

Der Innovationsreport 2018 - Mehr grüne Ampeln als in den letzten Jahren

Der Innovationsreport wird seit dem Jahre 2013 jährlich mit Unterstützung der Techniker Krankenkasse (TK) im Rahmen eines längerfristigen Kooperationsprojektes mit dem SOCIUM der Universität Bremen erstellt. Dieser Report verbindet die Versorgungsforschung im Bereich der Arzneimitteltherapie mit den Beurteilungen neuer Arzneimittel, die drei Jahre zuvor erstmals angeboten wurden und die Frühbewertung des AMNOG-Verfahrens durchlaufen haben. Insofern bietet der Innovationsreport eine Art von „Spätbewertung“ an, da vor allem auch Studienergebnisse oder neue Erkenntnisse über unerwünschte Ereignisse, die nach der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel veröffentlicht wurden, in die Beurteilungen einfließen. Die Ergebnisse der Einzelbeurteilungen werden durch Ampelfarben dargestellt – eine grüne Ampel wird dann vergeben, wenn das Arzneimittel im Vergleich zu den bereits angebotenen Behandlungsoptionen nach Zusatznutzen und Wirtschaftlichkeit Vorteile zeigt, eine gelbe Ampel, wenn es zumindest Hinweise auf solche Vorteile gibt und eine rote Ampel, wenn sich keine der genannten Vorteile im Vergleich mit bereits verfügbaren Arzneimitteln zeigen. Dabei können die Beurteilungen durchaus unterschiedlich zu den frühen Nutzenbewertungen ausfallen, weil neben den Daten aus Zulassungsstudien, der Basis für die Frühbewertung, weitere Erfahrungen und Erkenntnisse aus der „Nachzulassungszeit“ in die Ampel-Klassifikationen einfließen. Neben diesen eher theoretischen Analysen werden als „Spiegel“ der Versorgung auch Verordnungsdaten für die Versicherten der TK zu den jeweiligen Arzneimitteln für zwei Jahre ausgewertet, um auch einen Einblick in die Marktentwicklung des jeweiligen Arzneimittels zu bekommen.

Der Innovationsreport 2018 beleuchtet nun die neuen Arzneimittel des Jahres 2015 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und unterzieht diese einer kritischen Bewertung. Viele Patienten, die an schwerwiegenden, bisher nur symptomatisch behandelbaren Krankheiten leiden, hoffen schließlich, durch die Entwicklung neuer Medikamente eine bessere, wirksamere und lebensqualitätsfördernde Behandlung zu bekommen. Seit Jahren liegt der Schwerpunkt neuer Arzneimittel auf der Behandlung onkologischer Erkrankungen, daneben auf Arzneimitteln zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder auch Psoriasis. Nicht immer erfüllen sich allerdings die Hoffnungen von Ärzten oder Patienten, mit diesen neuen Mitteln die Behandlungen zugunsten kranker Menschen verbessern zu können. Im Gegenteil kommt es nach dem ersten Optimismus oftmals zu einer gewissen Ernüchterung, weil sich

die so positiv dargestellten Ergebnisse aus Zulassungsstudien dann doch nicht in der realen Patientenversorgung wiederholen lassen: Die Verlängerung der gesamten Überlebenszeit mit vielen neuen Arzneimitteln zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen bleibt im Vergleich zu den bereits vorhandenen Mitteln eher bescheiden, die Lebensqualität wird nicht verbessert, die unerwünschten Begleiterscheinungen werden nicht verringert.

Insgesamt wurden in den Innovationsreport 2018 32 neue Wirkstoffe aufgenommen. Ein Drittel der neuen Arzneimittel entfiel auf die Gruppe der Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten, unter denen nach der europäischen Definition nicht mehr als fünf Menschen pro 10.000 Einwohnern leiden.

Das Problem: Mehr und mehr beschleunigte Zulassungen

Der methodische Ansatz dieses Innovationsreportes ist nicht, in erster Linie neue Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung zu bewerten – dies ist die Aufgabe des IQWiG und vor allem des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen des AMNOG-Verfahrens. Stattdessen werden einige Verordnungscharakteristika (Häufigkeit der Verordnungen, Einbezug neuer Erkenntnisse bezüglich der Anwendung und unerwünschter Ereignisse) in den ersten Vermarktungsjahren beobachtet und ausgewertet. Insofern bietet der Innovationsreport keine Querschnitt-, sondern einer Längsschnittbetrachtung über die zwei bis drei Jahre nach der Zulassung. Diese Versorgungsforschung deckt somit Entwicklungen auf, die für Ärzte, aber vor allem für die Patienten von besonderer Bedeutung sind. Einerseits kann es hier zu Empfehlungen in Leitlinien oder zu Therapievorschlügen kommen, andererseits aber auch zur Entdeckung von bisher nicht bekannten unerwünschten Ereignissen, Wirkungen und Interaktionen, die im Sinne der Patientensicherheit und des Patientennutzens Beachtung finden sollten. Es ist nämlich seit vielen Jahren unübersehbar, dass die beste verfügbare Evidenz zu neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Zulassung häufig unbefriedigend ist, was sich durch folgende Überlegungen begründen lässt:

- In den Zulassungsstudien spielt der richtige Zeitpunkt des Beginns einer Therapie nur eine untergeordnete Rolle,
- die geeignete Dosierung ist oft noch unklar,
- die Anwendungssequenz bzw. die möglichen Kombinationen von Wirkstoffen sind in Zulassungsstudien nur selten ein Untersuchungsaspekt,
- die Berücksichtigung und Erhebung von Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomkontrolle spielen nur in den seltensten Fällen eine Rolle und

- die Einbeziehung adäquater gesundheitsökonomischer Aspekte für das jeweilige Gesundheitssystem fehlt in der Regel vollständig.

Diese Fragen sollten daher nach der Zulassung in versorgungsnahen Studien und im Vergleich zu den bisher verwendeten Therapieoptionen beantwortet werden. Während die klinischen Studien die Wirksamkeit eines Arzneimittels im Rahmen von engen Ein- und Ausschlusskriterien testen (*efficacy*), untersuchen Studien im Versorgungsgeschehen den Nachweis der Wirksamkeit und die Sicherheit im Versorgungsalltag (*effectiveness*), also an heterogenen Patientengruppen mit breiten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sowohl in den USA als auch in Europa haben die zuständigen regulatorischen Behörden in den letzten Jahren verschiedene Verfahren eingeführt, die eine Beschleunigung der Zulassung neuer Arzneimittel erlauben, um Patienten mit schweren oder seltenen Erkrankungen (z.B. in der Onkologie) einen rascheren Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen. Für neue Arzneimittel, die nach beschleunigten Verfahren zugelassen wurden, liegen aber meist nur sehr begrenzte Erkenntnisse zu ihrer Wirksamkeit und Sicherheit vor. Hierüber müssen Ärzte und Patienten rechtzeitig informiert werden. Außerdem sollte nach einer beschleunigten Zulassung verstärkt – vor allem von den Zulassungsbehörden – darauf geachtet werden, dass randomisierte kontrollierte Studien oder zumindest prospektive vergleichende Kohortenstudien zu Nutzen und Risiken rechtzeitig begonnen und auch abgeschlossen werden.

Das AMNOG hinterlässt positive Spuren ...

In den vergangenen Jahren waren die Ergebnisse der Innovationsreporte eher deprimierend – kaum eines der Arzneimittel konnte mit einer „grünen“ Gesamtampel bewertet werden. Dies hat sich nun bei den **neuen Arzneimitteln des Jahres 2015**, also vier Jahre nach der Einführung des AMNOG im Jahr 2011, erkennbar verändert, immerhin konnte für **vier der 21 Nicht-Orphan- und für drei der elf Orphan-Arzneimittel eine „grüne“ Gesamtampel** vergeben werden.

Dennoch: Auch der Innovationsreport 2018 zeigt erneut, wie notwendig eine sorgfältige Beobachtung neuer Arzneimittel im Versorgungsalltag nach der Zulassung ist. Für insgesamt **sechs Arzneimittel wurden „Rote-Hand-Briefe“** verschickt, die auf bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen der neuen Arzneimittel hinweisen, für immerhin **acht Arzneimittel wurden „Blaue-Hand-Briefe“** mit neuen Informationen für Ärzte und Patienten verfasst. Beide Maßnahmen dienen der Verbesserung der Therapiesicherheit und damit der Adhärenz bei einer Behandlung. Veränderungen haben sich auch bei weiteren drei Arzneimitteln ergeben, sie sind schon nicht mehr auf dem Markt verfügbar. Trotz all dieser Interventionen

nach der Zulassung wurde der größte Anteil der neuen Arzneimittel in Leitlinien aufgenommen, nur bei vier Arzneimitteln oder Anwendungsgebieten fehlen solche oftmals verordnungsfördernden Hinweise. Damit ergibt sich bei vielen Arzneimitteln ein nicht zu übersehender Widerspruch zwischen risikobezogenen Interventionen einerseits und der durchaus positiv wirkenden Aufnahme in Leitlinien andererseits. Der Innovationsreport 2018 ist daher ein erneutes Beispiel dafür, das im Zeichen der Therapiesicherheit eine kontinuierliche Analyse der Entwicklungen auf dem Arzneimittelmarkt inkl. einer Spätbewertung neben der AMNOG-Frühbewertung notwendig ist – vor allem als Strategie einer „Gegenöffentlichkeit“ gegen die vielfältigen, aber meist interessensgeleiteten Informationsstrategien pharmazeutischer Unternehmen.

Sonderkapitel Alzheimerdemenz

Das Sonderkapitel des Innovationsreportes 2018 beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der Alzheimerdemenz und der aktuellen Arzneimittelbehandlung bei dieser altersbedingten neurologischen Erkrankung. Weltweit sind von dieser Erkrankung derzeit 15 Millionen Menschen vor allem in Gesellschaften längeren Lebens wie in den europäischen Ländern, in Japan, China, Kanada und den USA betroffen, bis 2030 dürfte die Anzahl auf 75 Millionen Menschen ansteigen. Der Medikamentenmarkt sollte dann jährlich um 17,5% wachsen und im Jahr 2026 einen Umsatz von 15 Milliarden Dollar erreichen.

Diese Schätzungen, die für pharmazeutische Unternehmen stark wachsende Märkte prognostizieren, kontrastieren allerdings deutlich mit den Forschungsanstrengungen im Pharmabereich. So hat z.B. die Firma Pfizer Anfang des Jahres 2018 angekündigt, sein Forschungsengagement nach jahrelangen Aktivitäten im Alzheimerdemenzbereich zu beenden, weil die Rückschläge der vergangenen Jahre gezeigt hätten, wie wenig klar sich ein wissenschaftlich erfolgreicher Weg in der Arzneimitteltherapie finden ließe. Auch der pU Eli Lilly, der große Hoffnungen an seinen Wirkstoff Solanezumab geknüpft hatte, konnte letztlich keine überzeugenden Ergebnisse vorlegen. Dieser Substanz waren Jahresumsätze von 5 Milliarden Dollar prognostiziert worden, allein im vierten Quartal 2016 hatte das Unternehmen 150 Millionen in Studien investiert – ein erkennbarer Erfolg blieb aber aus. Auch bei anderen Unternehmen häuften sich die Misserfolge, 99,6% der Studien in den Jahren 2002 – 2012 verliefen negativ.

Vielversprechend scheint derzeit noch der biologische Wirkstoff Aducanumab der Firma Biogen zu sein, mit dem in Studien durchaus positive Ergebnisse erzielt worden sind. Der kognitive Abbau verlangsamte sich dosisabhängig um bis zu einem Jahr. Gleich gute Ergebnisse wurden auch aus einer 36 Monate dauernden

Studie berichtet. Möglicherweise bestätigen sich diese positiven Erkenntnisse auch in weiteren Studien.

Trotz vieler Rückschläge werden derzeit noch 20 verschiedene Wirkstoffe in Studien erprobt. Zugunsten der Menschen mit einer Alzheimerdemenz muss daher das Engagement in dieser Forschung erhalten bleiben. Schließlich ist zu hoffen, dass auch für diese für viele Menschen belastende Krankheit – und dabei geht es vor allem um die Betroffenen, aber auch um die Angehörigen– in Zukunft eine wirksame Therapie angeboten werden kann. Derzeit, und dies zeigen die Auswertungen im Sonderkapitel des Innovationsreports 2018, werden den Menschen mit Alzheimerdemenz mehr beruhigende Psychopharmaka als Antidementiva verordnet. Dabei ist vor allem bei der Anwendung von Antipsychotika (Neuroleptika) bei Menschen mit Demenz das erhöhte Risiko eines vorzeitigen Todes seit vielen Jahren bekannt. Solche Arzneimittel, zu denen auch noch Tranquilizer und Schlafmittel hinzukommen, stellen zwar die Menschen ruhig und bedeuten daher weniger Pflegeaufwand („sauber, satt und ruhig“), sie sind aber keine Mittel, die ein menschenwürdiges Leben für Alzheimerpatienten fördern. Hier sind andere Maßnahmen notwendig wie z.B. eine aktivierende Pflege, mit der die Alltagsfähigkeiten dieser Patientinnen und Patienten möglichst lange erhalten bleiben sollen. Eine Arzneimitteltherapie soll nutzen und nicht schaden – dies scheint aber bei der viel zu häufigen Anwendung von Neuroleptika für Menschen mit Alzheimerdemenz zu häufig vergessen zu werden.