

Beate Kern

Arzneimittel für seltene Erkrankungen

Evidenzlevel der Wirksamkeitsstudien, Frühe Nutzenbewertung und
Preisentwicklung in Deutschland

SCHRIFTENREIHE MASTERSTUDIENGANG CONSUMER HEALTH CARE

herausgegeben von Prof. Dr. Marion Schaefer

ISSN 1869-6627

- 11 *Denny Lorenz*
Development of a Standard Report for Signal Verification on Public Adverse
Event Databases
ISBN 978-3-8382-0432-1
- 12 *Kerstin Bendig*
Risikomanagement in der Arzneimittelsicherheit
Ansätze zur Effektivitätsbewertung von Risikominimierungsmaßnahmen in den USA und
Europa im Vergleich
ISBN 978-3-8382-0438-3
- 13 *Dirk Klintworth*
Reporting Guidelines und ihre Bedeutung für die Präventions- und
Gesundheitsförderungsforschung
ISBN 978-3-8382-0448-2
- 14 *Judith Weigel*
Schwangerschaft bei Frauen mit und ohne Autoimmunerkrankungen
Ein Vergleich hinsichtlich der mütterlichen Charakteristika und des Ausgangs der
Schwangerschaft
ISBN 978-3-8382-0468-0
- 15 *Christopher Funk*
Mobile Softwareanwendungen (Apps) im Gesundheitsbereich
Entwicklung, Markt Betrachtung und Endverbrauchermeinung
ISBN 978-3-8382-0493-2
- 16 *Carmen Flecks*
Auf der Suche nach Psychotherapie
Bedarfsplanung für die Psychotherapie unter besonderer Berücksichtigung des
Versorgungsstrukturgesetzes 2012 (GKV-VStG)
ISBN 978-3-8382-0498-7
- 17 *Beate Kern*
Arzneimittel für seltene Erkrankungen
Evidenzlevel der Wirksamkeitsstudien, Frühe Nutzenbewertung und Preisentwicklung in
Deutschland
ISBN 978-3-8382-0762-9

Beate Kern

ARZNEIMITTEL FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN:

Evidenzlevel der Wirksamkeitsstudien,
Frühe Nutzenbewertung und
Preisentwicklung in Deutschland

ibidem-Verlag
Stuttgart

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.d-nb.de>.

∞

Gedruckt auf alterungsbeständigem, säurefreiem Papier
Printed on acid-free paper

ISSN: 1869-6627

ISBN: 978-3-8382-0762-9

© *ibidem*-Verlag
Stuttgart 2014

Alle Rechte vorbehalten

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und elektronische Speicherformen sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in or introduced into a retrieval system, or transmitted, in any form, or by any means (electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise) without the prior written permission of the publisher. Any person who does any unauthorized act in relation to this publication may be liable to criminal prosecution and civil claims for damages.

Printed in Germany

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	11
1. Einleitung.....	15
2. Ziel- und Aufgabenstellung.....	17
3. Material und Methode.....	19
3.1 Analyse der Zulassung von Orphan drugs durch die EMA.....	19
3.2 Analyse der Frühen Nutzenbewertung von Orphan drugs.....	21
3.3 Analyse der Preisentwicklung in Deutschland	22
4. Ergebnisse der Analyse der Zulassung, der Frühen Nutzenbewertung und der Preisentwicklung.....	23
4.1 Zulassungen von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch die European Medicines Agency im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2014.....	23
4.2 Evidenzlevel der Wirksamkeitsstudien.....	34
4.3 Frühe Nutzenbewertung, beteiligte Einrichtungen und Verfahrensablauf	43
4.4 Preisentwicklung bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen in Deutschland	69
5. Diskussion der Ergebnisse	83
6. Schlussfolgerungen	91
7. Literaturverzeichnis	93

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Übersicht aller Entscheidungen über Zulassungsanträge als Arzneimittel für seltene Erkrankungen bei der EMA aus dem Zeitraum vom 01.01.2011 bis 30.06.2014
- Tabelle 2: Charakterisierung der Wirksamkeitsstudien
- Tabelle 3: Übersicht der Nutzenbewertungen nach §35a SGB V für Orphan drugs, Zeitraum 01.01.2011 bis 31.07.2014
- Tabelle 4: Übersicht der Preisentwicklung der betrachteten Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Deutschland

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Faire Preise für Arzneimittel
- Abbildung 2: Analyse der Frühen Nutzenbewertung von Orphan drugs

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANSG	Apothekennotdienstsicherstellungsgesetz
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRM	Commission on Reimbursement of Medicines
DRG-System	Diagnosis Related Groups-Fallpauschalensystem
EBM	Evidence based medicine
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (früher: EMEA)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NB	Nutzenbewertung
PZN	Pharmazentralnummer
SGB V	5. Sozialgesetzbuch
Taxe-VK	Verkaufspreis laut Lauer-Taxe
VerfO	Verfahrensordnung

Zusammenfassung

Ziel:

Der Nutzen von Arzneimitteln sollte nach Stand der aktuellen Wissenschaft durch die bestmögliche Evidenz belegt werden. In der Masterarbeit soll untersucht werden, inwieweit und mit welchen Einschränkungen es möglich ist, mit Arzneimitteln für seltene Erkrankungen Studien mit hohem Evidenzlevel durchzuführen. Gleichzeitig soll geprüft werden, ob die Evidenzlevel der Studien einen Einfluss auf die Zulassung durch die EMA, den Beschluss des G-BA in der Frühen Nutzenbewertung und mittels des festgestellten Ausmaßes des Zusatznutzens auf die Preisverhandlungen zur Festsetzung des Erstattungsbetrages haben.

Methode:

Der Website der EMA wurde eine Übersicht der Entscheidungen zu Arzneimitteln für seltene Erkrankungen im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2014 entnommen. Aus den zu allen Zulassungen veröffentlichten EPAR wurden die relevanten Wirksamkeitsstudien nach den Kriterien ausgewählt, dass es sich um Pivotalstudien bzw. Main Studies oder Supportive Studies mit patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten handelt. Die wesentlichen Charakteristika der Studien wurden tabellarisch aufbereitet und daraus die Evidenzlevel bestimmt.

Aus den Veröffentlichungen der Website des G-BA wurden parallel der Verfahrensstand der Frühen Nutzenbewertungen zu Orphan drugs und aus den bereits dazu vorliegenden Dokumenten weitere wesentliche Angaben zusammengetragen. Insbesondere wurde das festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens betrachtet, die Größe der Patientenpopulationen und die eingereichten Wirksamkeitsstudien, für die die Evidenzlevel und das Verzerrungspotential bestimmt wurden.

Zu allen Arzneimitteln für seltene Erkrankungen mit Entscheidungen der EMA im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2014 wurden in der Lauer-Taxe die Pharmazentralnummern der auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimittelpackungen bestimmt und deren Preisentwicklung bis zum Stand 15.07.2014 beobachtet. Errechnet wurde jeweils die prozentuale Differenz vom Preis am Tag der Markteinführung zum Preis nach einem Jahr sowie zum aktuellen Preis, sodass Einflüsse der stattgefundenen Preisverhandlungen über Erstattungsbeträge sichtbar und vergleichbar werden.

Ergebnisse:

Im Zeitraum Januar 2011 bis Juni 2014 wurden 33 Entscheidungen der EMA zu Arzneimitteln für seltene Erkrankungen getroffen. 91 % wurden zugelassen, bei 9 % dieser Anträge wurde die Zulassung versagt. In den Zulassungsunterlagen waren insgesamt 111 Wirksamkeitsstudien enthalten.

Das Evidenzlevel der betrachteten Studien wurde in 44 % der Fälle mit der Stufe I b bewertet, 54 % mit Stufe IV und 2 % mit Stufe V. 44 % der Studien wurden als Randomized Controlled Trial (RCT) durchgeführt. 23 % der Studien hatten einen Placebo-Arm. Immerhin 58 % der Studien wurden in einem Design geprüft, in dem es keinen geeigneten Komparator gab, d.h. es wurde weder gegen Standardtherapie noch Placebo oder Nichtbehandlung bzw. „Best Supportive Care“ geprüft.

Als Wirksamkeitsendpunkt wurde in 41 % der Studien Mortalität gewählt, in 99 % ein Endpunkt der Kategorie Morbidität und in 33 % wurde die Lebensqualität als einer der patientenrelevanten Endpunkte untersucht.

Bezogen auf die 33 Wirkstoffe wurde bei 82 % der Wirkstoffe mindestens ein RCT durchgeführt, davon bei 48 % der Wirkstoffe mit einem Placebo-Arm. Bei 91 % der Wirkstoffe wurde eine Studie eingereicht, deren Studiendesign keinen geeigneten Komparator umfasste. Für 18 % der Wirkstoffe wurde gar keine Studie eingereicht, in der gegen einen geeigneten Komparator geprüft wurde.

Aktuell (Stand Ende Juli 2014) haben erst 11 Orphan drugs das Verfahren der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V durchlaufen. Ein Arzneimittel wurde aufgrund der Geringfügigkeit des zu erwartenden Umsatzes freigestellt. Sieben Arzneimittel befinden sich gegenwärtig im Verfahren. Bei drei Arzneimitteln lagen ausschließlich Studien mit dem Evidenzlevel IV zur Nutzenbewertung vor, für die der Beschluss eines „nicht quantifizierbaren Zusatznutzens“ bezogen auf alle Patientenpopulationen (insgesamt sechs) getroffen wurde. Die Entscheidung „nicht quantifizierbar“ erhielt allerdings auch ein Arzneimittel durch Beschluss des G-BA, obwohl vier Studien mit Evidenzlevel I b und niedrigem Verzerrungspotential vorlagen. Bei den sieben Arzneimitteln, zu denen mindestens eine Studie mit Evidenzlevel I b und niedrigem Verzerrungspotential vorlagen, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens vom G-BA mit „gering“, bei einem Arzneimittel mit „beträchtlich“ bestimmt.

Eine Aussage zu den Auswirkungen der Qualität der zur Frühen Nutzenbewertung eingereichten Studien auf die festgestellte Quantifizierung des Zusatznutzens und auf die weitere Preisentwicklung kann aufgrund der bisher sehr eingeschränkten Datenlage nur mit Vorsicht getroffen werden.

Schlussfolgerungen:

Für Patienten mit seltenen Erkrankungen werden in zunehmendem Maße neue Therapien als so genannte „Nischenprodukte“ entwickelt. Die Durchführung von klinischen Studien bestmöglicher Qualität wird durch die besonderen Voraussetzungen aus methodischen und ethischen Gründen erschwert, wie die vorliegende Arbeit bestätigt. Im bislang festzustellenden Trend scheinen die Frühe Nutzenbewertung und die Preisverhandlungen zu den Erstattungsbeträgen in die Richtung ihrer vorgesehenen Intention zu gehen. Die empirische Untersuchung der Masterarbeit zeigt, dass die Evidenzlevel der vorgelegten Studien einen Einfluss auf das vom G-BA festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens sowie die Festsetzung der Erstattungsbeträge haben.

1. Einleitung

Um Patienten mit seltenen Erkrankungen einen besseren Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu ermöglichen und wirtschaftlich attraktive Vermarktungsmöglichkeiten als Anreiz für eine verstärkte Forschungstätigkeit zu schaffen, wurden auf Ebene der Europäischen Gemeinschaft ebenso wie in einigen außereuropäischen Ländern wie den USA, Japan, Singapur und Australien verschiedene Fördermaßnahmen initiiert.

Auch das mit Wirkung zum 01.01.2011 in Deutschland eingeführte Verfahren der Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V sieht für Orphan drugs (Arzneimittel für seltene Erkrankungen) Sonderregelungen vor. Ein Zusatznutzen wird per se aufgrund der bereits auf EU-Ebene von der EMA getroffenen Anerkennung der Orphan designation als belegt anerkannt, jedoch muss das Ausmaß des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer gegenüber dem G-BA dargelegt werden, der einen Beschluss zu dessen Quantifizierung zu treffen hat. Diese Sonderregelung gilt so lange, wie der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung innerhalb von zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Wenn der dauerhaft zu erwartende Umsatz eines Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung einen Betrag von 1 Million Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht überschreitet, kann der pharmazeutische Unternehmer beim G-BA eine komplette Freistellung von der Nutzenbewertung beantragen.

Bezüglich der für die Frühe Nutzenbewertung vorzulegenden Studien bestmöglicher Evidenz besteht für die Arzneimittel für seltene Erkrankungen das Dilemma, dass die Durchführung dieser Studien aufgrund der zwangsläufig kleinen Anzahl betroffener Patienten häufig große methodische Probleme bereitet. Diese können nur zum Teil durch bestehende Sonderregelungen für derartige Zulassungsstudien kompensiert werden.

Alle Ansätze zum Wohle der Patienten bewegen sich im Spannungsverhältnis der verschiedenen Interessen. IQWiG und G-BA möchten Belege von hoher Qualität sehen, die kostenintensive Studien bedingen und die Voraussetzung, dass die Umsetzung unter den besonderen Rahmenbedingungen der seltenen Erkrankungen beim aktuellen Stand der Wissenschaft möglich ist. Die pharmazeutischen Unternehmer möchten wirtschaftlich agieren (1). Die Krankenkassen möchten mög-

lichst niedrige Arzneimittelkosten erzielen, ihnen ist bereits der Zeitraum von einem Jahr freier Preisbildung nach Markteintritt zu lang (2). So ist es Aufgabe des Gesetzgebers und der mit den nachfolgenden Aufgaben betrauten Institutionen, die regulatorischen Maßstäbe so differenziert zu setzen, dass ein Interessenausgleich mit den bestmöglichen Chancen für die Patienten entstehen kann.

2. Ziel- und Aufgabenstellung

Grundsätzlich sollte man davon ausgehen können, dass bei Vorlage von Studien mit hohem Evidenzlevel eine zügige Zulassung durch die EMA erfolgen, die Frühe Nutzenbewertung zu einem Beschluss unter Anerkennung einer hohen Wahrscheinlichkeit der Ergebnissicherheit des Belegs führen und das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens in den Preisverhandlungen zur Festsetzung des Erstattungsbetrages Berücksichtigung finden müsste.

Da bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen ein Zusatznutzen mit Anerkennung der Orphan designation bereits als belegt gilt, wird anhand der besonderen Zulassungen von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen die These untersucht, ob sich das vom G-BA festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens in den Preisverhandlungen wiederfindet und ob es vom Evidenzlevel der vorgelegten Studien beeinflusst wird.

In dieser Masterarbeit soll der gesamte Markteinführungs-Zyklus für Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Deutschland betrachtet werden, der aus dem Zulassungsverfahren bei der EMA, der Frühen Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG und der Preisentwicklung nach Inverkehrbringen einschließlich stattgefundener Preisverhandlungen über einen Erstattungsbetrag besteht.

Die vorliegende Untersuchung zu der Frage, inwieweit bisher die Durchführung von Studien bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen mit hohem Evidenzlevel gelungen ist und ob die erzielte Evidenz eine Auswirkung auf das Ergebnis der Frühen Nutzenbewertung und die weitere Preisentwicklung in Deutschland hat, soll einen Beitrag dazu leisten, das bestehende Forschungsdefizit zu verringern.

Dazu wird eine Bestandsaufnahme der im Zeitraum Januar 2011 bis Juni 2014 von der EMA getroffenen Entscheidungen über Zulassungsanträge als Arzneimittel für seltene Erkrankungen und der für diese Orphan drugs in Deutschland durchgeführten Frühen Nutzenbewertungen vorgenommen. Durch Analyse der veröffentlichten Unterlagen können die eingereichten Studien identifiziert und ihr Evidenzlevel bestimmt werden. In der Zusammenschau soll festgestellt werden, inwieweit unter den besonderen Rahmenbedingungen bei Orphan drugs Studien hohen Evidenzlevels durchgeführt wurden. Bereits vorhandene Publikationen er-

möglichen darüber hinaus eine Diskussion der für Deutschland bzw. Europa empirisch ermittelten Ergebnisse im internationalen Vergleich.

Obgleich die Datenlage für eine aussagekräftige abschließende Feststellung noch zu gering ist, soll auch die Preisentwicklung der im Zeitraum Januar 2011 bis Juni 2014 von der EMA zugelassenen Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Deutschland dargestellt werden. Insbesondere soll der Blick auf bereits stattgefundene Preisverhandlungen zu Erstattungsbeträgen gerichtet werden, um einen möglichen Trend im Einfluss des in der Frühen Nutzenbewertung festgestellten Ausmaßes des Zusatznutzens oder der vorgefundenen Evidenz der Studienlage auf die Preisbildung bzw. die Erstattung bewerten zu können.