAYOUT / GRAFIK**

Sandra Bahr  
Oliver Hippmann

**DRUCK**

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

© Springer Medizin Verlag GmbH,  
Berlin, September 2017  
ISSN 2364-91X

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

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

## **Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten?**

**Heft 5**  
**September 2017**  
**ISSN 2364-916X**