

Forum D

Entwicklungen und Reformvorschläge
– Diskussionsbeitrag Nr. 27/2013 –

17.09.2013

Neue Arzneimittel Therapeutischer Nutzen oder „kommerzielle Innovationen“?

Von Daniela Boeschen, Roland Windt, Gerd Glaeske
Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen

In der Arzneimittelversorgung sind Innovationen erwünscht und unverzichtbar. Da aber eine auf Innovationen zeitnah reagierende Therapie meist auch mit entsprechendem Kostenvolumen einhergeht, kommt einer frühzeitigen Bewertung von neuen Arzneimitteln unter Kosten-Nutzen-Aspekten eine besondere Bedeutung zu.

Der zunächst allgemein in der Ökonomie entstandene Begriff der Innovation hat inzwischen auch seinen Einzug in den Arzneimittelbereich gefunden. Nach der „ISDB (International Society of Drug Bulletins) Declaration on therapeutic advance in the use of medicines“¹ sind mit dem Begriff „Arzneimittelinnovation“ drei Konzepte verbunden:

- **Das kommerzielle Konzept**, wonach jede Markteinführung eines neuen Wirkstoffs, auch eines neuen Me-too-Arzneimittels, sowie jede neue Indikati-

on, neue Darreichungsform oder neue Behandlungsmethode zunächst einmal innovativ ist.

- **Das technologische Konzept**, wonach jede industrielle Neuentwicklung innovativ ist (z. B. eine neue biotechnologische Herstellung bekannter Wirkstoffe oder auch neue Applikationsformen wie Sprays oder Pflaster).
- **Das Konzept des therapeutischen Fortschritts**, wonach das Arzneimittel therapeutisch gesehen innovativ ist, sofern ein Zusatznutzen bzw. eine bessere therapeutische Wirksamkeit gegenüber bestehenden Therapien vorliegt.

Im Zuge der Umsetzung des GKV²-Modernisierungsgesetzes wurde 2004 das fachlich unabhängige Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gebildet, dessen Träger der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist. Dieses Institut wurde unter anderem mit dem Ziel eingerichtet, die Qualität und Wirtschaft-

¹ ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. 2001, <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/ISDB/ISDB.pdf> (Letzter Zugriff: 01.04.2013).

² GKV steht für Gesetzliche Krankenversicherung.

lichkeit in der Patientenversorgung zu verbessern. Wichtige Aufgabengebiete sind unter anderem die evidenzbasierte Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren sowie die Beurteilung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln. Bis zur Umsetzung des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) im Jahr 2007, wonach das IQWiG von Seiten des Gesetzgebers neben der Nutzen- auch mit der Kosten-Nutzen-Bewertung betraut wurde, gab es keine Kopplung der Kosten an den Nutzen. Preise wurden von dem pharmazeutischen Hersteller frei festgelegt und die Kosten wurden bei ärztlicher Verordnung durch die Krankenkassen erstattet.

Mit dem am 1. Januar 2011 in Kraft getretenen Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, AMNOG) wurde nun der Ansatz, die Kosten des Arzneimittels an seinen Nutzen zu koppeln, weiterentwickelt. Das Gesetz verpflichtet die Pharmaunternehmen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch 5 (SGB V) bereits zur Markteinführung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff oder neuen Wirkstoffkombinationen bzw. bei der Zulassung neuer Anwendungsgebiete ein Dossier zum Nutzen des Präparates vorzulegen, um damit einen eventuellen Zusatznutzen nachzuweisen. Die Bewertung wird durch den G-BA durchgeführt, in der Regel beauftragt dieser zunächst das IQWiG mit der Begutachtung der Unterlagen. Auf Basis der Bewertungen zum Zusatznutzen soll dann innerhalb eines Jahres der Preis bzw. Erstattungsbetrag des Arzneimittels mit dem GKV-Spitzenverband ausgehandelt werden. Bei einem Zusatznutzen darf das neue Arzneimittel mehr kosten als das zweckmäßige Vergleichsmedikament, ansonsten wird kein höherer Preis akzeptiert. Gegebenenfalls wird es auch in eine Festbetragsgruppe zusammen mit anderen Medikamenten und einer gemeinsamen Erstattungshöchstgrenze einsortiert. Nach dem

AMNOG steht bei der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel das Konzept der therapeutischen Innovation im Vordergrund, das auch auf bereits länger auf dem Markt befindliche Arzneimittel ausgedehnt wird.

Efficacy und Effectiveness – diese beiden Begriffe prägen die Beurteilung und Bewertung von vor allem neuen Arzneimitteln auf unterschiedlichen Ebenen. Bei der Zulassung steht die Efficacy, also der Wirksamkeitsnachweis nach den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes im Vordergrund, bei der Effectiveness die patientenorientierte Nutzenbewertung in der Versorgung³. Die patientenorientierte Nutzenbewertung stellt keine Voraussetzung für die Arzneimittelzulassung dar und regelt somit nicht den Marktzugang, für den weiterhin der Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität ausreicht. Die Bewertung des Nutzens erfolgt nach objektivierte Kriterien. Dabei geht es grundsätzlich um die Frage, ob das betreffende Arzneimittel im Vergleich zur bestehenden (medikamentösen) Standardtherapie, d. h. zur besten existierenden therapeutischen Alternative, einen geringeren, den gleichen, einen geringfügig verbesserten, einen spürbar höheren oder einen erheblich höheren therapeutischen Nutzen aufweist.

Der von Wissenschaftlern der Universität Bremen erstmals erstellte „Innovationsreport“⁴, basierend auf Daten der Techniker Krankenkasse, beschäftigt sich mit all den vorausgegangenen Überlegungen.

³ Glaeske G., 2012: Das Dilemma zwischen Wirksamkeit nach AMG und patientenorientiertem Nutzen. Dtsch Arztebl Int, 109(7): 115–6.

⁴ Windt R., Boeschen D., Glaeske G.: Innovationsreport 2013 – Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz. Mai 2013.

Für den vorliegenden Report wurden Medikamente mit neuen Wirkstoffen berücksichtigt, die im Jahr 2010 erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden. Zusätzlich wurden neue Arzneimittel mit eingeschlossen, für die noch im Jahr 2011 Beschlussfassungen zur frühen Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) vorlagen: Pitavastatin (Livazo®) und Ticagrelor (Brilique®). Dabei wurde bewusst der Fokus auf diejenigen Arzneimittel gelegt, die im Jahr 2010 vor dem Inkrafttreten der AMNOG-Nutzenbewertung in den Markt eingeführt wurden. Der aus dem Bereich der Intensivmedizin bekannte Wirkstoff Dexmedetomidin (Dexdor®) sowie neue Impfstoffe fanden keine Berücksichtigung, ebenso wie neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Arzneimitteln verfügbaren Wirkstoffen (z. B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen. Durch dieses Vorgehen steht ein Zeitfenster für eine Spätbewertung des Bestandsmarktes zur Verfügung, welches zum Zeitpunkt der Markteinführung aufgrund der nur sehr eingeschränkt vorliegenden Informationen zum Patientennutzen in der Form nicht möglich ist. Durch die Bewertung älterer Innovationen konnten nun weitere neue Studiendaten eingeschlossen und auch wichtige Hinweise zur Therapiesicherheit berücksichtigt werden. Zudem wurden die 2010er Neueinführungen auch deshalb in diesen Report aufgenommen, weil die Verordnungsdaten und die ambulanten Daten, v. a. die Diagnosedaten, erst etwa ein Jahr später zur Verfügung stehen.

Für die ausgewählten Innovationen wurden zunächst nach der Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz Bewertungen vorgenommen, und zwar im Hinblick auf die (bisher) im jeweiligen Indikationsgebiet verfügbaren Therapien, den patientenrelevanten (Zusatz-) Nutzen und die komparativen Kosten. Im Anschluss wurden Verordnungsdaten aus-

gewertet, die zeigen sollten, wo welche Arzneimittel in welchen Größenordnungen eingesetzt wurden. Ziel dieser Auswertungen ist es, den Nutzen von Produkten beschreiben zu können und gleichzeitig Hinweise dafür zu bieten, wo die Verordnung neuer Präparate optimiert werden muss, um Unter-, Über- und Fehlversorgungen in der Gesetzlichen Krankenversicherung zu vermeiden.

Die auf der Basis einer Literaturrecherche vorgenommenen Bewertungen verdeutlichen, dass neue Arzneimittel häufig nicht mit einem erkennbaren therapeutischen Fortschritt verbunden sind und daher keine wirklichen therapeutischen Innovationen darstellen, sondern in vielen Fällen lediglich als „kommerzielle Innovationen“ angesprochen werden müssen, deren Einsatz die Therapien verteuert, ohne einen patientenrelevanten Zusatznutzen anzubieten.

Das erste AMNOG-Arzneimittel Ticagrelor, welches erst zu Beginn des Jahres 2011 in den Markt eingeführt wurde, schneidet unter den Beurteilungsaspekten der Bremer Wissenschaftler am besten ab. Mit zwölf der 23 betrachteten Wirkstoffe findet knapp die Hälfte der neuen Arzneimittel innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach der Markteinführung Eingang in ärztliche Therapie-Leitlinien. Auffällig nach Markteinführung vieler neuer Arzneimittel ist, dass es im Zusammenhang mit der Anwendung in der realen Versorgung vermehrt Publikationen zu Negativmeldungen oder Sicherheitshinweisen gibt. Bewährte Therapien durch den Einsatz neuer Arzneimittel zu verändern, birgt in der Realität somit auch neue Risiken. So wird in der US-amerikanischen Produktinformation darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten, die mit Denosumab behandelt werden, über mögliche Symptome einer Bauchspeicheldrüsenentzündung aufgeklärt werden sollten, da in einer klinischen Studie unter der Behandlung mit dem mono-

klonalen Antikörper häufiger Bauchspeicheldrüsenentzündungen aufgetreten sind.⁵

Im September 2012 wurde in einem Rote-Hand-Brief zu Xgeva® noch einmal über das Risiko sowohl einer schweren symptomatischen als auch eines verzögerten Auftretens einer Hypokalzämie (verminderter Kalziumspiegel im Blut) erinnert, die zu jedem Behandlungszeitpunkt auftreten und tödlich sein kann⁶.

Im Februar 2013 berichtete der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief zu Prolia® über seltene Fälle von ungewöhnlichen Schenkelhalsfrakturen bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden. Aufgetreten sind diese Fälle in der Verlängerung einer Phase-III-Studie zu Knochenbrüchen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Bei einer medikamentösen Therapie mit dem neuen Wirkstoff sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, bei neu auftretenden oder ungewöhnlichen Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen diese dem behandelnden Arzt zu berichten und eventuell die Therapie abzubrechen.⁷

Gleiche Erkenntnisse nach der Markteinführung galten für Dronedaron: Die PALLAS-Studie sollte den klinischen Nutzen von Dronedaron bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren

untersuchen. Aufgrund signifikant häufigeren Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Schlaganfall, Herzinsuffizienz-bedingte Krankenhauseinweisungen beziehungsweise -behandlungen) wurde die Studie im Jahr 2011, nach der Publikation der European Society of Cardiology-Leitlinie, vorzeitig abgebrochen.⁸ Der Hersteller reagierte auf die Studienergebnisse mit einem Rote-Hand-Brief im Juli 2011.⁹

Anfang 2011 wurden Fälle von Leberschädigungen mit der Einnahme von Dronedaron in Verbindung gebracht. In einem Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2011 weist der Hersteller darauf hin, dass unter der Therapie von Dronedaron nach der Zulassung von der Norm abweichende Leberfunktionswerte und Leberschädigungen beobachtet wurden.¹⁰

Im September 2011 wies der Hersteller in einem Rote-Hand-Brief auf die eingeschränkte Anwendung von Multaq® hin. Demnach ist Dronedaron nun ausschließlich angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF) zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion. Aufgrund des Sicherheitsprofils sollte Multaq® nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden.¹¹

⁵ FDA, 2010: Prolia®: Label and Approval History:

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory.06. Januar 2010 (Letzter Zugriff am 28.01.2013).

⁶ AMGEN, 2012: Rote-Hand-Brief Xgeva® Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zu Berichten über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, die mit XGEVA® (Denosumab) behandelt wurden, Stand der Information: September 2012.

⁷ AKdÄ (2013): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Rote-Hand-Brief zu Prolia® (Denosumab): Risiko atypischer Femurfrakturen. Herausgegeben am 20.02.2013.

⁸ Naccarelli G. V., Wolbrette D. L., Levin V., Samii S., Banchs J. E., Penny-Peterson E., Gonzalez M. D. (2011): Safety and Efficacy of Dronedaron in the Treatment of Atrial Fibrillation/Flutter. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 5 103–119.

⁹ Sanofi-Aventis, 2011: Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) – Informationen zu MULTAQ (Dronedaron) in Folge vorläufiger Studienergebnisse, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. Stand: Juli 2011.

¹⁰ Sanofi-Aventis, 2011: Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) – Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von Multaq® (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden. Stand: 21.01.2011.

¹¹ Sanofi-Aventis, 2011: Rote-Hand-Brief Multaq® (Dronedaron) – Information über eine

Die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG wurde in einem Positionspapier der pharmazeutischen Industrie in Deutschland indirekt als innovationsfeindlich beschrieben. Hierin fordert der Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) den unverzüglichen Patientenzugang zu innovativen Therapeutika im Vergütungssystem der Gesetzlichen Krankenversicherung sicherzustellen und das AMNOG sowie das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung neu eingeführter Medikamente weiterzuentwickeln, und generell auf innovationsfeindliche Maßnahmen in der Gesundheitspolitik zu verzichten. Die Auswertungen des Innovationsreports machen deutlich, dass viele Arzneimittel aus der unmittelbaren Prä-AMNOG-Zeit therapeutisch gesehen gar nicht innovativ waren. Vielmehr könnten die derzeitigen Anforderungen im AMNOG dazu beitragen, den Anteil guter und aussage

kräftiger Studien zu erhöhen, damit eine frühe Nutzenbewertung überhaupt positiv überstanden werden kann. Dies hätte letztlich auch eine positive Auswirkung auf die Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten. Die Frühbewertung sollte jedoch zunächst als eine vorläufige Bewertung von relativem Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Mitteln und Maßnahmen betrachtet werden. Daten aus zusätzlichen Studien sind hingegen nötig, um im Rahmen einer Spätbewertung zu einer besser abgesicherten und möglichst abschließenden Bewertung kommen zu können.¹²

Ihre Meinung zu diesem Diskussionsbeitrag ist von großem Interesse für uns. Wir freuen uns auf Ihren Beitrag.

Einschränkung der Anwendung von Multaq® (Dronedaron). Stand: September 2011.

¹² Glaeske G., 2012: Das Dilemma zwischen Wirksamkeit nach AMG und patientenorientiertem Nutzen. Dtsch Arztebl Int, 109(7): 115–6.