



Deutscher Bundestag
Ausschuss f. Gesundheit

Ausschussdrucksache
17(14)0065(30)
gel. VB zur Anhörung am 29.09.
2010 zum Thema AMNOG
23.09.2010



***Stellungnahme
zum Entwurf eines Gesetzes zur
Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen
Krankenversicherung (AMNOG)
BT-Drs. 17/2413***

**Deutsches Cochrane Zentrum (Dr. Gerd Antes)
Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik
Universitätsklinikum Freiburg**

Freiburg, den 22.09.2010



Kernpunkte

- Es sollte gesetzlich sicher gestellt sein, dass Ergebnisse aus klinischen Studien zugänglich und nutzbar gemacht werden.
- Für die optimale Versorgung individueller Patienten sollte der Zugang zu internationalen Daten für die Nutzenbewertung sichergestellt und genutzt werden.
- Um die optimale Nutzung verfügbarer Daten zu gewährleisten, sollten systematische Übersichtsarbeiten das Mittel der Wahl sein.
- Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sollte wissenschaftlichen Kriterien genügen und evidenzbasiert sein.
- Auch bei der schnellen Nutzenbewertung sollte die Nichtberücksichtigung der üblichen wissenschaftlichen Kriterien die Ausnahme und nicht die Regel sein.

Erläuterungen

1. Wissen aus klinischen Studien als Grundlage der Bewertung von Arzneimitteln

Die Arzneimittelentwicklung und -einführung findet im Spannungsfeld zwischen den ethischen Grundlagen ärztlichen Handelns und des Arzt-Patienten-Verhältnisses, den regulatorischen Bedingungen durch die verantwortlichen politischen und behördlichen Institutionen und den ökonomischen und kommerziellen Gegebenheiten für Hersteller und Leistungserstatter statt. Dass es hier regelmäßig zu Gegensätzen und Widersprüchen kommt, ist angesichts der unterschiedlichen Interessenlagen nicht verwunderlich. Genauso zwangsläufig folgt daraus ein stetiger Anpassungs- und Ausgleichsprozess zwischen den Interessensgruppen.

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich die Grundlagen für diesen Prozess enorm entwickelt und in jüngerer Vergangenheit unter den Schlagworten „*Evidenzbasierung*“ bzw. „*Evidenz-basierte Medizin*“ oder „*Evidenz-basierte Gesundheitsversorgung*“ Strukturen und Verfahren geschaffen, die die systematische Einbeziehung von Ergebnissen klinischer Stu-



dien fordern und fördern. Elektronische Hilfsmittel erlauben heute zumindest prinzipiell die vollständige Bereitstellung und Nutzung der Ergebnisse aller klinischen Studien.

Während die ethischen Grundlagen der Patientenversorgung keinen Zweifel daran lassen, dass Informationen aus klinischen Studien nicht zurückgehalten werden dürfen, sondern zum Wohle der Patienten vollständig kommuniziert werden müssen, ist die gegenwärtige Praxis von diesem Zustand weit entfernt. Eine Vielzahl von internationalen Studien belegt diesen Missstand zweifelsfrei und zeigen den teils immensen Schaden, der dadurch verursacht wird. Selbstverpflichtungserklärungen von Herstellern sind kein geeignetes Mittel dagegen.

Um die Ergebnisse klinischer Studien nicht nur zugänglich, sondern auch nutzbar zu machen, wurde in den letzten Jahren eine Reihe von unterstützenden Mechanismen geschaffen:

1. Um die Kenntnis von Studien auch bei nicht erfolgter Publikation zu sichern, wurde unter Führung der WHO ein internationales Netzwerk von Registern klinischer Studien aufgebaut (für Deutschland www.drks.de), das über ein Portal bei der WHO den globalen Blick auf laufende Studien erlaubt (www.who.int/ictrp).
2. Der Verband der Herausgeber der großen internationalen Zeitschriften (International Committee of Medical Journal Editors, CMJE) hat die öffentlich zugängliche Registrierung in einem von der WHO anerkannten Register vor Studienbeginn zur Bedingung für die spätere Publikation gemacht (www.icmje.org/publishing_10register.html).
3. In den USA ist die Registrierung (jedoch ohne Sanktionen) und die Veröffentlichung der zentralen Ergebnisse im Register Gesetz (U.S. Public Law 110-85, Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 or FDAAA), Title VIII, Section 801 mandates that a "*responsible party (i.e., the sponsor or designated principal investigator) register and report results of certain applicable clinical trials*").
4. Um die vollständige und richtige Publikation von Studienergebnissen zu unterstützen und zu gewährleisten, sind in den letzten 15 Jahren eine Reihe von so genannten Reporting Guidelines entstanden, die zusammen auf einer von Großbritannien finanzierten Webseite zusammengefasst sind. (www.equator-network.org/).



Die ethische Grundlage für diese Aktivitäten ist die Forderung, dass Patienten in klinischen Studien erwarten und ein Recht darauf haben, dass ihr persönlicher Beitrag zu der Studie vollständig für die nachfolgende Patientengeneration genutzt werden kann.

Die Einbeziehung dieses Wissens aus klinischen Studien ist mithin auch eine ethische Forderung im Sinne des Bestrebens, den Patienten mit einer optimalen Versorgung das Erreichen ihrer Gesundheitsziele zu ermöglichen.

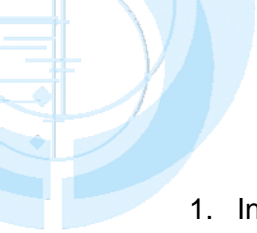
2. Wissensmanagement zur optimalen Nutzung von Studienergebnissen bei der Arzneimittelbewertung

Das vermutlich zumindest exponentiell anwachsende Wissen aus klinischen Studien hat zu einer aus Nutzersicht scheinbar explosionsartig wachsenden Lawine geführt, der nur mit sehr systematischem Vorgehen begegnet werden kann. Die dafür seit Jahrzehnten entwickelte Methodik steht unter dem Titel Systematic Reviews. Darunter werden für die jeweilige Fragestellung (prospektiv geplant) global die relevanten Studien gesucht, nach ihrer Qualität bewertet und dann bei guter Qualität ggf. quantitativ, auf jeden Fall aber qualitativ, zusammengefasst.

Angesichts eines jährlichen Zuwachses von ca. 15.000 randomisierten Studien, einem Bestand von mindestens 600.000 abgeschlossenen kontrollierten Studien und einem nicht annähernd abschätzbaren Vorrat an Studien anderen Typs überrascht nicht, dass der Zugriff auf dieses Wissen gegenwärtig auch nicht annähernd zufriedenstellend gelöst ist. Die Misere ist hochaktuell am 22. Sept. 2010 von Bastian H, Glasziou P und Chalmers (*Seventy-Five Trials and Eleven Systematic Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up?*. PLoS Med 7(9): e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326) beschrieben worden. Die dortigen quantitativen Angaben zeigen die Dimension des Problems.

2.1 Die Situation in Deutschland

Für Deutschland sind für die Wissensgenerierung und -nutzung folgende Faktoren dominant und zusätzlich hinderlich:



1. In Bezug auf Größe und Bruttonutzenprodukt trägt Deutschland zum globalen Wissen aus klinischen Studien im Vergleich zu den führenden Ländern nur weit unterdurchschnittlich bei. Diese Feststellung gilt insbesondere für die Brennpunkte (Hormonersatztherapie, spezielle Schlaganfall-Einheiten) der letzten Jahre und lässt sich dort leicht anhand der Literatur belegen.
2. Praktisch alle in Deutschland durchgeführten relevanten klinischen Studien werden in englischsprachigen Zeitschriften publiziert, so dass Deutschland vollständig abhängig vom internationalen Publikationswesen ist. Gründe dafür sind der für entsprechende Primärpublikationen praktisch nicht mehr existierende deutsche Zeitschriftenmarkt einerseits und die Ausrichtung aller Belohnungssysteme auf den englischsprachigen Markt andererseits, wobei unklar ist, was Ursache und was Wirkung ist.
3. Die Abhängigkeit von fast ausschließlich englischsprachig erfolgreicher Publikation von Studienergebnissen hat erhebliche Folgen, schließt sie doch neben Patienten und Angehörigen auch einen großen Teil im professionellen Bereich der Gesundheitsversorgung aus. Für die Forschung und den regulatorischen Bereich ist das Problem gering bzw. nicht vorhanden, was jedoch aufgrund dieser Sprachbarriere hierzulande zu einer Zweiteilung führt und den Graben zwischen Forschung und Versorgung weiter vertieft.
4. Wie abhängig Deutschland vom international erzeugten und publizierten Wissen ist, zeigt ein Blick auf die IQWiG Berichte. Dort wurden in den 51 Reports aus den letzten Jahren 1099 Studien berücksichtigt, von denen 50 aus Deutschland stammen, d. h. dass die Berichte sich zu 95% auf internationale Studienberichte stützten. Ähnliche Zahlen zeigen Analysen der Cochrane Library.

Deutschland ist also bzgl. des Wissens aus klinischen Studien ein fast reines Importland. Sehr einschränkend dabei ist, dass der Import nur von wenigen Institutionen methodisch beherrscht wird, so dass dieser Import oft gar nicht erfolgt oder aber sehr fehlerhaft sein kann.

3. Nutzenbewertung auf Basis des verfügbaren Wissens

Auch nach Einführung von Medikamenten werden über viele Jahre hinweg Studien durchgeführt, deren Anzahl und oft auch Umfang überraschend und erstaunlich ist. Nach kurzer Zeit sind somit in den meisten Fällen die reinen Zulassungsstudien in der Minderzahl. Dabei han-



delt es sich auch bei den weiterhin durchgeführten Studien sehr oft um randomisierte, kontrollierte Studien. Ein Eindruck von den enormen Zahlen bietet ein Blick auf die Cochrane Library: Für die inzwischen über 4000 systematischen Übersichtsarbeiten wurden über 149.180 prinzipiell in Frage kommende Studien identifiziert, davon aber nur 54.737 aufgrund guter Qualität eingeschlossen.

Für die Nutzenbewertung haben sich in den meisten westlichen Ländern in unterschiedlicher Ausgestaltung Institutionen (z. B. NICE/NIR in UK, CIHR in Kanada) oder Strukturen gebildet, die die vorhandenen Studien in geeigneter, oben beschriebener Form aufbereiten. Am eindrucksvollsten ist das US – Comparative Effectiveness Research (CER) Programm, das von der Agency for Health Quality and Research (AHRQ; www.ahrq.gov) durchgeführt wird. Auf der Basis eines speziellen Gesetzes für eine Konjunkturfördermaßnahme wurden dort im April 2009 Projekte für vergleichende Untersuchungen von Therapieverfahren für eine Gesamtsumme von 1 Milliarde US \$ ausgeschrieben (www.effectivehealthcare.ahrq.gov), die innerhalb von drei Jahren abgearbeitet sein müssen. Auch hier sind systematische Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews) die zentrale Methode, um diese Aufgabe zu bewältigen. Gegenwärtig werden bei der AHRQ gerade 10 Systematic Reviews aktualisiert.

Dieses Beispiel, dem viele angeschlossen werden könnten, zeigt, dass der systematische Einschluss vorhandener Studien als Standardmethodik für die Nutzenbewertung angesehen werden kann. Die an verschiedenen Stellen formulierte Forderung nach einer „*Nutzenbewertung nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM)*“ ist als Handlungsleitlinie nicht ausreichend. Unter dem Kürzel EbM verbirgt sich eine solche Vielfalt an unterschiedlichen Interpretationen, dass der kleinste erreichbare Nenner „*evidenzbasiertes Vorgehen*“ zu sein scheint. Speziell für die praktische Nutzung externer Evidenz aus Studien hat sich ein Fünf-Schritte-Schema etabliert mit 1. Formulierung der Fragestellung, 2. Systematische Suche, 3. Bewertung der identifizierten Evidenz, 4. Synthese der Evidenz und 5. Interpretation der Ergebnisse. Bei aller Vielfalt ist dies ein konsentierter Rahmen, in dem dann die genauere Operationalisierung der Abläufe erfolgen muss.

Insbesondere ist festzuhalten, dass es international eine deutliche Trennung zwischen Zulassung und Nutzenbewertung des eingeführten Arzneimittels gibt, d.h. die Nutzenbewertung beginnt mit bzw. nach der Zulassung.



Für die schnelle Nutzenbewertung sind dieses Vorgehen und die Trennung von Zulassung und Nutzenbewertung sowohl wegen der zeitlichen Nähe beider Prozesse als auch wegen des kurzen Bearbeitungszeitraums schwierig. Diese Schwierigkeit ist in der gegenwärtigen Gesetzesvorlage zu stark gewichtet. Damit wird das eigentlich prioritäre, oben beschriebene, jedoch auf die verfügbare Evidenz aufbauende Vorgehen weitgehend bzw. vollständig ausgeschaltet.

Die schnelle Nutzenbewertung in der frühen Phase der Einführung eines Arzneimittels kann tatsächlich bedeuten, dass zu dem Zeitpunkt wenig Daten vorhanden sind. Im Rahmen des globalen Studiengeschehens ist jedoch vielfach damit zu rechnen, dass sehr wohl Studiendaten vorhanden sind. Dies ist vor allem deswegen zu erwarten, da die immer wieder beklagten Wettbewerbsnachteile am Standort Deutschland oft als Grund dafür angeführt werden, dass die notwendigen klinischen Studien in konkurrierenden Ländern deutlich stärker zunehmen als in Deutschland und somit ähnliche Studien sehr schnell vorhanden sind. Aus diesem Grunde sollte auf die Forderung nach dem Einschluss systematisch gesuchter Evidenz auf keinen Fall pauschal verzichtet werden. Unbedingt erforderlich erscheinen eine explizite Terminierung dieses Zustands mit wenig Evidenz und die Festlegung der weiteren Nachweise geeigneter Studiendaten.

4. Kommentierung einzelner Aussagen mit methodischen Inhalten

Im gegenwärtigen Entwurf und in den Änderungsanträgen sind einige Aussagen und Formulierungen, die mit der üblichen Methodik und deren zugrunde liegender Logik nicht vereinbar erscheinen bzw. pointierter formuliert werden sollten, um die angestrebten Ziele zu erreichen:

A. Probleme und Ziele (S. 2): *„Der Zugang der Öffentlichkeit zu Ergebnissen klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln wird verbessert“.*

B. Lösung (S. 2)

Der berechtigte Wunsch, damit Ärzte und Patienten zu informieren, übersieht das bisher völlig ungelöste Problem, mit der Publikation damit doppelten Aufwand treiben zu müssen, um sowohl in Englisch wie auch in Deutsch zu publizieren.



Diese Aussage steht im Widerspruch zur Formulierung in § 42b, dass der Bericht in Deutsch oder in Englisch abgefasst sein kann.

- § 42b fordert die Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien. In der Begründung auf Seite 35 wird die Veröffentlichung auf den eigenen Webseiten zugelassen.

Diese Form der Publikation ist keinesfalls ausreichend. Hier sollte eine formalere Lösung gefordert werden, z. B. wie in den USA mit der Veröffentlichung der zentralen Ergebnisse im Register. Die Veröffentlichung auf den Webseiten von Firmen bietet keinen neutralen Weg, Ärzte und Patienten zu informieren.

- In § 35b und an anderen Stellen wird von Versorgungsstudien gesprochen, die mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vereinbart werden können. Die jetzigen Formulierungen sind zu vage und bieten keine belastbare Grundlage. Versorgungsstudien wie auch klinische Studien sind nicht eindeutig definiert. Insbesondere sollte sichergestellt sein, dass unter Versorgungsstudien auf jeden Fall vergleichende Studien zu verstehen sind und keine einarmigen Anwendungsbeobachtungen darunter fallen.

- Änderungsantrag 2 vom 20.9.2010:

Es ist schwer vorstellbar, dass in einer Rechtsverordnung festgelegt werden kann, unter welchen Voraussetzungen Studien welcher Evidenzstufen zu verlangen sind. Zur Auswahl von Studien gibt es ein wissenschaftlich verankertes Gerüst, das nach bestimmten Kriterien Studientypen und -designs für bestimmte Fragestellungen als bestes Werkzeug bestimmt. Die Festlegung von Studientypen ist selbst Teil des wissenschaftlichen Prozesses und wird sich weiterentwickeln. Deswegen muss die Auswahl von Studientypen im wissenschaftlichen Umfeld geklärt werden und kann nicht Teil einer wissenschaftsfreien Entscheidung werden.

- Änderungsantrag 2, Absatz 1a:

Von der Nutzenbewertung [. . .] freizustellen [. . .] nur geringfügige Ausgaben entstehen“ verbindet den Zweck der Nutzenbewertung mit den Kosten des Medikaments. Eine solche Kopplung sollte tunlichst vermieden werden. Die Nutzenbewertung ist eine Maßnahme zur Sicherung der Qualität der Patientenversorgung, die bei preiswerten Medikamenten deswegen nicht eingeschränkt werden sollte.



Ebenso zu Buchstabe b:

Für „Arzneimittel mit geringer wirtschaftlicher Bedeutung für die gesetzliche Krankenkasse“ sollte es keine Freistellung von der Nutzenbewertung geben. Die wirtschaftliche Seite sollte grundsätzlich von der Nutzenbewertung mit ihren ethisch-wissenschaftlichen Grundsätzen getrennt werden.

- Änderungsantrag 2, zu Buchstabe bb:
Es gibt keinen Grund, Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen nur aus diesem Grund von der Nutzenbewertung zu befreien. Ebenso wenig gibt es einen sachlichen Grund, regelhaft davon aus zu gehen, dass es für die Behandlung einer seltenen Erkrankung keine therapeutisch gleichwertige Alternative gibt.
- Änderungsantrag 4, Begründung zu Buchstabe a:
Die Formulierung „*wenn deren Unzweckmäßigkeit erwiesen ist*“ ist logisch und methodisch unhaltbar. In der Praxis bedeutet diese Aussage, dass die Verordnungsfähigkeit grundsätzlich nicht mehr ausgeschlossen werden kann, da weder eine Studie geplant werden kann zum Nachweis der Unzweckmäßigkeit noch aus fehlenden Zweckmäßigkeitsnachweisen auf Unzweckmäßigkeit geschlossen werden kann. Ein solches Vorgehen dreht die Beweislast in einer Weise um, dass es im Widerspruch zu allen Vorgängen in der Arzneimittelzulassung steht.
- Ebenso Begründung zu Buchstabe a:
Die Argumentation „*[. . .] darf [. . .] nicht abweichend von der Beurteilung der Zulassungsbehörde bewerten*“ berührt einen der zentralen Punkte der Nutzenbewertung. Die Nutzenbewertung muss, im Einklang mit dem international üblichen Vorgehen, unabhängig von dem Zulassungsprozess sein. Die Argumentation in der Begründung widerspricht der gerade auch von Herstellerseite vorgebrachten Feststellung, dass zum Zulassungszeitpunkt gewisse Daten noch gar nicht existieren können. Die arzneimittelrechtliche Zulassung stellt nur zum Zeitpunkt der Zulassung sicher, dass Arzneimittel grundsätzlich für die Behandlung der zugelassenen Indikationen geeignet sind.