

**Evaluation, Innovation, Versorgung**

**Wie kommt Neues ins System?**



**Bernd Mühlbauer**

Institut für Pharmakologie

Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

**Evaluation, Innovation, Versorgung**

**Wie kommt Neues ins System?**

**Ab 2011: Wann darf Neues ins System ?**



GESUNDHEIT **NORD**  
KLINIKUM BREMEN-MITTE

The logo features the text 'GESUNDHEIT NORD' in a bold, sans-serif font, with 'NORD' in a larger, bolder font. Below it, 'KLINIKUM BREMEN-MITTE' is written in a smaller, all-caps sans-serif font. A thin, curved line arches over the text, resembling a stylized 'G' or a protective shield.

**Bernd Mühlbauer**

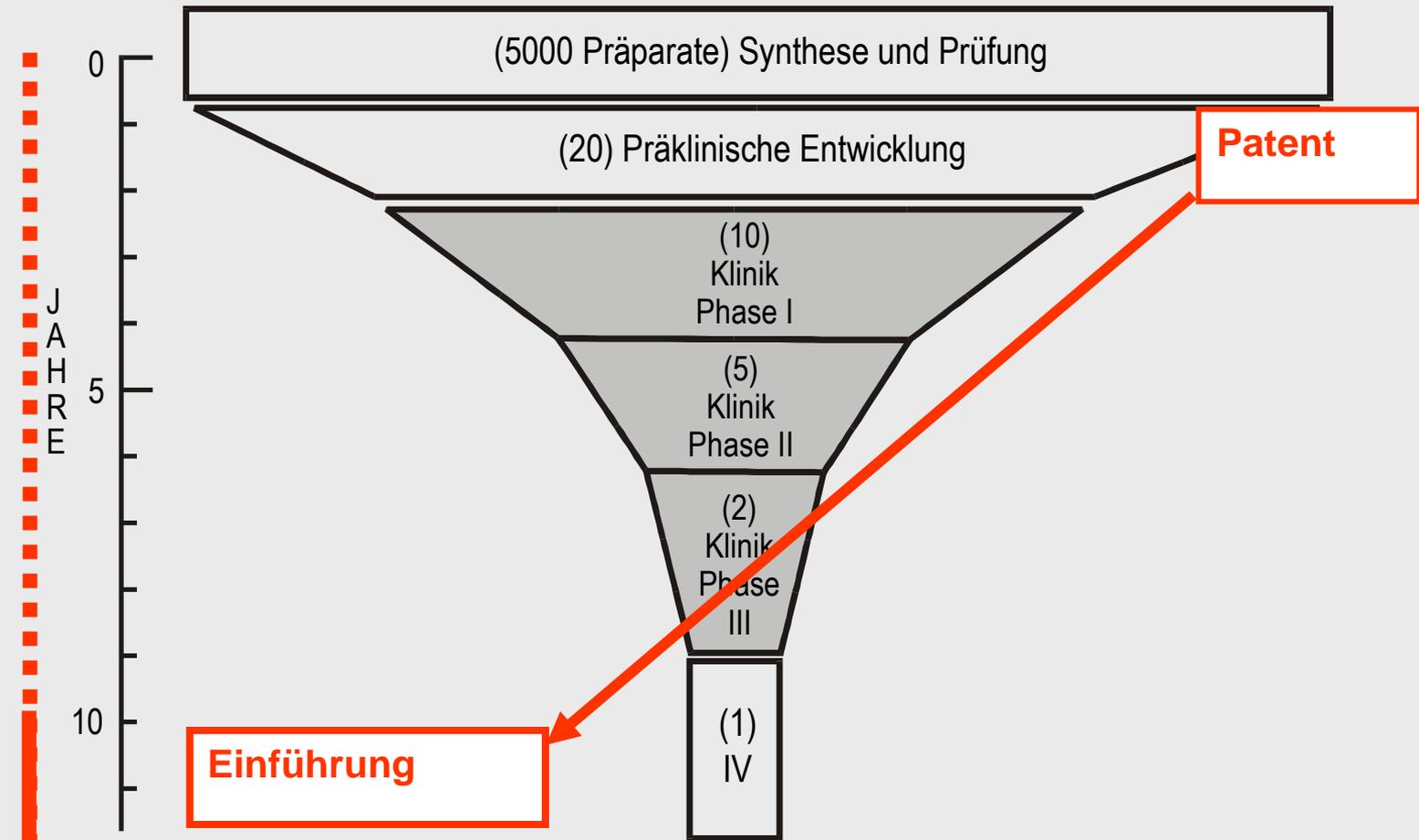
Institut für Pharmakologie

Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

# Ökonomie in der Medizin - Vorbemerkungen

- Rationale und rationelle Medizin sind kein Widerspruch in sich
- „Neu“ bedeutet nicht „gut“ und schon gar nicht „besser“
- Die **Nutzen**bewertung eines medizinischen Prinzips steht zunächst über jeder ökonomischen Betrachtung
- Vor jeder ökonomischen Betrachtung muss ein klinisch relevanter (Zusatz)-**Nutzen** bewiesen sein
- Ziel von Gesundheits**ökonomie** ist nicht zuletzt, jedem Patienten die für ihn optimale Versorgung zu ermöglichen

# Phasen der Präklinischen und Klinischen AM-Entwicklung



**Insgesamt 20 Jahre Patentschutz = 8-10 Jahre Vermarktung**

## Zulassung $\neq$ Nachweis therapeutischen Zusatznutzens

- Zulassung = gesetzliche Grundlage zum Vertrieb von AM
- Zulassung = Ausschluss von Versagensgründen
- Gegenstand der Prüfung vergleichende Risikobetrachtung
- Häufigkeit seltener UAW nicht beurteilbar
- Fehlen standardisierter Definitionen (z.B. Endpunkte)
- Wirksamkeitsnachweis auf Basis von Surrogat-Variablen
- Relevanz des Pivotalkollektivs für Alltags-Patienten gering
- Nicht selten unvollständige Offenlegung von Daten

# Beispiele für Outcome-Enttäuschungen trotz Erwartungen aus Surrogat-Beobachtungen

---

- CAST** Exzess-Mortalität durch Flecainid  
(Surrogat: EKG)
- ALLHAT** Exzess-Morbidität durch Doxazosin  
(Surrogat: Blutdrucksenkung)
- AD 2000** Fehlen Verlaufsbeeinflussung des M. Alzheimer  
(Surrogat: ADAS-cog)

Zeitpunkt	Indikation	Substanz(en)	Grund oder Nebenwirkung
12/1997	Diabetes	Troglitazon	(UK) Hepatotoxizität
10/1998	Allergie	Terfenadin	Kardiotoxizität (Interaktion)
11/1998	Parkinson	Tolcapon	Leber-Toxizität
11/1998	Ca-Antagonist	Mibefradil	schwere Herzrhythmusstörungen
01/1999	Psychose	Sertindol	teils tödliche QT-Verlängerung
04/1999	Bakt. Infektion	Trovaflloxazin	akutes Leberzellversagen
08/2000	Onkologie	Edrecolomab	Unterlegenheit gegenüber Standard
07/2000	GI-Propulsion	<b>Cisaprid</b>	lebensbedrohliche Arrhythmien
06/2001	Appetitzügler	Adrenergika	pulmonale Hypertonie
08/2001	Lipidstörung	<b>Cerivastatin</b>	Rhabdomyolyse
09/2001	Impfung	Ticovac	Unklare Fieberreaktionen
06/2002	Depression	Kava-Kava	Lebertoxizität
10/2004	Entzündung	<b>Rofecoxib</b>	kardiovaskuläre Morbidität
06/2005	Entzündung	Lumiracoxib	kardiovaskuläre Morbidität
01/2006	Thrombose	Ximegalatran	Hepatotoxizität
11/2007	Blutungsreduktion	Aprotinin	erhöhte Mortalität
09/2008	Adipositas	Rimonabant	Depression, Selbstmordgefahr
02/2009	Psoriasis	Efalizumab	Pogr. multifokale Leukencephalopathie
09/2010	Diabetes	<b>Rosiglitazon</b>	Kardiovaskuläre Morbidität
01/2011	Mamma-Ca	<b>Avastin</b>	Fehlen des positiven Effekts

## Begriffsbestimmungen: Echte und Pseudo-Innovationen

- **Echte Innovation**
  - neue Erkenntnis zur Pathophysiologie oder Klinik
  - neue pharmakologischer Strategie / Mechanismus
  - + klinisch relevanter Zusatznutzen für den Patienten
- **Pseudo-Innovation**
  - trotz plausiblen Ansatzes fehlender Nutzensnachweis
  - lediglich Surrogatvariablen-Vorteil
  - Ggf. minimaler Vorteil bei schlecht definiertem Risiko
- **Unabhängig** von echter oder Pseudo-Innovation
  - **teuer** (Entwicklungs-, Launching- und Marketing-Kosten)

Klingt kompliziert?

Stellen wir doch einfach die Laienfrage !

**Die einfache Frage des Patienten zu einem neuen Gefäß-Arzneimittel**

**„Was, Herr Doktor, bringt mir das neue Medikament?“**

**Eine typische unverständliche Antwort des Arztes auf diese Frage**

- Es senkt den HBA1c Wert besser als das alte

**Eine Antwort, wie sie der Patient hören will**

- Sie bekommen mit Wahrscheinlichkeit einen Infarkt

**Die Fragen, die der belesene Patient nach dieser Antwort stellt**

- Um wieviel welche Nebenwirkungen muss ich befürchten?

**Die einfache Frage des Patienten zu einem neuen Gefäß-Arzneimittel**

**„Was, Herr Doktor, bringt mir das neue Medikament?“**

**Eine typische unverständliche Antwort des Arztes auf diese Frage**

**„Es verringert die Dicke Ihrer Intima Media um 0,52 mm“**

**Eine Antwort, wie sie der Patient hören will**

**- Sie bekommen mit Wahrscheinlichkeit einen Infarkt**

**Die Fragen, die der belesene Patient nach dieser Antwort stellt**

**- Um wieviel welche Nebenwirkungen muss ich befürchten?**

**Die einfache Frage des Patienten zu einem neuen Gefäß-Arzneimittel**

**„Was, Herr Doktor, bringt mir das neue Medikament“**

**Eine typische unverständliche Antwort des Arztes auf diese Frage**

**„Es verringert die Dicke Ihrer Intima Media um 0,52 mm“**

**Eine Antwort, wie sie der Patient hören will**

**„Sie bekommen weniger wahrscheinlich einen Infarkt“**

**Die Fragen, die der belesene Patient nach dieser Antwort stellt**

**- Um wieviel welche Nebenwirkungen muss ich befürchten?**

**Die einfache Frage des Patienten zu einem neuen Gefäß-Arzneimittel**

„Was, Herr Doktor, bringt mir das neue Medikament?“

**Eine typische unverständliche Antwort des Arztes auf diese Frage**

„Es verringert die Dicke Ihrer Intima Media um 0,52 mm“

**Eine Antwort, wie sie der Patient hören will**

„Sie bekommen weniger wahrscheinlich einen Infarkt“

**Die Fragen, die der belesene Patient nach dieser Antwort stellt**

„Um wieviel, welche Nebenwirkungen muss ich befürchten?“

## Übersetzt in die Fragen der Zusatznutzenbewertung .

- Gibt es für die Indikation einen therapeutischen Standard?
- Liegt für das neue AM ein Vergleich mit dem Standard vor?
- Sind Vergleich valide und Variablen klinisch relevant?
- Rechtfertigen eventuelle Benefits die Nebenwirkungen ?
- Welche anderen Studiensituationen sind gerechtfertigt ?
- Welche Aussagen ermöglichen andere Studiensituationen ?

# Schlechte Versorgungs-Qualität durch zögerlichen Einsatz von „Innovationen“ ?

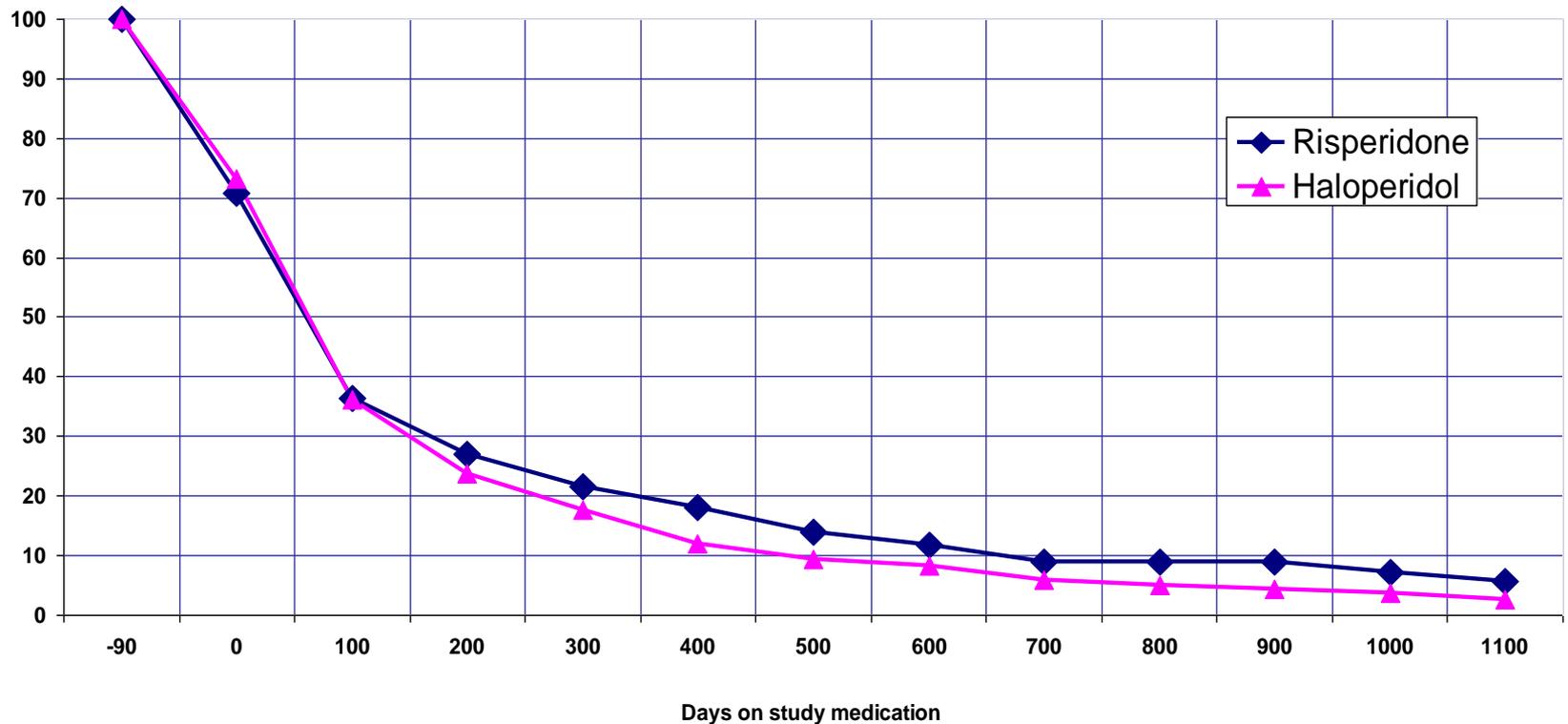
---

**NEIN, denn die meisten "Innovationenschritte" sind fragwürdig, z.B.**

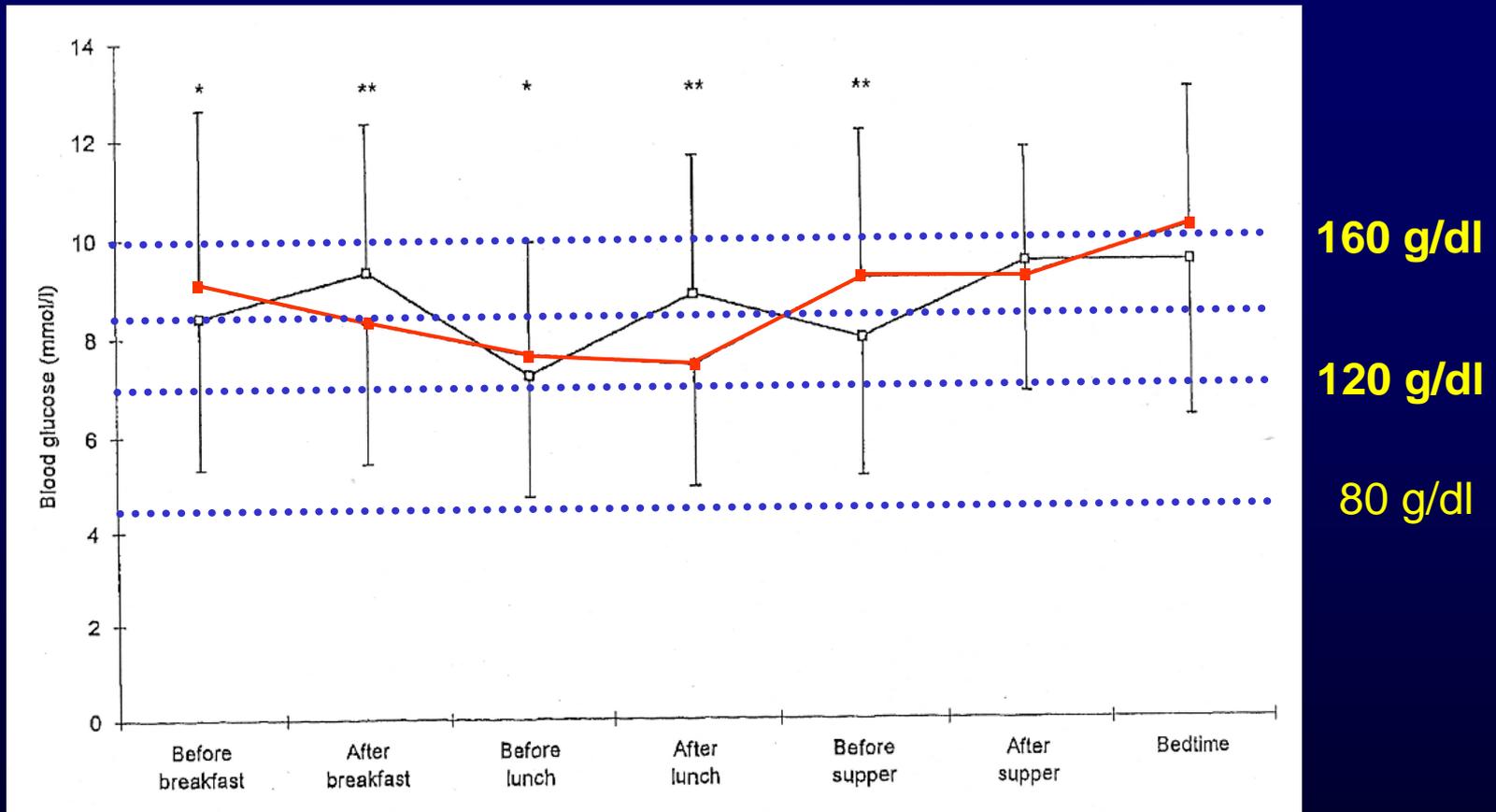
- Insulin-Analoga und Glitazone in der Diabetes-Behandlung
- Atypische Neuroleptika in der Schizophrenie-Behandlung
- Fondaparinux in der postoperativen Thromboseprophylaxe
- Ezetimib zur zusätzlichen Cholesterinsenkung
- Natalizumab in der Behandlung der Multiplen Sklerose
- COX II-Inhibitoren bei rheumatoider Arthritis
- Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Alzheimer-Demenz

# Auswertung unter Berücksichtigung des primären Behandlungsversagens und der unklaren Drop-Out-Rate („worst case assumption“)

## Risperidone and Haloperidol in First-Episode Psychosis: A Long-Term Randomized Trial



# Blutzuckerspiegel im Tagesverlauf, vor und nach den Mahlzeiten



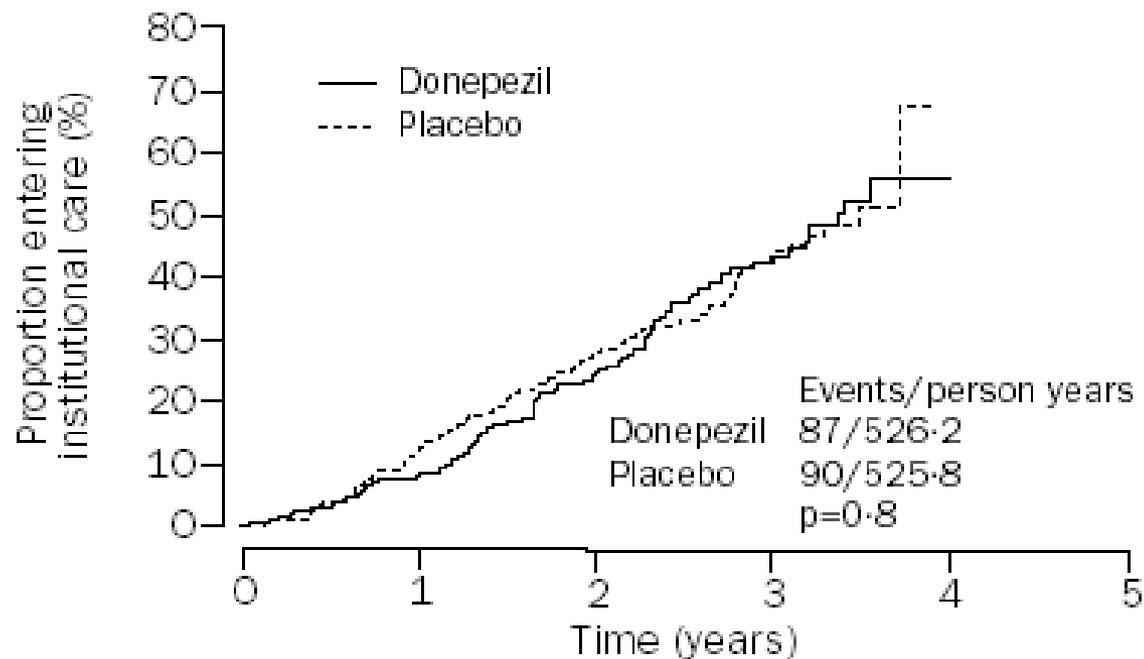
HbA1c-Werte    nach 3 Monaten Humaninsulin  $7.4 \pm 1.1$  %  
                      nach 3 Monaten Insulin lispro  $7.5 \pm 1.1$  %

## Articles

## Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial

AD2000 Collaborative Group\*

*Lancet* 2004; **363**: 2105–15  
See Commentary page 2100



### Number at risk

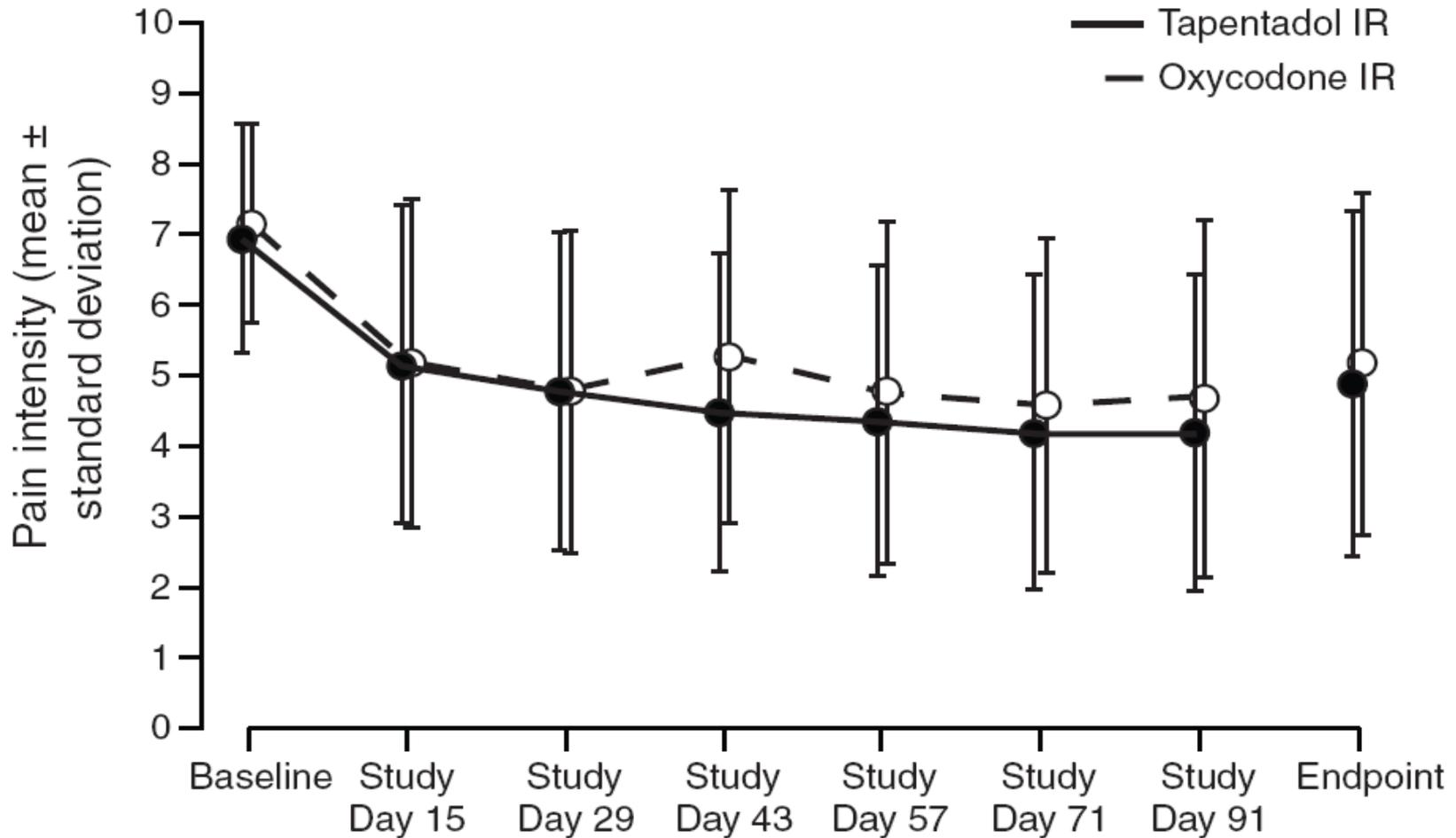
Donepezil	282	212	134	57	1
Placebo	283	209	135	60	0

Figure 2: **Entry to Institutional care**

# Vergleich Tapentadol und Oxycodon

878 Patienten mit Rücken- oder Arthroseschmerzen, 90 Tage.

Hale M et al.: Curr Med Res Opin 25:1095–1104 (2009)



# 2010

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

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



## Es gibt dringenden Bedarf für echte Innovationen :

- **Stoffwechselerkrankungen (Diabetes Typ 2)**
- **Maligne Erkrankungen (solide Tumoren)**
- **Autoimmun-Erkrankungen (M. Crohn, Rheuma)**
- **Impfungen gegen Infektionen (HIV, Tropen)**
- **Neurologische / psychiatrische Erkrankungen**
  - **Demenz**
  - **M. Parkinson**
  - **Multiple Sklerose**
  - **Depressionen**
  - **Angststörungen**

## Evidenz-basierte Medizin – eine Erfindung der Kostenträger?

*..... nie aber werden wir hoffen dürfen, zu einer wirklich wissenschaftlichen Medizinlehre zu gelangen, wenn wir nicht unser Urteil über die Wirkung der eingesetzten Mittel und Maßnahmen der strengsten Kritik unterwerfen ....*

*nach Rudolf Buchheim, 1856*