

Eine „Spätbewertung“ der „Frühbewertung“

– Der Innovationsreport 2017 deckt Lücken im AMNOG-Prozess auf –

Es ist eine schon gut eingeführte Methodik: Im Innovationsreport werden Arzneimittel drei Jahre nach dem Markteintritt bewertet, die auch bereits den AMNOG-Prozess durchlaufen haben. In der nun vorliegenden Ausgabe des Jahres 2017 wurden 32 neu eingeführte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen aus dem Jahr 2014 nach drei Jahren einer „Spätbewertung“ unterzogen, auf der Basis aktueller Veröffentlichungen zum Nutzen und zu unerwünschten Arzneimittelereignissen sowie unter Berücksichtigung der Markt- und Verordnungsentwicklung.

Gesamtergebnisse im Innovationsreport 2017

Auf die Gruppe der antiviral wirkenden Mittel zur systemischen Anwendung (z.B. bei Hepatitis) sowie auf Arzneimittel, die bei Krebserkrankungen eingesetzt werden, entfielen im Jahre 2014 jeweils sechs neu eingeführte Arzneimittel, am zweithäufigsten wurden drei Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen eingeführt, die weiteren 17 in den Innovationsreport aufgenommenen Präparate verteilten sich auf unterschiedliche Indikationen. Damit zeigt sich wie in den Jahren zuvor, dass Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen und virusbedingten Infektionen zu den bevorzugten Innovationsthemen in der Pharmaindustrie gehören, sicherlich auch, weil in diesen Indikationsbereichen überschaubare Forschungskosten hohe Preise und erhebliche Profite versprechen, so zumindest das Ergebnis aktueller Analysen.

Nach drei Jahren Erfahrung mit diesen neuen Mitteln fallen die Bewertungen insgesamt weniger positiv aus als in den Vorjahren. Im Gesamtscore erzielte keines der neuen Mittel die Bestnote („grüne Gesamtampel“). Die Gesamtampel „gelb“ erhielten 17 der bewerteten Produkte, davon acht Orphan-Arzneimittel. Ein roter Gesamtscore wurde für fast die Hälfte der bewerteten Mittel (15) vergeben. Bemerkenswert ist, dass darunter vier Orphan-Arzneimittel sind. Damit überzeugte auch dieser Untersuchungszeitraum wie die Vorjahre nicht mit echten therapeutischen Innovationen, die sowohl einen zusätzlichen Nutzen als auch einen Effizienzgewinn in der Versorgung ermöglichen. Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass die beiden neu zugelassenen Hepatitis C-Mittel (Harvoni® und Sovaldi®) für Patientinnen und Patienten bestimmter Genotypgruppen sicherlich eine deutliche Verbesserung der Behandlung und bei entsprechender Adhärenz auch eine Heilung nach 12 oder 24 Wochen bedeuten können. Für diese ausgewählten Patientengruppen wäre als Zusatznutzen eine „grüne Ampel“ gerechtfertigt gewesen.

Orphan-Arzneimittel – neue Regelungen sind überfällig

Das Jahr 2014 war auch durch einen hohen Anteil an Zulassungen von Arzneimitteln bei seltenen Erkrankungen (Orphan Diseases) gekennzeichnet. Insgesamt kamen 12 Orphan-Drugs auf den Markt (38 % der hier bewerteten Arzneimittel), ein Jahr zuvor betrug dieser Prozentsatz lediglich 13 %. Die steigende Vermarktung von Orphan-Arzneimitteln ist unübersehbar. So sehr es auch wünschenswert ist, dass für Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen neue Behandlungsoptionen erschlossen werden, so deutlich muss jedoch auch betont werden, dass im Rahmen des AMNOG-Verfahrens die Bewertung von Orphan-Arzneimitteln noch nicht ausreichend geregelt ist. Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Orphan-Arzneimittel einen Zusatznutzen aufweisen. Daher wird nicht, wie bei anderen neuen Arzneimitteln, gegen eine

mögliche bereits existierende Vergleichstherapie geprüft, um den patientenorientierten Zusatznutzen bewerten zu können. Die Ergebnisse im Innovationsreport 2017 zeigen allerdings, dass für einen Teil der Orphan-Arzneimittel ein solcher Zusatznutzen nicht erkennbar ist (bei vier von 12 Wirkstoffen). Deswegen muss das AMNOG dringend die Regelungen für die Orphan-Arzneimittel um die Bewertung des Zusatznutzens ergänzen, als Voraussetzung für reguläre Preisverhandlungen, die derzeit erst dann möglich sind, wenn ein GKV-Umsatz von über 50 Mio. Euro pro Jahr überschritten wird. Diese Umsatz-Grenze sollte gestrichen werden – auch Orphan-Arzneimittel müssen mit Markteintritt grundsätzlich der üblichen Nutzenbewertung, einschließlich der Preisverhandlung unterliegen, bevor sie im Rahmen der GKV verordnet werden können. Die Preisentwicklungen der letzten Jahre zeigen deutlich, wie sehr pharmazeutische Unternehmer (pU) diese AMNOG-Regelungen nutzen, um unangemessen hohe Preise im Markt für Orphan-Arzneimittel zu erzielen. Die Bewertung des Zusatznutzens müsste auch eine Nutzen-Schaden-Bewertung einbeziehen. Es ist nicht nachvollziehbar, dass bei allen neuen Arzneimitteln diese Risikobewertung zugunsten der Patientinnen und Patienten, die vor Nebenwirkungen geschützt werden sollen, einfließt, dass aber ausgerechnet Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen von dieser „Schutzfunktion“ ausgenommen werden.

Kosten, verfügbare Therapien und Zusatznutzen

Im Innovationsreport 2017 ergibt die Kostenbewertung der in 2014 eingeführten Mittel (außer Orphan-Arzneimittel) einen deutlich negativen Aspekt: ein großer Anteil (8) war teurer als die zweckmäßige Vergleichstherapie und erhielt eine „rote Ampel“. Bei acht weiteren Wirkstoffen (bzw. Kombinationen von Wirkstoffen) zeigte die Ampel „gelb“. Eine „grüne Kostenampel“ konnte nur bei vier Wirkstoffen vergeben werden (Cobicistat, Vilanterol + Fluticasonfuroat, Dexlansoprazol und Olodaterol, die letzten beiden Wirkstoffe sind aber mit Mehrkosten für die Patientinnen und Patienten verbunden). Diese teureren Therapien hatten dann auch Auswirkungen auf die Ausgaben bei der Techniker Krankenkasse (TK): Die Präparate mit neuen Wirkstoffen des Jahres 2014 wurden im Jahr 2015 mit 98,3 Tsd. Packungen zu Lasten der TK im Vergleich zu den Verordnungen des Jahres 2014 mit neuen Wirkstoffen des Jahres 2013 und 38,5 Tsd. Packungen sehr viel häufiger verordnet. Dieser Effekt ist sicherlich u. a. auf die Verordnungen der Mittel gegen Hepatitis C zurückzuführen. Zu berücksichtigen ist aber zudem, dass der Jahrgang 2014 eine deutlich größere Anzahl neuer Wirkstoffe umfasst. Der Umsatz der neuen Arzneimittel des Jahres 2014 hat sich dementsprechend gegenüber dem Jahrgang 2013 (jeweils im Jahr nach ihrer Markteinführung) nahezu verfünffacht.

Hinsichtlich des Vergleichs mit den verfügbaren Therapien zeigte die Ampel bei immerhin fünf Wirkstoffen „grün“ (alles Orphan-Arzneimittel), bei 13 „gelb“. Rund 60 % der neu in den Markt gebrachten Arzneimittel bieten damit zumindest eine positiv zu bewertende Ergänzung des vorhandenen Arzneimittelrepertoires. Bei nahezu der Hälfte aller analysierten Mittel (14, davon drei Orphan-Arzneimittel), konnte eine solche positive Ergänzung nicht festgestellt werden.

Das wichtigste Analysekriterium des nachgewiesenen Zusatznutzens ergab für 15 Arzneimittel eine „rote Ampel“. Der überwiegende Anteil erhielt allerdings (und höchstens) eine „gelbe Ampel“. Damit ist zumindest der größere Anteil der neuen Arzneimittel für viele Patienten und Patientinnen immerhin mit einem Nutzenzugewinn verbunden.

Rote Ampel und dennoch Aufnahme in Leitlinien

Trotz des geringen therapeutischen Fortschritts und negativer Bewertungen haben Arzneimittel erstaunlicher- und irritierenderweise Eingang in bestehende Leitlinien gefunden. Dies betrifft z.B. Cabozantinib, Cobicistat, Nalmefen oder Obinutuzumab, bei denen keine Erweiterung des Therapierepertoires und des Zusatznutzens festgestellt und eine rote Gesamtscoreampel vergeben wurde.

Die meisten der neuen Arzneimittel sind national oder auch international in Leitlinien und Empfehlungen aufgenommen worden – eine sorgfältige Prüfung wäre daher angebracht, bevor solche neuen Mittel durch Leitlinien „geadelt“ und damit für die Therapie empfohlen werden. Diese Leitlinienempfehlung kontrastiert nämlich deutlich mit den schon in der Anfangsphase der Vermarktung gemeldeten bisher unbekanntem unerwünschten Wirkungen vieler neuer Arzneimittel in der Regelversorgung.

Neuentdeckte unerwünschte Ereignisse nach der Frühbewertung

Viele unerwünschte Nebenwirkungen werden erst dann erkannt, wenn die Mittel bei größeren Patientengruppen angewendet werden, die nicht, wie in klinischen Prüfungen, durch Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt sind, sondern durch typische Patientenmerkmale wie unterschiedliches Alter, Geschlecht und verschiedene Begleiterkrankungen mit der entsprechenden Medikation. Die nach Marktzulassung zur Beobachtung in der Alltagsanwendung eingesetzten Rote-Hand-Briefe wurden für sechs Mittel (19 %) bereits im Zeitraum der ersten beiden Vermarktungsjahre verschickt, für zwei davon sogar zweimal innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre (Dimethylfumarat und Idelalisib). Dies dokumentiert exemplarisch die Notwendigkeit einer systematischen Nebenwirkungsforschung nach der Zulassung als Basis für mehr Therapiesicherheit, die in den Zulassungsstudien weniger Berücksichtigung findet. Dies gilt vor allem in Zeiten der Strategie beschleunigter Zulassungsverfahren, die zwar für die pU ökonomische Vorteile und erhöhte Profite bedeuten, letztlich aber den Patientenschutz und die Therapiesicherheit gefährden können.

Hinzu kamen vier Blaue-Hand-Briefe für die Mittel Cholsäure, Delamanid, Elosulfase alfa und Macitentan, die Ende 2016 in Abstimmung mit den pU und dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingeführt wurden. Diese enthalten Schulungsmaterialien für Arztpraxen und Apotheken, um das Risiko bei der Anwendung neuer Arzneimittel zu minimieren.

Wesentliche Einsparpotenziale durch Biosimilars

In diesem Report geht es in einem Schwerpunkt auch um die Anwendung von Biosimilars, vor allem in der Onkologie, da durch zahlreiche Patentabläufe der „Original-Biopharmazeutika“ der Einsatz von Biosimilars möglich wird. Aus klinischer Sicht sind Biosimilars gute Alternativen zu den weiterhin kostspieligen Referenzarzneimitteln. Dadurch wird sowohl die Bedeutung des Biosimilarseinsatzes als auch die Realisierungsmöglichkeit von Einsparpotenzialen weiter wachsen – bis zu 500 Mio. Euro für die GKV werden in den nächsten Jahren durchaus erreichbar sein. Und das Wichtigste für die Versorgung: Aufgrund der Studienlage ist dabei nicht von klinischen Nachteilen für die Patientinnen und Patienten auszugehen.

Zur Spätbewertung gibt es keine Alternative

Der Innovationsreport 2017 zeigt erneut, dieses Mal aber noch deutlicher als in den Vorjahren, dass der AMNOG-Frühbewertung eine Spätbewertung folgen muss, etwa drei bis fünf Jahre nach der frühen Nutzenbewertung: Dringend erforderlich sind systematische Marktbeobachtungen nach der Zulassung eines neuen Arzneimittels. Nationale und internationale Daten weisen darauf hin, dass bestimmte Nebenwirkungen erst im Rahmen einer unselektierten und breiten Anwendung an Patientinnen und Patienten nach der Zulassung erkannt werden. Der verstärkte Einsatz von Rote-Hand-Briefen ist hierfür ein wichtiges Indiz. Im genannten Zeitraum nach der AMNOG-Frühbewertung stehen zusätzliche Daten über den Patientennutzen und auch über neue Risiken zur Verfügung, die eine bessere Bewertungsbasis als unmittelbar nach der Zulassung ermöglichen. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Strategie der beschleunigten Zulassung unter dem Aspekt verkürzter Zulassungsregelungen für Arzneimittel (*adaptive licensing*), die international diskutiert und in Einzelfällen bereits umgesetzt wird. Auf dem deutschen Markt werden bereits 36 Arzneimittel angeboten, die bis zum Jahre 2016 eine beschleunigte Zulassung durchlaufen haben. In diesem Zusammenhang besteht die Gefahr, dass die Wirksamkeit der neuen Arzneimittel über-, die Risiken aber unterschätzt werden. Das AMNOG sollte diese Entwicklungen in seinen Abläufen zur Bewertung neuer Arzneimittel und die Notwendigkeit einer „Spätbewertung“ auf europäischer Ebene berücksichtigen. Das AMNOG-Verfahren ist als lernendes System eingeführt worden – es sollte daher auch den neuen Entwicklungen und auch den Ergebnissen von Evaluationen, wie im Innovationsreport dargestellt, angepasst werden.

Auch der Innovationsreport 2017 wird den Kommunikationserfordernissen der heutigen Zeit und der gezielten Vermittlung von Ergebnissen angepasst – hier gibt es ebenfalls einen Lernprozess: So werden in diesem Jahr erstmals alle Ergebnisse in deutlich ausführlicherer Form als in der Druckfassung online zur Verfügung gestellt. Dies ist verbunden mit einem Aktualitätsanspruch und Updates in der Internetversion. Die Ergebnisse sind abrufbar unter www.socium.uni-bremen.de/abteilungen/gesundheitspflege-alterssicherung/arbeitsgruppen/ag-glaeske/.

Wir hoffen damit auch auf eine breitere Nutzung der Bewertungen mitsamt ihrer Begründungen, die einer optimierten Versorgung der Patientinnen und Patienten zugutekommen sollen.