

Positionspapier der Ad-Hoc-Kommission „Frühe Nutzenbewertung“ der AWMF

4. August 2016

Umfassendes Arztinformationssystem zu Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel

Vorschläge wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften

Zusammenfassung

Ein Ergebnis des Pharmadialogs ist die Installation eines Arztinformationssystems zu Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Wir halten das nicht für ausreichend. Entscheidende Erkenntnisse über Langzeitwirkung, über Nebenwirkungen, über Wirksamkeit in bestimmten Subgruppen, über relevante Biomarker etc. werden oft erst in den Jahren nach der Nutzenbewertung evident. Ein solches Arztinformationssystem muss auch über den jeweils aktuellen Stand des Wissens zur Wirksamkeit und zur Sicherheit neuer Arzneimittel informieren.

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben sich an über 80% der AMNOG-Verfahren mit Stellungnahmen beteiligt. Sie sind sich der hohen Verantwortung für die Versorgung der Patienten bei der Einführung neuer Arzneimittel bewusst und beteiligen sich aktiv an der Diskussion über die finanzielle Belastung der Solidargemeinschaft.

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften schlagen vor, das geplante Informationssystem nicht nur zur Information über Festlegungen der frühen Nutzenbewertung sondern gleichzeitig zur kontinuierlichen Information von Ärztinnen und Ärzten über neue Erkenntnisse zu den jeweiligen Arzneimitteln (Nebenwirkungen, Langzeitbeobachtungen, weitere Studien etc.) und über aktuelle Leitlinien zu nutzen.

Hintergrund

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ist die Basis für Preisverhandlungen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. Darüber hinaus liefert das Verfahren wertvolle zusätzliche Informationen durch das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, den externen Bericht von IQWiG bzw. G-BA, Stellungnahmen berechtigter Organisationen und die Anhörung.

Die Bundesregierung hat sich im Pharmadialog verpflichtet, ein Konzept für ein Arztinformationssystem zur besseren und schnelleren Nutzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung zu entwickeln. Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften begrüßen dieses Vorgehen, haben ihrerseits bereits Erfahrungen mit Plattformen zur schnellen Vermittlung von Informationen in bestimmten Indikationen gesammelt, <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines>.

Die klinische Forschung zu einem neuen Präparat hört nicht mit der Festlegung eines Zusatznutzens durch den G-BA auf. Entscheidende Erkenntnisse über Langzeitwirkung, über Toxizität, über

Wirksamkeit in definierten Subgruppen, über relevante Biomarker etc. werden oft erst in den Jahren nach der Zulassung evident und publiziert. In die Nutzenbewertung werden sie nur dann aufgenommen, wenn der pharmazeutische Unternehmer dies beantragt oder wenn vom G-BA eine Befristung ausgesprochen wurde. In allen anderen Fällen kann der einmal festgelegte Zusatznutzen über Jahre bestehen bleiben, unabhängig von einer veränderten Datenlage.

Ein weiteres, großes Anliegen der Fachgesellschaften ist die Einordnung neuer Arzneimittel in den Gesamtkontext einer evidenzbasierten Diagnostik und Therapie. Das geplante Informationssystem kann genutzt werden, um den Bezug zu aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften herzustellen und damit einen wichtigen Beitrag zur qualitätsgesicherten Versorgung der Patienten zu leisten.

Im Folgenden werden relevante Inhalte eines Arztinformationssystems zu neuen Arzneimitteln diskutiert. In den beiliegenden Beispielen wird ein konkreter Vorschlag für den Aufbau eines solchen Systems vorgestellt.

Aufbau

Das Informationssystem sollte direkt in bestehende Software-Produkte für die Erstellung von Rezepten integriert werden. Bei Auswahl eines neuen Arzneimittels, zu dem die Ergebnisse einer frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG vorliegen, öffnet sich das Arztinformationssystem.

Inhalte

Zulassung

Das Datenblatt (siehe Anhang) beginnt mit den Festlegungen zur Zulassung durch die europäische und die deutsche Behörde. Gleichzeitig enthält es die Information über den Status des Arzneimittels (regulär, Orphan Drug) und den Zeitpunkt der Zulassung.

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung (Bereich A)

Subgruppen

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung werden nach den für das Verfahren festgelegten Subgruppen dargestellt. Wenn keine Subgruppen gebildet wurden, wird die Ausgangslage mit „keine“ gekennzeichnet.

Festlegungen

Die Ergebnisse der Festlegungen zu den Subgruppen werden in der Terminologie des AMNOG aufgeführt: geringer, nicht belegt, nicht quantifizierbar, gering, beträchtlich, erheblich. Auf die zusätzliche Auflistung der Ergebnissicherheit (Anhalt, Hinweis, Beleg) wird im Interesse der Übersichtlichkeit und der Fokussierung auf verordnungsrelevante Inhalte verzichtet.

Studienlage

Bei der Entscheidung zur Verordnung eines Arzneimittels mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ ist es von zentraler Bedeutung, ob der Zusatznutzen in einer oder mehreren Studien nicht belegt wurde, oder ob keine Daten aus Phase-III-Studien vorliegen. Bei fehlendem Nachweis einer Wirksamkeit in Phase-III-Studien ist besonders kritisch zu prüfen, ob beim individuellen Patienten eine

Indikation für die Verordnung dieses, von der EMA und in Deutschland zugelassenen Arzneimittels gegeben ist.

Beim Fehlen von Daten aus Phase-III-Studien wurde vom G-BA möglicherweise eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, die nicht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie entsprach. Es kann sich auch um eine zahlenmäßig seltene Subgruppe handeln, für die wenige Daten vorliegen. Hier muss die Ärztin/der Arzt zusätzliche Informationen für die Verordnung heranziehen.

Erläuterungen

Angesichts des sehr raschen Wissenszuwachses in vielen Fachgebieten sollen die Ergebnisse der Nutzenbewertung kurz erläutert und in den Stand des Wissens sowie in die Empfehlungen aktueller Leitlinien eingeordnet werden. Dieses Feld ist von besonderer Bedeutung, wenn nach der Festlegung eines Zusatznutzens neue und relevante Informationen veröffentlicht wurden, z. B. in einem Rote-Hand-Brief zu Nebenwirkungen, zu Langzeitdaten der Zulassungsstudie oder zu neuen Studienergebnissen. Hier wird auch diskutiert, wenn sich diagnostische Kriterien zur Definition von Subgruppen, z. B. der Leberzirrhose bei Einsatz von Anti-Hepatitis-C Arzneimitteln, geändert haben.

Weiterführende Informationen (Bereich B)

Für die Verordnung neuer Arzneimittel sind häufig Informationen erforderlich, die über den Text der Zulassung hinausgehen. Wir schlagen vor, die für Bewertung von Wirksamkeit und Nutzen neuer Arzneimittel relevanten Informationen in einem übersichtlichen Faktenblatt zusammenzufassen. Dies soll Applikation, Wirkmechanismus, Studienergebnisse und relevante Quellen enthalten.

Governance

Für die Umsetzung eines solchen, umfassenderen Informationssystems ist die Kooperation aller relevanten Institutionen und Organisationen erforderlich. So kann ein Nebeneinander nicht-kongruenter oder sogar widersprüchlicher Informationen vermieden werden.

Wir schlagen die Etablierung eines neuen Ausschusses mit Vertretern folgender Institutionen/Organisationen vor:

Redaktionsausschuss

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
- GKV-Spitzenverband
- Kassenärztliche Bundesvereinigung
- Deutsche Krankenhausgesellschaft
- Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften (AWMF, indikationsbezogen)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
- Patientenvertretung

Der Ausschuss kann beim BMG, beim G-BA oder beim BfArM/PEI angesiedelt werden. Möglicherweise ist es sinnvoll, das Modell der Entscheidungen im G-BA mit Ernennung eines unabhängigen Vorsitzes zu übernehmen.

Die Ad-Hoc-Kommission „Frühe Nutzenbewertung“ wurde im Jahr 2015 von der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) eingerichtet. Ihr gehören Vertreter von 17 wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an. Federführend für die Erstellung dieses Positionspapiers waren Prof. Dr. Dieter Müller-Wieland (Deutsche Diabetes Gesellschaft, DDG) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO).

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Vorsitzender der Ad-Hoc-Kommission „Frühe Nutzenbewertung“ der AWMF

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Berolinahaus

Alexanderplatz 1

10178 Berlin (Mitte)

Tel.: 030 / 27 87 60 89 - 0

E-Mail: woermann@dgho.de

Anhang

Beispiel A Abirateron beim Prostatakarzinom (2012)

Beispiel B Afatinib beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (2015)

Beispiel C Edoxaban beim Vorhofflimmern (2016)

Beispiel D Edoxaban bei venösen Thrombembolien (2016)

Beispiel A Abirateron beim Prostatakarzinom (2012)

Abirateronacetat (Zytiga®) nach Docetaxel

Indikation	Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist; in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
Zulassung	September 2011
Status	regulär

A Nutzenbewertung

Subgruppen	Zusatznutzen	Phase III Studie(n)	Erläuterungen (Stand Juli 2016), siehe auch B
Festlegung des G-BA	G-BA vom 8. 3. 2012		
Patienten, die für eine erneute Docetaxel-Therapie nicht geeignet sind	beträchtlich	ja	Abirateron führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und der Zeit bis zur Schmerzprogression. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn Abirateron schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde.
Patienten, die für eine Docetaxel-Retherapie geeignet sind	nicht belegt	nein	Die erneute Gabe von Docetaxel ist eine patientenindividuelle Entscheidung in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstbehandlung und von den Nebenwirkungen. Sie ist kein Therapiestandard. Abirateron ist auch bei diesen Patienten zugelassen. Abirateron führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und der Zeit bis zur Schmerzprogression. Unklar ist die Wirksamkeit, wenn Abirateron schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde, siehe B.

B Weiterführende Informationen

Applikation		oral, in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag zweimal täglich)
Empfohlene Dosierung		1000 mg (4 x 250 mg) einmal täglich; mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit
Wirkmechanismus		Inhibitor von Cytochrom P450 c17 (CYP17)
Studienergebnisse	Kontrollarm der Zulassungsstudie	Placebo
	Mortalität	Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,65; median 3,6 Monate)
	Morbidität	Verlängerung der radiologischen, progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,67; median 2,0 Monate) Verlängerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression
Quellen	Fachinformation	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf
	Zulassung	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
	Studien	De Bono et al., 2011; http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1014618 Fizazi et al., 2012; http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470-2045(12)70379-0
	Nutzenbewertung	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/ https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Abirateron%20DGHO%20Stellungnahme%2020120122.pdf
	Leitlinien	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/043-022OL.html https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html
Arzneimittelsicherheit		

Beispiel B Afatinib beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (2015)

Afatinib (Giotrif®) bei NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Indikation lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen, EGFR-Tyrosinkinase (TKI)-naive Patienten
Zulassung Oktober 2013
Status regulär

A Nutzenbewertung

Subgruppen (Festlegung des G-BA)	Zusatznutzen (G-BA vom 5. 11. 2015)	Phase III Studie(n)	Erläuterungen (Stand Juli 2016), siehe auch B
Erstlinientherapie, guter Allgemeinzustand, Nachweis einer Deletion 19	erheblich	ja	Afatinib führt gegenüber Cisplatin/Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, zur Steigerung der Remissionsrate und zur Rückbildung krankheitsassoziierter Symptome. Die Nebenwirkungen sind geringer als unter platinhaltiger Chemotherapie.
Erstlinientherapie, guter Allgemeinzustand, Nachweis einer Mutation L858R	nicht belegt	ja	Afatinib führt gegenüber Cisplatin/Pemetrexed zur Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit, zur Steigerung der Remissionsrate und zur Rückbildung krankheitsassoziierter Symptome. Die Nebenwirkungen sind geringer als unter platinhaltiger Chemotherapie.
Erstlinientherapie, guter Allgemeinzustand, Nachweis anderer aktivierender, genetischer Aberrationen	nicht belegt	ja	In dieser Subgruppe sind sensitive und resistente Subtypen zusammengefasst. Bei vorhersehbarer Resistenz, z. B. Mutation T790 oder Exon20-Insertionen, ist die Gabe von Afatinib nicht indiziert. Bei Patienten mit sensitiven Mutationen oder Duplikationen ist der Einsatz sinnvoll, siehe B.
Erstlinientherapie, reduzierter Allgemeinzustand (ECOG 2)	nicht belegt	nein	Zur Therapie von Patienten im reduzierten Allgemeinzustand liegen keine Daten randomisierter Studien vor. Entscheidend ist die Ursache des schlechten Allgemeinzustandes (AZ). Bei NSCLC-bedingter Verschlechterung des AZ kann der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren indiziert sein, bei dominierender Komorbidität ist Best Supportive Care sinnvoll.
Zweitlinientherapie nach Platin-basierter Chemotherapie	nicht belegt	nein	Zur Zweitlinientherapie mit Afatinib liegen keine Daten randomisierter Studien vor.

B Weiterführende Informationen

Applikation		oral, Monotherapie
Standarddosierung		40 mg einmal täglich
Wirkmechanismus		Kinase-Inhibitor von EGFR
Studienergebnisse	Kontrollarm der Zulassungsstudie	Cisplatin/Pemetrexed
	Mortalität	kein signifikanter Unterschied in der Gesamtgruppe in der Subgruppe mit Deletion19 Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,54; Median 12,2 Monate)
	Morbidität	Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit in der Gesamtgruppe (Hazard Ratio 0,58; Median 4,2 Monate) Verbesserung der krankheitsassozierten Symptome Dyspnoe und Husten Reduktion der Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen
Quellen	Fachinformation	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf
	Zulassung	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002280/human_med_001698.jsp&mid=W00b01ac058001d124
	Studien	Sequist et al., 2013; http://jco.ascopubs.org/content/31/27/3327 Yang et al., 2015; http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00026-1/
	Nutzenbewertung	https://www.q-ba.de/informationen/nutzenbewertung/170/ https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afatinib%20-nach%20Fristablauf-%20DGHO%20Stellungnahme%2020150907%20-2.pdf
	Leitlinien	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007.html https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html
Arzneimittelsicherheit		

Beispiel C Edoxaban beim Vorhofflimmern (2016)

Edoxaban (Lixiana®) bei venösen Thrombembolien

Indikation Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen
Zulassung Juli 2015
Status regulär

A Verordnung

Subgruppen (Festlegung des G-BA)	Zusatznutzen (G-BA vom 21. 1. 2016)	Phase III Studie(n)	Erläuterungen (Stand Juli 2016), siehe auch B
keine	nicht belegt	ja	Edoxaban ist der initialen Behandlung mit Heparin, gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten, gleichwertig. Die Rate klinisch relevanter, insbesondere intrakranieller Blutungen, ist unter Edoxaban niedriger als unter Vitamin-K-Antagonisten.

B Weiterführende Informationen

Applikation		oral, Monotherapie
Standarddosierung		60 mg einmal täglich
Wirkmechanismus		direkter Faktor Xa-Inhibitor
Studienergebnisse	Kontrollarm der Zulassungsstudie	Vitamin-K-Antagonisten
	Mortalität	kein Unterschied
	Morbidität	kein Unterschied in der Rezidivrate von Thrombosen und Lungenembolien
	Nebenwirkungen	Reduktion des Risikos für schwere Blutungen einschl. intrakranieller Blutungen sowie des Risikos für klinisch relevante, nicht-schwere Blutungen (Hazard Ratio 0,87)
Quellen	Fachinformation	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_de.pdf
	Zulassung	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
	Studien	Büller et al., 2013; http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306638
	Nutzenbewertung	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/180/ http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201504-Lixiana-DVT.pdf https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Edoxaban%20gemeinsame%20Stellungnahme%2020151123.pdf
	Leitlinien	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html
Arzneimittelsicherheit		

Beispiel D Edoxaban bei venösen Thrombembolien (2016)

Edoxaban (Lixiana®) bei Vorhofflimmern

Indikation	Prophylaxe von Schlaganfall und systemischen Embolien in anderen Organen bei Patienten mit Vorhofflimmern und ≥ 1 Risikofaktor: vorübergehender Schlaganfall, arterielle Hypertonie, Diabetes, Herzinsuffizienz, Alter ≥ 75 Jahre
Zulassung	Juli 2015
Status	regulär

A Nutzenbewertung

Subgruppen (Festlegung des G-BA)	Zusatznutzen (G-BA vom 21. 1. 2016)	Phase III Studie(n)	Erläuterungen (Stand Juli 2016), siehe B
keine	gering	ja	Edoxaban ist Vitamin-K-Antagonisten bei Risikopatienten nicht unterlegen bei der Reduktion des Risikos für Schlaganfälle oder systemische Embolien in anderen Organen. Es führt gegenüber Vitamin-K-Antagonisten zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität, zur Verringerung des Risikos hämorrhagischer Schlaganfälle und des Risikos schwerer Blutungen als Folge der Antikoagulation, siehe B.

B Weiterführende Informationen

Applikation		oral, Monotherapie
Standarddosierung		60 mg einmal täglich
Wirkmechanismus		direkter Faktor Xa-Inhibitor
Studienergebnisse	Kontrollarm der Zulassungsstudie	Vitamin-K-Antagonisten
	Mortalität	Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (Hazard Ratio 0,89)
	Morbidität	Nicht unterlegen bei der Reduktion des Risikos für Schlaganfälle und systemische Embolien in anderen Organen Reduktion des Risikos für hämorrhagische Schlaganfälle (Hazard Ratio 0,54)
	Nebenwirkungen	Reduktion des Risikos für schwere Blutungen (Hazard Ratio 0,47)
Quellen	Fachinformation	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_de.pdf
	Zulassung	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
	Studien	Giugliano et al., 2013; http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1310907
		Giugliano et al., 2014; http://stroke.ahajournals.org/content/45/8/2372.full
	Nutzenbewertung	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/180/ http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201504-Lixiana-VHF.pdf https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Edoxaban%20gemeinsame%20Stellungnahme%2020151123.pdf
Leitlinien	ESC Guidelines: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719	
Arzneimittelsicherheit		