



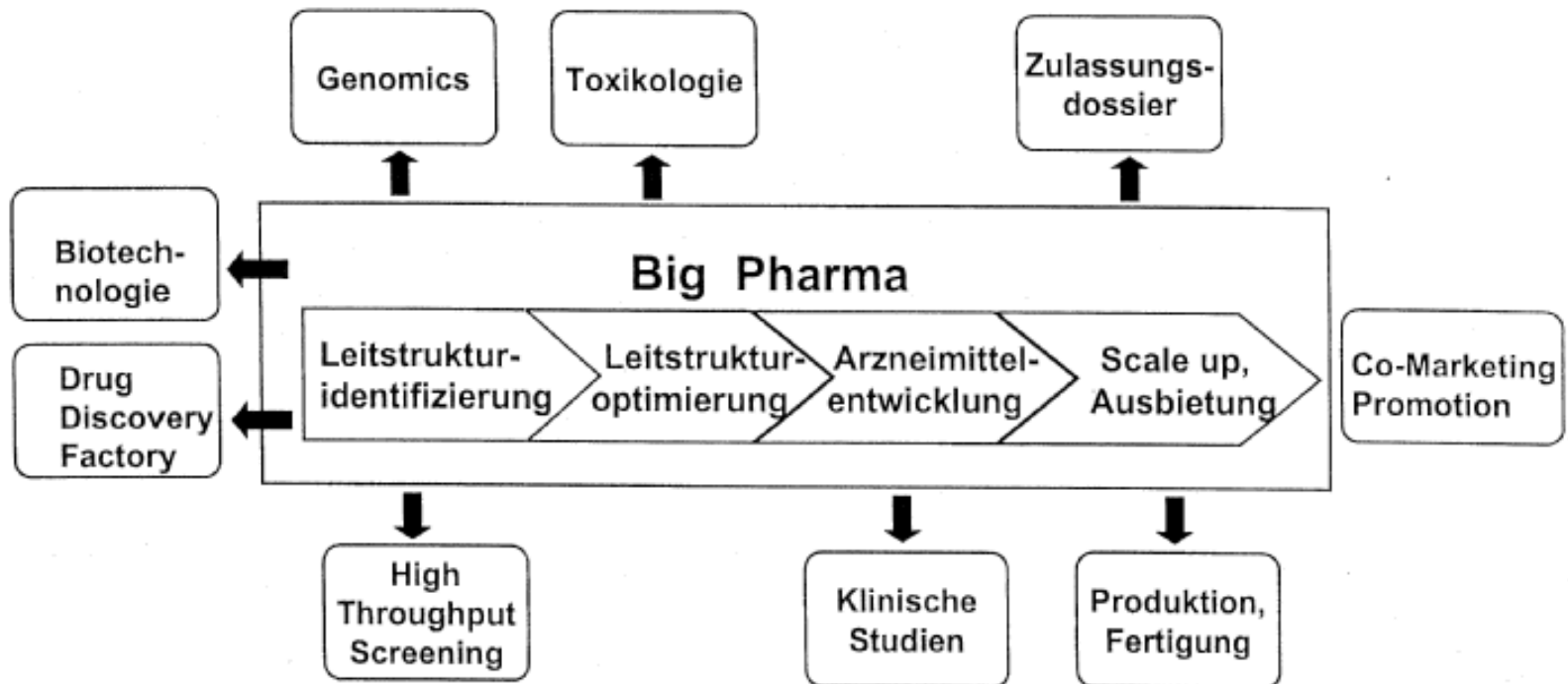
**Symposium der Paul-Martini-Stiftung
Berlin, 21. Oktober 2005**

**Nutzenbewertung von Arzneimitteln -
Auswirkungen auf medizinische Leitlinien:
Die Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller**

Dr. Dieter Götte
Chief Scientific Officer



Wertschöpfungskette: Arzneimittelforschung und Entwicklung



Quelle: Price Waterhouse Coopers

Vereinbarungen mit FDA und EMEA zur Gewährleistung von

- Qualität (Chemistry, Manufacturing, Control)
- Sicherheit und Wirksamkeit (Präklinische und klinische Entwicklung)

FDA:

- pre IND-meeting
- end of Phase 2-meeting
- pre NDA-meeting

EMA:

- scientific advice on
- CMC
- pre-clinical development
- clinical development
- any topic of interest
- pre-submission meeting

Alle Kriterien für die Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und die Art und Weise ihrer Generierung sind mit den Zulassungsbehörden vereinbart bzw. wurden von ihnen vorgegeben.

Beispiel: Scientific Advice FDA

Empfehlungen und Entscheidungen zu HMR 1964

- „... the preclinical program is not adequate and the Agency recommends...“
- „... the Agency recommends the following additional studies to be conducted...“
- „... the Agency needs to review the adult data from Phase 2...“
Pediatric study design could be discussed at the End-of-Phase 2 meeting...“
- „... Delta of 0,4 % in HbA1c between treatment groups is acceptable for non-inferiority claim...“
- „... The sponsor need to add about 500 more patients for the total number of patients exposed to HMR 1964 – The sponsor should follow ICH guidelines for new chemical entities ...“

Beispiel: Scientific advice EMEA

Empfehlungen und Entscheidungen zu HMR 1964

- „... Full disclosure of all relevant documents (investigators brochure, safety reports, clinical development plan, relevant guidelines and guidance documents)...“
- „... dose finding studies are not required...“
- „... Trials proposed should be sufficient to establish the efficacy of HMR 1946...“
- „... CPMP can accept the proposal not to measure ECP antibodies in ...“

Fazit: Die Arzneimittelentwicklung folgt einem globalen Ansatz, gesteuert durch ICH, FDA und EMEA

Arzneimittelgesetz:



Bewertungskriterien: gem. AMG

- Qualität
- Sicherheit
- Wirksamkeit

➔ Nutzen-/Risiko-Bewertung

Sozialversicherungsgesetz:



Bewertungskriterien: gem. SGB V

§ 2: Anspruch auf Teilnahme am therapeutischen Fortschritt

§ 12: Therapie muss

- wirtschaftlich
- ausreichend
- zweckmäßig sein

➔ therapeutischer Zusatznutzen
➔ Kosten-/Nutzen-Bewertung

Vergleich verschiedener nationaler Nutzenbewertungssysteme

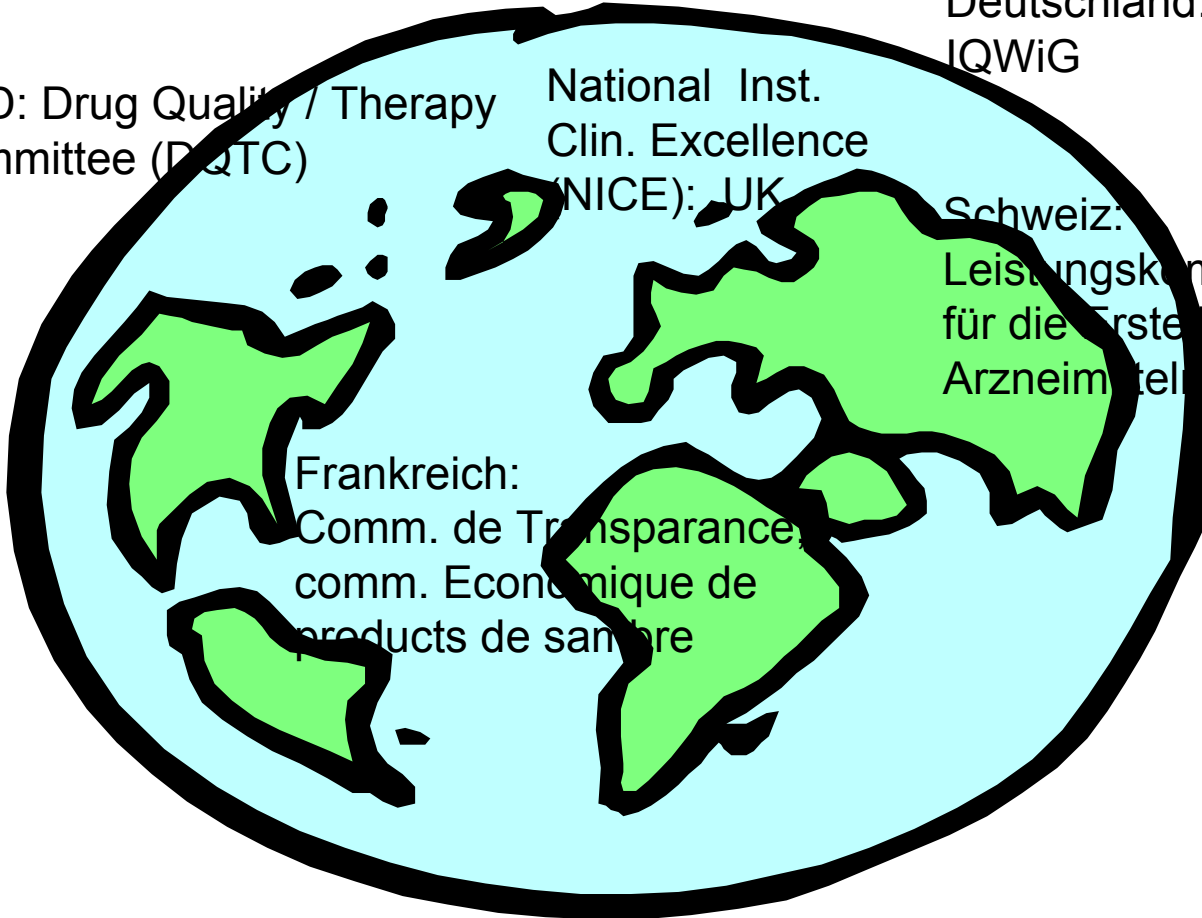
CND: Drug Quality / Therapy Committee (DQTC)

National Inst. Clin. Excellence (NICE): UK

Deutschland: IQWiG

Schweiz: Leistungskommission für die Erstellung von Arzneimitteln

Frankreich: Comm. de Transparence, comm. Economique de produits de sante



Evaluationsrahmen: Health Technology Assessment versus Nutzenbewertung

Aspekte	Outcome Parameter	Nutzen
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> · Mortalität · Morbidität / Behinderung 	SGB V: §§ 34, 35 b, 73, 92, 116 b, 135, 138, 139 → therapeutischer Nutzen §§ 91, 139 a → „Nutzen“
Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> · Veränderung der Mortalität · Veränderung von Morbidität / Behinderungsgrad · Veränderung der Lebensqualität 	AMG: §§ 40, 41, 63 b
soziale / ethische	<ul style="list-style-type: none"> · Compliance Akzeptanz · Zufriedenheit Präferenzen · Informations-, Beratungsbedarf 	Wirkung: biologische Effekte Wirksamkeit: Effekte mit ther. Wert Nutzen: ??
Organisatorische / Professionelle	<ul style="list-style-type: none"> · Veränderungen in der Verweildauer · Veränderungen des Personal- bzw. Bettenbedarfs · Ausbildungs-, Schulungs-, Trainingsbedarf 	Efficacy: Wirksamkeit unter Studienbedingungen Effectiveness: Wirksamkeit unter Routinebedingungen
Ökonomische	<ul style="list-style-type: none"> · Kosten u. Kostenveränderungen im Vergleich zur gängigen Praxis · Kosten-Effektivität, Kosten-Nutzen-Verhältnis 	Deutschland: Kosten-Effektivitäts-Bewertung durch IQWiG per Gesetz ausgeschlossen (GMG § 139 a, Abs. 3)

(nach Prof. R. Busse, Berlin)

(nach Prof. J. Windeler, Essen)

Klinischer Entwicklungsplan: primäre und sekundäre Zielvariablen (HMR 1964) ¹⁾

- **Primäre Zielvariable**
 - HbA1c – Veränderungen (baseline vs. endpoint)
- **Sekundäre Zielvariable**
 - HbA1c
 - Insulindosis
 - Veränderungen im Blutzuckerprofil (7- und 8-Punkte-Messungen)
 - Blutzuckermessungen
 - symptomatische Hypoglykämien (schwere, nächtliche)
- **Studiendauer: 12 – 26 Wochen ausreichend**

¹⁾ Ergebnisse der Scientific advice-Gespräche mit FDA und EMEA

IQWiG – Zielgrößen ²⁾

- **Reduktion der Gesamtmortalität**
- **Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität**
- **Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität**
- **Reduktion gefäßbedingter nicht kardialer und nicht zerebraler Morbidität und Mortalität**
- **Vermeidung von Erblindungen**
- **Vermeidung von Dialysenotwendigkeit**
- **Vermeidung von Amputationen**
- **Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, generell**
- **Vermeidung von hyperosmolarem Koma bzw. ketoazidotischem Koma**
- **Vermeidung von durch Hyperglykämie bed. Symptome**
- **Vermeidung von Hypoglykämien, insbes. schweren**
- **Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen**
 - **ausschließlich RCTs**
 - **mehrfährige Studien**
 - **minimale Laufzeit 24 Wochen**
 - **Safety „mitogenes Potential“**

²⁾ IQWiG: Berichtsplan zum Bericht “Kurzwirksame insulinanaloge zur Beh. des DMT2“, Version 1.0 vom 09.06.2005

Ergebnisse:

- **Das IQWiG verlangt Daten, die über die üblichen Anforderungen der Zulassungsbehörden (FDA, EMA) hinausgehen.**
- **Es werden Daten aus Langzeitstudien gefordert, die zum Zeitpunkt der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der Ausbietung in der Regel nicht vorliegen.**
- **Es existiert keine bzw. keine einheitliche Definition des „Nutzens“ im deutschen Sozialversicherungsrecht.**

Forderungen der KBV an das IQWiG: 1)

- Endgültige Festlegung von Kriterien für die Erstattungsfähigkeit
- Festlegung von Schwellenwerten
- Transparente Entscheidungskriterien
- Schnelle Bewertung vs. hohe wissenschaftliche Standards
- Rasche Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel
- Reevaluierung einige Zeit nach Erstevaluierung / Zulassung auf Basis praxisnaher Daten
- Prioritätensetzung

1) Dr. E. S. Dietrich (Mai, 2004)

Grundsatzkritik der forschenden Arzneimittelhersteller

Eine zentrale Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist problematisch, weil sie zu standardisierten Behandlungsvorgängen führt, die der Komplexität des Versorgungsalltags nicht gerecht werden und individuelle Therapieoptionen der Patienten einschränken.

Die Verkürzung der Nutzenbewertung auf eine Zweitprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels ist vom Gesetzgeber nicht gewollt und auch nicht sinnvoll.

Das IQWiG sollte entsprechend der breiten gesetzlichen Aufgabenstellung medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieansätze und diagnostische Verfahren sektorübergreifend bewerten, da sich der Nutzen innovativer Arzneimittel auch in der Verringerung von Krankenhausaufenthalten, Frühverrentungen, Pflegemaßnahmen und Arztbesuchen zeigen kann.

Das IQWiG sollte gemeinsam mit seinen Auftraggebern eine mittelfristige Agenda entwickeln und veröffentlichen, aus der hervorgeht, welche Aufgaben in welchem Zeitrahmen umgesetzt werden sollen.

Vorschläge für eine Verbesserung der Zusammenarbeit IQWiG - Industrie

- **Akzeptanz eines breiteren methodischen Ansatzes durch Berücksichtigung der Versorgungsforschung einschließlich**
 - epidemiologischer Kohortenstudien
 - Analysen von GKV-Verordnungsdaten
 - Modellierungen
 - patient reported outcomes-Daten
- **Einhaltung der EG-Transparenzrichtlinien**
- **Vorabveröffentlichung von Entscheidungskriterien der Bewertung**
- **Rechtliche Anhörung betroffener Dritter und strukturierte Zusammenarbeit mit der Industrie**
- **Differenzierte Produkt-individuelle Darlegung von Entscheidungsgründen**
- **Offenlegung der hinzugezogenen Experten und Veröffentlichung ihrer Gutachten**
- **Klar strukturierte SOPs für die int. Abläufe des IQWiG**



*Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit*