

Mehr Evidenz wagen

Die Ampel-Koalition will das AMNOG „weiterentwickeln“. Europa steht mit der zentralen Nutzenbewertung vor der Tür. Luft nach oben gibt es in Sachen Evidenz aus Sicht des IQWiG allemal.

Das Interview führte
Christoph Winnat

Köln. 2011 endete mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) die Ära der vollständig freien Preisbildung im verschreibungspflichtigen Arzneimittelmarkt. Zehn Jahre später ist die frühe Nutzenbewertung als Beitrag zur Verbesserung der Versorgungsqualität etabliert. Nach anfänglich noch häufiger Kritik, insbesondere von Industrieseite, laufen die Bewertungen heute weitestgehend in geräuschem Routinebetrieb. Was auch daran liegen dürfte, dass die Dekade seit Geltungsbeginn des AMNOG von wirtschaftlicher Prosperität und vollen Kassen geprägt war. Mit dem kürzlich vom BMG vorgelegten Entwurf des GKV-Finanzstabilisierungsgesetz macht Berlin unterdessen deutlich, bei der Innovationskomponente wieder stärker auf die Bremse treten zu wollen.

Zudem bahnt sich eine Zäsur im Bewertungsalltag an: Mitte Januar wurde die EU-Verordnung 2021/2282 über die gemeinsame Bewertung von Gesundheitstechnologien („EU-HTA“) verabschiedet. Binnen dreier Jahre sollen nun Verfahrensdetails ausgearbeitet und ab 2025 die zentrale Bewertung neuer Arzneimittel starten – zunächst nur für Onkologika, Gen- und Zelltherapeutika, danach schrittweise für sämtliche zentral zugelassenen Arzneimittel, Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika.

Die Mitgliedsstaaten müssen die Bewertungen im Rahmen ihrer nationalen Marktzugangsregularien zwar berücksichtigen, können aber auch zusätzliche Daten fordern. Die ursprünglich vorgesehene verpflichtende Übernahme des zentralen Bewertungsergebnisses ist nicht mehr in der EU-Regulation verankert, womit die frühe Nutzenbewertung in Deutschland mehr oder weniger umfangreich erhalten bleiben wird – ergänzt um ein weiteres, seit kurzem gesetzlich verankertes Instrument zur Evidenzbeschaffung: die anwendungsbegleitende Datenerhebung.

Dr. Thomas Kaiser, Ressortleiter Arzneimittelbewertung beim Kölner Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), skizziert im Interview, wohin die Reise in Sachen Nutzenbewertung gehen könnte. Und an welchen Schrauben der Gesetzgeber diesbezüglich nachjustieren sollte.

Ärzte Zeitung: Zehn Jahre frühe Nutzenbewertung. Wenn Sie Bilanz ziehen, wurde der Anspruch auf mehr Transparenz zum Innovationsgehalt neuer Arzneimittel erfüllt?

Thomas Kaiser: Ja und nein. Ja, weil das AMNOG für eine international beispiellose Transparenz der Nutzenbewertung gesorgt hat. Der pharmazeutische Unternehmer muss alle Daten übermitteln, alle Ergebnisse werden veröffentlicht. Vergleicht man dies mit den in großen Teilen geschwärzten Berichten des NICE in Großbritannien, wird deutlich, was wir hier erreicht haben. Nein jedoch, weil viele Hersteller weiterhin Studien für die Zulassung machen, nicht jedoch, um Fragen des klinischen Nutzens und



damit der Patientenversorgung zu beantworten. Auch heute noch hören wir in Anhörungen immer wieder: „Die Zulassungsbehörde hat das nicht gefordert.“

In welcher Hinsicht bestehen derzeit die größten Evidenzlücken?

Für viele Fragestellungen fehlen Studien zum Vergleich mit der Standardtherapie, Zulassungsstudien laufen teilweise zu kurz, und patientenberichtete Endpunkte zu Symptomen und Lebensqualität werden oft gar nicht oder zu kurz erhoben. Gerade letzteres ist für uns mehr als zehn Jahre nach Inkrafttreten des AMNOG überhaupt nicht mehr nachvollziehbar. Mehrfach haben GBA und IQWiG betont, wie wichtig Symptome und Lebensqualität für die Bewertung sind. Aber auch heute noch werden in den meisten onkologischen Studien diese Daten nur bis zur Krankheitsprogression erhoben. Ist es denn für die Betroffenen nicht wichtig, etwas zu den Symptomen und zur Lebensqualität auch nach einer Krankheitsprogression zu erfahren?

Wir brauchen also insgesamt mehr vergleichende und auf Fragen der Betroffenen ausgerichtete Studien.

2025 soll die europäische Nutzenbewertung starten. Ist das das Ende der AMNOG-Bewertung, wie wir sie kennen?

Die europäische Bewertung wird auch mittelfristig nicht das Ende des AMNOG einläuten, dazu ist die Patientenversorgung in den einzelnen Ländern zu unterschiedlich. Aber wenn wir es schaffen, eine qualitativ hochwertige und transparente europäische Bewertung zu etablieren, dann werden wir in Deutschland zum größten Teil auf diese Bewertung zurückgreifen können und sie nur hier und da ergänzen müssen.

Sie sagten „wir“. Das IQWiG ist ja Teil des Konsortiums EUnetHTA21, das den Zuschlag zur Ausgestaltung der EU-HTA erhalten hat. Wo geht die Reise hin? Wird vom AMNOG mehr nach Europa transferiert oder mehr hier behalten?

Wir werden im Konsortium gemeinsam mit dem G-BA unsere Erfahrungen aus den AMNOG-Prozessen einbringen. Transparenz, Vollständigkeit und hohe Berichtsqualität, das sind die Dinge, die wir auch in Europa umsetzen wollen. Aber Erfahrungen bringen auch andere Länder mit. Und

das ist auch gut so, denn davon können wir in Deutschland lernen. Letztlich wird sich einiges, aber nicht alles, aus dem AMNOG auch in der Europäischen Bewertung wiederfinden, da bin ich sicher.

Seit kurzem hat der G-BA die Möglichkeit, zusätzliche Evidenz anhand einer „anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ vom Pharmahersteller zu fordern. Das gilt zwar nur für Orphan Drugs sowie für bedingt zugelassene Innovationen. Aber ist nicht spätestens hier eine Konkurrenz zwischen nationaler und EU-Bewertung angelegt?

Im Gegenteil. Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung wird eingefordert, wenn die Evidenzlage unzureichend ist. Das wird auch künftig aufgrund der offenbar zunehmend reduzierten Zulassungsanforderungen immer wieder der Fall sein. Neue Evidenz, die primär auf nationaler Ebene generiert wird, wird auch Folgebewertungen auf europäischer Ebene stützen. Die nationalen Bewertungen greifen ja auch gegenwärtig nicht nur auf Evidenz aus dem jeweiligen Land zurück, sondern oft auf multinationale Studien.

In der Gesetzesbegründung zur Einführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, wird eine randomisierte Fragestellung ausdrücklich ausgeschlossen. Wieso will der Gesetzgeber eine zufällige Zuteilung von Innovation und Standardtherapie nicht akzeptieren?

Dazu kann man nur spekulieren, wissenschaftlich begründen kann man es nicht. Denn man kann vergleichende Registerstudien auch randomisiert durchführen. Nehmen Sie zum Beispiel Covid-19: Dazu wurden in Großbritannien in kurzer Zeit pragmatische, anwendungsbegleitende Studien als randomisierte Studien geplant, begonnen und durchgeführt, unter anderem zu Dexamethason bei Intensivpatienten. Das war möglich, weil man hier auf bestehende Datenstrukturen aufgesetzt hat, mit denen ohnehin versorgungsnaher Daten erhoben wurden und werden. Die Randomisierung diente dann ‚nur‘ dem Ziel, schnell hochwertige Evidenz zu generieren.

Wir hoffen natürlich und gehen davon aus, dass die von Gesundheitsminister Lauterbach angekündigte evidenzbasierte Gesundheitspolitik zu einer Gesetzesänderung führen wird und anwendungsbegleitende Datenerhebungen dann auch randomisiert möglich werden.

Sie betonen den Wert randomisierter Registerstudien. Taugen vergleichende Beobachtungsstudien nichts? Und welche Anforderungen muss ein Register erfüllen, wenn es valide Auskunft über einen Zusatznutzen geben soll?

Es ist ein Irrglaube, zu meinen, rein beobachtende Registerstudien brächten akzeptable Ergebnisse mit weniger Aufwand als randomisierte. Das Gegenteil ist der Fall: Es müssen mehr Daten erhoben werden und am Ende ist das Ergebnis trotzdem unsicherer. Warum sollte man also Beobachtungsstudien bevorzugen?

Was die Anforderungen an Register angeht: Die Daten müssen zur Fragestellung passen, nicht mehr und nicht weniger. Wenn keine Daten zur Standardtherapie erhoben werden, wie will ich dann Aussagen zum Vergleich zwischen neuem Wirkstoff und Standardtherapie erhalten? Oder wenn Lebensqualität ein wesentliches Entscheidungskriterium ist, aber in einem Register gar keine Daten dazu erhoben werden, wie soll mir das Register dann weiterhelfen?

Diejenigen, die ein Register aufsetzen, antizipieren ja aber nicht künftige Erkenntnisinteressen des G-BA. Inwieweit haben IQWiG und G-BA Einfluss auf den Register-Zuschnitt? G-BA und IQWiG können auf die Entwicklung der Register Einfluss nehmen, indem die Anforderungen allgemein und für die konkrete Fragestellung spezifisch, also im Rahmen der Beschlüsse zu anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, unmissverständlich beschrieben werden. Dann obliegt es allerdings den pharmazeutischen Unternehmen und in letzter Konsequenz auch den Registerbetreibern, diese Anforderungen umzusetzen. Wir hoffen, dass das geplante Registergesetz entsprechende Rahmenbedingungen schafft, denn eine hohe Datenqualität kommt nicht von alleine, dafür muss man investieren.

Kürzlich hat das IQWiG gefordert, den fiktiven Zusatznutzen für Orphan Drugs abzuschaffen. Der Gesundheitsminister ist darauf bisher nicht eingegangen – im Entwurf der GKV-Finanzreform findet sich lediglich die Senkung der Jahresumsatzgrenze des Orphan-Drug-Privilegs von 50 auf 20 Millionen Euro. Wird hier eine Chance für mehr Evidenz verspielt?

Ja, ich finde diesen Ansatz in der Tat enttäuschend, da der Blick primär auf Kostenersparnis gerichtet wird, nicht aber auf das ebenso wichtige Ziel des AMNOG, Transparenz zu schaffen und die Spreu vom Weizen zu trennen. Unsere Forderung zur Änderung des Orphan-Drug-Privilegs hat ja zwei Zielrichtungen. Zum einen ist es natürlich wichtig zu wissen, für welche Orphans es keine gute Evidenz gibt und der fiktive Zusatznutzen daher unberechtigt vergeben wird. Genauso wichtig ist es aber auch, diejenigen zu identifizieren, für die es gute Evidenz gibt. In dem gemeinsamen Prädikat eines fiktiven Zusatznutzens für alle Orphan Drugs wird bislang nicht zwischen diesen beiden Konstellationen unterschieden. Ganz abgesehen davon, dass möglicherweise bewährte Vergleichstherapien künstlich systematisch abgewertet werden.

Mit einer Senkung der Umsatzgrenze auf 20 Millionen Euro werden zwar künftig ein paar Orphan Drugs mehr regulär bewertet. Aber nach unserer ersten Einschätzung wird es für gut die Hälfte der Orphan Drugs auch weiterhin keine reguläre Bewertung und keine Differenzierung zwischen echtem und vermeintlichem Fortschritt geben.

So lange wie die frühe Nutzenbewertung gibt es auch die Kosten-Nutzenbewertung nach §35b SGB V. Anders als Erstere dümpelt diese jedoch seit Jahren ungenutzt vor sich hin. Wäre das nicht möglicherweise eine starke nationale Option im Anschluss an eine europäische Nutzenbewertung?

Die bisherige gesetzliche Regelung sieht für eine Kosten-Nutzen-Bewertung einen hohen Verfahrensaufwand vor. Damit solch eine Bewertung interessant wird, muss man diesen gesetzlich bedingten Aufwand reduzieren. Ob danach Kosten-Nutzen-Bewertungen als ‚starke nationale Option‘ durchgehen können, hängt auch davon ab, ob man sie als das sieht, was sie sein sollen, nämlich eine Abwägung von Kosten und Nutzen. Oder ob man sie als das betrachtet, was manche sich von ihr erhoffen, nämlich einen einfachen Weg, um aus unzureichenden Daten durch Modellierungen einen Zusatznutzen zu generieren. Wir werden uns jedenfalls aktiv und konstruktiv einbringen, um der Kosten-Nutzen-Bewertung zu einem höheren Stellenwert zu verhelfen.

Dr. Thomas Kaiser

Studierter Mediziner und Systementwickler. Mitbegründer des DleM - Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln

Seit 2004 Leiter des Ressorts Arzneimittelbewertung des IQWiG.

Bill Silverman Preisträger (2008) der Cochrane Collaboration. 2011 David Sackett Preis des Deutschen Netzwerks für evidenzbasierte Medizin (Auszeichnung für das IQWiG-Ressort Arzneimittelbewertung).



Es ist ein Irrglaube, zu meinen, rein beobachtende Registerstudien brächten akzeptable Ergebnisse mit weniger Aufwand als randomisierte.