

9. Lilly-Jahresveranstaltung zur Versorgungssituation von Krebspatienten am  
26. Februar 2011 in Berlin

**„Onkologie, quo vadis?“**

**Fairer und schneller Zugang zu innovativen Krebstherapien  
– was ist das Ziel des nationalen Krebsplanes?**

Prof. Dr. Gerd Glaeske  
Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS)

Kein Interessenskonflikt im Sinne der Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals der ICMJE

**Sicherstellung einer effizienten  
Arzneimittelversorgung  
in der Onkologie**

Fachliche Leitung: Prof. Dr. Gerd Glaeske

Wissenschaftliche Mitarbeiterin: Maike Rehrmann, M.A.

**Experten:**

Prof. Dr. Klaus Höffken  
Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig  
Prof. Dr. Matthias Schrappe  
Prof. Dr. Lothar Weißbach  
Prof. Dr. Eberhard Wille

Bremen, August 2010

2

- Die Herausforderung in der GKV: Weiterhin für alle Patientinnen und Patienten die notwendigen Therapie, auch für die Krebsbehandlung nach dem allgemein anerkannten Kenntnisstand unter Berücksichtigung des **therapeutischen Fortschritts** zur Verfügung zu stellen
- Das Gutachten im Auftrag des BMG, erteilt im Rahmen des nationalen Krebsplans, soll dieses Ziel unterstützen
- Zwei Diskussionsebenen:  
Aus medizinischer Sicht Bewertung der Effektivität, Rationalität und Angemessenheit (Patientennutzen)  
Aus ökonomischer Sicht: Bewertung der Kosten und Effizienz
- Das im Dezember 2009 fertig gestellte Gutachten wurde nach Diskussionen mit dem BfArm und PEI im Januar 2011 übergeben

3

## Industrieumsätze der führenden 20 Arzneimittel in Deutschland (2009; ohne Diabetes-Teststreifen) – Gesamt 25,2 Mrd. €

| Rang | Arzneimittel (Hersteller) (Wirkstoff)     | Industrieumsatz in Mio. €<br>+/- in % gegenüber 2008 | Anwendungsgebiet                   |
|------|---|--|------------------------------------|
| 1    | Humira (Abbott) (Adalimumab)              | 310 Mio. (rp) + 33,3                                 | u.a. Rheumatoide Arthritis         |
| 2    | Enbrel (Wyeth) (Etanercept)               | 265 Mio. (rp) + 29,7                                 | u.a. Rheumatoide Arthritis         |
| 3    | Glivec (Novartis) (Imatinib)              | 208 Mio. (rp) + 7,8                                  | Krebs                              |
| 4    | Symbicort (AstraZeneca) (β-2 + Corticoid) | 203 Mio. (rp) + 6,8                                  | Asthma / COPD                      |
| 5    | Spiriva (Boehr.-I.) (Tiotropium)          | 201 Mio. (rp) + 15,7                                 | COPD                               |
| 6    | Rebif (Merck) (Interferon beta-1a)        | 193 Mio. (rp) + 8,0                                  | Multiple Sklerose                  |
| 7    | Copaxone (Sanofi-Aventis) (Glatiramer)    | 169 Mio. (rp) + 20,1                                 | Multiple Sklerose                  |
| 8    | Viani (GlaxoSmithKline) (β-2 + Corticoid) | 168 Mio. (rp.) + 1,3                                 | Asthma / COPD                      |
| 9    | Lyrica (Pfizer) (Pregabalin)              | 158 Mio. (rp) + 24,4                                 | Epilepsie; Neuropathischer Schmerz |
| 10   | Seroquel (AstraZeneca) (Quetiapin)        | 157 Mio. (rp) + 8,9                                  | u.a. Schizophrenie                 |

# Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer

| Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer | Therapiekosten pro Jahr in € |
|--|------------------------------|
|  |                              |
| <b>Monoklonale Antikörper</b>                  |                              |
| Bevacizumab (Avastin)                          | 37.200                       |
| Trastuzumab (Herceptin)                        | 38.200                       |
| Rituximab (Mab Thera)                          | 47.200                       |
| Cetuximab (Erbix)                              | 50.120                       |
| <b>Tyrosinkinase-Inhibitoren</b>               |                              |
| Erlotinib (Tarceva)                            | 31.080                       |
| Imatinib (Glivec 400)                          | 36.400                       |
| Sorafenib (Nexavar)                            | 46.000                       |
| Sunitinib (Sutent)                             | 50.920                       |
| Nilotinib (Tasigna)                            | 61.600                       |

Quelle: BMG 2008.

## Die derzeitige Situation in der Onkologie

- Der Anstieg der Kosten für onkologische Arzneimittel, aber auch andere Spezialpräparate, entwickelt sich „schneller“ als Nutzensnachweise vorliegen
- Unübersehbar: Wachstumsmarkt Onkologie
- Defizite in Zulassungsstudien bekannt: Design, fragliche Endpunkte, vorzeitiger Abbruch, Beobachtungsdauer, Risiken, „publication bias“
- Statistische Signifikanz nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz, neue Wirkstoffe nicht gleichbedeutend mit therapeutischer Innovation
- Vergleich mit bisherigem Therapiestandard häufig unzureichend
- Externe Validität oftmals fraglich (Selektionsbias, nicht-repräsentative Populationen, keine relevanten Endpunkte)

6



## Weltweite Markteinführung neuer Arzneimittel nach therapeutischem Anwendungsgebiet zwischen 1982 und 2003

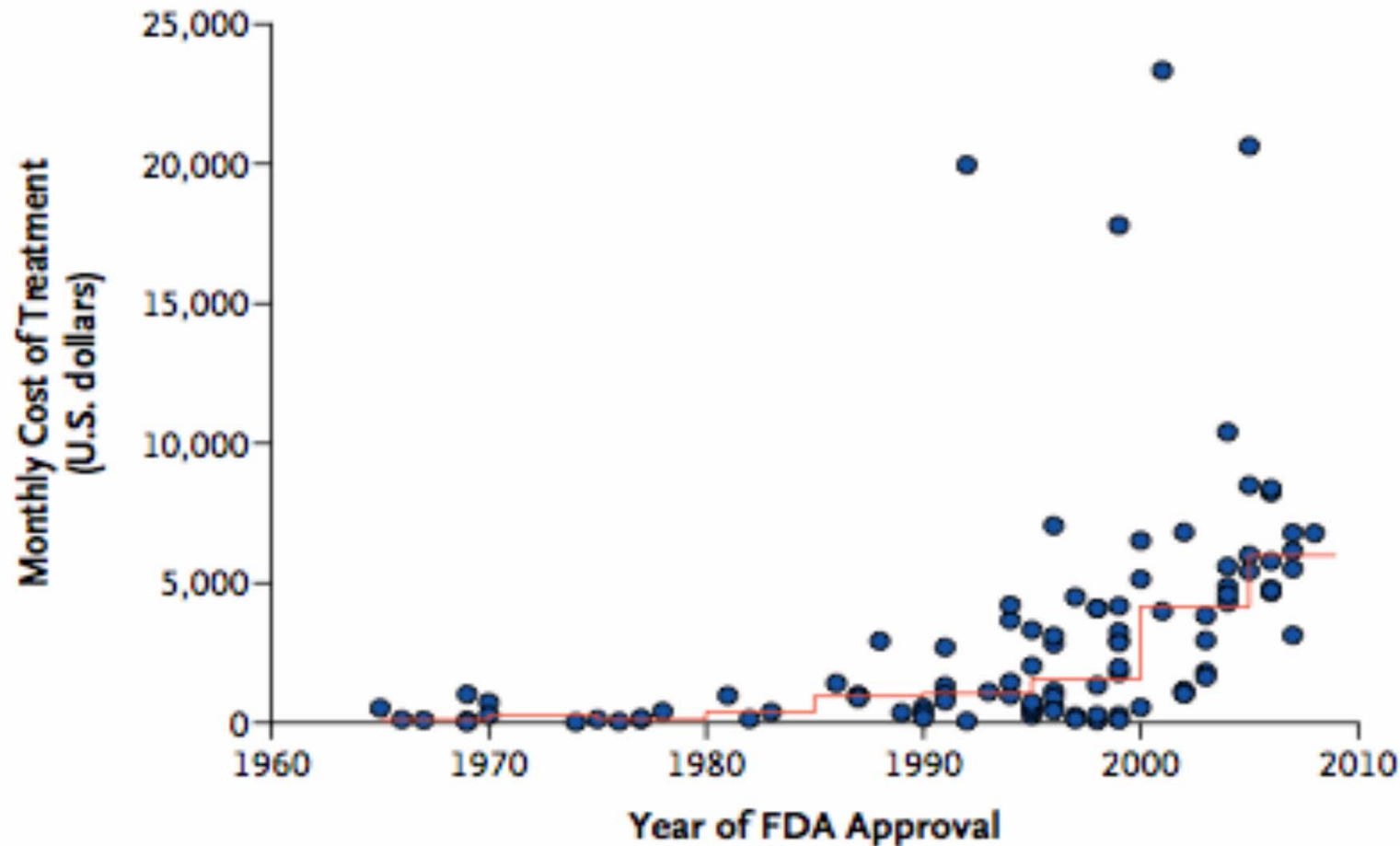
| Therapeutisches Anwendungsgebiet | Neue Arzneimittel (gesamt) | Neue Arzneimittel (globale Einführung) | Neue Arzneimittel (erste in einer Wirkstoffklasse) | Neue Arzneimittel (Biopharmazeutika) |
|----------------------------------|----------------------------|--|--|--------------------------------------|
| Zentrales Nervensystem           | 130                        | 57                                     | 12   | 1                                    |
| Kardiovaskuläres System          | 128                        | 45                                     | 7  | 5                                    |
| Antinfektiva                     | 127                        | 62                                     | 12   | 6                                    |
| Onkologika                       | 99                         | 52                                     | 21   | 25                                   |
| Verdauungstrakt und Metabolismus | 86                         | 29                                     | 13   | 9                                    |
| Skelettmuskelkrankheiten         | 70                         | 28                                     | 5  | 7                                    |
| Blut und blutherstellende Organe | 59                         | 24                                     | 9  | 15                                   |
| Atemsystem                       | 57                         | 21                                     | 5  | 2                                    |
| Dermatologie                     | 49                         | 21                                     | 7  | 3                                    |
| Sonstige                         | 118                        | 49                                     | 24   | 18                                   |



Anmerkung: Globale Einführung: in der Mehrzahl der G7-Länder; „erstes Arzneimittel in einer Wirkstoffklasse: erste Arzneimittelleinführung in einer speziellen fünfstelligen „Uniform System of Classification“-Kategorie oder einer vierstelligen „Anatomic Therapeutic Classification“-Kategorie, basierend auf Daten von IMS Health, Biopharmazeutika nach Definition von IMS Health.

Quelle: DiMasi/Grabowski 2007

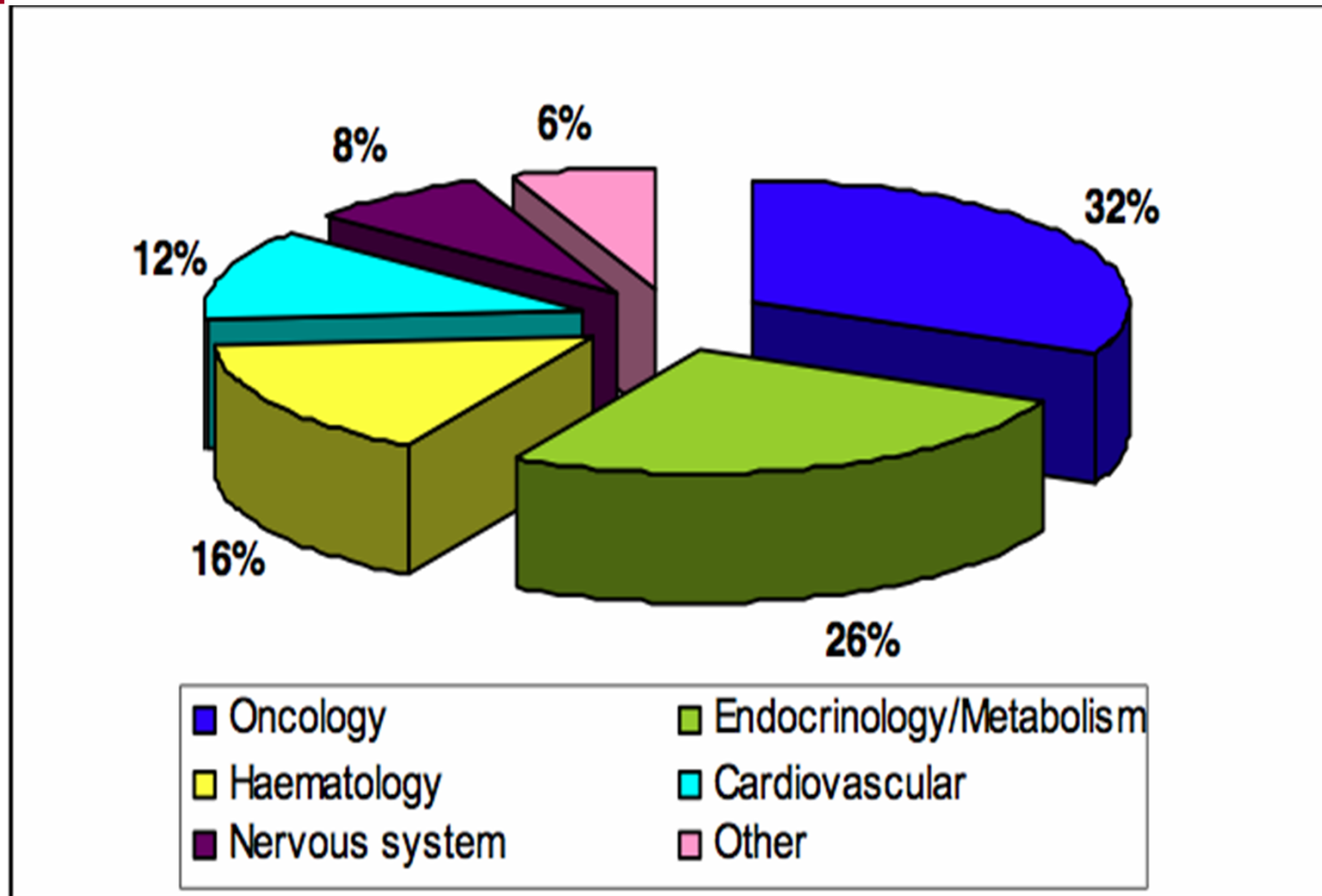
# Monatliche Kosten und Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration von 1965 bis 2008



8



## Verteilung der Arzneimittelzulassungen mit Orphan-Drug-Status nach therapeutischem Gebiet



9

Quelle: E MA 2008

## Zulassung als Nutzenbeleg?

- Drei „Hürden“ für die Zulassung: Nachweis der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität, absolute Entscheidung, nur selten gegen den Standard
- Geringe Patientenorientierung in Zulassungsstudien, eingeschlossene Populationen nur bedingt vergleichbar mit den Patienten in der „Regelversorgung“
- Wirksamkeit (efficacy) nicht gleichzusetzen mit Nutzen (effectiveness)
- Missverständnis durch den § 25, 2 Abs. 5: „Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn das **Nutzen-Risiko-Verhältnis** ungünstig ist.“
- Bei der Zulassung liegt in den meisten Fällen ein efficacy-effectiveness-evidence gap vor, daher Forderung nach 4. Hürde

10

# Health Technology Assessment: Efficacy vs. Effectiveness

## Efficacy

- explanatory trials
- highly selected populations
- comparator: placebo
- outcomes: clinical, morbidity, mortality, adverse effects
- 'what it says on the packet'

## Effectiveness

- pragmatic trials
- few exclusions
- comparator: 'current (best) practice'
- outcomes: patient-focused, down-stream resources
- 'the real life effect'

# Health Technology Assessment: Efficacy vs. Effectiveness

## Efficacy

- explanatory comparisons
- comparator: placebo
- outcomes: clinical, morbidity, mortality, adverse effects
- 'what it says on the packet'

**Licensing**

## Effectiveness

- pragmatic comparisons
- comparator: 'current (best) practice'
- outcomes: patient-focused, down-stream resources
- 'the real life effect'

**Appraisal**

# Health Technology Assessment: Efficacy vs. Effectiveness

## Efficacy

- exploratory studies
- comparisons
- comparator: placebo
- outcomes: clinical, morbidity, mortality, adverse effects

**Licensing**

## Effectiveness

- prospective studies
- comparisons
- comparator: 'current (best) practice'
- outcomes: patient centered, down-stream results

**Appraisal**

**Evidence Gap**



# Wie können wir auch künftig die onkologische Therapie sicherstellen (aus Profil 8.2.2009)?

Krebsbehandlung

## Zeit ist Geld

Übersicht über Wirksamkeit und Kosten verschiedener neuer Krebsmedikamente bei Patienten mit metastasierendem Tumor.

| Produktname    | Arzneistoff | Indikation/Erkrankung       | Durchschnittliche Lebensverlängerung | Kosten pro Behandlung in Euro |
|----------------|-------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Tarceva® Tabl. | Erlotinib   | Bauchspeicheldrüsenkrebs    | + 24 Tage                            | 24.000                        |
| Vectibix®      | Panitumumab | Darmkrebs                   | + 35 Tage                            | 42.000                        |
| Erbix®         | Cetuximab   | Darmkrebs                   | + 1,2 Monate                         | 50.000                        |
| Alimta®        | Pemetrexed  | Lungenkrebs                 | + 1,7 Monate                         | 47.000                        |
| Tarceva® Tabl. | Erlotinib   | Lungenkrebs                 | + 2,0 Monate                         | 30.000                        |
| Avastin®       | Bevacizumab | Lungenkrebs                 | + 2,0 Monate                         | 70.000                        |
| Erbix®         | Cetuximab   | Krebs im Kopf-/Hals-Bereich | + 2,7 Monate                         | 45.000                        |
| Nexavar®       | Sorafenib   | Leberzellkarzinom           | + 2,8 Monate                         | 58.000                        |
| Nexavar® Tabl. | Sorafenib   | Nierenzellkarzinom          | + 3,4 Monate                         | 58.000                        |
| Avastin®       | Bevacizumab | Darmkrebs                   | + 4,4 Monate                         | 26.000                        |
| Herceptin®     | Trastuzumab | Brustkrebs                  | + 4,8 Monate                         | 42.000                        |
| Avastin®       | Bevacizumab | Brustkrebs                  | + 6,6 Monate                         | 67.000                        |

14

Quelle: Claudia Wild, Brigitte Piso (Hg.): „Zahlenspiele in der Medizin“



## Veränderungen der Zulassungsindikation nach fast 3 Jahren Therapie

U S Department of Health and Human Services  
FDA, U S Food and Drug Administration

### FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release: Dec. 16, 2010

Media Inquiries: Erica Jefferson, 301-796-4988, [erica.jefferson@fda.hhs.gov](mailto:erica.jefferson@fda.hhs.gov)

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

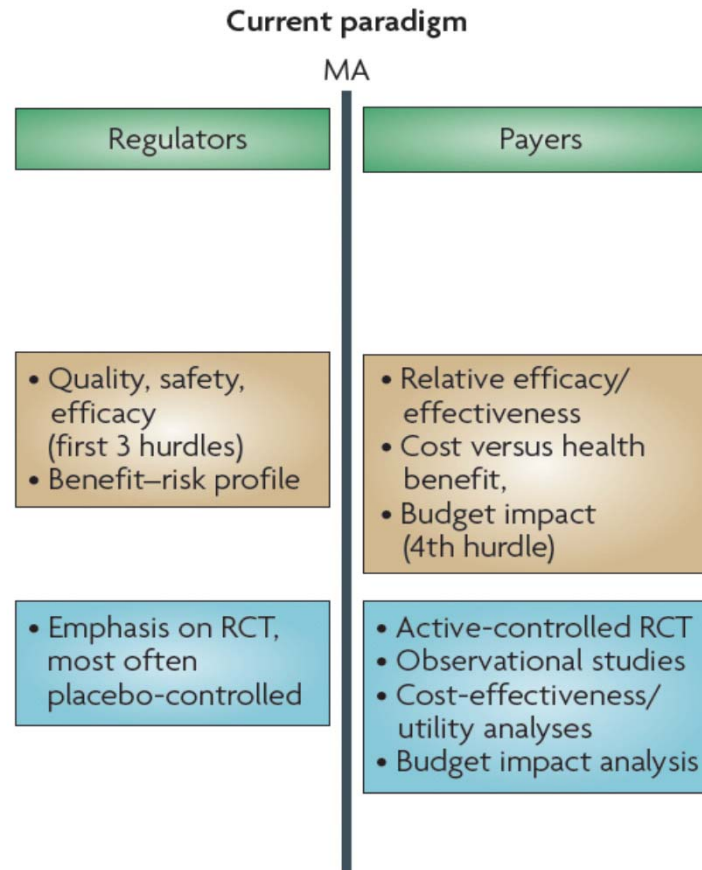
### **FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label**

### **Drug not shown to be safe and effective in breast cancer patients (Zulassung 2008)**

The U.S. Food and Drug Administration announced today that the agency is recommending removing the breast cancer indication from the label for Avastin (bevacizumab) because the drug has **not been shown to be safe and effective for that use.**

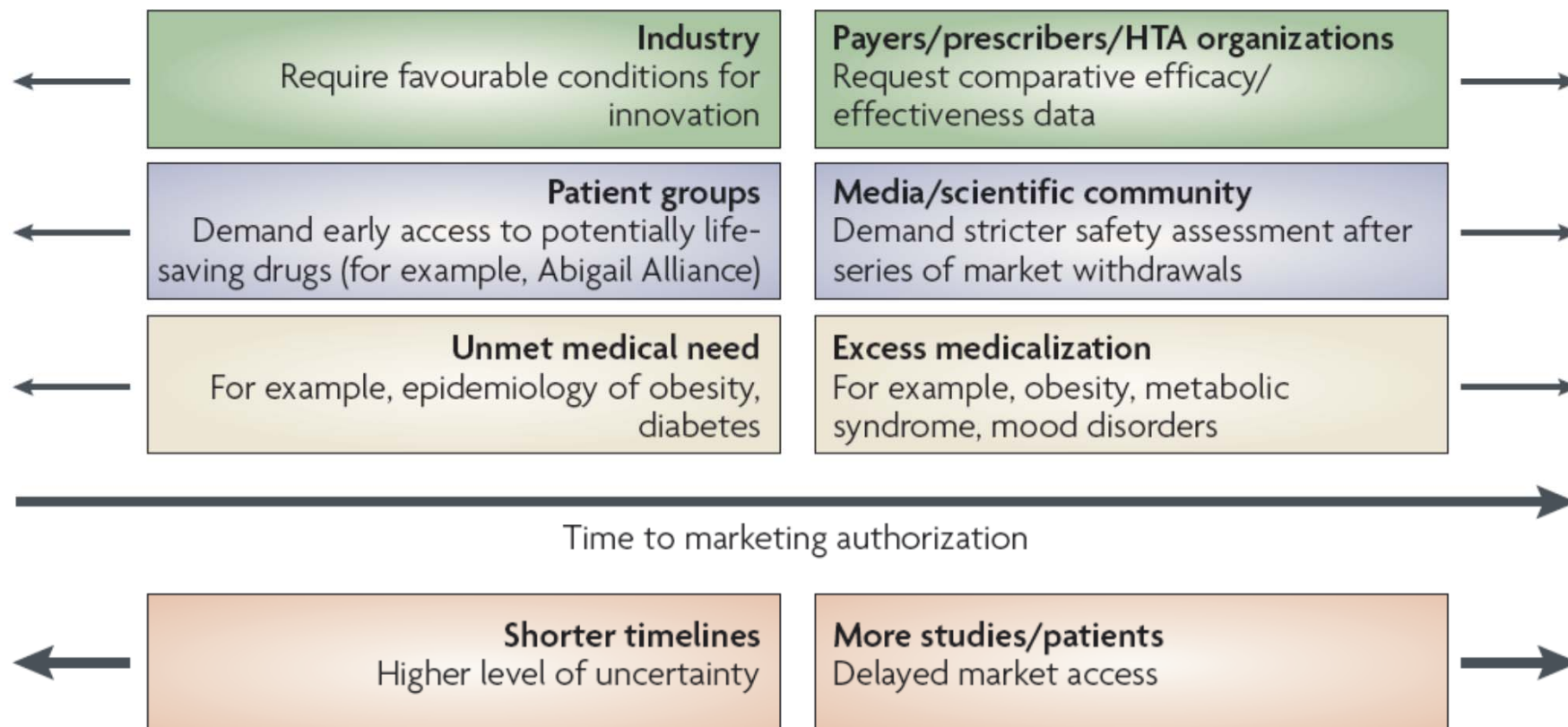
15

# The regulator's dilemma



16

# The regulator's dilemma



## Effects of cancer drugs on survival: often poorly evaluated



- Overall survival is the gold-standard endpoint when evaluating the efficacy of cancer drugs.
- Progression-free survival is an endpoint that combines two very different components: death or objective worsening of the tumour. It is a heterogeneous endpoint and measurement of the second component is imprecise. There are few examples where a correlation has been established between progression-free survival and overall survival.
- Time to progression is an endpoint of limited interest: it only takes into account the second component of the progression-free survival composite endpoint.
- Disease-free survival is a variant of progression-free survival and is most frequently used for adjuvant treatments.



Effects of ca  
often poorly



## Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie

Auf Grundlage der eingeschlossenen Validierungsstudien wurde die Validität der Surrogatendpunkte sowohl für Brustkrebs als auch für Darmkrebs in jedem Fall als insgesamt unklar bewertet. In den meisten Fällen waren die Korrelationen der jeweiligen Effekte nicht ausreichend hoch, sodass damit die notwendige Bedingung für den Nachweis der Validität nicht erfüllt war. In allen Studien wurde außerdem die Aussagesicherheit als niedrig bewertet. Daher blieb die Validität bei allen untersuchten Surrogatendpunkten unabhängig von den statistischen Ergebnissen letztlich unklar.

# Neue Arzneimittel#: zulassungsrelevante Studien (Quelle: EPAR)

| Jahr          | Aktive Vergleichsbehandlung* | Placebo   | Endpunkt patientenrelevant** | Endpunkt nicht patientenrelevant |
|---------------|------------------------------|-----------|------------------------------|----------------------------------|
| 2009          | 10                           | 24        | 13                           | 21                               |
| 2010          | 9                            | 15        | 6                            | 18                               |
| <b>Gesamt</b> | <b>19</b>                    | <b>39</b> | <b>19</b>                    | <b>39</b>                        |

# Impfstoffe und „orphan drugs“ nicht berücksichtigt.

\* aktive Vergleichsbehandlung:

mindestens eine der Zulassungsstudien hatte einen Arm mit Vergleichsbehandlung.

\*\*Endpunkt patientenrelevant:

mindestens eine der Zulassungsstudien erhob einen patientenrelevanten Endpunkt.

20



*Wieviele Patienten werden benötigt,  
um UAWs zu entdecken?*

|                | Inzidenz    |              | Zahl der exponierten Pat. |
|----------------|-------------|--------------|---------------------------|
| Onkologie<br>→ | 1:100       | häufig       | 300                       |
|                | 1:1,000     | gelegentlich | 3,000                     |
|                | 1:10,000    | selten       | 30,000                    |
|                | 1:100,000   | sehr selten  | 300,000                   |
|                | 1:1,000,000 |              | 3,000,000                 |

21

➤ (gelegentliche), seltene, sehr seltene UAWs nicht entdeckt

## Biopharmazeutika: Sicherheit betreffende regulatorische Maßnahme bei 29% innerhalb von 10 Jahren

| Class of Biological | Active Substance                      | Drug Name  | Drug Approval Date | Warning  | Time to DHPC, y |
|---------------------|---------------------------------------|------------|--------------------|--|-----------------|
| Antibodies          | Alemtuzumab                           | MabCampath | July 6, 2001       | Cases of death related to infections   | 6.6             |
|                     | Bevacuzimab                           | Avastin    | January 12, 2005   | Tracheoesophageal fistula  | 2.3             |
|                     | → Infiximab                           | Remicade   | August 13, 1999    | Tuberculosis   | 1.4             |
|                     |                                       |            |                    | Worsening heart failure  | 2.2             |
|                     |                                       |            |                    | Infections including tuberculosis;<br>contraindication: heart failure                | 2.5             |
|                     |                                       |            |                    | Hepatosplenic T-cell lymphoma  | 6.8             |
|                     | → Rituximab                           | Mabthera   | June 2, 1998       | Cytokine release syndrome  | 0.5             |
|                     |                                       |            |                    | Progressive multifocal leukoencephalopathy   | 8.8             |
|                     | Trastuzumab                           | Herceptin  | August 28, 2000    | Cardiotoxicity in combination with anthracyclines<br>and need for cardiac monitoring | 1.7             |
| Cytokines           | Anakinra                              | Kineret    | March 8, 2002      | Serious infections and neutropenia in combination<br>with etanercept                 | 0.9             |
| Enzymes             | Lepirudin                             | Refludan   | March 13, 1997     | Fatal anaphylactic reactions   | 5.6             |
| Growth Factors      | Dibotermine alfa                      | Inductos   | November 9, 2002   | Postoperative edema at application site  | 1.9             |
|                     |                                       |            |                    | Implant site fluid collections   | 4.5             |
| Hormones            | Insulin human<br>inhalation<br>powder | Exubera    | June 18, 2008      | Primary lung carcinoma   | 2.4             |
| Others/Various      | Botulinum toxin                       | Neurobloc  | March 14, 2001     | Muscle weakness, dysphagia, aspiration   | 6.3             |
| Receptors           | Etanercept                            | Enbrel     | February 3, 2000   | Blood dyscrasia (pancytopenia, aplastic anemia)                                      | 0.7             |
|                     |                                       |            |                    | Serious infections and neutropenia in combination<br>with kineret                    | 3.0             |

# Zulassungsstudien Onkologie:

## *Erkenntnisdefizite, Evidenzlücken*

---

- restriktive Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Design (Standardarm tatsächlich Standard?, häufig Vergleich neuer Wirkstoff mit alleiniger Chemotherapie, Dosierung?)
- „non-inferiority“ > „equivalence“ oder „superiority“
- Endpunkte (statistisch signifikant = klinisch relevant?)
- Zwischenanalysen, vorzeitiger Abbruch (sinnvoll?)
- Überlebenszeit, krankheitsbezogene Lebensqualität, Toxizität
- Folgebehandlung, Nachbeobachtung, Cross-Over
- Sicherheit nur bzgl. akuter Toxizität verlässlich bewertbar
- Transparenz, Publikation von Ergebnissen?

23

Arzneimittelgesetz (17. Juli 2009)  
§ 4 Sonstige Begriffsbestimmungen

---

(28) „Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko nach Absatz 27 Buchstabe a,..“

(27) a) „jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit, ..“

**SGB V § 35b**

**Bewertung des Nutzens und  
der Kosten von Arzneimitteln**

**„...Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität... berücksichtigt werden.“**

24

## Daher: Differenziertes Procedere (iterativen Prozess) einführen:

- Noch vor der Zulassung: Frühzeitiges Horizon Scanning System – Beginn der Evaluation bereits vor der Zulassung (schottisches HSS)
- Frühzeitige Erhebung der „Forschungs-Pipelines“ und der im Rahmen der Zulassungsstudien vorliegenden Ergebnisse (v.a. Phase II b und III) – Zusicherung des Datenschutzes
- Die Kooperation der Hersteller muss obligatorisch gemacht werden, Sanktionen: z.B. Ausschluss von der Verordnungsfähigkeit
- Nach der Zulassung: Systematisch kontrollierte Einführung des Mittels im Rahmen von Studienbedingungen, z.B. während der ersten 3 Jahre, unter besonders qualifizierten Bedingungen
- G-BA muss ermächtigt sein, systematisch Studien zu bestimmten Fragestellungen nachzufordern (AMNOG)

25

- Dringend erforderlich: Wissenschaftsinitiierte, arztinduzierte, herstellerunabhängige, versorgungsrelevante qualitativ gute Studien nach der Zulassung (Beispiele wie in der USA (NIH), GB (NHS))
- Kombinieren mit neuen Honorierungs- und Organisationsformen (P4P, § 73 d SGB V, Center of Excellence, Mindestmengenorientierung)
- Initiierung Klinischer Studien durch Krankenkassen für die Durchführung guter Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen durch Erweiterung des § 35 c SGB V: z.B. 0,5% der Arzneimittelausgaben (ca, 150 Mio. €). Unter Einschluss dieser Ergebnisse Kosten-Nutzen-Bewertungen durchführen!
- Ein „Clearing House“ beim G-BA als Beratungsinstanz, auch für die Erstellung von Informationen für Ärzte und Patienten
- Faire und schnelle Regelungen – immer zugunsten der Patientinnen<sup>26</sup> und Patienten: Nutzen und Risiken müssen bestimmbar sein!



## Aktuelle Stellungnahme des Deutschen Ethikrates zu Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen (27.1.2011)

- Knappe Ressourcen für Maßnahmen einsetzen, die unter alltäglichen Versorgungsbedingungen einen Nutzen zeigen (Vers.-Forschung)
- Neben der frühen Nutzenbewertung zur Preisfestlegung muss eine ausführliche Nutzenbewertung unabhängig von Kostenerwägungen v.a.im Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) durch den G-BA und IQWiG jederzeit möglich sein
- Für wichtige Indikationsbereiche sollte eine zweite Stufe der Nutzenbewertung nach einem angemessenen Zeitraum regelhaft eingeführt werden, und dies nicht nur für Arzneimittel
- Ein Leistungsausschluss wegen fehlenden Nutzens muss aus Gründen des Patientenschutzes möglich sein

27



**Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!**

**[gglaeske@zes.uni-bremen.de](mailto:gglaeske@zes.uni-bremen.de)**

