

Ein Jahr frühe Nutzenbewertung

Das IQWiG zieht Bilanz

von Katrin Nink¹, Helmut Hörn², Katrin Pieper³, Yvonne-Beatrice Böhler⁴

ABSTRACT

Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln funktioniert. Das zeigen die Erfahrungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ein Jahr nach Veröffentlichung der ersten Dossierbewertung – der Bewertung für den Wirkstoff Ticagrelor – lautet die Bilanz: Im Vorfeld geäußerte Zweifel an der Machbarkeit einer frühen Bewertung von neuen Arzneimitteln erweisen sich nach den Erfahrungen aus mittlerweile 21 Bewertungen als unbegründet. Die frühzeitige Bewertung ist ein erheblicher Zugewinn an Transparenz für Ärztinnen und Ärzte sowie ihre Patientinnen und Patienten. Bereits drei Monate nach Marktzugang stehen wichtige Informationen über Vor- und Nachteile neuer Arzneimittel im Vergleich mit dem therapeutischen Standard – und damit zum „Zusatznutzen“ dieser Arzneimittel – öffentlich zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), frühe Nutzenbewertung, neue Arzneimittel, Zusatznutzen, Machbarkeit, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dossierbewertung

The early benefit assessment of drugs is successful, as shown by the experience of the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). One year after publishing the first dossier assessment—the assessment of the drug Ticagrelor—, the institute has taken stock: After the experience of by now 21 assessments, doubts expressed in advance that an early assessment of new drugs would not be feasible turned out to be unwarranted. Early assessment of drugs substantially enhances transparency for physicians and their patients. Already three months after market access, important information about the advantages and disadvantages of new drugs compared with the standard therapy—and thus about the “added benefit” of these drugs—is publicly available.

Keywords: Act on the Reform of the Market for Medicinal Products (AMNOG), early benefit assessment, new drugs, added benefit, feasibility, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), dossier assessment

1 Einleitung

Am 1. Januar 2011 ist das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen werden seitdem nach Paragraf 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) bei Marktzugang einer frühen Bewertung des Zusatznutzens gegenüber dem therapeutischen Standard unterzogen, basierend auf einem Dossier des Herstellers. Mit der Dossierbewertung kann der GBA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

beauftragen. Im Anschluss an die Bewertung beschließt der GBA über den Zusatznutzen. Wird ein Zusatznutzen festgestellt, ist dieser der Ausgangspunkt für anschließende Preisverhandlungen.

Ein Jahr nach Veröffentlichung der ersten Dossierbewertung durch das IQWiG (am 4. Oktober 2011) ist es Zeit für eine Bilanz: Die damaligen Haupteinwände gegen die Machbarkeit der frühen Nutzenbewertung werden hierfür mit den Ergebnissen aus insgesamt 21 bis Juni 2012 veröffentlichten Bewertungen des IQWiG abgeglichen.

¹Katrin Nink, MPH, ²Helmut Hörn, M.A., ³Katrin Pieper, ⁴Dr. med. Yvonne-Beatrice Böhler, MBA, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Ressort Arzneimittelbewertung, · Mediapark 8 · 50670 Köln
Telefon: 0221 35685-0 · Für die Autoren: katrin.nink@iqwig.de

2 Zu früh und zu anspruchsvoll? Erfahrungen aus 21 Dossierbewertungen

„Da der Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 35 Abs. 1b Satz 4 SGB V vorrangig durch klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu erfolgen hat, stellt der Gesetzentwurf für den Zeitpunkt des Markteintritts unerfüllbare Anforderungen.“ (Verband Forschender Arzneimittelhersteller 2010)

Diese Position gipfelte gar in der Befürchtung, dass für die frühe Nutzenbewertung regelhaft niedrigere Ansprüche an die Datenqualität akzeptiert werden müssten, also auf den Stufen der „Evidenztreppe herabgeschritten werden müsse“, wenn die Regeln für die Bewertung nicht nachjustiert würden (Ehlers und Bitter 2010).

Ein Blick in die bisher veröffentlichten Bewertungen bestätigt diese Befürchtungen nicht: In 13 von 21 Fällen

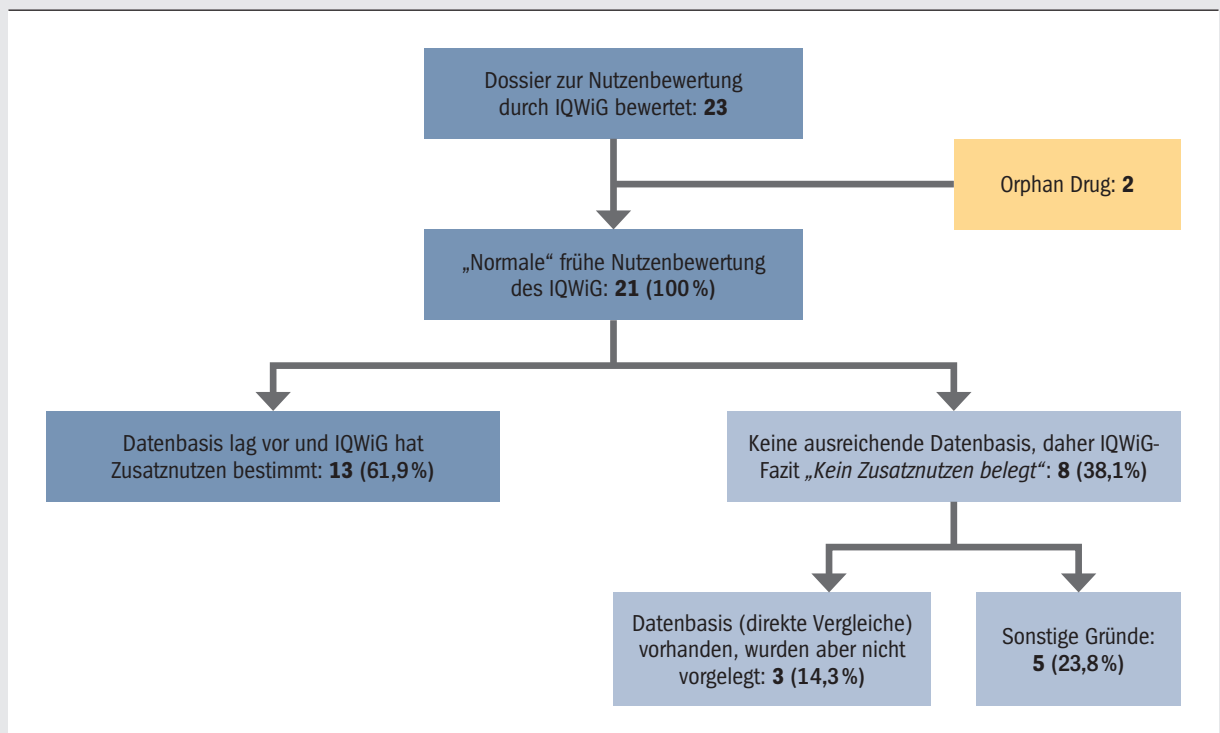
(62 Prozent) legten die Hersteller mit ihrem Dossier Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens prinzipiell zuließen (Abbildung 1). Das heißt, in all diesen Fällen enthielt das Dossier zumindest Ergebnisse:

- aus qualitativ hochwertigen aktiv kontrollierten randomisierten Studien (siehe Kasten 1),
- im direkten Vergleich zum vom GBA festgelegten therapeutischen Standard – der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für mindestens eine relevante Patientengruppe, siehe Kasten 1) sowie
- zu patientenrelevanten Endpunkten oder zumindest bewertbaren Surrogaten (siehe Kasten 2).

Der Umfang der bewertbaren Daten war nicht in allen 13 Fällen gleich. Unterschiede ergaben sich zum Beispiel dadurch, dass manche Dossiers nur zu kleinen Patientengruppen adäquate Daten enthielten und nicht zur Gesamtheit der betroffenen Patienten. Auch in der Datensicherheit gab es teils deutliche Unterschiede. Der Grund lag auffällig häufig nicht bei der frühen Nutzenbewertung selbst, sondern im vorgeschalteten Zulassungsverfahren, da die erteilte Zulassung oftmals die Zulassungsstudien nicht genau widerspie-

ABBILDUNG 1

23 Dossiers und ihre Bewertungen durch das IQWiG – Flow-Chart



Quelle: IQWiG; Grafik: G+G Wissenschaft 2012

gelte. Beispiel Fingolimod, ein Medikament zur Behandlung der Multiplen Sklerose: Während die Zulassungsstudien vorrangig die Erstlinientherapie untersuchten, wurde die Zulassung vorrangig für die Zweitlinientherapie erteilt. Nur für eine vergleichsweise kleine Patientengruppe darf Fingolimod gemäß Zulassung auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, und für diese Patienten konnten die im Dossier vorgelegten Daten dann auch bewertet werden.

3 Endpunkte durchgängig bewertbar – auch für Onkologika

„Der vfa bemängelt zudem ‚Strickfehler‘ im Verordnungsentwurf zur Nutzenbewertung des BMG. Darin sei der Nutzenbegriff ‚zu eng‘ gefasst, weil eine Bewertung ‚ausschließlich vor dem Hintergrund des patientenrelevanten Nutzens‘ vorgenommen werde.“ (Staeck und Gieseke 2010)

„Der zweite von IMS Health angesprochene Faktor ist, dass die vorgesehene frühe Nutzenbewertung von Präparaten bei ungünstigem Bewertungsausgang zu einer Stigmatisierung

der entsprechenden Produkte führen könne. Oftmals seien nämlich längere zeitliche Betrachtungen notwendig, um überhaupt einen Nutzen nachweisen zu können, etwa bei Krebsmedikamenten.“ (Klein 2010)

Dass der Nutzen einer Therapie für die Patientinnen und Patienten relevant – also spürbar – sein muss, kann als unverhandelbarer Anspruch der evidenzbasierten Medizin gelten und liegt im direkten Interesse der betroffenen Patientinnen und Patienten. Die Notwendigkeit der Patientenrelevanz therapeutischer Verbesserungen ist auch im Sozialgesetzbuch seit Jahren fest verankert (Paragraf 35 SGB V) und somit – als Vorgabe für die frühe Nutzenbewertung – keine Neuheit.

In den 13 Fällen, in denen eine bewertbare Datenbasis vorlag, hat der Hersteller auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten oder zumindest zu relevanten Surrogatendpunkten vorgelegt.

Dies galt auch für die Bewertungen zu onkologischen Arzneimitteln, für die dies insbesondere im Vorfeld infrage gestellt worden war: 5 der 13 Dossiers betrafen Onkologika und alle enthielten Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamt-

KASTEN 1 – AKTIVKONTROLLIERTE STUDIEN

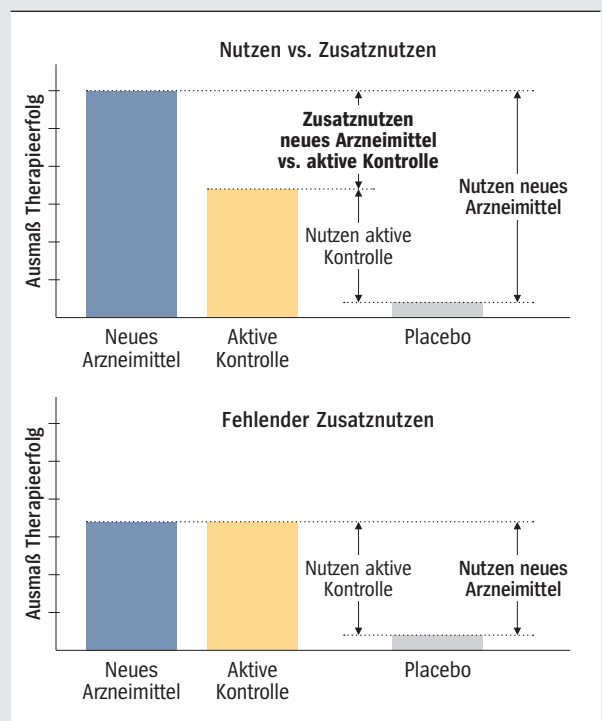
Was sind aktivkontrollierte Studien und weshalb sind sie wichtig?

Der Überbegriff „kontrollierte Studien“ bezeichnet solche, in denen der Therapieerfolg von zwei oder mehr Behandlungen verglichen wird. Wird ein neues Arzneimittel hierbei mit einem anderen Arzneimittel oder einem therapeutischen Verfahren (also einer „aktiven Kontrolle“) verglichen, liegt eine aktivkontrollierte Studie vor. Wird ein neues Arzneimittel mit einem Placebo (keine aktive Kontrolle) verglichen, handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie.

Der Effekt wird in solchen Studien zum Beispiel als Verbesserung der Erkrankung, Verlängerung des Lebens oder Vermeidung von Nebenwirkungen gemessen und wird anhand (patientenrelevanter) Endpunkte oder Surrogate bestimmt (siehe Kasten 2). Hierbei haben kontrollierte Studien den Vorteil, dass sie eine vergleichende Einschätzung zulassen, ob und in welchem Umfang der Therapieerfolg auf die Behandlung zurückgeführt werden kann.

Der Vergleich des Therapieerfolgs gegenüber einem Placebo ergibt den Nutzen eines neuen Arzneimittels, während der Vergleich gegenüber einer aktiven Kontrolle den Zusatznutzen, also den Nutzen zusätzlich zu einem anderen Arzneimittel, ergibt (siehe nebenstehende Abbildung).

Für die frühe Nutzenbewertung legt der GBA die Vergleichsintervention – die sogenannte „zweckmäßige Vergleichstherapie“, den therapeutischen Standard – fest. Für die frühe Nutzenbewertung werden von den Unternehmen bisher zumeist direkt vergleichende Studien vorgelegt, die in einem Studienarm das neue Arzneimittel und in einem weiteren Studienarm die zweckmäßige Vergleichstherapie direkt gegeneinander testen.



Quelle: IQWiG; Grafik: G+G Wissenschaft 2012

KASTEN 2 – PATIENTENRELEVANTE ENDPUNKTE UND SURROGATE

Was ist ein patientenrelevanter Endpunkt?

Nicht alle Wirkungen eines Arzneimittels sind für den Patienten klinisch relevant: Für einen Patienten mit zu hohem Blutdruck etwa ist eine Blutdrucksenkung oft kaum spürbar. Damit ist sie weniger relevant als zum Beispiel die Verhinderung eines Schlaganfalls, den ein zu hoher Blutdruck langfristig gegebenenfalls herbeiführen kann. Ein patientenrelevanter Endpunkt stellt somit die spürbare Veränderung für den Patienten heraus: Er misst die Lebensqualität, ein verlängertes Überleben oder eine spürbare Minderung der Krankheitslast. Damit betrifft er also nicht die Wirkung des Arzneimittels auf den Patienten, sondern den Nutzen des Arzneimittels für den Patienten. Konkrete Beispiele für patientenrelevante Endpunkte sind Ereignisse wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte, aber auch die Erhebung von Lebensqualität oder Alltagsfunktionen mit geeigneten Fragebögen.

Was ist ein Surrogatendpunkt und warum ist seine Verwendung problematisch?

Surrogatendpunkte sind solche, die eben nicht direkt als patientenrelevant gelten können. Beispiele sind die Blutdrucksenkung oder die Veränderung des Cholesterinspiegels. Man verwendet sie in Studien, weil die Erhebung „echter“ patientenrelevanter Endpunkte gegebenenfalls zu zeitaufwendig ist. So dauert es in der Regel länger, bis sich ein Schlaganfall entwickelt, eine Blutdrucksenkung wird jedoch häufig zügig erreicht. Bei Surrogatendpunkten wird angenommen, dass sie

mit dem patientenrelevanten Endpunkt assoziiert sind (je höher der Blutdruck, umso höher das Schlaganfallrisiko). Solche Annahmen, die man aus Beobachtungsstudien abgeleitet hat, haben sich jedoch in der Vergangenheit in Interventionsstudien oftmals nicht bestätigt. Denn entscheidend ist nicht die bloße Assoziation, sondern dass ein Therapieeffekt auf den Surrogatendpunkt mit einem Therapieeffekt auf den patientenrelevanten Endpunkt einhergeht: „Wenn ein Arzneimittel A den Blutdruck stärker senkt als ein Arzneimittel B, dann verhindert A auch mehr Schlaganfälle.“ Dass Interventionsstudien die Annahmen aus Beobachtungsstudien widerlegen, kann zum Beispiel daran liegen, dass ein Surrogatendpunkt nur eine von vielen Größen ist, die den patientenrelevanten Endpunkt und letztlich den Krankheitsverlauf eines Patienten bestimmen können.

Validierte Surrogatendpunkte als adäquater Ersatz für patientenrelevante Endpunkte

Bevor man die Ergebnisse zu einem Surrogatendpunkt „glaubt“ und für eine Bewertung heranzieht ist somit zu fordern, dass die Assoziation zwischen den Therapieeffekten (Effekt auf Surrogatendpunkt und patientenrelevanten Endpunkt) bereits bewiesen ist. Hierzu eignen sich zum Beispiel Langzeitstudien, die unter Therapie beides gleichzeitig (im Zeitverlauf) untersuchen und eine Assoziation zeigen. Um Fehlschlüsse zu verhindern, fordert die frühe Nutzenbewertung solche „validierten Surrogatendpunkte“.

überleben. Damit scheint sich der positive Trend, zunehmend patientenrelevante Endpunkte in onkologischen Studien zu erfassen, wie bereits von Schott und Mitarbeitern beschrieben, zu bestätigen (*Schott et al. 2011*). Es ist jedoch nach wie vor zu bemängeln, dass der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu selten adäquat erhoben wird. Lediglich für zwei der onkologischen Arzneimittel waren geeignete Daten zur Lebensqualität verfügbar. Ein Manko ist auch, dass wichtige Patientengruppen (zum Beispiel solche in schlechterem Allgemeinzustand) teilweise nicht in die Studien eingeschlossen wurden. Dennoch haben die bisherigen Erfahrungen die Befürchtungen nicht bestätigt, dass gerade in der Krebstherapie neue Arzneimittel regelmäßig die Hürde der frühen Nutzenbewertung aufgrund fehlender Daten oder zu kurzer Beobachtungszeiträume nicht nehmen könnten.

Ein weiterer Aspekt zum Thema Endpunkte waren die bereits angesprochenen sogenannten „Surrogatendpunkte“. Diese „Stellvertreter“ für patientenrelevante Endpunkte (siehe Kasten 2) waren in vier Bewertungen – zu HIV und Hepatitis C – relevant. Hier hat das IQWiG mit seinen Methoden die Viruslast (virologisches Ansprechen) beziehungsweise das dauerhafte virologische Ansprechen als bewertbare Surrogate für die patientenrelevanten Endpunkte „Aids-definierende Erkrankungen/Tod“ beziehungsweise „hepatozelluläres Karzinom“ berücksichtigt. Damit wurden auch Surrogatendpunkte bisher nicht zur unüberwindbaren Hürde.

4 Evidenzlücken sichtbar gemacht

Blieben noch acht weitere Dossiers. Scheiterten sie an der befürchteten mangelnden Datenverfügbarkeit?

Nicht unbedingt: Gemeinsam ist diesen acht Fällen, dass die Hersteller hier jeweils keine ausreichende Datenbasis für eine Bewertung im Dossier vorlegten. Gemäß den gesetzlichen Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung gilt der Zusatznutzen dann als nicht belegt. Dies bedeutet jedoch nicht unbedingt, dass es keinen Zusatznutzen beziehungsweise keine Daten zum Nachweis eines solchen gegeben hätte. Daher wird im Folgenden geklärt, ob diese acht Fälle an unerfüllbaren Anforderungen der frühen Nutzenbewertung gescheitert sind und damit die Kritiker (zumindest teilweise) Recht behalten.

Bei näherer Betrachtung weisen die acht Fälle kein gemeinsames Muster auf. Bei drei Dossiers kann man aber davon ausgehen, dass der Hersteller die Ursachen hätte beheben können. So wurden für den Wirkstoff Vandetanib nicht die Patienten betrachtet, für die das Arzneimittel zugelassen wurde. Beim Wirkstoff Belimumab hatte der Hersteller eine relevante Studie aus seiner Betrachtung ganz ausgeschlossen. Für den Wirkstoff Linagliptin folgte der Hersteller der vom GBA festgelegten Vergleichstherapie nicht, obwohl er gerade für diese Therapie eine direkte Vergleichsstudie durchgeführt

hatte, für die von ihm selbst gewählte Vergleichstherapie jedoch nicht. So betrachtet würden eigentlich für 16 der 21 Arzneimittel ausreichende Daten für eine Bewertung existieren.

Für die fünf übrigen Fälle bleibt unklar, ob weitere geeignete Daten verfügbar wären und lediglich nicht vorgelegt wurden, ob es an der Art der Darstellung oder Aufbereitung lag oder ob es sich hier um echte Evidenzlücken handelt. Bei zwei der fünf verbleibenden Dossiers wurde der Vergleich zum vom GBA festgelegten therapeutischen Standard zur Hürde, da der Hersteller dieser Festlegung jeweils nicht folgte (Retigabin, Aliskiren/Amlodipin). In den übrigen drei Fällen folgte der Hersteller zwar (teilweise) dem GBA, er konnte aber keine geeigneten direkt vergleichenden Studien vorlegen (Cannabis, Collagenase und Fampridin). Die für Collagenase und Fampridin deshalb vorgelegten indirekten Vergleiche (siehe Kasten 3) waren inadäquat.

Aus diesen Bewertungen lassen sich drei wesentliche Schlussfolgerungen ziehen:

- Zwei Arzneimittel sollten mit einem nichtmedikamentösen Verfahren als Therapiestandard verglichen werden (Collagenase und Fampridin). In beiden Fällen wurden indirekte Vergleiche vorgelegt und es lagen keine direkten Vergleichsstudien vor. Dies stützt die Beobachtung, dass direkte Vergleichsstudien gerade zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Verfahren häufig noch Mangelware sind. Würde diese offenkundige Evidenzlücke als Forschungsimpuls genutzt, entstünde auch hier mehr Transparenz zum Vergleich des Nutzens und Schadens verschiedener Therapieformen. Damit hätten nicht

zuletzt Patientinnen und Patienten eine bislang fehlende Entscheidungshilfe zur Wahl ihrer Behandlung – zum Beispiel zwischen Operation oder Medikament.

- Wenn der Hersteller keine direkt vergleichenden Studien durchgeführt hat, kann er zwar auf indirekte Vergleiche ausweichen. Er ist dann jedoch gegebenenfalls von Studien Dritter abhängig. Dass es durchaus möglich ist, selbst adäquate direkt vergleichende Studien bereits für die frühe Nutzenbewertung durchzuführen, zeigen die oben erwähnten 13 Fälle. Auch hier ist zu hoffen, dass dies von den Herstellern erkannt wird und die Evidenzlücken zukünftig durch adäquate direkt vergleichende Studien bereits im Vorfeld der frühen Nutzenbewertung gefüllt werden.
- Schließlich gilt auch für den Hersteller: Die Auswahl der Vergleichstherapie muss nach den im Gesetz beschriebenen Kriterien erfolgen. Es ist riskant, sich von anderen Beweggründen leiten zu lassen und eine andere als die vom GBA festgelegte Vergleichstherapie zu wählen.

5 Orphan Drugs

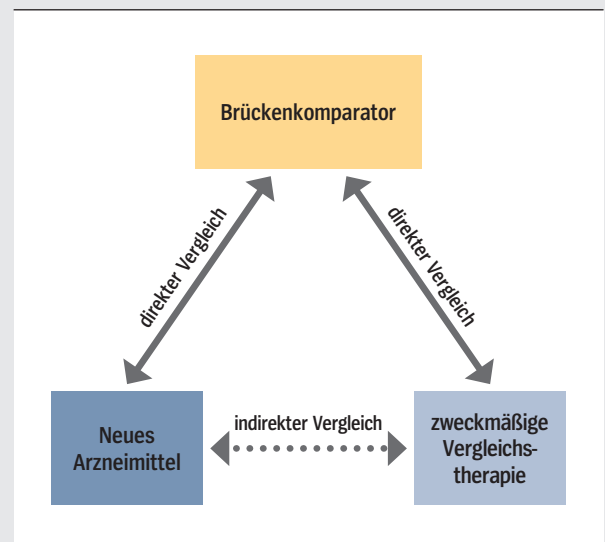
Orphan Drugs – also Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen – wurden auf den letzten Metern des Gesetzgebungsverfahrens von der frühen Nutzenbewertung ausgenommen, sofern ihr Jahresumsatz unterhalb von 50 Millionen Euro liegt. Die Regierungskoalition plädierte in ihrem Änderungsantrag dafür, den Zusatznutzen mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung anzuerkennen, da regelmäßig davon aus-

KASTEN 3 – INDIREKTE VERGLEICHE

Was ist ein indirekter Vergleich?

Insbesondere wenn direkt vergleichende Studien fehlen, können die Hersteller mit dem Dossier indirekte Vergleiche vorlegen. Bei einem indirekten Vergleich wird ein neues Arzneimittel nicht innerhalb einer kontrollierten Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen, sondern der Vergleich erfolgt über mindestens zwei Studien. Ein einfacher indirekter Vergleich wird über einen Brückenkomparator durchgeführt. Die Abbildung zeigt einen solchen indirekten Vergleich neues Arzneimittel gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie anhand der direkten Vergleiche neues Arzneimittel versus Brückenkomparator und Brückenkomparator versus zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Brückenkomparator kann eine Placebo- oder eine Aktivkontrolle sein.

Für einen solchen indirekten Vergleich sollten in allen verwendeten Studien beispielsweise die Dosis des Brückenkomparators, die Behandlungsdauer, die Patientenpopulationen und die patientenrelevanten Endpunkte zumindest ähnlich sein. Der Hersteller des neuen Arzneimittels ist dabei häufig auf Studien Dritter angewiesen, da er selbst keine Vergleichsstudien zwischen dem Brückenkomparator und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat.



Quelle: IQWiG; Grafik: G+G Wissenschaft 2012

zugehen sei, dass es keine therapeutischen Alternativen gebe (*Fraktionen der CDU/CSU und FDP 2010*). Ähnliche Argumente führten die Hersteller an. Dieser Auffassung waren jedoch längst nicht alle Beteiligten:

„Problematisch erscheint ferner, Arzneimittel für seltene Erkrankungen per Gesetz einen Zusatznutzen *eo ipso* zu unterstellen. Aus den in der Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgeführten Beispielen wird deutlich, dass damit erhebliche finanzielle und qualitative Risiken für Versicherte und Patienten verbunden sein können. Es erscheint wenig einleuchtend, gerade bei seltenen Erkrankungen auf eine Nutzenbewertung zu verzichten.“ (Verbraucherzentrale Bundesverband 2010)

Eine Vielzahl solcher kritischer Stellungnahmen und Beiträge als Antwort auf die Last-Minute-Ausnahme der Orphan Drugs machte schon damals deutlich: Weder lässt sich aus den Daten zur Zulassung regelhaft ein Zusatznutzen für Orphan Drugs nachweisen, noch stoßen Orphan Drugs regelhaft in Therapiegebiete vor, in denen keine Vergleiche mit vorhandenen Therapieoptionen möglich wären (*BAG Selbsthilfe 2010; Bundesärztekammer 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; Verbraucherzentrale Bundesverband 2010; Windeler et al. 2010*). Auch eine wissenschaftliche Analyse der Zulassungsstudien von 44 Orphan Drugs schlussfolgert, dass die Studien zum Zeitpunkt der Zulassung lückenhaft sind: zu wenig aktive Vergleiche, zu kleine und zu kurze Studien, zu wenig patientenrelevante Endpunkte (*Joppi et al. 2009*). Die Autoren der Studie resümieren, dass die seit dem Jahr 2000 in Europa geltenden Sonderregeln für die Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs ihr Ziel bislang verfehlt haben, da es nach wie vor zu wenige Orphan Drugs gäbe und viele von diesen zudem schlecht untersucht seien.

Es würde sich also lohnen, auch bei Orphan Drugs genauer hinzuschauen. Dabei stellt sich die Frage, ob eine frühe Nutzenbewertung dieser Arzneimittel – auch mit der potenziell lückenhaften Datenlage – überhaupt möglich wäre. Das IQWiG hat zwei Dossierbewertungen zu Orphan Drugs erstellt (zu den Wirkstoffen Pirfenidon zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose und Tafamidis zur Behandlung der Amyloidose). In beiden Fällen legten die Unternehmen mit ihren Dossiers ausreichende Daten für eine Bewertung vor. Fazit: Zwar gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung laut Gesetz – wie oben beschrieben – bereits als belegt; dies ließ sich jedoch aus den mit den Dossiers vorgelegten Daten nicht ableiten. Aus diesen Erfahrungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Frühe Nutzenbewertungen für Orphan Drugs sind mit den vorhandenen Methoden machbar. Es ist auch möglich, die Besonderheiten dieser Wirkstoffe zu berücksichtigen, etwa dadurch, dass bei sehr kleinen Studienpopulationen eine höhere statistische Unsicherheit akzeptiert werden kann. Die Ergebnisse machen aber auch deutlich, wie groß die Unsicherheit zum wirklichen

Nutzen dieser Arzneimittel sein kann. Diese Transparenz sollte Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen für ihre individuelle Therapieentscheidung zur Verfügung stehen.

6 Fazit und Ausblick

Die Ein-Jahres-Bilanz zeigt: Die frühe Nutzenbewertung ist allen Unkenrufen zum Trotz machbar. Sie ist nicht nur die Basis für Preisverhandlungen, sondern trägt auch dazu bei, Lücken in der Evidenzkarte zu füllen oder aufzuzeigen; eine zusätzliche Transparenz, die Ärzten sowie Patienten bei ihren Therapieentscheidungen helfen kann.

Wünschenswert wäre, dass auch Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen eine vergleichbare Transparenz über neue medikamentöse Therapien (Orphan Drugs) erhielten. Die Erfahrungen zweier solcher Bewertungen haben gezeigt, dass dies sinnvoll und durchaus machbar ist.

Mit den anstehenden Bewertungen für den Bestandsmarkt – also Bewertungen von Arzneimitteln, die bereits vor dem AMNOG auf dem Markt waren – geht die frühe Nutzenbewertung in die nächste Runde. Im Juni dieses Jahres hat der GBA hierzu erstmalig die Hersteller aufgefordert, Dossiers für drei Wirkstoffe und zwei Wirkstoffkombinationen zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 vorzulegen. Neben Linagliptin, das mit Marktzugang im Jahr 2011 bereits unter die frühe Nutzenbewertung nach AMNOG fällt, werden auch alle übrigen Arzneimittel aus der Wirkstoffgruppe der Glipatine von der Bestandsmarkt看wertung erfasst, die Anfang 2013 beginnt. Damit wird erstmalig die Evidenzlage einer ganzen Wirkstoffgruppe transparent, ein weiterer Meilenstein für die frühe Nutzenbewertung.

Literatur

- BAG Selbsthilfe (2010):** Stellungnahme der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e.V. (BAG Selbsthilfe); <http://www.bag-selbsthilfe.de/news/items/amnog-und-gkv-fing-stellungnahmen-der-bag-selbsthilfe.html> (letzter Zugriff: 26.09.2012)
- Bundesärztekammer (2010):** Beitrag der Bundesärztekammer zur Öffentlichen Anhörung am 29. September 2010 des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zum Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (BT-Drs. 17/2413) in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/StellAMNOG_22092010.pdf (letzter Zugriff: 26.09.2012)

Ehlers APF, Bitter H (2010): Essentials aus dem Pharma- und Sozialrecht: frühe Bewertung neuer Arzneimittel und Anforderungen an das Dossier nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) Pharm Ind, Band 72, Heft 9, 1548–1551

Fraktionen der CDU/CSU und FDP (2010): Änderungsanträge der Fraktionen der CDU/CSU und FDP zum Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung; Drs. 17/2413; http://www.bundestag.de/bundestag/ausschuesse17/a14/anhoeurungen/Archiv/c_AMNOG/Drucksachen/17_14_0067.pdf (letzter Zugriff: 26.09.2012)

Gemeinsamer Bundesausschuss (2010): Stellungnahme des G-BA zum Fraktionsentwurf von CDU/CSU und FDP zu einem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG; BT/Drucks. 17/2413); http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2896/Stellungnahme%20G-BA%20zum%20AMNOG_Anh%C3%B6rung%2029-09-2010.pdf (letzter Zugriff: 26.09.2012)

Joppi R, Bertele V, Garattini S (2009): Orphan drug development is not taking off. British Journal of Clinical Pharmacology, Band 67, Heft 5, 494–502

Klein L (2010): IMS Health Studie: AMNOG verzögert Einführung neuer Arzneien. Deutsche Apotheker Zeitung, Band 150, Heft 48, 20

Schott G, Gökbüget N, Pacht H, Ludwig WD (2011): Klinische Studien in der Onkologie: Defizite und Lösungsvorschläge. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, Band 105, Heft 9, 657–664

Staeck F, Gieseke S (2010): Arznei-Nutzen im Räderwerk des AMNOG. Ärzte Zeitung, Ausgabe vom 18.11.2010, 6

Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2010): Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Fraktionen von CDU/CSU und FDP: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG); Bundestagsdrucksache 17/2413; http://www.bundestag.de/bundestag/ausschuesse17/a14/anhoeurungen/Archiv/c_AMNOG/Stellungnahmen/17_14_0065_23_1_.pdf (letzter Zugriff: 26.09.2012)

Verbraucherzentrale Bundesverband (2010): Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung verbessern: Stellungnahme des Verbraucherzentrale Bundesverbandes; Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG); http://www.vzbv.de/cps/rde/xbcr/vzbv/anrznemittelmarktneuordnungsgesetz_stellungnahme_27_09_2010.pdf (letzter Zugriff: 26.09.2012)

Windeler J, Koch K, Lange S, Ludwig WD (2010): Zu guter Letzt ist alles selten. Deutsches Ärzteblatt, Band 107, Heft 42, A2032-A2034

Die zitierten Dokumente aus dem Gesetzgebungsverfahren zum AMNOG, insbesondere die Stellungnahmen zur öffentlichen Anhörung des Ausschusses für Gesundheit am 29.09.2010, finden sich ebenfalls unter: www.bundestag.de → Der Bundestag → Ausschüsse → Gesundheit → öffentliche Anhörungen → Archiv → 29. September 2010: AMNOG. Die jeweilige Stellungnahme dann nach einem weiteren Klick unter → Stellungnahmen

DIE AUTOREN



Katrin Nink, MPH,

Jahrgang 1967, Studium der Pharmazie an der Universität Bonn mit anschließender Tätigkeit als Apothekerin in verschiedenen öffentlichen Apotheken. Aufbaustudium der Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld. Von 1998 bis 2001 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der Verbraucher-



Helmut Hörn, M.A.,

Jahrgang 1961, Studium der Wissenschaftslehre und Psychologie an der Universität Mannheim. Von 1996 bis 2011 Tätigkeit in der klinischen Arzneimittelprüfung, davon die letzten neun Jahre als Medical Writer bei der PAREXEL International GmbH in Berlin. Insbesondere Erstellung von Prüfplänen



Katrin Pieper,

Jahrgang 1978, Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Approbation 2004. Tätigkeit in Öffentlichen Apotheken und Studium der Betriebswirtschaft für Pharmazie an der Wirtschaftsakademie Offenbach und Bayreuth von 2005 bis 2007. Von 2008 bis 2010 wissen-



Dr. med. Yvonne-Beatrice Böhler, MBA,

Jahrgang 1977, von 1997 bis 2004 Studium der Humanmedizin, Universität zu Köln; von 2008 bis 2010 Postgraduiertenstudium zum MBA Health Care Management, European Business School (EBS Universität für Wirtschaft und Recht), Wiesbaden. Nach Vollapprobation von 2005 bis 2007 Drug

zentrale Nordrhein-Westfalen im Bereich Gesundheitlicher Verbraucherschutz. Von 2001 bis 2012 Tätigkeit im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Forschungsbereich Arzneimittel. Seit März 2012 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort Arzneimittelbewertung am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln.

und Abschlussberichten für klinische Studien der Phasen I bis IV. Seit März 2011 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Ressort Arzneimittelbewertung am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln.

schäftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen in der Arzneimittelanwendungsforschung. Seit April 2012 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in Köln im Ressort Arzneimittelbewertung.

Safety Manager/Medical Advisor bei der Grünenthal GmbH, Aachen; seit Ende 2007 im Ressort Arzneimittelbewertung am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln, zunächst als wissenschaftliche Mitarbeiterin, seit Ende 2010 als wissenschaftliche Mitarbeiterin mit Supervisionsfunktion.