

Josef Hecken

Erfahrungen aus der frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel – Blickwinkel des G-BA

75–80 % der neuen
onkologischen Arzneimittel
erhalten positive
Nutzenbewertung.

Zahlreiche therapeutische Fortschritte – oft aber nur begrenzt

Seit Beginn der frühen Nutzenbewertung im Januar 2011 wurden etwa 75 bis 80 Prozent der neuen onkologischen Arzneimittel bei verschiedenen Krebserkrankungen positiv bewertet, das heißt, es wurde ein Zusatznutzen gegenüber der bis dato etablierten Therapie festgestellt. Dies ist zunächst ein sehr erfreuliches Gesamtergebnis, das es hinsichtlich der konkreten, in der jeweiligen Indikation erzielten, therapeutischen Fortschritte allerdings differenziert zu betrachten gilt. Entsprechend der Schwerpunktsetzung der pharmazeutischen Unternehmen in der klinischen Entwicklung neuer onkologischer Wirkstoffe auf bestimmte Indikationen, kann auch in den Nutzenbewertungen bei bestimmten Krebserkrankungen eine teils sehr dynamische Entwicklung mit der Einführung von gleich mehreren neuen Arzneimitteln in die Versorgung gesehen werden, die teils deutliche therapeutische Fortschritte aufzeigen – beispielsweise bei Lungkrebs, Brustkrebs, beim Melanom oder dem Prostatakarzinom.

Besonders erwähnenswert ist, dass in den letzten Jahren zahlreiche Arzneimittel mit neuen, in der Tat innovativen pharmakotherapeutischen Ansätzen eingeführt worden sind, beispielsweise die neuen Immuntherapien oder verschiedene Wirkstoffe, die zielgerichtet bei bestimmten Mutationen eingesetzt werden und die wertvolle Behandlungsoptionen gegenüber bisherigen Chemotherapien darstellen.

Bei aller Euphorie und teilweise bemerkenswerten Effekten der neuen Arzneimittel ist jedoch festzustellen, dass sich der Umfang der evidenzbasierten Fortschritte oft nur begrenzt darstellt.

Da die neuen onkologischen Arzneimittel ganz überwiegend auf die Behandlung in fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung abzielen ohne einen kurativen Ansatz,

besteht der Fortschritt oftmals (nur) in einer Verlängerung des Überlebens von Wochen oder Monaten oder in einer temporären Verbesserung der Symptomatik – eine Heilung wird nicht erzielt. Zudem treten mitunter mehr Nebenwirkungen auf, insbesondere wenn der neue Wirkstoff mit bisherigen Wirkstoffen kombiniert wird. Hier besteht oftmals eine Diskrepanz zwischen den evidenzbasierten Fortschritten einerseits und der Patientenerwartung an das neue Arzneimittel sowie einer sehr positiven Einschätzung durch Ärzte andererseits. Hier kommt der G-BA-Bewertung eine wichtige Rolle zu: Sie beinhaltet umfassende und differenzierte Ergebnisse zu den verschiedenen Aspekten einer patientenindividuellen Therapieentscheidung – neben der Mortalität auch zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen – und kann somit für eine differenzierte Arzt-Patient-Entscheidung herangezogen werden.

Keine Heilung –
Lebensverlängerung
nur Wochen oder Monate

Verfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung

In der Regel ist es die Zulassungsstudie, auf der dann auch die Nutzenbewertung basiert. Wünschenswert wäre es jedoch, was aber eher die Ausnahme darstellt, dass mehr als nur die eine pivotale Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnte. Zudem wird nach der Zulassungsstudie selten über diese hinausgehende, neue klinische Evidenz generiert, die aufgrund der zeitlichen Nachlagerung der Nutzenbewertung in dieser grundsätzlich berücksichtigt werden könnte. Erwähnenswert ist, dass die verfügbaren Studienergebnisse in den Verfahren sehr häufig aus Interimsanalysen aus noch laufenden Studien stammen, für die frühe Datenschnitte herangezogen werden. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung können dann oftmals reifere Daten aus späteren Datenschnitten herangezogen werden, insbesondere bei einer erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf eines zeitlich befristeten Beschlusses.

Ein diesbezüglich prominentes Beispiel ist der Zweitbeschluss zu Afatinib (Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms) nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses. Für diese spätere Zweitbewertung lag dann der finale Datenschnitt mit aussagekräftigeren Ergebnissen vor, insbesondere aus der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben. Darauf basierend wurde für eine Teilpopulation ein „erheblicher“ Zusatznutzen von Afatinib festgestellt – der erste und bis heute einzige onkologische Wirkstoff, der mit dem Prädikat „erheblicher Zusatznutzen“ bewertet worden ist.

Problem: oftmals unreife
Datenlage zum Zeitpunkt
der Nutzenbewertung

Kritik an schnellen Zulassungen auf Basis einer frühreifen Datenlage

Infolge von beschleunigten Zulassungsverfahren der EMA (European Medicines Agency – Europäische Arzneimittel-Agentur), die insbesondere bei der Zulassung von onkologischen Arzneimitteln häufig zur Anwendung kommen, liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung oftmals eine unreife Datenlage nach frühen Studienphasen (Phase 2) mit wenig aussagekräftigen Daten vor. Hieraus ergibt sich ein handfestes Problem für die evidenzbasierte Bewertung und für die individuellen Entscheidungen auf der Arzt-Patient-Ebene. Aus diesem Grund ist die zunehmende Tendenz für schnelle Zulassungsverfahren oder auch die Zuschneidung der Zulassung auf kleine Patientenspopulationen, für welche die initialen Evidenzanforderungen deutlich gesenkt werden, Stichwort „medical need“, sehr kritisch zu sehen.

Daten zur Lebensqualität – besser, aber noch immer weiterer Bedarf

Über die letzten sechs Jahre seit Beginn der frühen Nutzenbewertung kann erfreulicherweise beobachtet werden, dass in den Studien die Erhebung der Lebensqualität deutlich an Bedeutung gewonnen hat. In den Dossiers der Hersteller, die aktuell vorgelegt werden, sind in der Regel Daten zur Lebensqualität vorhanden, insbesondere bei neuen Therapien zur Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Hier hat offenbar ein Entwicklungsprozess beziehungsweise Umdenken stattgefunden, sicherlich auch infolge der Anforderungen aus der Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland und in anderen Ländern. Nichtsdestotrotz besteht Verbesserungsbedarf, zum Beispiel hinsichtlich der Datenqualität – häufig haben wir es mit dem Problem geringer Rücklaufquoten von Fragebögen zu tun. Zudem sind nicht für alle onkologischen Indikationen validierte Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität vorhanden.

neue Arzneimittel:
teilweise extrem
hohe Preise

Tendenz zu extremen Preisen – aktuell und zukünftig ein Problem

Die von den Herstellern verlangten, teilweise extrem hohen Preise für neue Arzneimittel sind derzeit und für die Zukunft als ein wichtiges Problem zu adressieren, dem sich alle Beteiligten annehmen müssen. Zurzeit wird sichtbar, dass neue, patentgeschützte Arzneimittel miteinander kombiniert werden, wodurch die Kosten nochmals gravierend steigen können. So liegen zum Beispiel die Jahrestherapiekosten für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zur Behandlung des Melanoms bei derzeit 145.000 Euro.

Zudem zeigt die Entwicklung bei einigen Tumorerkrankungen durch die mittlerweile verfügbaren Therapien die Tendenz in Richtung einer chronischen Erkrankung, deren Behandlung unter anderem durch mehrere Therapielinien und/oder durch lang anhaltende Remissionen unter Therapie mit einem neuen Arzneimittel charakterisiert sind. Diese sehr positiv zu bewertenden Fortschritte gehen jedoch mit entsprechend hohen Ausgaben für einzelne Arzneimittel einher.