

Umgang mit Endpunkten in der Onkologie

Nutzenbewertung mit Augenmaß

Die Patientenrelevanz von Parametern bei der Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln wird immer wieder kontrovers diskutiert. Deutsche Bewertungsinstitutionen nehmen dabei eine Sonderrolle ein. Das kann Folgen für die Versorgung haben, wie am Beispiel des metastasierten Brustkrebses deutlich wird. Doch Lösungen sind möglich.

>> Bei chronischen oder Krebserkrankungen ist es oft schwierig, zum Zeitpunkt der Zulassung die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geforderten Nachweise für den Zusatznutzen in klinischen Studien zu erbringen. Geforderte Therapieziele, wie das Verhindern von Erblindungen bei Diabetespatienten oder das Gesamtüberleben bei Krebspatienten in frühen Therapielinien liegen oft so weit in der Zukunft, dass sie im Rahmen einer Zulassungsstudie nicht oder nur schwer erfassbar sind. Im Bereich der Krebstherapie kommt hinzu, dass sich der Einfluss einer neuen Therapie auf das Gesamtüberleben mit Wirkungen von Folgetherapien vermengt oder durch einen Wechsel von Probanden auf einen anderen Studienarm während Studien („cross-over“) verzerrt wird.

Die europäische Zulassungsbehörde (engl. European Medicines Agency, EMA) akzeptiert für die Zulassung von Onkologika in frühen Therapielinien Studien mit Endpunkten, die unverzerrt zu erheben sind. Hierzu gehört zum Beispiel das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreies Überleben, engl. progression free survival – PFS). Eine Verlängerung des PFS wird von der EMA per se als Nutzen für Patienten angesehen (EMA 2016). Üblicherweise wird das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) zusätzlich erhoben. Auf die Bestimmung der Überlebenszeit kann nach den Regeln der EMA sogar ganz verzichtet werden etwa, wenn ein Arzneimittel bei vorteilhaftem Sicherheitsprofil

das PFS deutlich verlängert oder die erwartete Überlebenszeit nach Fortschreiten der Krankheit lang ist (EMA 2016).

Sonderrolle der deutschen Bewertungsbehörden

In deutlichem Widerspruch zu der EMA positionieren sich die in Deutschland für die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zuständigen Institutionen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). In keinem der bisher 83 onkologischen Bewertungsverfahren hat das IQWiG das PFS als patientenrelevant eingestuft (Stand April 2017). Ein Tumorwachstum, das allein mit bildgebenden Verfahren erhoben wird, ist nach Auffassung des IQWiG nicht patientenrelevant, da es nicht zwingend mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Das IQWiG hält es zwar für nachvollziehbar, dass eine längere Zeit ohne Fortschreiten der Tumorerkrankung für die Patientinnen eine Zeit geringerer körperlicher und psychischer Belastung bedeutet (IQWiG 2012). Es fehle jedoch der formale Nachweis, eine Validierung, für den Zusammenhang von PFS mit der körperlichen und psychischen Belastung (IQWiG 2012). Der G-BA ist sich intern über die Patientenrelevanz von PFS nicht einig. Die Mehrheitsbeschlüsse führen jedoch regelhaft dazu, dass PFS bei der frühen Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant anerkannt wird. PFS wird vom G-BA als sogenannter kombinierter Studienendpunkt begriffen, der sich auf die Sterblichkeit (Mortalität) und die Krankheitslast (Mor-

bidität) auswirkt. Auch der G-BA sieht es kritisch, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung nicht anhand von Symptomen erhoben wird, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Mit dieser Haltung nimmt Deutschland europaweit eine Sonderrolle ein: Es ist das einzige europäische Land, in dem die Berücksichtigung von PFS von den Einrichtungen der Nutzenbewertung durchgehend abgelehnt wird. Andere europäische Länder gehen in unterschiedlichen Ausprägungen differenziert mit dem PFS um. Beispielhaft seien genannt die grundsätzliche Anerkennung bei geringerer Auswirkung auf die Nutzenbewertung (Frankreich), die Verwendung in ökonomischen Analysen (UK) oder auch die Akzeptanz bei Vorliegen weiterer Endpunkte in Spanien (s. Tabelle 1).

Am Beispiel des metastasierten Brustkrebses wird jedoch die medizinische Bedeutung einer Progression deutlich. Von diesem in der Regel nicht mehr heilbaren Krankheitsstadium ist etwa jede vierte der jährlich 72.000 an Brustkrebs erkrankten Frauen betroffen.

Leitlinien zufolge ist die Behandlung dieser Patientinnen darauf ausgerichtet, das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich aufzuhalten und die Symptome zu verbessern (DGHO 2017a). Zur Auswahl stehen unterschiedliche Wirkstoffe, die patientenindividuell in einer bestimmten Reihenfolge eingesetzt werden sollen. Um zu überprüfen, ob eine Patientin auf die gewählte Therapie anspricht, geben die Leitlinien eine spezielle Diagnostik vor. Hierzu gehören

die klinische Untersuchung, die Bestimmung von Laborwerten sowie die Überwachung des Tumors mit bildgebenden Verfahren (AGO 2017, ASCO 2016, AWMF 2012, DGHO 2017a, ESMO 2017a). Ein Wechsel der Therapie ist dann angezeigt, wenn es trotz Behandlung zu weiterem Tumorwachstum kommt.

Progression ist bei Brustkrebs patientenrelevant

Je länger es gelingt, das Fortschreiten zu stoppen oder aufzuhalten, umso länger verzögern sich auch belastende Symptome. Weiterhin wird Zeit gewonnen, bis ein Wechsel auf andere Therapien nötig wird, die mit neuen, beeinträchtigenden Nebenwirkungen oder Krankenhausaufenthalten einhergehen können (Irvin et al. 2011). Forschungsergebnisse deuten ferner darauf hin, dass das Fortschreiten von Brustkrebs mit Metastasen zugleich die Lebensqualität verschlechtert. Patientenbefragungen zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Fortschreiten der Erkrankung sowie dem Ansprechen auf die Therapie (Hurvitz et al. 2013). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich das Fortschreiten der Erkrankung auch negativ auf die Symptomatik der Patientinnen auswirkt (Walker et al. 2011).

Jüngste Entwicklungen zeigen, welche Folgen das Nichtanerkennen des PFS für die Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs in Deutschland haben könnten. So kommt das IQWiG bei der Nutzenbewertung der zwei ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe,

Positionen von HTA-Agenturen in EU-5-Ländern bei der Anerkennung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)

Land	Agentur	Position
Deutschland	IQWiG	Dem PFS wird keine direkte Patientenrelevanz zugeschrieben.
Frankreich	HAS	PFS alleine kann auch ohne OS für Zusatznutzen (geringeren Ausmaßes) herangezogen werden.
England	NICE	Das PFS wird explizit als Outcome-Parameter genannt und als Basis für einen Nutzenclaim bezüglich eines verlängerten Überlebens in obligaten ökonomischen Analysen anerkannt.
Italien	AIFA	Im Allgemeinen liegen bei einem erhöhten OS weniger Hürden vor als beim PFS. Obwohl das PFS von den Zulassungsbehörden akzeptiert wird, bleiben im Rahmen einer Analyse zu Erstattungszwecken viele Zweifel bezüglich der korrekten Platzierung des Wirkstoffs im Behandlungsverlauf.

Tab. 1: Positionen von HTA-Agenturen bei der Anerkennung des Endpunktes PFS in EU-5-Ländern; Quelle: IGES Institut (Darstellung aus den verfügbaren Quellen europäischer HTA-Behörden wie AETS; AIFA; AQUAS; HAS; IQWiG; NICE; PFS: Progression Free Survival; OS: Overall Survival, HTA: Health Technology Assessment)

den so genannten CDK4/6-Inhibitoren, zu dem Schluss, dass das PFS keinen validen Ersatz für das Gesamtüberleben darstelle und bezieht es nicht in seine Bewertung ein. Dabei ging es um die Wirkstoffe Palbociclib und Ribociclib, denen die amerikanische Zulassungsbehörde FDA den Break-Through-Status zuerkannt hatte. Und auch der G-BA bewertet im Falle von Palbociclib wie das IQWiG und stellt fest, dass ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden konnte (G-BA 2017). Das Verfahren für Ribociclib wird im März 2018 abgeschlossen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) spricht in einer Stellungnahme von gravierenden, methodischen Defiziten des IQWiG bei der Erfassung von Endpunkten wie dem PFS (DGHO 2017b).

Relevant für die Versorgung wird diese Bewertung mit Blick auf die im Anschluss folgenden Verhandlungen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen über den Erstattungsbetrag.

Nach der bisherigen Gesetzeslage dürfen die Kosten für ein neues Arzneimittel die Kosten der Vergleichstherapie nicht überschreiten, wenn kein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte. In den oben dargestellten Fällen wird der neue Wirkstoff mit einem generisch verfügbaren Wirkstoff kombiniert, der zugleich die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Wenn

aber die Kombination mit der Vergleichstherapie nicht mehr kosten darf, als die Vergleichstherapie selber, kommt für das neue Arzneimittel ein Preis von null Euro heraus – so zumindest die bisherige Position des Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenkassen bei derartigen Konstellationen, die sich auch die Schiedsstelle grundsätzlich zu eigen macht (Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V 2017). Eine Marktrücknahme des neuen Arzneimittels ist daher ein mögliches Szenario.

Antidiabetika-Problematik auch in Onkologie möglich

Bei den Antidiabetika mit einer vergleichbaren Problematik bei der Bewertung von Studienendpunkten hat dies dazu geführt, dass fast die Hälfte der seit 2011 nutzwertig bewerteten Präparate nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Mit zunehmender Einführung von Erstlinien-Onkologika könnten sich ähnliche Auswirkungen auf die Versorgung von Krebspatienten ergeben. Bisher kam es von 48 bewerteten Onkologika zu drei Vertriebsentstellungen durch den pharmazeutischen Unternehmer (Stand April 2017).

Dabei sind die vorhandenen Regularien der Nutzenbewertung durchaus geeignet, eine Lösung ohne gesetzliche Änderungen herbeizuführen. Ziel sollte eine Nutzenbewertung mit Augenmaß sein, die sowohl klinische Studien sachgerecht bewertet und auch den Zugang

von Krebspatienten zur Versorgung in ihre Entscheidungen einbezieht.

PFS unter bestimmten Bedingungen anerkennen

Um einen Verlust von Therapieoptionen in der Onkologie – insbesondere in frühen Therapielinien – zu verhindern, müsste die Zeit ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) unter bestimmten Voraussetzungen als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt werden. Diese Position geht auch aus einem von IGES und Novartis erarbeiteten Positionspapier hervor, das namhafte Onkologen aus Versorgung und Fachgesellschaften wissenschaftlich begleitet haben.

Die Anerkennung sollte insbesondere unter drei Vorausset-

zungen erfolgen: erstens, wenn die Überlebenszeit in den Zulassungsstudien nur eingeschränkt zu bestimmen ist. Dies kann der Fall sein, wenn die zu erwartende Überlebenszeit der Patienten vergleichsweise lang ist, wenn mögliche weitere Folgetherapien die Beurteilung der Überlebenszeit eines bestimmten Wirkstoffes einschränken oder wenn ein Wechsel zwischen Therapiearmen möglich ist. Zweitens sollte das PFS akzeptiert werden, wenn die Verlangsamung der Krankheitsprogression ein in Leitlinien erklärtes Therapieziel ist. Und drittens sollte dies geschehen, wenn nach Fortschreiten der Krebserkrankung Folgetherapien indiziert sind und die Substanz gegenüber diesen Folgetherapien ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. <<

Autoren

Hans-Holger Bleß ist Pharmazeut und seit 2009 am IGES Institut tätig. Er lenkte dort von 2011 bis 2016 den Bereich Versorgungsforschung und ist seit 2017 Leiter des Bereichs HTA & Value Strategy. Zuvor führte er bei der AOK Brandenburg den Fachbereich „Grundlagen und Verträge Arzneimittel“. Seine Arbeitsschwerpunkte liegen im Bereich Versorgungsforschung und Versorgungsmanagement sowie in der strategischen Beratung für Marktzugang, Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel.



Mathias Muth, MBA, ist seit 2016 Leiter Onkologische Versorgung im Bereich Market Access bei Novartis Pharma. In dieser Funktion ist er zuständig für den Dialog mit Kostenträgern, Selbstverwaltung und Politik. Zuvor lenkte er bei Novartis die Klinische Forschung auf dem Gebiet solider Tumoren. Er ist promovierter Pharmazeut mit einem MBA in Health Care Management.



Literatur ist bei den Verfassern.