MSD-Symposium auf der DGHO-Frühjahrstagung 2019

Müller: „Register und jede Art von Studien“

„Innovationen in der Onkologie – wie erreicht sie den Patienten?“ So überschrieb MSD sein Symposium anlässlich der Frühjahrstagung 2019 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO). Nach dem Vortrag von Prof. Dr. Viktor Grünwald (Essen), der über die Erweiterung des onkologischen Behandlungsspektrums durch Checkpoint-Inhibitoren sprach, gab Thomas Müller, Leiter der Abteilung 1 „Arzneimittel/Medizinprodukte“ im Bundesministerium für Gesundheit (BMG), einen straffen Überblick, welche gesetzlichen Änderungen, speziell im AMNOG, durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, kurz GSAV, zu erwarten sind, das schon im Juli dieses Jahres verabschiedet werden soll.

>> Müller, der seine Aufgabe im BMG so versteht, dafür zuständig zu sein, „dass Arzneimittel in Deutschland verfügbar sind und neue entstehen“, aber auch, die gesetzlichen Rahmen so zu setzen, dass es Anreize dafür gibt, dass innovative Medikamente „in hoher Qualität und letztlich auch bezahlbar in der Versorgung zu Verfügung stehen“. Während er bei seinem früheren Arbeitgeber als Leiter der Abteilung Arzneimittel des G-BA unter anderem dafür verantwortlich war, die Verfahren der frühen Nutzenbewertung vorzubereiten, kann er nun mit den dort gemachten Erfahrungen in seiner neuen Position als Leiter der Abteilung „Arzneimittel/Medizinprodukte“ im Bundesministerium für Gesundheit (BMG) direkt an den Gesetzen mitarbeiten, die er früher umsetzen musste.

Ziemlich genau zur Mitte der derzeitigen Legislation gab Müller auf dem MSD-Symposium anlässlich der DGHO-Frühjahrstagung 2019 einen Überblick über kommende, den Arzneimittelbereich betreffende Gesetzesänderungen. Dabei ließ er das bereits vom Bundestag verabschiedete Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG), bei dem Arzneimittelthemen – außer einer Neuregelung der Impfstoffversorgung – außen vor. Dafür konzentrierte sich der BMG-Abteilungsleiter auf das kommende, im Bundesrat zustimmungspflichtige GSAV, das bereits Mitte des Jahres in Kraft treten soll.

Richtlinienvorgaben für Biosimilars

Bei diesem Gesetz, dessen Auslöser die Arzneimittelskandale der letzten Zeit waren, werden weit mehr geregelt als nur Sicherheitsthemen wie erweiterte Befugnisse des Bunds bei Arzneimittelrückrufen und Kontrollen der Hersteller in Drittstaaten oder die Verschärfung des Rahmens für die Herstellung und Abgabe von Krebsarzneimitteln durch Apotheken. Ebenso enthält der aktuelle Gesetzentwurf einen engen Fahrplan zur Einführung des elektronischen Rezepts – so wird die Selbstverwaltung dazu verpflichtet, die erforderlichen Regelungen zur Verwendung von eRezepten innerhalb von sieben Monaten nach Inkrafttreten des Gesetzes zu schaffen.

Weiterhin soll für Patienten künftig der Zugang zu biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln verbessert werden, deren Patent abgelaufen ist. „Bei Biosimilars gibt es eine neue Regelung, bei dem wir dem Bundesausschuss in den nächsten drei Jahren das Instrument an die Hand geben, Ärzte zu verpflichten, über bestimmte Richtlinienvorgaben Biosimilars einzusetzen“, erklärte dazu Müller. Will heißen: Zwar entscheidet nach wie vor der Arzt alleine, ob ein Patient ein Biosimilar bekommt, doch wenn er das tut, muss dies im Rahmen der vom G-BA noch zu erlassenden Richtlinie geschehen. Müller: „Wir haben schon im Gesetz angelegt, dass drei Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes dieser Austausch auf der Apothekenebene stattfindet.“ Dabei geht das BMG auf Grundlage der Qualität der Biosimilars und den bisher mit ihnen gemachten Erfahrungen davon aus, dass dies nach Müllers Meinung „ohne Gefährdung der Patienten- und der Arzneimittelsicherheit“ möglich ist. Mit diesem Schritt erhofft sich das BMG mehr Wettbewerb in diesem noch sehr hochpreisigen Bereich; wobei Müller sehr wohl bewusst ist, dass man „dem Markt die Möglichkeit geben muss, sich so zu entwickeln“, damit ein Preiswettbewerb entstehen kann.

Anwendungsbegleitende Daten

Ein zweiter großer Neuregelungspart innerhalb des GSAV betrifft den Umgang mit Zulassungsdaten. Für die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden, bei bedingten Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen erhält der G-BA künftig die Befugnis, vom pharmazeutischen Unternehmer die Durchführung begleitender Datenerhebungen zu verlangen.

Diesen Passus bezeichnete Müller sogar als „Schwerpunkt der Weiterentwicklung des AMNOG“. Hintergrund ist den Ausführungen Mülles zufolge, dass insbesondere die EMA durch Zulassungen für neue Produkte, bei denen ein hoher Patientenbedarf und große therapeutische Fortschritte für Patienten zu erwarten seien, wesentlich schneller zum Patienten kommen lässt als bisher; dies sei vor allem in der Onkologie zu beobachten. Das Problem dabei ist nach Worten des BMG-Abteilungsleiters jenes, dass Veränderungen des Studienablaufs von Phase 1 bis 3 die Folge wären. Müller: „Wir haben gesehen, dass Produkte mit der Argumentation, es gebe einen hohen Patientenbedarf, schon häufig nach der Phase 2-Studie eine Zulassung bekommen“. Dies führe dazu, dass es in der Nutzenbewertung zu keiner Passung mehr kommt, da der G-BA für seine Nutzenbewertung in der Regel vergleichende Phase-3-Studien auf einem hohen Evidenzlevel erwartet, aber diese Daten durch die frühe Zulassung oft noch gar nicht vorliegen würden.

Diesen „gegenläufigen Anforderungen“ – auf der einen Seite die beschleunigten Zulassungen aufgrund des therapeutischen Bedarfs, auf der anderen die Erfordernisse der Nutzenbewertung durch den G-BA, in der ohne ausreichende Daten kein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann – will das BMG entgegenwirken. Auch hier soll dem G-BA ein zusätzliches Instrument an die Hand gegeben werden, das ihm erlaubt, „in bestimmten Situationen ein Produkt mit einer vorläufigen Bewertung in der Versorgung zu halten“.

Damit soll vermieden werden, dass Preisverhandlungen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband fast zwangsläufig damit enden, dass innovative Produkte wieder vom Markt genommen werden, weil auf der Bewertungsbasis „kein Zusatznutzen“ laut Müller „die Preisverhandlungen nicht auf der richtigen Grundlage geführt werden können“.

Darum soll auf Basis der vorliegenden Daten eine vorübergehende Preisvereinbarung gefunden werden, bis durch eine verbesserte Evidenz eine Folgebewertung möglich ist. Diese Evidenz soll durch die neue, in das kommende Gesetz eingebrachte „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ erzeugt werden; mit dem erklärten Ziel, das bei manchen AMNOG-Verfahren – sowohl bei beschleunigten Verfahren, als auch bei Orphan Drugs – vorhandene Evidenzgap zu schließen.

Bei Orphans werden übrigens in Zukunft auch die stationären Umsätze mit in die 50-Millionen-Umsatzgrenze eingerechnet, was laut Müller dazu führen wird, dass diese Medikamente schneller an diese Grenze herankommen werden. Auch bekomme der Unternehmer die neue Möglichkeit, von Beginn an direkt in die Vollbewer-

Zitationshinweis

Stegmaier, P.: „Müller: „Register und jede Art von Studien“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/19), S. 32-34; doi: 10.24945/MVF.02.19.1866-0533.2130

tung zu gehen, was für ihn eine „inkrementelle Weiterentwicklung des AMNOG“ darstellt.

Schon länger gibt es bei beschleunigten Zulassungen zusätzliche Registeranforderungen seitens der EMA, wobei die europäische Zulassungsbehörde jene Daten definiert, die sie zusätzlich sehen möchte. „Was wir jedoch sehen, ist, dass diese Daten nicht regelhaft in der Menge zusammenkommen“, erklärte dazu Müller.

Darum soll die „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ eine verpflichtende Datenerhebung werden. Um – so Müller – „alle ins Boot zu holen“, werden Leistungserbringer verpflichtet, an diesen Datenerhebungen teilzunehmen, wenn sie denn den entsprechenden neuen Wirkstoff einsetzen wollen. Im Umkehrschluss bedeutet das, wie der BMG-Abteilungsleiter erklärte, dass ein Leistungserbringer, der eine solche (innerhalb einer Studien- oder Registerumgebung allerdings vom Unternehmen zu honorierende) Datenerhebung für zu aufwändig hält, in Zukunft nicht mehr die Möglichkeit hat, das betreffende Produkt zu verordnen.

In welcher Form und mit welchem Evidenzlevel diese Datenerhebungen ausgestaltet werden sollen, wurde jedoch vom Gesetzgeber völlig offen gelassen. Müller: „Das können Register und jede Art von Studien sein.“ Indes: keine RCT!

Den Grund dafür liefert bereits der Begriff der anwendungsbegleitenden Daten, der den Ausführungen Müllers zufolge „deutlich machen soll, dass die Patienten in dieser Phase mit dem neuen Wirkstoff versorgt werden“. Da jedoch bei RCT, bei denen Patienten randomisiert werden, die Hälfte das neue Arzneimittel nicht bekommt, „können wir uns als Gesetzgeber diese Variante nicht vorstellen“. Nun sei es die Herausforderung aller, die Möglichkeiten zu schaffen, wie man auch künftig das Evidenzlevel garantieren könne, das für eine Folgebewertung benötigt wird.

Das können einerseits andere Studientypen als RCT sein. Eine von vielen möglichen Lösungswegen für die Umsetzung des neuen Gesetzes beschreibt Abbildung 1. Dieser, bereits in MVF 03/18 veröffentlichte Vorschlag von Prof. Dr. med. Franz Porzsolt, dem Gründer des Institute of Clinical Economics (ICE) e.V., besagt, dass sich jede Institution, die eine neue Innovation anwenden möchte, für die Phase der Rekrutierung (dafür sind nur wenige Monate nötig) verpflichten muss, **alle** in dieser Institution versorgten Patienten, unabhängig von der verabreichten Therapie in das Projekt einzubringen, um die Versorgungsrealität möglichst realistisch abbilden zu können. Die **nicht** mit dem innovativen Wirkstoff behandelten Patienten sind dann in den Studienarm B und/oder die Kontrollgruppe zu stratifizieren. Mit diesem Schritt könne ein dem RCT-Studientyp von der Evidenzklasse vergleichbares Studiendesign erzeugt werden.

Ein weiterer Lösungsweg sind andererseits Register, bei denen Prof. Dr. Jürgen Windeler, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, die Meinung vertritt, dass sie „für Nutzenfragen nicht geeignet“ seien (MVF 01/18). Auf die Nachfrage von MVF, ob das IQWiG nun seine Verfahrensordnung umschreiben müsse, wich Müller zwar aus, sagte aber, dass der Gesetzgeber die Frage nicht lösen könne, wie ein Register aussehen müsse, das für die Nutzenbewertung geeignet sei. Auch brauche es erst „das grüne Licht des G-BA, dass diese Daten dann auch geeignet sind, um in einer Folgebewertung Aussagen zu treffen“. Aus diesem Grund bezeichnete Müller die anstehende Gesetzesänderung als einen „Versuchsballon“. Falls der G-BA zu dem Ergebnis komme, die Daten nicht verwerten zu können, „müssen wir nochmal neu nachdenken“.

Um dies zu vermeiden, müssen nun Fachgesellschaften, Versorgungsforscher und Registerspezialisten gemeinsam mit G-BA und IQWiG definieren, wie innerhalb der „anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ ein möglichst hohes Evidenzlevel gewahrt werden kann. „Das ist für alle Beteiligten eine große Herausforderung“, weiß Müller aus seiner langjährigen Tätigkeit. Für ihn ist klar, dass dabei die Fachgesellschaften eine wichtige Rolle spielen müssen, auch weil diese „reifer sind für solche Register“. Denn idealerweise brauche man, um vergleichende Aussagen treffen zu können, kein Produkt-, sondern ein Indikationsregister. Dieses Indikationsregister zu führen, erfordere eine Instanz, die Fachgesellschaften einnehmen könnten.

Der Anreiz dafür ist jedenfalls vorhanden,

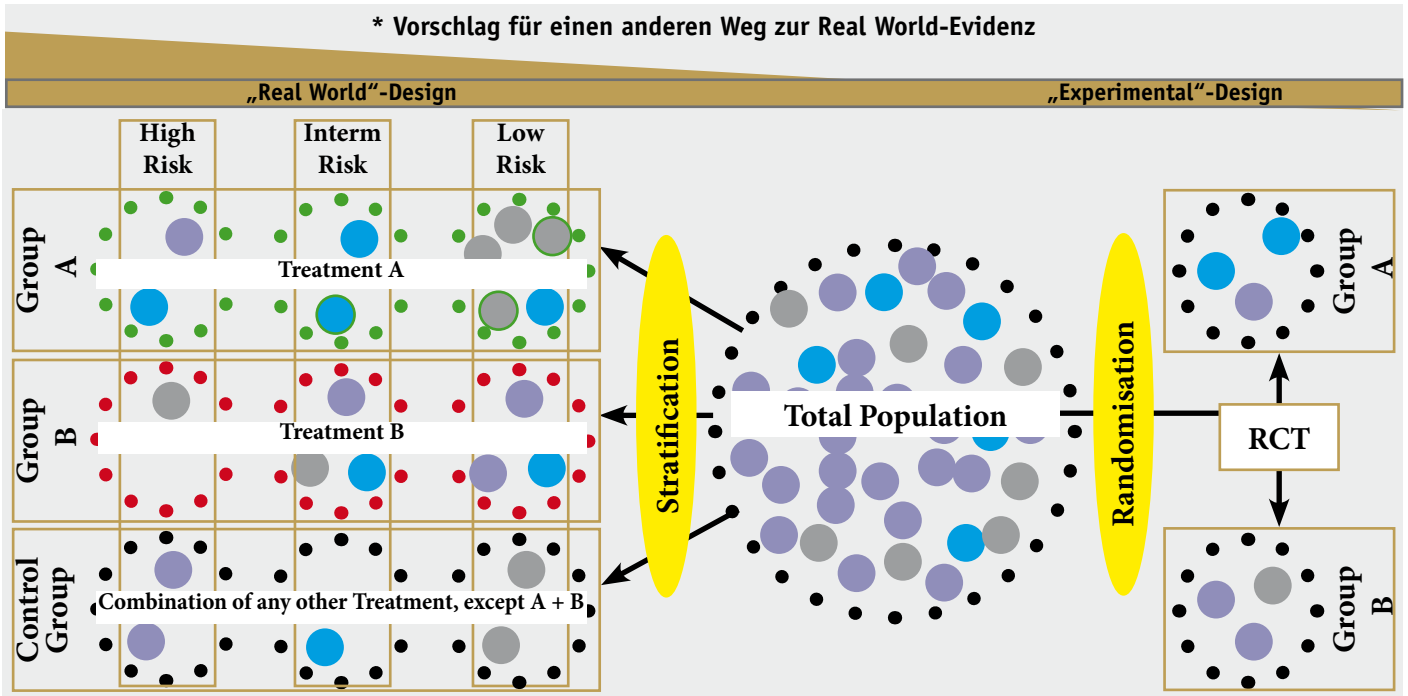


Abb. 1.: aus MVF 03/18: Statt randomisierter Mixed-Risk-Groups sollen nach Vorschlag des Begründers der Klinischen Ökonomik und des Institute of Clinical Economics (ICE) e.V., Prof. Dr. med. Franz Porzsolt, Gruppen mit gleichen Endpunkt-spezifischen Ausgangsrisiken verglichen werden, da ein PCT die Ergebnisse getrennt für jede endpunkt-adaptierte Risikoklasse beschreiben kann. Aus Vortrag: Prof. Dr. Franz Porzsolt, Institute of Clinical Economics (ICE): „Diskussion über die Risiken von Bias in Randomized (RCT) und Pragmatic Controlled Trials (PCT) am 25. April 2018 in Berlin. Quelle: Porzsolt F, Rocha NG, Toledo-Arruda AC, Thomaz TG, Moraes C, Bessa-Guerra TR, Leão M, Migowski A, Araujo de Silva AR, Weiss C.: „Efficacy and Effectiveness Trials Have Different Goals, Use Different Tools, and Generate Different Messages“, in: „Pragmatic and Observational Research“ 2015; 6:47-54. DOI http://dx.doi.org/10.2147/POR.S89946

denn laut Gesetzesentwurf können angemessene Abschläge auf den ursprünglich vereinbarten Erstattungsbetrag vereinbart werden, wenn der pharmazeutische Unternehmer dieser konditionalen Auflage nicht nachkommt oder sich in den Datenerhebungen kein quantifizierbarer Zusatznutzen zeigt. Konditional deshalb, weil der G-BA das neue Instrument zwar zusätzlich nutzen kann, aber nicht nutzen muss. Doch gilt – so Müller als Maßstab – für die Politik: „Die Patienten dürfen nicht die Leidtragenden sein, ohne aber den Anspruch auszugeben, den wir an Deutschland an die Produkte und die Evidenz haben." In diesem Spagat geht Müller davon aus, dass „es Situationen gibt, bei denen wir den G-BA dazu bringen müssen, Register für die Zusatznutzenbewertung auch zu verwenden."

Fachgesellschaften bei der Definition der Therapiestandards beteiligt

Ein wichtiger, wenn nicht der zentrale Faktor innerhalb der Nutzenbewertung ist die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bisher war es so, dass im sogenannten Scientific Advice-Verfahren (bereits rund 200 durchgeführt) das in Markt bringende Pharmaunternehmen seine Vorstellung eines angemessenen Therapiestandards einbringen konnte, der G-BA aber die alleinige Definitionshoheit hatte. Die wird er auch weiterhin haben, muss aber laut Gesetzentwurf künftig die je nach Indikation involvierten Fachgesellschaften schriftlich beteiligen. Dies erfordert eine zeitige Information an die AWMF, dass ein Therapiestandard vom G-BA definiert und in einem Studiendesign eingesetzt werden soll. Müller: „Da die Fachgesellschaften über die Leitlinien- und klinische Arbeit aus unserer Sicht prädestiniert und kompetent dafür sind, haben wir sie in ein schriftliches Beteiligungsverfahren herein genommen."

„Eine Fachgesellschaft, die die wissensgenerierende Versorgung unterstützen will, kann sich dem nicht verschließen", antwortete Symposium-Moderator und DGHO-Vorsitzender Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer (UKE). Versorgungsdaten bei hochpreisigen Medikamenten und seltenen Indikationen nicht zu nutzen, bedeutet seiner Ansicht nach „einen Verlust, den sich die Gesellschaft nicht erlauben kann". Ebenso sei es der Wunsch vieler Fachgesellschaften, auch der DGHO, sich an der Definition der Therapiestandards innerhalb der frühen Nutzenbewertung zu beteiligen. Er gab jedoch zu bedenken, dass es die Frage sei, „ob es uns gelingt, Jahre vorher vorherzusagen, was die Standardtherapie Jahre später sein wird", doch sei er da optimistisch. <<

von: MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier

DGHO-Roadmap für die Erforschung von Krebs- und Bluterkrankungen

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. hat auf ihrem Frühjahrskongress eine Roadmap für die Forschung von Krebs- und Bluterkrankungen entwickelt, welche „die wesentlichen Forschungsfragen unserer Zeit zusammenfasst und konkrete Vorschläge macht, wie durch eine Bündelung von Maßnahmen, insbesondere durch eine strategische Wissenschafts-Förderung, der Anschluss an die Weltspitze in der Forschung erhalten oder wieder hergestellt werden kann". Hier finden Sie einen stark gekürzten Auszug der vorgeschlagenen Forschungsprioritäten:

Systematische Prüfung des Stellenwertes und Durchführung von genetischer Risikoerkennung und Prävention

a) Es sollen Mittel zur Verfügung gestellt werden, um die Erforschung geeigneter Präventions- und Vorsorgemaßnahmen zu unterstützen. In diesem Bereich können insbesondere die Programme im Rahmen der „Nationalen Dekade gegen Krebs" entsprechende finanzielle Mittel bereitstellen, um größere Kohortenstudien durchführen zu können.
b) Besondere Aufmerksamkeit sollten Untersuchungen zur Erforschung von frühen Biomarkern (ctDNA) für Krebsentwicklung erfahren, weil diese das Potenzial einer gezielten, nicht invasiven Früherkennung bei Risikopatienten beinhalten.

Förderung der Integration von genomischen und epigenomischen Profilen zur Medikamentenentdeckung und Stratifizierung von Patienten, unter Einbeziehung von genomischen Methoden zur Sequenzierung und Analyse von Krankheitssubtypen

Moderne Hochdurchsatz-Technologien haben in den letzten Jahren umfangreiche Einblicke in die molekulare Komposition von Tumorzellen ermöglicht und erheblich zum rasanten Fortschritt in der Onkologie beigetragen. Insbesondere detaillierte molekulare Kenntnisse der Genetik und Epigenetik von Tumoren in Kombination mit der Entwicklung von modernen zielgerichteten Medikamenten spielen eine wichtige Rolle und beeinflussen zunehmend klinische Entscheidungsprozesse.

Optimierung von CAR-T-Zellen und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

a) CAR-T-Zellen: Der große Entwicklungsrückstand Deutschlands im internationalen Vergleich erfordert umgehend gezielte Anstrengungen in Kooperation aller beteiligten Parteien. Die oben genannten Ziele können nur im Rahmen eines Masterplans erreicht werden, in dem ein nationales CAR-Netzwerk mit in Einzelbereichen (z. B. Immunologie, Vektor-Design, Produktion, Therapie, Genetik und Biostatistik) ausgewiesenen Spitzenzentren gefördert wird. Zur Erreichung der Ziele ist aufgrund des technologischen Rückstands (z. B. Vektorproduktion) zusätzlich eine enge Kooperation mit industriellen Herstellern erforderlich und sollte Teil eines Masterplans sein.
b) Immun-Checkpoint Inhibitoren: Die Förderung von klinischen Studien oder Programmen, deren Ziel die Rückkopplung von der Klinik in die Präklinik sein sollte, muss gestärkt werden. Dies gilt insbesondere auch bezüglich Dokumentation und Biobanking.

Digitale Methoden der infektiologischen Forschung

Die Anwendung von digitalen Methoden birgt für die Infektionsforschung ein erhebliches Innovationspotenzial.

a) Förderung von Programmen, welche die standardisierte Erfassung von Infektionen für elektronische Patientenakten und Fieberkurven ermöglichen.
b) Förderung von wissenschaftlichen Datensammlungen und Auswertungs-Strategien, welche das Auftreten von Infektionen und den Einsatz von Antiinfektiva bei Krebspatienten berücksichtigen.
c) Förderung von interventionellen Studien im Bereich Mobile Health, welche die patientenorientierte Versorgung immungeschwächter Patienten verbessern.

Durchführung von unabhängigen, akademischen klinischen Studien

Klinische Studien sind ein wesentlicher Schlüssel zum medizinischen Fortschritt: Als zentraler Baustein der translationalen Medizin tragen sie entscheidend dazu bei, neue medizinische Erkenntnisse in die Versorgung zu überführen.

a) Die Förderlandschaft für klinische Studien sollte darauf ausgerichtet sein, geeignete Förderformate für die gesamte Bandbreite klinischer Fragestellungen zu bieten. Dabei müssen komplexe, klinische Phase III-Studien gesondert gefördert werden, welche häufig mit großem Aufwand und unabhängig von der Industrie praxisrelevante Fragen untersuchen.
b) Diese Förderung soll in einem transparenten, wissenschaftsgeleiteten und wettbewerblichen Verfahren vergeben werden und auch zeitaufwendige, kostenintensive Studien (acht bis zehn Jahre, Kosten über fünf Millionen Euro) unterstützen.
c) Unterstützung des erforderlichen Wandels zu einer akademischen Aufwertung klinischer Studien in den Anerkennungsstrukturen und -kulturen der akademischen Einrichtungen.
d) Förderung von Organisationen, die bereits Erfahrung mit vergleichbaren unabhängigen, transparenten und wissenschaftsgeleiteten Studien haben.

Entwicklung von patientenberichteten Outcome-Parametern (PRO) in der onkologischen Forschung

Mit der Vielfalt neuer und unterschiedlicher Therapieverfahren und der Anzahl relevanter Outcomes und der gleichzeitig konstant zunehmenden besseren Informiertheit der Patienten und ihrer Einbindung in die Therapieentscheidung (shared decision making), wird die Beurteilung einer Krebstherapie auch aus der Sicht der Betroffenen immer wichtiger und sollte die Beurteilung durch den Arzt zunehmend ergänzen.

a) Förderung der methodischen Entwicklung von PRO in der onkologischen Versorgung.
b) Förderung von Studien, die PRO in relevanten klinischen Fragestellungen zu untersuchen.
c) Integration von PRO in nationale Leitlinien der Krebsmedizin.

Link: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/klinische-forschung/forschungs-roadmap/dgho_forschungs-roadmap_20190313.pdf