

Pressekonferenz der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen am 20. November 2007

**„Innovation oder Schein-Innovation -
Spitzenverbände der Krankenkassen setzen auf neuartige Analyse-
und Bewertungsmethode für Arzneimittel“**

Statement

von

Prof. Dr. Bernd Mühlbauer

Es gilt das gesprochene Wort

EVITA - Strategie und Methodik des Projektes

Die Bewertung des therapeutischen Stellenwertes eines neuen Arzneimittels in EVITA erfolgt durch ein stratifiziertes Bepunktungs-System. Ausgangspunkt ist die Entscheidung, welche Vergleichsstudien für eine solche Bewertung nötig sind. Gibt es für die bestimmte Erkrankung bisher keine etablierte Standardtherapie, sind Studien mit Placebo (wirkungsfreies Scheinmedikament) als Vergleichsbehandlung zulässig. Gibt es einen etablierten therapeutischen Standard, sind nur klinische Prüfungen zulässig, in denen eben dieser Standard als Komparator verwendet wird, oder aber das neue Medikament als zusätzliche Behandlung gegeben wird.

Positive Bewertungspunkte erhält in EVITA ein Medikament, wenn seine Überlegenheit gegenüber der bisher etablierten Standardtherapie durch methodisch gute klinische Studien nachgewiesen wurde. Umgekehrt würden Studien, die eine

Unterlegenheit des neuen Arzneimittels nachweisen, zu einem negativen Punktwert führen. Eine Modifizierung des Punktwertes erfolgt anhand der Zielgrößen, die in den klinischen Studien als sogenannte Endpunkte verwendet wurden. Wurden patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Progressionsverlangsamung bei chronischen Erkrankungen, Symptomkontrolle und auch die Lebensqualität positiv beeinflusst, ergeben sich höhere Punktwerte, als wenn Surrogat-Variablen verwendet wurden. Als solche bezeichnet man klinische Messwerte, wie z.B. Blutzucker oder Blutdruck, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf bzw. die gesundheitliche Zukunft des Patienten haben, diesen aber nicht mit ausreichender Sicherheit beweisen können. Sobald Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, werden Studien mit Surrogat-Endpunkten nicht mehr in die Bepunktung von EVITA einbezogen.

Bei der Beurteilung des Patientennutzens spielt das Nebenwirkungsprofil eine große Rolle. Daher geht auch das Nebenwirkungsprofil des neuen Arzneimittels in die EVITA-Bewertung ein, und zwar in Form negativer Bewertungspunkte. Aus allen zur Verfügung stehenden Quellen werden Schweregrad und Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen zu einem Wert zusammengefasst. Bevor jedoch dieser Punktwert in die Gesamtbewertung eingeht, wird er mit den Nebenwirkungen der etablierten Standardtherapie verglichen. Sollte deren Profil unerwünschter Wirkungen schwerwiegender sein, kann der Risiko-Punktwert des untersuchten Medikaments auch positiv werden. Damit kann ein Nutznachweis für eine neue Substanz mittels der EVITA-Bewertung auch gelingen, wenn sie, bei gleicher therapeutischer Effizienz, über ein günstigeres Nebenwirkungsprofil verfügt. Bei Vergleich gegenüber Placebo bleibt der Risiko-Punktwert unverändert.

Zur Erläuterung der EVITA-Evaluation sei die Bewertung von Pioglitazon in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II ausgeführt. Über die Blutzuckersenkung hinaus ist das eigentliche Ziel einer Dauertherapie von Diabetikern die Verringerung des Diabetes-bezogenen Risikos, kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall zu erleiden. Für den Diabetes mellitus Typ II existieren etablierte Standardtherapien, vor allem Metformin und Sulfonylharnstoffderivate. Vor diesem Hintergrund ist klar, dass nur Studien im direkten Vergleich zu diesen beiden Substanzen möglich sind, oder aber Studien, in denen das neue Medikament

zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo gegeben wird. Dies war zum Zeitpunkt der Zulassung der Fall: Patienten mit Diabetes mellitus, die bereits mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, erhielten zusätzlich entweder Pioglitazon oder Placebo. Es zeigte sich, dass in diesen Studien die Pioglitazonbehandlung eine zusätzliche Senkung des Blutzuckerwertes bewirkte. Da die Blutzuckersenkung als Surrogatvariable gewertet werden muss, ergab sich ein positiver Punktwert von 3,75. Die Risikoevaluation von Pioglitazon ergab einen Wert von -4 Punkten (-2,5 für häufige moderate bis schwere aber reversible Nebenwirkungen, sowie -1,5 für häufige leichte Nebenwirkungen); da in den Studien Pioglitazon mit Placebo verglichen wurde, erfolgte keine Korrektur dieses Punktwertes um den Risikopunkt der Standardtherapie. Insgesamt ergab sich somit ein Gesamtpunkt von -0,25. Werte um den Nullpunkt herum erlauben gemäß EVITA-Strategie keine verlässliche Bewertung eines therapeutischen Mehrwertes. Ein innovativer Wert der Einführung dieses neuen Medikaments im Sinne eines zusätzlichen Patientennutzens muss also als ausgesprochen kritisch bewertet werden.

Fünf Jahre nach der Zulassung wurden die Daten einer multinationalen klinischen Prüfung publiziert. In dieser Studie war wie in den Zulassungsstudien Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie gegeben, untersucht worden. Hier nun waren die Studienziele sogenannte harte Endpunkte, d.h. Mortalität, Häufigkeit von Herzinfarkt und Schlaganfall, etc. Diese klinische Studie konnte keine Überlegenheit von Pioglitazon gegenüber Placebo – als Zusatztherapie zur Standardtherapie – nachweisen. In der EVITA-Bewertung ergab sich somit kein positiver Bewertungspunkt für eine therapeutische Überlegenheit. Da das Risikoprofil identisch wie zum Zeitpunkt der Zulassung zu bewerten war, verbleibt der entsprechende Punktwert von -4. In der Gesamtbewertung ergab sich somit ein negativer Punktwert von -4. In der EVITA-Strategie bedeutet dies, dass ein therapeutischer Vorteil durch die neue Substanz sehr unwahrscheinlich ist. Somit erweist sich auch die zurückhaltende Bewertung zum Zeitpunkt der Zulassung als gerechtfertigt. Des weiteren demonstriert das Beispiel, wie schnell und mit relativ geringem Aufwand die EVITA-Bewertung eines Medikaments aktualisiert werden kann, wenn neue Studiendaten hinzukommen.

Alle zur EVITA-Bewertung eines Medikaments herangezogenen Veröffentlichungen werden der eigentlichen Auswertung beigelegt. Hierbei werden auch Kommentare zur Interpretation der Daten beigelegt. Hierdurch wird jederzeit eine völlige Transparenz hergestellt.