

Prinzipien gerechter Verteilung – Onkologie, quo vadis?“

19. - 20. Februar 2010, Berlin



Arbeitsgruppe 3

Versorgungsforschung mit Routinedaten



Defizite bei Arzneimittelzulassung und Marktüberwachung (**Sicherheit**)

- RCTs nicht repräsentativ für Verordnung von Arzneimitteln nach Zulassung („real-life“ Patienten)
- Positive und **negative Effekte** (Nutzen) **von Arzneimitteln bzw. Therapiestrategien** im Rahmen von Zulassungsstudien **nicht ausreichend beurteilbar**
- **nach Zulassung von Arzneimitteln:**
 - > 50% Änderung von Fachinformation/Packungsbeilage
 - ca. 20% neue Warnhinweise („black box warnings“)
 - 3% - 4% Marktrücknahmen
 - nur in ca. 10% (114/1191) Auflagen der Zulassungsbehörden (FDA) erfüllt
- Konsequenzen?, u.a.
 - Post-Marketing Surveillance verbessern
 - Risikomanagementsystem für spezielle Arzneimittel
 - Spontanerfassung verbessern

Resümee / Impulse

- Anstieg der Kosten für neue Arzneimittel in der Onkologie rascher als wissenschaftlich nachgewiesene Wirksamkeit bzw. Nutzen
- derzeit zahlreiche Defizite bei Zulassungsstudien (z.B. Design, Endpunkte, vorzeitiger Abbruch, Beobachtungsdauer, Risiken, „publication/sponsorship bias“)
- signifikant ≠ klinisch relevant, neuer Wirkstoff ≠ Innovation
- nach Zulassung Evidenzlücken rasch schließen
- **verstärkt benötigt:** unabhängige (wissenschaftsinitiierte) versorgungsrelevante Studien nach Zulassung
- *conditional approval, - reimbursement, coverage with evidence development, RCT vs. Nicht-Interventionelle Studien (NIS), cost sharing, payment for results, § 73d SGB V*

Beginnen wir mit der guten Nachricht

Allgemeine Einigkeit bestand über die Interpretation des Begriffes „mit“

Weitgehende bei „Versorgungsforschung“



„Mehr Forschung in der Versorgung“*

„Die Gesundheitsforschung trägt dazu bei, mit Innovationen die Lebensqualität von Menschen aller Lebenslagen zu erhöhen und gleichzeitig die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems zu sichern.

Erkenntnisse über das Versorgungsgeschehen unter Alltagsbedingungen sind dabei besonders wichtig, damit die Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung bei begrenzten Ressourcen weiter steigt. Daher werden wir die Versorgungsforschung systematisch ausbauen.“*

Koalitionsvertrag 2009, S. 92



aus:
 Löffler M &
 Brosteanu O:
 Onkologie
 2008; 14:1252-9

Merkmale	Zulassungsstudien	versorgungsnahe Studien
verantwortlich	pharmazeutische Hersteller	Studiengruppen, klinische Institutionen
Ziel	Zulassung	Kenntnislücken schließen, Therapieoptimierung
Arzneimittel	nicht zugelassen	zugelassen
Einschlusskriterien	stark selektiert	wenig selektiert
studienbezogenes Qualitätsmanagement	ressourcenaufwendig	ressourcenschonend und problemorientiert
Fallpauschalen	sehr hoch	niedrig
Finanzierung	Industrie	öffentliche Förderer, (GKV)
Resümee	Zulassung ja/nein Nutzen-Risiko?	Verbesserung der Qualität der Behandlung

Hingegen hatte ein Teil der Gruppe
Schwierigkeiten mit der Definition des Begriffes

„Routinedaten“

Vergleich von Primärdaten und Sekundärdaten zur Anwendung in der pharmakoepidemiologischen Forschung

Charakteristikum	Primärdaten (Feldstudie)	Sekundärdaten (Datenbankstudie)
Anzahl eingeschlossener Individuen	Eher niedrig	Hoch
Bestimmung der Inzidenz sehr seltener Ereignisse (z. B. UAW) möglich	Nein	Ja
Arzneimittelinformationen auch von schwerkranken Patienten verfügbar	Meist nein, evtl. vom behandelnden Arzt	Ja
Information über Einnahme nicht verschriebener Arzneimittel	Ja	Nein
Recall-Bias möglich	Ja	Nein
Interviewer-Bias möglich	Ja	Nein
Selektions-Bias durch Nonresponse (Verweigerung der Studienteilnahme) möglich	Ja	Nein
Zeitbedarf von Beginn der Studie bis Auswertung der Ergebnisse	Hoch	Geringer
Kosten	Hoch	Geringer
Bevölkerungs-Repräsentativität	Gelegentlich	Häufig
Zustimmung des Patienten erforderlich	Ja	Nein ^a
Zugang zu Originalunterlagen (Krankenakten etc.)	Meist möglich (abhängig vom Design)	Schwierig
Angabe zur Erkrankungsschwere	Ja	Selten
Informationen zu Rauchen, Alkoholgebrauch und anderen Lebensgewohnheiten	Ja	Gelegentlich (meist arztbasierte Datenbanken)
Laborwerte oder andere klinische Messgrößen	Ja	Selten
Information zur Patienten-Compliance	Prinzipiell ja	Nein
Verschreibungen im Krankenhaus	Möglich (abhängig vom Design)	Meist nein
Left-truncation ^b	Nein	Ja

Deutsche GKV Daten	
Arzneimittlexposition	
Zugrunde liegende Daten	Arzneimittelabgabe in der Apotheke (Abgabedatum, Verschreibungsdatum)
Art der Information	Handelsname (Pharmazentralnummer)
Tagesdosis einer Verschreibung	Keine Angabe. Abschätzung über DDD oder beobachtete Dauer zwischen 2 Verschreibungen, Packungsgröße und Arzneimittelstärke
Dauer einer Verschreibung	Keine Angabe. Abschätzung über DDD oder vorherige Durchschnittsdosis möglich
Nicht erstattungsfähige Arzneimittel	Nein
Nicht verschriebene Arzneimittel (z. B. OTC)	Nein
Arzneimittel im Krankenhaus	Ausnahmen (über OPS-Codes)
Hospitalisierung	
Angaben vollständig	Ja
Datum der Krankenhausaufnahme	Ja
Datum der Krankenhausentlassung	Ja
Unterscheidung zwischen Einweisung- und Entlassungsdiagnose	Ja
Vollständige Auflistung der Haupt- und Nebendiagnosen	Ja
Daten aus Arztpraxis	
Symptome	Nein
Diagnosen	Ja (nur quartalsbezogen)
Ambulante Leistungen (spezielle Diagnostik, ambulante Eingriffe)	Ja (wenn abrechnungsfähig)
Laborwerte	Nein
Sonstige Angaben	
Angaben zu Lifestyle (Rauchen, Alkohol etc.)	Nein
Angaben zu Größe, Gewicht	Nein

möglich z. B.:

Inzidenz der Neuverschreibung
Schilddrüsenhormone bei
Thyrosinkinaseinhibitor-Therapie
RCC nur aus Apothekendaten

Anteile und Sequenzen
Thyrosinkinaseinhibitoren /
mTOR-Inhibitoren /
Angiogenesehemmer met. RCC
inkl. Survival aus GKV-Daten

Erst ab 15. AMG-Novelle auch
Zubereitungen automatisch
erkennbar

Routinedaten

Der überwiegende Teil der Diskussion der Gruppe verzichtete auf die strikte Erfordernis der Verwendung von Routinedaten

Teilweise wurden sogar Daten klinischer Studien als Routinedaten angesehen – mit konsekutiver Diskussion der Finanzierungsverpflichtung

Schwerpunkte der Diskussion

Wie bekommen wir über versorgungsrelevante Fragestellungen notwendige Daten zu neuen Wirkstoffen?

Register vs. Nichtinterventionelle Studien vs. Randomisierte Studien
Was geht nach der Zulassung ?

§ 35c SGB V – Studien
(Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in klinischen Studien)

Wie bekommen wir über versorgungsrelevante Fragestellungen notwendige Daten zu neuen Wirkstoffen?

Welche Daten brauchen wir überhaupt?

Früherkennung von „Problembären“: Horizon-Scanning-Systeme

Längere Zulassungsstudien?

validere Endpunkte – weniger Surrogate, robustere Daten zu NW

Kürzere Zulassungsstudien?

Indikationen und NW frühzeitig in repräsentativen Populationen definieren

Head-to-head bei “multiplen Parallel-Innovationen”

Anagrelide vs. Aspirin (MRC), Inib vs. mTOR vs. Antiangiogen RCC

Die Industrie wird diese Daten nicht liefern



Spitzenverband

Who pays the bill ?



Studien Nachzulassungsperiode – Beteiligung der GKV an Versorgungsanteil ???

- Biomarkerstudien etc.: **NEIN** -> DFG / BMFB
- Offene bekannte wissenschaftliche Probleme (Risk Management Plan EMEA: Myelofibrose bei Romiplostim **NEIN** -> Industrie
- Pay – for – Performance: (Cost- bzw. Risk-sharing) Erlotinib bei Ansprechen (Pankreas), Bortezomib bei Reduktion M-Gradient – **kontrovers**
- **GKV-Vorschlag:** frühe Einführung über 3-5a zu fixem Preis, danach Nutzenbewertung und Preisanpassung in beide Richtungen: **kontrovers**

Prinzipien gerechter Verteilung – Onkologie, quo vadis?“

19. - 20. Februar 2010, Berlin



Spitzenverband

Who pays the bill ?



Studien Nachzulassungsperiode – Beteiligung der GKV an Versorgungsanteil ???

- Gebiete ohne Standardtherapie, strukturell ohne Möglichkeit vergleichender Studien, 2nd und 3rd-line-Einsatz: **GKV ja**
- EMEA Risk-Management-Plan ausdehnen auf Versorgungs-, Kosten-Nutzen-Aspekte -> Finanzielle Verpflichtung weg vom pharmazeutischen Unternehmer zur **GKV?**
- Aktuell werden nur 10% der Auflagen tatsächlich verwirklicht ...
- Im Grundsatz bejaht die GKV ein eigenes Interesse an der Beantwortung dieser Fragestellungen
- Ausgaben vermittelbar im Zeitalter der Zusatzbeiträge ??
- Ist die Zeit reif für offene Diskussion mit Versicherten – über- oder unterschätzen wir deren Mündigkeit? Was fällt dafür weg von GKV-Leistungen? Ordnungspolitisch korrekt - gesamtgesellschaftlich? Beispiel Schweinegrippe – Impfstofffinanztopf
- Programm GKV-Spitzenverband – vdek – JA zur Versorgungsforschung

Prinzipien gerechter Verteilung – Onkologie, quo vadis?“

19. - 20. Februar 2010, Berlin

**Wesentliche Hindernisse
müssen noch aus dem
Weg geräumt werden**



Register vs. Nichtinterventionelle Studien vs. Randomisierte Studien nach Zulassung ?

**Wert: Real-life / neue Komorbiditäten / neue Nebenwirkungen / Bewertung
Nutzen vs. Adverse Events**

**Auch Register funktionieren nicht mit Routinedaten – dafür müssen
Hauptamtliche bezahlt werden**

**Register anhängen an Studien – begleitend über längere Zeiträume nach
Abschluss der Studie wg. Toxizitäten**

**Unabhängige Register - Rituximab: PML wurde nur ausserhalb
Industriestudien beobachtet**

**Wer ist Initiator der Studien? Hersteller ? Fachgesellschaften?
Krankenkassen?**

Auswertung durch ?

§ 35 c SGB V

- **Antragstellung beim GBA: Qualität der Anträge verbessern !**
- **GBA: „Durchlässigkeit“ verbessern.**
- **Serviceleistung Unterstützung bei Antrag durch G-BA**
- **Beispiel BfArM (Beratungsgespräche)**
- **Bürokratische Hürden - Beispiel: Voller Nachweis pharmazeutische Qualität bei Fertigarzneimitteln erforderlich?**

- **GKV soll bezahlen**
- **G-BA-nahes Gremium legt Prioritäten fest (head to head)**
- **Co-Payer Industrie: 5% Marketingbudget für unabhängige klinische Forschung (Italien, Spanien)**

3 Forderungen

- Kultur der Post-Zulassungs-Evidenzgenerierung schaffen
 - Offene Fragen nicht anders zu beantworten
 - Wissenschaft, Leistungsanbieter, Industrie, GBA, Bund, EMEA, GKV
 - ASAP
- Finanzierung auf gesicherte Grundlage stellen
 - Es ist nicht realistisch erwartbar, dass Industrie alle Fragen allein beantwortet
 - Bund, Industrie, GKV, andere Kostenträger
 - ASAP
- § 35 c SGB V mit Leben erfüllen – Serviceorientierung, öffentliche Finanzierung, Priorisierung im Konsens
 - Notwendiges Instrument in dieser Form nicht leistungsfähig
 - G-BA, Industrie, GKV
 - ASAP