

# Die Frühbewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln aus ärztlicher Sicht

Petra A. Thürmann

## 1. Bewertung von neuen Arzneimitteln aus ärztlicher Sicht

Neue Arzneistoffe können aus ärztlicher Sicht unter verschiedensten Gesichtspunkten betrachtet werden: nach Häufigkeit und / oder Schweregrad der Erkrankungen (= Indikationen) im Gesundheitswesen allgemein oder unter dem Blickwinkel der eigenen ärztlichen Praxis, nach pharmakologischen Aspekten, unter Berücksichtigung des Innovationsgrades oder des angenommenen Nutzens für die Patienten. Völlig unabhängig vom Schweregrad und der Häufigkeit der Beschwerden war über die letzten Jahrzehnte hinweg die Zulassung mit dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit die Eintrittspforte für den Arzneimittelmarkt und inkludierte die Verordnungsfähigkeit in Deutschland im Rahmen der GKV. Die Marktdurchdringung neuer Arzneistoffe erfolgte dann in Abhängigkeit von Faktoren wie tatsächlicher Innovation und Nutzen, Aufnahme in Leitlinien der Fachgesellschaften, aber auch erheblich moduliert durch Marketingstrategien der pharmazeutischen Industrie.

### 1.1 Einschätzung des Stellenwertes neuer Arzneimittel

Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde beispielsweise von den Kölner Pharmakologen Prof. Uwe Fricke und Prof. Wolfgang Klaus (vergl. Fricke U. & Klaus W., 1987) eine Beurteilung neuer Wirkstoffe veröffentlicht, die sowohl pharmakologische als auch therapeutische Gesichtspunkte berücksichtigt:

- A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
- C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
- D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert

Ein neues Arzneimittel kann als erster Vertreter einer neuen Substanzklasse durchaus eine Bewertung A erhalten, versehen mit einem C oder D, wenn vorliegende klinische Daten den therapeutischen Stellenwert noch nicht untermauern. Ungeachtet zahlreicher Kritikpunkte wurde hiermit ein System etabliert, die potenzielle Bedeutung eines neuen Wirkstoffs bzw. Wirkprinzips für die Therapie einzuschätzen.

Selbstverständlich können und müssen sich Ärzte über neue Arzneistoffe informieren, anhand von Fachzeitschriften und z.B. vorgenannter Bewertungen, bei Fortbildungsveranstaltungen und mit Hilfe der Materialien, die ihnen von der pharmazeutischen Industrie zur Verfügung gestellt werden. Es stellt sich hier die Frage, inwieweit Ärzte dazu in der Lage sind, sich umfänglich und aus neutralen Quellen zu informieren. Während insbesondere Ärzte in Weiterbildung an Krankenhäusern häufig noch Zugang zu online-Bibliotheken haben, sind niedergelassene Ärzte auf die von Ihnen kostenpflichtig abonnierten und einige kostenfrei zur Verfügung gestellte Zeitschriften sowie online-Medien angewiesen. Beispielsweise stehen die Leitlinien der AWMF frei im Internet zur Verfügung, die Ärztekammer Nordrhein bietet ihren Mitgliedern einen kostenfreien Zugang zur Cochrane Library. So wertvoll diese Angebote sind, oftmals fehlt in der Routine die Zeit, all das zu lesen, was gelesen werden sollte. Um wissenschaftliche Literatur – insbesondere die Originalarbeiten - verstehen und korrekt interpretieren zu können, sind Kenntnisse über Methodik und Statistik erforderlich, die nicht unbedingt im Medizinstudium vermittelt werden. Windish und Kollegen (Windish D. et al., 2007) befragten 367 Ärzte in Weiterbildung in US-Amerikanischen Krankenhäusern zu Ihrer Fähigkeit, medizinische Fachliteratur zu verstehen. Während immerhin 81.6% der Ärzte in der Lage waren, ein relatives Risiko korrekt zu interpretieren, konnten nur noch 37,4% adjustierte Odds Ratios einer multivariaten Regressionsanalyse bzw. 10,5 % die Ergebnisse einer Kaplan-Meier Analyse verstehen. 75 % der Befragten gaben an, dass sie die Statistik in Fachzeitschriften überhaupt nicht verstanden, aber 95 % fanden es jedoch sehr wichtig, diese biostatistischen Konzepte zu verstehen. Selbst wenn die Mehrzahl der deutschen Ärzte ein besseres Verständnis wissenschaftlicher Literatur aufweist, so mangelt es nicht nur an Zeit, sondern auch an Transparenz der Daten für die Öffentlichkeit. Der sog. Publikationsbias beschreibt die Tatsache, dass Studien mit positiven Ergebnissen, also zugunsten einer Innovation (sei es ein Medikament oder eine neue Operationsmethode) häufiger publiziert werden als Studien ohne eindeutige bzw. mit negativen Ergebnissen. Gerade im Bereich

Arzneimittel wurde gezeigt, dass von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte klinische Studien häufiger ein positives Ergebnis zugunsten des Wirkstoffs haben als unabhängig von Firmen durchgeführte Untersuchungen. Auch werden die Ergebnisse öfter zugunsten des Herstellers interpretiert und zahlreiche Studien pharmazeutischer Unternehmen werden nicht veröffentlicht (vergl. Schott G. et al. 2010).

Eine strukturierte und systematische Analyse der vorhandenen Evidenz für neue Arzneimittel ist daher auch aus ärztlicher Sicht zu begrüßen.

Für die in Deutschland, i.d.R. durch das IQWiG vorgenommene Datenanalyse, gelten ergänzend zur eher pharmakologisch orientierten Bewertung von Fricke & Klaus folgende Kriterien für die Nutzenbewertung:

- Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- Verkürzung der Krankheitsdauer,
- Verlängerung des Überlebens,
- Verringerung von Nebenwirkungen oder
- Verbesserung der Lebensqualität.

Die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt also viel stärker patientenrelevante Therapieergebnisse und stellt sie nicht nur in den Zusammenhang mit allen existierenden Alternativen, sondern vergleicht insbesondere mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine solche Aufarbeitung verfügbarer Daten und Einordnung kann daher zu einer Verbesserung der Wirtschaftlichkeit und Qualität der Arzneimitteltherapie dienen (vergl. Hess R. 2013). Entscheidender Vorteil der frühen Nutzenbewertung ist die Aktualität, d.h. sie findet unmittelbar nach der Zulassung statt und kann somit auch die korrekte Anwendung eines neuen Arzneimittels begleiten.

In Bezug v.a. auf die Häufigkeit und sekundär auch Schwere der zu behandelnden Erkrankungen kristallisieren sich (zugegebenermaßen etwas grob unterteilt) zwei Gruppen neuer Arzneimittel:

- Wirkstoffe für häufig vorkommende chronische Erkrankungen (Antihypertensiva, Antidiabetika, Lipidsenker etc.)

- Wirkstoffe im Bereich schwerwiegender, nicht so häufiger Erkrankungen (HIV-Therapeutika, Onkologika, Medikamente für pulmonale arterielle Hypertonie etc.)(vergl. Schwabe U. 2012a)

Ein weiteres Merkmal unterscheidet diese beiden Gruppen: während die erste Gruppe häufig in der ambulanten Praxis verordnet wird, werden Wirkstoffe der zweiten Gruppe eher stationär eingesetzt oder von Fachärzten die Therapie initiiert. Selbstverständlich gibt es fließende Übergänge, so werden Thrombozytenaggregationshemmer (wie z.B. Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor) häufig nach einem akuten Ereignis stationär angesetzt und müssen ambulant weiter verordnet werden.

Betrachtet man die Innovationen in der erstgenannten Gruppe, so gibt es hier meist gut erprobte Arzneistoffe. Wenn man bedenkt, dass der durchschnittliche Hausarzt 90 % seiner Verordnungen mit weniger als 100 verschiedenen Arzneistoffen tätigt, so birgt jedes neue Medikament nicht nur neue Chancen, sondern auch Risiken durch unbeachtete Wechselwirkungen oder übersehene Kontraindikationen. Auch aus Sicherheitsgründen ist Transparenz vonnöten über den Stellenwert eines neuen Arzneimittels. Daher wird diese Gruppe im Folgenden näher betrachtet.

## **1.2 Neue Arzneistoffe für häufig vorkommende, chronische Erkrankungen**

Zu dieser Gruppe zählen beispielsweise Medikamente zur Behandlung von Herz/Kreislaufkrankungen bzw. im Rahmen der Primär- und Sekundärprophylaxe, sowie Medikamente bei Diabetes mellitus und chronischen Atemwegserkrankungen. In diesen Indikationsgebieten besteht (aber wie die Erfahrung mit den ersten Nutzenbewertungen zeigte, nicht so oft wie angenommen) das Problem, dass in Zulassungsstudien meist Surrogatendpunkte wie z.B. Blutdrucksenkung evaluiert werden, und nicht Patienten-relevante Endpunkte wie Reduktion von Schlaganfällen oder Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Teilweise werden für Zulassungszwecke Vergleiche mit Placebo gefordert bzw. mit einer Standardtherapie, die nicht zwingend auch die in Deutschland übliche Standardtherapie ist. Hinzu kommt, dass das Patientenkollektiv in Zulassungsstudien oftmals nicht dem multimorbiden Durchschnittspatienten einer Hausarztpraxis entspricht. So werden etwa zwei Drittel aller Medikamente von Patienten im Alter über 65 Jahren eingenommen, in klinischen Studien vor der Zulassung ist diese Altersgruppe oftmals unterrepräsentiert (vergl. Thürmann P.

2013). Welche (nicht unlösbaren) Probleme dies mit sich bringt, zeigt die Entwicklung der neuen oralen Antikoagulanzen, Medikamente zur „Blutverdünnung“ bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Thrombosen und Schlaganfälle. Kurze Zeit nach der Markteinführung des neuen Wirkstoffs Dabigatran (Pradaxa®) waren Rote Hand-Briefe erforderlich, um die Ärzteschaft auf besonders vorsichtige Dosierungsstrategien bei älteren Menschen mit Nierenfunktionseinschränkungen aufmerksam zu machen. Solche Risiken können durch eine frühe Nutzenbewertung nicht vermindert werden, aber der Fall zeigt auf, dass die Studiensituation von der Praxis abweicht und in aller Regel Vorsicht geboten ist bei der Verordnung ganz neuer Wirkstoffgruppen.

Erstes Fazit daher für diese Medikamentengruppe: a) sie werden oftmals im Kontext von Multimorbidität und Polypharmazie angewendet, b) in diesem Umfeld sind sie meist nicht optimal geprüft und c) es gibt i.d.R. probate Alternativen.

In dieser Medikamentengruppe kommt für die Nutzenbewertung ein weiterer Faktor hinzu: in diesem Bereich gibt es nicht nur zahlreiche Alternativen, sondern meistens bereits viele Generika (vergl. Schwabe U. 2012). Diese Tatsache gewinnt natürlich an Bedeutung, wenn Generika-fähige Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA betrachtet werden und ein neuer Arzneistoff auch im Hinblick auf die spätere Preisverhandlung mit einem sehr günstigen Generikum verglichen würde (vergl. Gantner T. 2013).

Gerade bei den umsatzstärksten Arzneimitteln (vergl. Schwabe U. 2012) finden sich jedoch auch einige Arzneistoffe, die 2011 noch nicht als Generika verfügbar waren wie z.B. Quetiapin (Seroquel®) zur Behandlung von Depressionen und Schizophrenie oder Pregabalin (Lyrica®) zur Therapie von Nervenschmerzen, Angststörungen und bestimmten Epilepsieformen. Diese Präparate waren durchaus als Analog-Präparate von Fricke & Klaus (Kategorie C) eingestuft oder wurden beispielsweise von der KV Nordrhein als me-too kategorisiert. Hier stellt sich natürlich die Frage, welchen Platz diese Medikamente einnehmen und v.a. welchen Kostenfaktor sie darstellen würden, wenn sie den Prozess der frühen Nutzenbewertung durchlaufen hätten. Dies unterstreicht die potenzielle Bedeutung der Nutzenbewertung auch des Bestandsmarktes. Eine unabhängig, neutrale Bewertung solcher Arzneimittel kann auch für behandelnde Ärzte Transparenz herstellen und sie bei der Entscheidungsfindung unterstützen.

## 2. Die Betrachtung bisheriger Verfahren zur frühen Nutzenbewertung

Sicherlich unstrittig ist, dass die zur Nutzenbewertung aufgeführten Zielgrößen prinzipiell relevant für Patienten sind und die ärztlichen Ziele einer Pharmakotherapie widerspiegeln. Ebenso offensichtlich ist es, dass die Zulassung eines Arzneistoffs mit dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit nicht zwingend einen Zusatznutzen gegenüber der herkömmlichen Therapie bedeutet. In vielen Fällen sind jedoch aus ärztlicher Sicht nicht nur bessere Medikamente erforderlich, sondern eine Auswahl von Medikamenten für eine bestimmte Erkrankung kann hilfreich sein, wobei sich die Medikamente hinsichtlich ihrer Wirkstärke und v.a. des Nebenwirkungsprofils unterscheiden können, ja sogar müssen.

Betrachtet man die Evaluation des Zusatznutzens nach den Kriterien des IQWiG bzw. des G-BA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, so kann dies für den verordnenden Arzt verschiedene Bedeutungen haben. Dies soll fiktiv anhand eines neuen Wirkstoffs zur Behandlung des Diabetes mellitus veranschaulicht werden:

- a) bei nicht gegebenem Zusatznutzen des neuen Medikamentes ist es nicht unbedingt schlechter, es sollte also nicht bei jedem neu diagnostizierten Diabetiker automatisch eingesetzt werden
- b) es kann bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit anderer (probater) Alternativen im Einzelfall entsprechend der Zulassung eingesetzt werden

Aus therapeutischer Sicht ist es nachvollziehbar, dass das Ergebnis der Nutzenbewertung eine Einordnung des Medikamentes in das vorhandene Armamentarium nach den Regeln der rationalen Pharmakotherapie und evidenzbasierten Medizin darstellt und über das Preisregulativ zu einer ökonomischen Einordnung führt. In der Vergangenheit wurden einige Wirkstoffe und Wirkstoffklassen sehr rasch häufig verordnet, obwohl ihr Stellenwert im Hinblick auf Patienten-relevanten Outcome häufig noch nicht gesichert war.

Bei der Verknüpfung des Zusatznutzens mit dem Preis ist allerdings möglicherweise unzureichend berücksichtigt, dass auch die Forschung und Entwicklung eines Medikamentes ohne Zusatznutzen hoher Investitionen bedurfte oder die Vergleichstherapie bereits generisch = auf niedrigem Preisniveau ist. Dieser Umstand kann möglicherweise dazu führen, dass solche me-too's nicht mehr entwickelt werden, obwohl sie für einige Patienten vielleicht hilfreich wären.

Auch kann eine negative Zusatznutzenbewertung – wie schon geschehen – dazu führen, dass der Hersteller aufgrund des dann sehr niedrigen Preises das Medikament nicht auf dem deutschen Markt ausbietet. Für Patienten und Ärzte wäre es jedoch wirklich fatal, wenn eine echte medikamentöse Alternative, v.a. für schwere Erkrankungen, falsch bewertet würde. Geben die bisherigen Zusatznutzenbewertungen Anhalt für Besorgnis?

Tabellen 1 und 2 bieten eine Übersicht über bisherige Verfahren. Je nach Zählweise werden diese unterschiedlich beurteilt: betrachtet man Stoffe mit wenigstens einer positiven Bewertung, so wurden zu diesem Zeitpunkt bei 15 von 24 Medikamenten mindestens ein geringer Zusatznutzen gefunden bzw. als nicht quantifizierbar bezeichnet. Betrachtet man die Anzahl der Indikationen, so stellt sich die Bilanz etwas ungünstiger dar.

Positiv hervorzuheben ist die Tatsache, dass Wirkstoffe wie beispielsweise Vemurafenib mit einem eindeutigen Überlebensvorteil für betroffene Patienten mit dem entsprechenden Tumorleiden, auch nach diesen Bewertungskriterien einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert bekommen. Es handelt sich hierbei um eine sog. „targeted therapy“, also einen Wirkstoff, der bei denjenigen Patienten zum Einsatz kommt, deren Hautkrebs eine besondere Zielstruktur aufweist und die molekularpathologisch nachweisbar ist. Die Bewertung von Vemurafenib widerlegt auch deutlich zuvor geäußerte Bedenken, dass kurz nach der Zulassung noch nicht ausreichend Daten zu Patienten-relevanten Endpunkten vorlägen (vergl. Nink K. 2012).

Tabelle 1: Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V mit positivem Zusatznutzen (Stand Oktober 2012)

Arzneistoff	Indikation	Zusatznutzen
Abirateronacetat	Metastasiertes Prostata-Carcinom, keine Docetaxel-Retherapie/Docetaxel-Retherapie möglich	Beträchtlich / kein
Apixaban	Thromboseprophylaxe bei Hüft- bzw. Kniegelenkersatz	Gering / bzw. kein
Belatacept	Abstoßung nach Nierentransplantation	Gering
Belimumab	Systemischer Lupus Erythematodes	Beträchtlich
Boceprevir	Hepatitis C	nicht quantifizierbar
Cabazitaxel	Metastasiertes Prostata-Carcinom, keine Docetaxel-Retherapie/Docetaxel-Retherapie möglich	Gering / kein
Cannabis Sativa	Multiple Sklerose	Gering
Eribulin	Metastasiertes Mamma-Carcinom, keine oder bei erneuter Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen	Gering / geringerer
Eviplera	HIV	Gering
Fingolimod	Multiple Sklerose, je nach Verlaufsform	Gering/kein
Ipilimumab	Malignes Melanom	Beträchtlich
Rilpivirin	HIV	Gering
Telaprevir	Hepatitis C	nicht quantifizierbar
Ticagrelor	Akutes Koronarsyndrom/Nicht-ST-Hebungs-Infarkt nach Untergruppen	1 x Beträchtlich/3 x kein
Vemurafenib	Malignes Melanom	Beträchtlich

Quelle: Nink K. 2012, Schwabe U. 2012b, <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>



Tabelle 2: Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V ohne positiven Zusatznutzen (Stand Oktober 2012)

Arzneistoff	Indikation	Hinweis
Aliskiren/Amlodipin	Essentielle Hypertonie	Nicht vollständig
Bromfenac AT	Perioperative Augenentzündung	Vergleich Corticosteroid
Collagenase	Dupuytren'sche Kontraktur	Markrücknahme
Fampridin	Multiple Sklerose	Nicht vollständig
Linagliptin	Diabetes mellitus Typ 2	Nicht vollständig
Pitavastatin	Hypercholesterinämie	Festbetrag
Regadenoson	Myokardperfusionisdiagnostikum	Nicht vollständig
Retigabin	Zusatztherapie fokaler Anfälle	Nicht vollständig
Vendetanib	Schilddrüsenkarzinom	Nicht vollständig

Quelle: Nink K. 2012, Schwabe U. 2012b, <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>

Überraschend war für die meisten die Tatsache, dass das IQWiG in seinen Analysen zum Wirkstoff Ticagrelor die seitens der Zulassung definierten Indikationen in den Subgruppen separat bewertete und somit nur in drei von insgesamt vier Patientengruppen ein Zusatznutzen konstatiert wurde. Wenig überraschend, aber in der Vorgehensweise verblüffend, war die Bewertung von Fampridin, einem Arzneistoff zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose. Als zweckmäßiger Vergleich wurde Krankengymnastik vorgeschrieben, was in den Zulassungsstudien nicht gefordert war. Hierfür waren also die entsprechenden Unterlagen nicht vorhanden. Betrachtet man die Zulassungsunterlagen von Fampridin, so wurde in drei Studien die Zeit zur Bewältigung einer Gehstrecke von 7,6 m um maximal 0,4 Sekunden verlängert. Dies klingt im Mittel eher fragwürdig und es stellt sich die Frage, auf welcher Basis das Arzneimittel zugelassen wurde. Da es Anhalt für sogenannte Responder gibt, bei denen sich eine deutlicher Effekt zeigt, hat man ein „conditional approval“ erteilt. Der Kommentar der Zulassungsbehörde EMA besagt allerdings mehr als deutlich, dass valide Daten zu relevanten Endpunkten bis 2016 gefordert werden (vergl. EMA 2012). Aufgrund des conditional approval und des sehr geringen nach-

weisbaren Effektes in der Studienpopulation war eine negative Nutzenbewertung durch das IQWiG eigentlich vorauszusehen. Allerdings war laut G-BA die zweckmäßige als Vergleichstherapie Krankengymnastik vorgesehen, was zur Arzneimittelzulassung wahrscheinlich nicht akzeptiert worden wäre. Dieser Fall unterstreicht einen relevanten Faktor in der Vorgehensweise der Nutzenbewertung, nämlich die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sicher kritisch betrachtet werden muss.

Dieser Aspekt wird auch in der Literatur kontrovers diskutiert (vergl. Nink K. 2012; Bekkering G.R. & Kleijnen J. 2008) und hat im folgenden Beispiel spürbar die Öffentlichkeit erreicht. Für den Wirkstoff Linagliptin (ein sog. DPP4-Inhibitor) wurde der Zusatznutzen nicht anerkannt, da (lt. IQWiG und G-BA) erforderliche Daten nicht vorgelegt wurden. Kernpunkt der Diskussion war allerdings die vom G-BA definierte „zweckmäßige“ Vergleichs- und Kombinationstherapie mit alten (und generischen) Wirkstoffen wie Metformin und Sulfonylharnstoffen. Es wurden vom Hersteller u.a. Vergleiche mit dem bereits zugelassenen DPP4-Inhibitor Sitagliptin angestellt, da für diesen ein relevanter Nutzen seitens GBA bereits 2008 attestiert wurde. Eine direkter head-to-head Vergleich konnte jedoch auch nicht vorgelegt werden (vergl. Nink K. 2012, Schwabe U. 2012b). Konsequenz ist nun, dass Linagliptin in Deutschland nicht zur Verfügung steht. Angesichts der Tatsache, dass es neben zahlreichen oralen Antidiabetika bereits Arzneistoffe mit diesem pharmakologischen Wirkprinzip gibt, ist der daraus resultierende Schaden für die Bevölkerung aus therapeutischer Sicht nach heutigem Kenntnisstand wahrscheinlich sehr gering.

Etwas anders stellt sich die Situation für das Antiepileptikum Retigabin dar: es handelt sich um ein Reservemedikament bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bezog sich auf zwei generische Antiepileptika, was für den Hersteller für Preisverhandlungen unakzeptabel erschien. Bis zu einem erneuten Bewertungsverfahren wird das Arzneimittel in Deutschland nicht allgemein erstattungsfähig sein. Für die ca. 1.000 betroffenen Patienten in Deutschland werden Regelungen über deren Krankenkassen eröffnet. NICE, das UK Pendant zum IQWiG, hat Retigabin anders beurteilt und kommt zu einem, wenn auch eher schwach positiven Votum. Hierbei spielen jedoch Kosten-Nutzen-Analysen unter Hinzunahme von QALYs eine Rolle und der Wirkstoff wurde mit anderen, neuen und teuren Antiepileptika verglichen. Diese andere methodische Vorgehensweise bei der Nutzenbewer-

tung ergab daher ein abweichendes Ergebnis. Auch hier erweist sich die vom G-BA festgelegte (kostengünstige) Vergleichsmedikation bei diesem Krankheitsbild als problematisch, da mit Retigabin ja diejenigen Patienten behandelt werden sollten, bei denen die Standardmedikation nicht angeschlagen hatte. Ferner wird an diesem Beispiel auch aufgezeigt, dass die Methoden der europäischen Institutionen, welche ein Bewertungsverfahren zwecks Preisfestlegung durchführen, doch sehr unterschiedlich sind und dieselbe Studienlage zu durchaus unterschiedlichen Bewertungen führen kann. Je nachdem, welche Studien akzeptiert werden, welche Vergleichstherapie gefordert oder akzeptiert wird, oder welcher Outcome (Patienten-relevanter Nutzen oder QALYs) bewertet wird (vergl. Zentner A. 2012).

Neben der generellen Tatsache, ob sich für das neue Medikament ein wie auch immer gearteter Zusatznutzen findet, erscheint die Einteilung in „erheblicher / beträchtlicher / geringer Zusatznutzen / Zusatznutzen nicht quantifizierbar / Kein Zusatznutzen / Nutzen ist geringer als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nicht immer nachvollziehbar. So wurde beispielsweise der Zusatznutzen des bereits genannten Medikamentes gegen Hautkrebs, Vemurafenib, mit „erheblich“ bewertet. Es wurden jedoch die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie, die schwerwiegend sein können, quasi „subtrahiert“, so dass die endgültige Bewertung nur noch einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen ergab. Hier stößt das Verfahren sicher an seine Grenzen, da je nach Schweregrad der Erkrankung oftmals mehr oder weniger unerwünschte Wirkungen von den Patienten in Kauf genommen werden.

## **2.1 Keine Nutzenbewertung von Orphan Drugs und Arzneistoffen, die fast nur im stationären Bereich angewendet werden**

Es ist nicht zwingend nachvollziehbar, dass sog. Orphan Drugs von der Bewertung ausgeschlossen werden (vergl. Windeler J. 2010). Der Gesetzgeber und auch andere gehen hier davon aus, dass mit der Zulassung der Zusatznutzen belegt sei. Nun ist von der Natur der Sache her nicht verständlich, warum ausgerechnet bei Orphan Drugs mit erleichtertem Zulassungsverfahren der Zusatznutzen belegt sei, und bei Arzneistoffen mit einem aufwändigen Zulassungsverfahren wiederum der Zusatznutzen geprüft werden muss. Angesichts der Tatsache, dass bei einem Orphan Drug Status qua definitionem immerhin bis zu 40.000 betroffene Patienten alleine in Deutschland leben können, so ist zumindest für

einige der Orphan Drugs schon eine ausreichende Population für kontrollierte Studien zu Endpunkten vorhanden. Eine italienische Analyse aus 2008 ergab, dass in fast der Hälfte der 44 Orphan Drugs keine randomisierten kontrollierten Studien vorlagen, die meisten Studien gegen Placebo kontrollierten, obwohl es teilweise therapeutischen Alternativen gab, und dass vorwiegend Surrogatendpunkte untersucht wurden (vergl. Joppi R. 2009). Hinzu kommt die Tatsache, dass einige Wirkstoffe zunächst einen Orphan Drug Status erhalten, weil sie primär für eine seltene Krankheit gemäß EU-Definition zugelassen werden. Später gesellen sich jedoch weitere Indikationsgebiete hinzu und man kann eigentlich nicht mehr von „selten“ sprechen (vergl. Windeler J. 2010). All dies spricht dagegen, den Zusatznutzen dieser Arzneimittel automatisch und in jedem Fall als gegeben vorauszusetzen.

Aufgrund der gesetzgeberischen Intention, primär den GKV-Markt zu entlasten, wurden Arzneistoffe des stationären Sektors ohne (relevante) Weiterverordnung im ambulanten Bereich vom Bewertungsverfahren ausgeschlossen. Das betrifft beispielsweise das neue Antibiotikum Ceftarolin oder das zur Sedierung auf Intensivstation indizierte Medikament Dexmedetomidin. Auch für neue Arzneistoffe, die überwiegend im Bereich der Intensivmedizin eingesetzt werden, wäre eine neutrale und transparente Aufarbeitung der Studienlage als Hilfestellungen für Ärzte und Krankenhausapotheker wünschenswert. Kurz nach der Zulassung sind oftmals noch nicht alle relevanten Studien publiziert und Vergleiche mit der Standardtherapie sind eher indirekt. Auch wenn die Arzneimittelkosten nicht das Arzneimittelbudget der GKV tangieren, schlagen sie dennoch zu Buche. Sie können bei unkritischem Einsatz im Falle der Antibiotika zu rascher Resistenzentwicklung und damit höherer Morbidität, Mortalität und höheren Kosten führen und erhöhen auf alle Fälle die Tagestherapiekosten im Krankenhaus. Manche teure Arzneistoffe im stationären Sektor können über Zusatzentgelte den Krankenversicherungen in Rechnung gestellt werden und belasten auf diese Weise sehr schnell die Krankenkassen.

### **3. Zusammenfassung und Fazit**

Vordringlich befassen sich G-BA und IQWiG, die pharmazeutische Industrie und die Kostenträger vorwiegend mit der frühen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V ambulant verordneter Wirkstoffe und haben bisher für ein solch (für

Deutschland) neues Verfahren einige Hürden genommen und Erfahrungen gesammelt. Das Verfahren befindet sich in einem Lernprozess, in welchem alle Beteiligten nachjustieren müssen. Die Ergebnisse der vorliegenden Evaluationen sind klinisch-pharmakologisch nachvollziehbar und es ist bisher nicht erkennbar, dass deutsche Patienten Schaden erleiden. Es zeigt sich auch, dass wirklich innovative Arzneistoffe mit Zusatznutzen für Patienten im Vorteil sind. Das Verfahren stößt bereits jetzt an Grenzen, wenn mehr oder weniger indirekt der Bestandmarkt tangiert ist, wie beispielsweise bei den Gliptinen. Bewertungen des Zusatznutzens einiger Arzneistoffe im Bestandmarkt wurden am 18. April 2013 angekündigt und sollen Ungerechtigkeiten bei zeitlichen Unterschieden der Bewertung von Arzneistoffen derselben oder vergleichbarer Wirkstoffklassen beseitigen. Dies wiederum ist aus medizinischer Sicht besser nachvollziehbar, als die vorher stark kritisierte Bewertung nur eines oralen Antidiabetikums aus der Klasse der DPPV-Inhibitoren (vergl. Korzilius H. 2013). Die langfristigen medizinischen Konsequenzen der frühen Nutzenbewertung, wenn dadurch beispielsweise das europäische Preisgefüge tangiert wird oder die Motivation der pharmazeutischen Industrie bestimmte Wirkstoffe zu erforschen - oder auch nicht - beeinflusst wird, sind derzeit nur sehr schwer abschätzbar (vergl. Gantner T. 2013, <sup>1</sup> Cassel D. & Ulrich V.).

## Literatur

- Bekkering G.R. & Kleijnen J. (2008) Procedures and methods of benefit assessments for medicines in Germany. *Eur J Health Econ* 9 (Suppl 1): S5–S29
- Cassel D. & Ulrich V. (2012) Herstellerabgabepreise auf europäischen Arzneimittel-märkten als Erstattungsrahmen in der GKV-Arzneimittelversorgung Zur Problematik des Konzepts internationaler Vergleichspreise. <http://www.vfa.de/de/presse/gutachten-studien> (letzter Zugriff am 10.5.2013).
- Fricke U., Klaus W. (1987) *Neue Arzneimittel 1986/87. Fortschritte für die Arzneimitteltherapie?* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Gantner T. (2013) Das AMNOG aus Sicht der pharmazeutischen Industrie. In: Wille E, Knabner K (Hrsg.): *Strategien für mehr Effizienz und Ef-*

ektivität im Gesundheitswesen. Peter Lang GmbH Internationaler Verlag der Wissenschaften, Frankfurt a.M.: 155-167.

- Hess R. (2013) Die Aufgaben des G-BA im Rahmen des AMNOG. In: Wille E, Knabner K (Hrsg.): Strategien für mehr Effizienz und Effektivität im Gesundheitswesen. Peter Lang GmbH Internationaler Verlag der Wissenschaften, Frankfurt a.M.: 145-153.
- Joppi R. et al. (2009) Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol* 67: 494–502.
- Korzilius H. (2013) Bestandmarkt wird geprüft. *Dtsch Arztebl* 110: A860.
- Nink K. et al. (2012) Ein Jahr frühe Nutzenbewertung. Das IQWiG zieht Bilanz. *GGW* 12(4): 18-24. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002097/human\\_med\\_001432.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002097/human_med_001432.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (letzter Zugriff 10.5.2013).
- Schott G., et al. (2010) Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen. *Dtsch Arztebl Int*107: 279–285.
- Schwabe U. (2012a) Arzneiverordnungen 2011 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Springer-Verlag, Heidelberg: 3-42.
- Schwabe U. (2012b) Nutzenbewertung von Arzneimitteln. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Springer-Verlag, Heidelberg: 127-165.
- Thürmann P.A. (2013) Weniger wäre tatsächlich mehr - die Arzneimittelversorgung alter Menschen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen* 107:148-152.
- Windeler J. et al. (2010) Zu guter Letzt ist alles selten. *Dtsch Arztebl* 107: A2032-A2033.
- Windish D., et al. (2007) Medicine residents' understanding of the biostatistics and results in the medical literature. *JAMA* 298: 1010-1022.
- Zentner A. et al. (2012) Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Wie viel Europa darf es sein? *Dtsch Arztebl* 109: A358-A359.