

Valerie Nell-Duxneuner, Markus Aßlaber, Thomas Burkhardt, Carola Brabec, Anna Bucsics (Abteilung Vertragspartner Medikamente; Hauptverband):

Der elektronische workflow im Rahmen der pharmakologischen und medizinisch-therapeutischen Evaluation

Generelles und Ziele der Evaluation eines Antrages zur Aufnahme einer
Arzneispezialität in den Erstattungskodex im elektronischen workflow

Zu hinterfragen sind bei einer Intervention in der Gesundheitsversorgung prinzipiell nach A. Cochrane drei wesentlichen Fragen:

„**Can it work?**“, d.h. ist der Nutzen der Maßnahme unter Idealbedingungen größer als der Schaden?

„**Does it work in practice**“, d.h. ist der tatsächliche Nutzen unter Alltagsbedingungen größer als der Schaden?

„**Is it worth it?**“, d.h. ist es in der Relation zum Ressourcenverbrauch effizient?

Die Evaluation der Arzneimittel für die Aufnahme in den Erstattungskodex beruht auf diesen drei einfachen Prinzipien. Im Zuge jedes einzelnen Verfahrens erfolgt eine umfangreiche Prüfung der jeweiligen Arzneispezialität durch den Hauptverband.

Zunächst wird von einem pharmazeutischen Unternehmen ein Antrag auf Aufnahme in den Erstattungskodex gestellt. Dieser Antrag wird elektronisch über die Homepage der Sozialversicherung (www.sozialversicherung.at) übermittelt und in der Folge elektronisch bearbeitet. Ziel dieser Evaluation ist die Beurteilung der Arzneispezialität aus pharmakologischer, medizinisch-therapeutischer und gesundheitsökonomischer Sicht. Priorität hat in diesem Zusammenhang die Beurteilung des Patientennutzens unter Berücksichtigung der Erfahrungen im In- und Ausland und des aktuellen Standes der Wissenschaft. Bei seiner Evaluation wird der Hauptverband von einem unabhängigen und weisungsfreien Expertengremium, der Heilmittel-Evaluierungskommission, beraten.

Die Umstellung der Antragsbearbeitung auf den vollelektronischen Workflow im Jahr 2005 hat den Ablauf an die Erfordernisse des neuen Jahrtausends angepasst. Zum Beispiel werden nunmehr die Dokumente als such- und kopierbare Dateien

beigebracht. Dadurch können Angaben gezielter gesucht und schneller gefunden werden. Übertragungsfehler werden vermieden. Es scheint heute beinahe unmöglich, die Informationsflut in der vorgegebenen Zeit ohne dieses elektronische Hilfsmittel zu bewältigen.

Überblick über den pharmakologischen und medizinisch-therapeutischen Evaluationsprozess

Die pharmakologische Evaluation befasst sich weniger mit der Frage der prinzipiellen Wirksamkeit eines Arzneimittels – in der Regel Aufgabe der Zulassungsbehörden – als mit der Definition der Voraussetzungen für die medizinisch-therapeutische Evaluation. Dazu gehören die Festlegung des Innovationsgrades und der therapeutischen Alternativen, wobei von Ziffer 1 (keine Innovation, z.B. Generika) bis Ziffer 8 (erstmalige Behandlung einer Erkrankung) eingestuft werden kann¹.

Diskussionen kann es bei der Festlegung der Vergleichspräparate und deren Dosierung geben. Aus vielerlei Gründen werden vom Antragssteller Vergleichsstudien mit dem ähnlichsten Präparat mitunter gar nicht durchgeführt. Selbst wenn solche Studien durchgeführt werden, werden oft Dosierungen gewählt, welche für einen realistischen Vergleich nicht geeignet sind, sei es weil das Vergleichspräparat zu niedrig dosiert wird (in diesem Fall erscheint es weniger wirksam) oder zu hoch dosiert wird (in diesem Fall erscheint es weniger gut verträglich und/oder zu teuer).

Die medizinisch-therapeutische Evaluation hat folgende Aufgaben:

Festlegung und Quantifizierung der Gruppen von Patienten/innen, die für die Behandlung mit der beantragten Arzneyspezialität in Frage kommen sowie des Nutzens durch die Behandlung mit der beantragten Arzneyspezialität im Vergleich zu den therapeutischen Alternativen. Eingeteilt wird im Vergleich zu den therapeutischen Alternativen von Ziffer 1 (kein zusätzlicher therapeutischer Nutzen, z.B. Generika) bis 6 (wesentlicher zusätzlicher therapeutischer Nutzen für die Mehrzahl der Patienten/innen)¹. Zudem erfolgt in diesem Schritt die Überprüfung und Festlegung der Validität der medizinisch-therapeutischen Angaben bei vorgelegten pharmakologisch-ökonomischen Studien.

Die medizinisch-therapeutische Evaluation muss nachvollziehbar sein; sie beruht auf folgende Grundlagen, die im elektronischen workflow vom Unternehmen mitgeschickt werden und zugreifbar sein müssen:

¹ „Arbeitsbehelf Erstattungskodex“ aktualisiert mit Stand 25.1.2010

- Angaben des Unternehmens
 - Systematische Reviews/Metaanalysen
 - Klinische Studien (Randomisierte, kontrollierte Studien, sog. RCT's)
 - Sonstige Studien
 - Konsensusurteile/Guidelines
 - Stellungnahmen von Experten
- Beurteilung von Behörden (wie der europäischen Zulassungsbehörde [www.emea.eu.int] oder dem britischen National Institute for Clinical Excellence [www.nice.nhs.uk]).
- Kontext der Vergleichspräparate

Die Grundlagen müssen Aussagen zu folgenden Punkten erlauben:

- Übliche, im niedergelassenen Bereich zu erwartende Dosierung und vergleichbare Dosen therapeutischer Alternativen (bereits im Rahmen der pharmakologischen Evaluation berücksichtigt)
- Behandlungsdauer
- Qualität und Größe des therapeutischen Effektes im Vergleich zu therapeutischen Alternativen und allfälliger Zusatznutzen
- Patienten/innen, die von der Behandlung profitieren/nicht profitieren
- Patienten/innen, die von der Behandlung am meisten profitieren
- Häufigkeit der wichtigsten unerwünschten Wirkungen
- Notwendigkeit/Entfall weiterer therapeutischer & diagnostischer Maßnahmen (Komedikation, usw.)
- Sonstige Voraussetzungen für den Einsatz (Verordner, „Regel“ usw.)

Die Datenlage für die Durchführung der Bewertung ist oft unbefriedigend.

Nachfolgend einige Beispiele, warum dies so sein kann (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

- Bei den Zulassungsstudien handelt es sich um Studien, welche die Fragestellung der Zulassungsbehörden beantworten sollen, nicht die der Zahler.
- **Direkte Vergleiche zwischen den bereits verfügbaren therapeutischen Alternativen wurden nicht durchgeführt.**
- Es werden Surrogatparameter anstatt von harten klinischen Endpunkten herangezogen

- Die Arzneyspezialität kommt für eine Untergruppe von Patienten in Frage, aber Studien mit Patienten genau dieser Gruppe fehlen.
- Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die erwartete Anwendung im niedergelassenen Bereich ist fraglich, z.B. weil die Patienten in der Studie jünger waren oder weniger Ko-Morbiditäten hatten

Höchstens drei Studien können vom Antragsteller als **Schlüsselstudien** bezeichnet werden, um die Angaben im Antrag darzustellen. Zu jeder Schlüsselstudie muss ein Formblatt, eine Art Checkliste, ausgefüllt werden, das wiederum im elektronischen Workflow mit eingereicht wird.

Um die tatsächliche Basis der Evaluationen, die dem Hauptverband über den elektronischen Workflow zur Verfügung gestellt werden, zu durchleuchten, wurde eine Analyse aller Schlüsselstudien der letzten fünf Jahre eingeleitet:

Retrospektive Analyse der Schlüsselstudien unter besonderem Augenmerk auf Studien mit aktivem Komparator

Aus dem Dokumentationsprogramm „Doxis“ wurde eine Liste aller Anträge auf Aufnahme in den EKO zwischen Oktober 2005 und Jänner 2010 erstellt. Anträge von Arzneyspezialitäten mit demselben ATC-Code auf Ebene 5 (Biosimilars, neue Darreichungsformen mit Anträgen basierend auf „bridging studies“) wurden exkludiert. Ebenfalls exkludiert wurden Anträge mit unvollständigen Angaben, bei denen es zu keiner Evaluation kam. Nachfolgend wurden Anträge von hoch-innovativen Substanzen (erstmalige [medikamentöse] Behandlung einer Erkrankung) ebenfalls eliminiert, da bei diesen Studien mit aktiven Komparatoren nicht in Frage kommen. Die Schlüsselstudien der verbleibenden, zur Analyse mit einbezogenen, Anträge wurden von zwei unabhängigen Begutachtern (AB, VND) bewertet. Nach der jeweiligen Bewertung wurde für nicht kompatible Klassifikationen der zwei Begutachter in einer Diskussion ein Konsens erreicht.

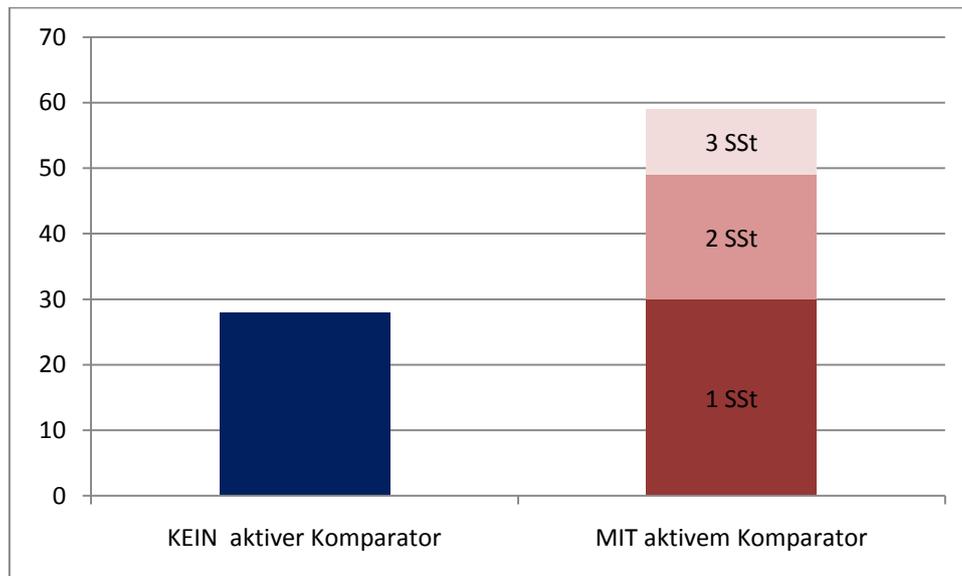
109 aktive Substanzen wurden als neue Substanzen spezifiziert. Nach dem beschriebenen Exklusionsprozess standen 87 Anträge mit aktiven Substanzen zur Auswertung zur Verfügung: Tabelle 1 zeigt die ausgewogene Aufteilung der Anträge in Ziffer 5 bzw. Ziffer 6.

Tabelle 1: Pharmakologische Einstufung der Anträge auf Aufnahme in den EKO. Insgesamt wurden 87 Anträge in dieser Analyse evaluiert.

Anzahl der Anträge nach der jeweiligen Ziffer (Z)	
Z5: Neuer Wirkstoff einer im EKO angeführten Wirkstoffgruppe mit einheitlichem Wirkprinzip d.h. Vergleichsprodukte auf ATC Ebene 4 „me-too“	44
Z6: Neuer Wirkstoff mit neuem Wirkprinzip zur Behandlung einer Erkrankung, zu deren Behandlung bereits Arzneyspezialitäten im EKO gelistet	43

Die Anzahl der eingereichten Schlüsselstudien betrug im Mittel 2,3 ($\pm 0,7$ SD): 13 Anträge hatten eine, 31 zwei und 43 drei Schlüsselstudien, somit wurden für 87 Anträge insgesamt 204 Schlüsselstudien eingereicht. In Abbildung 1 ist die Anzahl der Schlüsselstudien mit aktivem Komparator demonstriert.

Abb. 1. Darstellung der Anzahl der Schlüsselstudien ohne (blauer Balken) und mit (roter Balken) aktivem Komparator. Der rote Balken ist weiters unterteilt in die Anzahl der Schlüsselstudien (SSt) mit aktivem Komparator. 30 Anträge wurden mit **einer** Studie mit aktivem Komparator, 19 Anträge mit **zwei** Studien mit aktivem Komparator, und 10 Anträge mit **drei** Studien mit aktivem Komparator gestellt.



Interessanterweise wurde nur ungefähr bei der Hälfte aller Anträge (49 %) der aktive Komparator als der „richtige“ Komparator für die Entscheidung der Erstattung eingestuft, der in der Regel ein Komparator aus einer möglichst verwandten pharmakologischen oder chemischen Klasse wäre.

Bei einem vergleichbar niedrigen Prozentsatz (55 %) wurde der Komparator als „richtig dosiert“ eingestuft, wobei die Komparator-Substanz nicht als „richtiger“

Komparator eingestuft sein musste, vielmehr war die therapeutisch möglichst äquivalente Dosis ausschlaggebend.

Wichtig ist bei der Interpretation der hier dargestellten Daten die Abgrenzung der Schlüsselstudien, die vom einreichenden Unternehmen als solche definiert werden. Demnach entsprechen diese nicht zwingend den Pivotstudien, die als Zulassungsstudien dienen. Vielmehr sollen die im elektronischen workflow dargestellten Schlüsselstudien aus der Sichtweise der Antragsteller die für die Frage Erstattung wichtigsten Ergebnisse und bestenfalls Vergleich zu den therapeutischen Alternativen darstellen.

In unserer Darstellung eingebrachte Studien unterliegen demnach aber auch nicht zwingend den strengen Kriterien einer Zulassungsstudie – die Qualität der Studien wurde naturgemäß im Einzelfall, aber nicht in dieser Analyse evaluiert. Die Frage der therapeutisch äquivalenten Dosis eines Komparators wiederum basiert auf der individuellen Einschätzung der Begutachter.

Abgesehen von diesen kritischen Punkten ist dieser Analyse jedoch eine bemerkenswerte Sachlage zu entnehmen: bei den 87 analysierten Anträgen handelt es sich um Einstufungen als therapeutische Alternative („Ziffer 5“ und „Ziffer 6“ siehe Tabelle 1); von den insgesamt 204 eingereichten Schlüsselstudien, die diese therapeutische Alternative und im besten Fall den therapeutischen Vorteil darstellen sollen, waren nur 48 %, also weniger als die Hälfte, mit aktivem Komparator.

Diese Daten zeigen eine tatsächlich **sub-optimale Basis** für Entscheidungen der Erstattung von neuen Substanzen auf. Wie schon von Eichler et al.² beschrieben, liegen oft keine wesentlichen, über die für die Zulassung notwendig hinausgehende Ergebnisse vor.

Die Hauptfrage für die Entscheidung einer möglichen Kostenübernahme „Ist die Substanz besser und/oder kostengünstiger als verfügbare Alternativen?“ ist auf dieser Basis nicht immer leicht zu beantworten. Das ist auch mit ein Grund, warum das Thema Relative Effectiveness/Comparative Effectiveness sowohl das Pharmazeutische Forum (<http://ec.europa.eu/pharmaforum/>), die von der Europäischen Kommission ins Leben gerufen wurde, als auch die Obama-Administration beschäftigt.

Unsere Analyse zeigt, dass der elektronische Workflow nicht nur als Arbeitserleichterung dienlich ist, sondern auch zur Qualitätskontrolle der Anträge

² Eichler, H.-G. et al. (2010) Nat Rev Drug Discov 9:277-291.

eingesetzt werden kann. Wir hoffen damit in Zukunft die Weiterentwicklung der Unterlagen dokumentieren zu können.