

## **Symposium der Paul-Martini-Stiftung am 21. Oktober 2005 in Berlin**

### **Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Auswirkungen auf medizinische Leitlinien**

Der Nutzen, den ein Arzneimittel im Vergleich zu anderen Präparaten oder Therapiemöglichkeiten bringt, ist nicht nur Grundlage individueller ärztlicher Therapieentscheidungen, sondern auch der Erarbeitung von Therapieleitlinien durch ärztliche Fachgesellschaften. Inzwischen soll der Nutzen gemäß GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) zentral ermittelt und letztlich in Therapieempfehlungen oder Erstattungsentscheidungen einfließen. Grund für die Paul-Martini-Stiftung (PMS), Berlin, im Oktober 2005 in diesem Symposium dem Spannungsverhältnis der unterschiedlichen Nutzenkriterien nachzugehen, die Leitlinien und Erstattungsentscheidungen zugrunde liegen.

**Seite 1/8**

Dabei wies **Professor Dr. Peter C. Scriba**, wissenschaftlicher Berater der PMS und Chairman des Symposiums, die rund 130 Teilnehmer aus Kliniken, Unternehmen, Verbänden und Krankenkassen einleitend darauf hin, dass sich auch der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit) mit der Einführung einer Nutzenbewertung befasst habe.

**Professor Dr. Reinhard Busse**, Fachgebiet für Management im Gesundheitswesen der TU Berlin, gab einen umfassenden Überblick über die Nutzenbewertung im internationalen Vergleich. In einem Projekt für das Health Technology Programm des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) war er in seinem Institut der Frage nachgegangen, wer welche Arzneimittel wie zu welchem Zweck evaluiert. Dazu wurde die Nutzen- oder Nutzen-Kosten-Bewertung in den folgenden elf OECD/EU-Ländern verglichen: Österreich, Australien, Kanada, Neuseeland, Frankreich, UK, Schweden, Norwegen, Finnland, die Schweiz und die Niederlande. Hierbei zeigten sich z.T. gravierende Unterschiede bei

- der Zusammensetzung und der Rolle der Bewertungsinstitutionen (z.B. Beteiligung der Patienten und der Industrie)
- den Zielen: Erstattung/ Aufnahme in Positivliste, Preisregulierung, Therapieempfehlungen
- den bewerteten Arzneimitteln: alle neu zugelassenen; nur solche mit chemischen Wirkstoffen; alle patentierten; nur solche für die ambulante Versorgung

- den Bewertungskriterien: therapeutischer und Patientennutzen, Kosteneffektivität, Forschungs-/Entwicklungskosten des Herstellers
- den Lieferanten der Daten: Dossiers der Hersteller und/oder Eigenrecherche des Institutes
- und der Methodik.

**Professor Dr. Peter T. Sawicki**, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln, stellte die Überlegungen und die Arbeitsweise bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das IQWiG vor. Als Leitgedanken stellt er voran, dass Innovation eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für Fortschritt in der Arzneimitteltherapie sei, der sich am Nutzen für den Patienten festmache; Modifikationen bei Arzneimitteln könnten Fortschritt bedeuten, müssten es aber nicht. Die unterschiedlichen Arten von Studien (u.a. Fallbeobachtungen, Querschnitts-, Fallkontroll-, Kohorten- und randomisierte kontrollierte Studien) hätten alle für bestimmte medizinische Fragestellungen ihre Berechtigung, für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln seien jedoch die randomisierten kontrollierten Studien zu präferieren.

Seite 2/8

Wie gut für eine positive Nutzenbewertung die Überlegenheit einer therapeutischen Maßnahme belegt sein müsse, sei abhängig von der Schwere der Erkrankung (da dann Patienten und Ärzte eher gewillt seien, auch weniger gut gesicherte Verfahren einzusetzen) und der Verfügbarkeit von Alternativen (wo es gute ältere Alternativen gebe, müsse man Sorge tragen, keinesfalls hinter das schon erreichte Niveau zurückzufallen).

Anschließend erläuterte er das Procedere bei der Erstellung von Bewertungsberichten, angefangen von der Auftragserteilung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bis zum Abschlussbericht. Anhand einiger Beispiele legte er dar, dass das Erreichen patientenrelevanter Endpunkte nicht sicher aus der günstigen Beeinflussung von Surrogatparametern durch Arzneimittel abgeleitet werden kann (Unterschied von Wirkung und Nutzen) und deshalb ein theoretischer Nutzen nicht immer auch einen praktischen Nutzen bedeutet. Ziel des IQWiG sei es, Arzt und Patient objektiv über die Wahrscheinlichkeit des Nutzens eines Arzneimittels und des Schadens durch dieses Arzneimittel zu informieren. Dies solle – in Verbindung mit einer Kostenbetrachtung – eine adäquate Therapieentscheidung durch Arzt und Patient ermöglichen.

**Monika Leigemann, MSc**, Leiterin des Bereichs Evidenz-basierte Medizin des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin in Berlin, erläuterte die Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien. Diese umfassen sowohl die Diagnostik und Therapie einer Krankheit als auch Rehabilitations- und Präventionsmaßnahmen. Es gibt sie mittlerweile für die Indikationen Asthma, chronische koronare Herzkrankheiten (KHK), chronisch obstruktive Lungener-

krankung (COPD), Depressionen und Diabetes Typ 2 (Neufassung).

Ziel des Programms sei es, auf Basis der bereits existierenden Therapieleitlinien eine Harmonisierung der Empfehlungen zu erreichen, wobei die Versorgungsrealität berücksichtigt werde und die Patienten einbezogen würden. Die Leitlinien würden in einem umfassenden Verfahren entwickelt. Hierbei seien teilweise enorme Datenmengen zu sichten: So habe beispielsweise das für England und Wales zuständige National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) seine Empfehlung für SSRI-Antidepressiva in der Routineversorgung in einem 545 Seiten schweren Anhang begründet.

Empfehlungen zu Arzneimitteln seien in den Nationalen Versorgungsleitlinien eher allgemein gehalten; so gebe es z.B. Empfehlungen zu Statinen ohne Nennung konkreter Wirkstoffe.

Seite 3/8

Lelgemann hofft für die nationalen Versorgungsleitlinien, dass sie weit gestreut werden und ihre Implementierung gefördert wird. Daher plädierte sie dafür, die Befolgung von Leitlinien durch Ärzte z.B. über Qualitätszirkel, Fortbildungen und Zertifizierungspunkte zu fördern. In der Praxis habe sich auch gezeigt, wie wichtig es ist, die Meinungsbildner des jeweiligen Fachgebiets in die Leitlinienerstellung einzubeziehen, weil sie anschließend zur Förderung der Implementierung beitragen. Den Nutzen einer breiten Umsetzung unterstrichen zwei aktuelle Publikationen, die zeigten, dass die Beachtung Evidenz-basierter Therapieleitlinien zu einem besseren „Outcome“ bei den Patienten führte.

**Professor Dr. Hans-Konrad Selbmann**, Geschäftsführender Direktor des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung am Universitätsklinikum Tübingen, gab einen umfassenden Überblick über die Nutzenbewertung in der Arbeit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Derzeit seien maximal 20 % der ärztlichen Handlungen durch gute Evidenzen (randomisierte klinische Studien oder Metaanalysen davon) belegt. Dies sei ein Durchschnittswert, der in der Allgemeinmedizin ca. 50 %, in der Kinderchirurgie aber lediglich ca. 10 % erreiche. Bei den meisten ärztlichen Entscheidungen und Handlungen könne sich der Arzt daher nur auf Evidenzen geringeren Grades stützen.

Der komplexe Prozess der Leitlinienentwicklung ist von der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* 2004 in dem Dokument „Sequential process for the developing of guidelines“ systematisch aufgeschlüsselt worden. Sie muss ganze Behandlungsverläufe berücksichtigen und in manchen Fällen auch auf landesspezifische Wertungen Rücksicht nehmen. Laut Selbmann werden die Leitlinien in folgenden Schritten erstellt:

1. Systematische Evidenz-Basierung (Suche nach relevanten Studien, Prüfung ihrer Aussagefähigkeit und Auswertungsqualität).
2. Medizinische Bewertung des Gefundenen mit Abwägung der Outcomes-Alternativen (z.B. in der Krebstherapie Mortalität versus Lebensqualität) und Berücksichtigung von Patientenpräferenzen sowie der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patienten/Anwender-Zielgruppe.
3. Strukturierte Konsensfindung, die zu manipulationsfreien und reproduzierbaren Ergebnissen führen sollte.
4. Vorlage des Leitlinienentwurfs, kritische Bewertung.
5. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie.
6. Fortschreibung der Leitlinie mindestens alle drei bis fünf Jahre; im Falle bahnbrechender Ergebnisse auch schon eher.

Seite 4/8

Zusammenfassend stellte er fest, dass die medizinische Nutzenbewertung im Rahmen einer Leitlinien-Entwicklung weiter verbessert werden muss, nicht nur in Deutschland. Die eigentliche Bewertung des Nutzens einer Leitlinie könne erst nach ihrer Implementierung erfolgen. Eine solche Evaluation umfasse dann aber nicht nur die Leitlinie selbst, sondern auch ihr Umfeld. Er hielt fest: Die Nutzenbewertung im Rahmen einer Leitlinien-Entwicklung unterscheidet sich in vielen Dingen von Nutzenbewertungen, die für Entscheidungen zum Versorgungsrahmen vorgenommen werden.

**Professor Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz**, Direktor der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung an der Medizinischen Hochschule Hannover, referierte über komplementäre Überlegungen zur Nutzenbewertung aus Sicht der Versorgungsforschung, die er als medizinische Wirkungsforschung unter Alltagsbedingungen in Kliniken, Praxen, Gesundheitszentren und anderen Einrichtungen definierte. Er machte deutlich, dass viele Einflüsse, die bei klinischen Studien nur als Störgrößen gesehen werden – und durch das Studiendesign und die Auswertungsmethodik möglichst minimiert werden –, im Behandlungsalltag von hoher Relevanz sind. Dazu zählten Faktoren wie die Arbeitszufriedenheit des Arztes oder das Alter, das Geschlecht, das Vorwissen und die Erwartungshaltung des Patienten. Sie könnten das Behandlungsergebnis stark beeinflussen. Eine Betrachtungsweise, die die therapeutische Wirkung allein der Wirksubstanz zuordne, liefere deshalb nur begrenzte Einsichten.

Auch sei es in der Praxis weit verbreitet, dass Patienten nicht eine, sondern zwei Therapien zugleich erzielten, etwa eine medikamentöse und eine Psychotherapie bei psychischen Problemen. In diesem Zusammenhang wies der Referent auch darauf hin, dass dies nicht unbedingt zu Einsparungen an Arzneimittelkosten führe: Während einer Psychotherapie sinke bei 40 % der Patienten der Arzneimittelbedarf, bei 50 % steige er

hingegen. Dadurch sei sowohl bei den Verordnungen als auch den Kosten ein Anstieg zu registrieren, der bei den Kosten nach Beendigung der Psychotherapie andauere.

Placeboeffekte, die in klinischen Studien möglichst ausgeblendet werden, können bei der Behandlung ebenfalls eine Rolle spielen. So wurde erst kürzlich in einem Cochrane-Review<sup>1</sup> gezeigt, dass Placeboeffekte insbesondere bei leichteren Erkrankungen und Behandlungsverfahren mit hoher Zuwendung einen wesentlichen Anteil am Behandlungsergebnis haben und dass Frauen und Kinder im Durchschnitt besser auf den Effekt ansprechen.

In wieweit solche Effekte wesentlichen Anteil an der Wirkung von Therapien der Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) haben, ließ Schwartz offen. In jedem Falle, so sein Plädoyer, sei sie angesichts der hohen Aufmerksamkeit, die sie gerade in Deutschland genieße, in einer alltagsnahen Versorgungsforschung unbedingt mit zu erforschen.

Seite 5/8

**Privatdozent Dr. Uwe Zeymer**, Medizinische Klinik B des Klinikums der Stadt Ludwigshafen am Rhein, legte am Beispiel des Ludwigshafener Herzinfarktregisters die Bedeutung von Registern für die Entwicklung von Leitlinien und die Nutzenbewertung von Arzneimitteln dar. Einleitend verwies er auf das Problem der Übertragbarkeit der Ergebnisse randomisierter klinischer Prüfungen auf Patientenkollektive in der Versorgungswirklichkeit: Denn für die Studien würden Patienten durch die Einschlusskriterien stark selektiert, Risikopatienten seien oft ausgeschlossen, und meist wirkten nur spezialisierte Krankenhäuser und/oder Ärzte an den Studien mit. Register, die unselektierte Behandlungsdaten sammelten, böten hier Abhilfe.

Am Klinikum Ludwigshafen wurden seit Mitte der 1990er Jahre verschiedene Herzinfarktregister aufgelegt (MITRA, MIR, ACOS), in die eine Reihe von Kliniken ihre Behandlungsdaten einpflegen. Die Register dienen Zwecken wie diesen:

1. Dokumentation des Ist-Zustandes, z.B. der Sterblichkeit bei verschiedenen Behandlungsverfahren
2. Prüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse randomisierter klinischer Prüfungen im klinischen Alltag
3. Prüfung der Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf Patientengruppen, die von Studien ausgeschlossen waren
4. Monitoring, in wieweit Leitlinien in der Praxis umgesetzt werden.

---

<sup>1</sup> Hrobjartsson A., Gotszche, P.C.: Placebo Interventions for all clinical conditions. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No. CD003974 pub2

Dadurch könnten Register zur Verbesserung der Therapien beitragen.

**Dr. Eckart Frantz**, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DKG) Potsdam, stellte die Sicht der DKG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln und deren Auswirkungen auf medizinische Leitlinien vor. Er betonte, dass es bislang keine national oder international einheitliche Definition für den „Nutzen“ von Arzneimitteln gebe. Im Methodenpapier des IQWiG vom 1. März 2005 würden eine ganze Reihe medizinischer, methodischer, sozialer und ökonomischer Begriffe wie „objektive Wirksamkeit“, „günstige Ergebnisse“, „gesellschaftliche akzeptierte Werte“ und „keine Surrogatparameter“ verwendet, aber letztendlich der Schluss formuliert, dass eine Nutzenbewertung eine individuelle subjektive Entscheidung sei. In der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. September 2005 würden dagegen für diagnostische und therapeutische Verfahren klare Kriterien genannt und konzidiert, dass in bestimmten Fällen auch qualitativ angemessene Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen als Stufe 1 akzeptabel sein können.

Seite 6/8

Das Konzept der Evidenz-basierten Medizin werde inzwischen vielfach fehlinterpretiert oder gar als Hürde für den Marktzugang missbraucht und weise nach seinem Verständnis bestenfalls den Evidenzgrad C (Expertenansicht) auf. An Beispielen wie der ALLHAT-Studie oder dem Disease Management Programm zur koronaren Herzkrankheit (DMP KHK) zeige sich, dass diese Studie bzw. dieses Programm im Hinblick auf ihre Evidenz oder Evidenz-Basierung in vielen Punkten hinterfragt werden können.

Für Frantz widerspricht eine absolute Nutzenbewertung den medizinischen Erkenntnisprozessen. Evidenz-basierte Medizin sei zwar ein äußerst hilfreiches Instrument, taue aber nicht als Filter zum Leistungsausschluss.

**Professor Burkhard Göke**, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Großhadern (Diabetologie) der Ludwig-Maximilians-Universität München, ging in seinem Vortrag „Antidiabetika in der Real World“ auf die starke Zunahme von Diabetes und die hohen Kosten für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft ein. Es gebe zwar bereits zahlreiche Antidiabetika im Markt; deren Wertigkeit sei aber z.T. umstritten. Durch die UKPDS-Studie konnte 1998 erstmals sicher nachgewiesen werden, dass eine Reduktion der HbA1c-Werte die Morbidität und Mortalität von Typ-2-Diabetikern senken kann. Eine Intensivbehandlung des Diabetes allein bringe aber verhältnismäßig wenig; entscheidend sei eine Bekämpfung aller Risikofaktoren. Dies konnte in weiteren großen Interventionsstudien wie HOT, 4S und HOPE gezeigt werden. An der kürzlich veröffentlichten Studie PROactive sei bemerkenswert, dass diese normale Praxispatienten berücksichtigt.

Anschließend stellte Göke Gründe für die Nicht-Befolgung von Leitlinien sowie die Charakteristika und Ziele von „Real World“-Studien vor. Hierbei handele es sich um einen pragmatischen Studienansatz, der die Vorteile

von Anwendungsbeobachtungen und randomisierten klinischen Prüfungen vereint. Bisher gebe es aber erst wenige solcher Studien, die alle von der Industrie finanziert worden seien. Als Beispiel nannte er eine Studie zur Bereitschaft von Patienten mit fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes, Insulin in ihre Medikation einzubeziehen. Diese verbessere sich demnach erheblich, wenn Ärzte nicht nur injizierbares, sondern auch inhalatives Insulin anbieten können.

**Dr. Dieter Götte**, Vorsitzender des VFA-Ausschusses F&E/Biotechnologie, stellte die Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller zu Nutzenbewertung von Arzneimitteln vor. Dabei zeigte er auf, dass Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach international harmonisierten Regelungen und in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA entwickelt werden. Alle abzuprüfenden Kriterien zur Sicherheit und Wirksamkeit würden mit den Zulassungsbehörden vereinbart oder von diesen vorgegeben. Im Zulassungsverfahren werde dann eine Nutzen-Risiko-Bewertung nach den Kriterien Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit vorgenommen. Inzwischen werde in vielen Ländern im Anschluss daran eine zusätzliche Nutzen- oder Kosten-Nutzen-Bewertung im Hinblick auf die Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit vorgenommen. Problematisch für die forschenden Arzneimittelhersteller sei, dass die zentrale Nutzenbewertung in Deutschland völlig andere Kriterien als die Zulassung heranzöge: Verlangt würden Ergebnisse aus Langzeitstudien, die zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuen Arzneimittels in der Regel noch nicht vorlägen. Eine Zweitprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels kurz nach dessen Zulassung wäre aber auch nicht sinnvoll.

Seite 7/8

Eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der vorgesehenen Form sei auch problematisch, weil sie dem komplexen Versorgungsalltag nicht gerecht wird und Therapieoptionen einschränkt. Vielmehr sollte das IQWiG eine breite, sektorübergreifende Nutzenbewertung vornehmen, die auch die Verringerung von Krankenhausaufenthalten, Frühverrentungen, Pflegemaßnahmen und Arztbesuchen durch ein Arzneimittel berücksichtigt. Weiterhin sollte das IQWiG gemeinsam mit seinen Auftraggebern eine mittelfristige Agenda entwickeln, um für die Firmen Planungssicherheit zu schaffen.

Zur Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen IQWiG und Industrie wünschten sich die forschenden Arzneimittelhersteller

- einen breiteren methodischen Ansatz unter Berücksichtigung der Versorgungsforschung mit deren gesamtem Repertoire an Methoden (u.a. Analysen von GKV-Verordnungsdaten und Modellierungen),
- die Einhaltung der EG-Transparenzrichtlinien,
- die vorherige Veröffentlichung von Entscheidungskriterien für die Bewertung,

- Anhörungsrechte für die Industrie und eine strukturierte Zusammenarbeit mit ihr,
- eine Produkt-individuelle Darlegung von Entscheidungsgründen,
- die Nennung der vom IQWiG konsultierten Experten und Veröffentlichung ihrer Gutachten sowie
- klar strukturierte Verfahrensanweisungen für die IQWiG-Abläufe.

In den Diskussionen nach den Vorträgen sowie in der Abschlussdiskussion wurden viele Fragen und Probleme angesprochen und z. T. geklärt sowie neue Aspekte in die Diskussion eingebracht. In seinem Schlusswort stellte Prof. Scriba fest, dass man bei dem Thema Nutzenbewertung in Deutschland noch ganz am Anfang stehe. Zu der notwendigen Diskussion habe das PMS-Symposium einen guten Beitrag leisten können. Abschließend dankte er den Referenten für ihre Vorträge, allen Diskutanten für ihre Beiträge und den übrigen Anwesenden für ihre Teilnahme.

**Seite 8/8**