

Eine Herausforderung für die Eidgenössische Arzneimittelkommission:

## Grosser Aufwand bei oft beschränkter Datenlage\*

Max Giger

Präsident Eidgenössische  
Arzneimittelkommission (EAK)

Die Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK) ist eine vom Gesamtbundesrat gewählte ausserparlamentarische Kommission. Sie berät gemäss Art. 33 Abs. 4 KVG in Verbindung mit Art. 37e KVV das Bundesamt für Gesundheit (BAG) bei der Erstellung der Spezialitätenliste (SL). Die EAK besteht aus 16 Mitgliedern. Davon vertreten je drei Personen die Apotheker- und Ärzteschaft. Je zwei Personen vertreten die Krankenversicherer, die Versicherten und die Pharmaindustrie. Je eine Person vertritt die Fakultäten der Medizin und Pharmazie, die Spitäler, die Kantone und Swissmedic. Die Mitglieder der EAK unterstehen der Schweigepflicht und dürfen nicht öffentlich bekannte Informationen, die sie im Rahmen ihrer Kommissionstätigkeit erlangen, nur für die Kommissionstätigkeit verwenden.

Die EAK tritt fünfmal pro Jahr zusammen, und zwar viermal zur Behandlung von Gesuchen und einmal zur Behandlung von Grundsatzfragen bezüglich die SL im Rahmen einer eintägigen Sitzung in Bern. Die Sitzungen der EAK sind nicht öffentlich. Die Sektion Medikamente des Direktionsbereichs Kranken- und Unfallversicherung des BAG legt der EAK Fragen betreffend die Gesuche der Pharmaindustrie zur Aufnahme von pharmazeutischen Spezialitäten auf die SL vor. Der EAK werden einzig Gesuche um Aufnahme neuer pharmazeutischer Spezialitäten (keine Generika, keine Co-Marketing-Arzneimittel), um Änderung von Indikation oder Limitation, Preiserhöhungsgesuche und Spezialfälle vorgelegt. Pro Sitzung werden 14–20 Gesuche bezüglich neue Spezialitäten und 6–10 Gesuche in Zusammenhang mit Erweiterung der von Swissmedic registrierten Indikation behandelt. Der EAK stehen zur Beurteilung der Gesuche eine von der Antragsstellerin verfasste Zusammenfassung über Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit («Key Facts»), die präklinische und klinische Übersicht («Executive Summary»), die in der Regel peer-reviewten publizierten klinischen Studien und die Fachinformation der Arzneimittel zur Verfügung. Die Mitglieder der EAK benötigen mindestens zwei Arbeitstage zur Vorbereitung einer Sitzung.

Die EAK beurteilt die von Swissmedic registrierten pharmazeutischen Spezialitäten gemäss Art. 32 Abs. 1 KVG bezüglich Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit. Werden diese drei Kriterien positiv beurteilt, dann wird das Arzneimittel in der Regel in die Spezialitätenliste aufgenommen. Das BAG legt der EAK Gesuche um Aufnahme schon während des Registrierungsprozesses vor, nämlich

### Une tâche difficile en raison d'un nombre de données souvent réduit\*

La Commission fédérale des médicaments (CFM) est une commission extraparlamentaire élue par l'ensemble du Conseil fédéral. Sa mission consiste à conseiller l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) pour l'établissement de la liste des spécialités en évaluant l'efficacité, l'adéquation et l'économicité des médicaments enregistrés par Swissmedic en vue de leur inscription sur la liste des spécialités du point de vue du droit des assurances sociales. Pour cela, la CFM évalue principalement leur application dans le quotidien clinique. Une tâche relativement difficile puisque bien souvent, au moment du dépôt de la demande d'inscription, les données qui permettraient d'évaluer la plus-value du nouveau médicament par rapport aux traitements existants font souvent défaut. Les cinq séances annuelles de la CFM se tiennent à huis clos. Une fois le travail de la CFM terminé, l'OFSP se charge de la suite de la procédure d'inscription dans la liste des spécialités avec la requérante.

nach dem positiven Vorentscheid von Swissmedic bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Arzneimittels und dem Vorliegen der von Swissmedic genehmigten Fachinformation. Dadurch kann die Zeit zwischen Anmeldung zur Registrierung durch Swissmedic und Aufnahme auf die SL verkürzt werden.

### Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt meist aufgrund beschränkter Daten

Die Wirksamkeit der Arzneimittel wird in der Schweiz zweimal beurteilt. Swissmedic beurteilt Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel aus gesundheitspolizeilicher Sicht. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) wiederum beurteilt die Arzneimittel aus sozialversicherungsrechtlicher Perspektive. Diese unterschiedliche Aufgabenstellung erklärt, weshalb in Einzelfällen die verschiedenen Instanzen zu unterschiedlichen Beurteilungsergebnissen

\* Überarbeitete Fassung eines Referats, gehalten am vips-Forum-aktuell vom 5. 3. 2013

Korrespondenz:  
Dr. med. Max Giger  
Institut für Pflegewissenschaft  
Medizinische Fakultät  
Universität Basel  
Bernoullistrasse 28  
CH-4056 Basel  
max.giger[at]unibas.ch



Ob neue Medikamente wirklich einen Mehrnutzen für Patienten haben, ist oftmals kaum zu beurteilen.

gelangen. Bei der Diskussion der Wirksamkeit durch die EAK steht vor allem der Einsatz im klinischen Alltag im Mittelpunkt. Bei der Beurteilung stützt sich die EAK in der Regel auf die Arbeit von Swissmedic ab, lässt aber auch die Erfahrung und das Fachwissen der Kommissionsmitglieder einfließen. Grundlage der Beratung sind die Qualität und der Evidenzgrad der vorhandenen Studienresultate. In zunehmendem Ausmass wird dies in der Praxis immer schwerer. Bedingt durch die Stratifizierung der Medizin, liegen vor allem im Bereich der Onkologie einzig Resultate von Studien bei weniger als 100 Patienten aus der klinischen Prüfungsphase II vor. Nur selten liegen zwei Phase-III-Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit vor. Die beschränkte Datenmenge erschwert zuweilen die Beurteilung.

### «Die Praxisrelevanz der Resultate muss oft hinterfragt werden.»

Wünschenswert wäre, dass ein neues Arzneimittel gegenüber einem schon registrierten eine bessere Wirksamkeit aufwiese. Diese Forderung besteht zwar seit über fünfzig Jahren [1, 2]. Doch meist wird die Wirksamkeit nicht, was wünschenswert wäre, durch «Head to Head»-Studien, sondern in der Mehrzahl der Fälle gegenüber Placebo aufgezeigt. Bei Studien, die das neue Arzneimittel mit einem schon registrierten vergleichen, wird meistens auf «Non-Inferiority» geprüft. Als Studienziele werden oft nur Surrogate wie

Glukosespiegel, Körpergewicht, Blutdruckwerte oder Gehstrecken gewählt, aussagekräftigere Parameter wie eine Verlängerung des Überlebens oder die Verbesserung der Lebensqualität werden selten gewählt. Die Wirkungen der Arzneimittel werden in Studien sehr oft mit einfachen Skalen ermittelt (z.B. Hamilton-Skala, Mini-Mental-Erhebung). Die Praxisrelevanz der Resultate muss oft hinterfragt werden [3]. Die in den Studien untersuchten Populationen umfassen in der Mehrzahl der Fälle einzig Patienten zwischen 18 und 65 Jahren. Während knapp 40% über 75-jähriger Patienten kardiovaskuläre Arzneimittel erhielten, wurden nur 12% in klinischen Studien, die in den Jahren 2009–2012 der European Medicines Agency (EMA) vorgelegt wurden, eingeschlossen [4]. Auch werden multimorbide Patienten selbst bei Arzneimittelstudien zu chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz ausgeschlossen [5]. Die beschränkten Aufnahmekriterien der Studien entsprechen nicht dem Bedarf der Bevölkerung, die eine steigende Anzahl älterer und multimorbider Patienten aufweist [6, 7]. Führende Behörden wie die EMA fordern deshalb, dass für die Marktzulassung neuer Arzneimittel geriatrische Patienten mit Begleitmedikation und Komorbiditäten in die klinischen Studien eingeschlossen werden [8].

### Wo ist das Arzneimittel durch wen einzusetzen?

Nicht alles, was wirksam ist, wird von den Sozialversicherungen bezahlt. Das KVG verlangt deshalb, dass ein Arzneimittel auch zweckmässig ist. Die EAK diskutiert deshalb auch die Zweckmässigkeit dessen Einsatzes. Grundlage der Überprüfung sind epidemiologische Daten zur Krankheit und deren Verlauf und vorhandene Therapien. Oft fehlen Zahlen aus der Schweiz, so dass auf Daten, die in anderen Gesundheitssystemen erhoben wurden, zurückgegriffen werden muss. Um den möglichst gezielten und sicheren Einsatz des Arzneimittels zu gewähren, muss oft die Indikation im Vergleich zur Fachinformation auf bestimmte Patientengruppen eingeeengt werden und die Anwendung bzw. das Recht zur Indikationsstellung in vielen Fällen auf die Fachkompetenz der Ärztinnen und Ärzte (z. B. Toctino®, Lucentis®, Gilenya®) ausgerichtet werden. Um einen korrekten zeitlichen Einsatz von Arzneimitteln zu erreichen, besteht zudem die Möglichkeit, den Einsatz mittels Limitationen entweder nach einer Punktberechnung (z.B. Anxiolit®, Valium®, Excipial®) oder durch Einschränkung der erstattungspflichtigen Packungen (z. B. Agiolax®, Movicol®) zu begrenzen. Aufgrund der beschränkten Daten, die meistens bei weniger als 2000 Patienten erhoben wurden, werden die unerwünschten Wirkungen diskutiert bzw. eine Nutzen-Schaden-Beurteilung durchgeführt. Bei ungenügender Datenlage oder Vorliegen klinischer Hinweise auf vermehrte Gefährdung einzelner Organsysteme empfiehlt die EAK eine zeitlich befristete Aufnahme. Dies erlaubt, das Arzneimittel

rasch im Rahmen der OKP einzusetzen, und die Beurteilung der Zweckmässigkeit kann aufgrund der Erfahrungen des Arzneimitteleinsatzes bei einer grösseren Anzahl Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Als neuere Beispiele erst nach SL-Listung erfasster unerwünschter Wirkungen sollen die Hepatotoxizität von Multaq®, die vermehrten Blutungen unter Pradaxa® bei künstlichen Herzklappen oder die vermehrt auftretenden kardialen Rhythmusstörungen unter Gilenya® erwähnt werden. Des Weiteren beurteilt die EAK die Zweckmässigkeit der galenischen Form der Arzneimittel, der Behältnisse und der Packungsgrössen. Letztere sollten eine möglichst bedarfsgerechte Dosierung erlauben und bei intravenöser Applikation das Verwerfen nicht benötigter Anteile des enthaltenen Arzneimittels vermeiden lassen. Bei oralen Formen wird eine Kleinpäckung bzw. Starterpackung gefordert.

#### Wann ist ein Arzneimittel wirtschaftlich?

Ein Arzneimittel ist im Prinzip wirtschaftlich, wenn durch dessen Einsatz ein hoher klinischer Mehrnutzen zu möglichst geringen Mehrkosten im Vergleich zu einer bestehenden Therapieform erreicht wird. Leider fehlen – wie bei der Beurteilung der Wirksamkeit erwähnt – in den meisten Fällen die Daten zur Beurteilung des Mehrnutzens der klinischen Wirksamkeit. Und somit liegen praktisch keine Daten zur ökonomischen Beurteilung vor.

## Leider fehlen in den meisten Fällen die Daten zur Beurteilung des Mehrnutzens der klinischen Wirksamkeit.

Die EAK vergleicht in einem ersten Schritt den angemeldeten Preis des Arzneimittels mit demjenigen schon auf der SL gelisteter, ggf. einzig durch Swissmedic registrierter Arzneimittel mit derselben therapeutischen Indikation. Dieser Preisvergleich entspricht dem Therapeutischen Quervergleich (TQV). Danach erfolgt ein Quervergleich mit den Preisen der angemeldeten pharmazeutischen Spezialitäten in den sechs Vergleichsländern (Grossbritannien, Deutschland, Niederlande, Dänemark, Frankreich und Österreich). Dieser sogenannte Auslandspreisvergleich (APV) ist einzig möglich, sofern das Arzneimittel in einem der Vergleichsländer eingeführt ist und von der sozialen Krankenversicherung bezahlt wird. Fehlen Preise aus Europa, werden US-amerikanische Preise in die Diskussion eingeschlossen. Durch den APV werden ökonomische Wertungen anderer Gesundheitssysteme ins Schweizer Gesundheitssystem importiert. Die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit gestaltet sich besonders schwierig, wenn es sich um ein neues Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen, einer tödlich verlaufenden oder einer Krankheit, die schwere chronische

gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann, handelt und weder TQV noch APV durchgeführt werden können.

Die EAK diskutiert des Weiteren, ob zusätzliche Kosten vorgängig oder infolge des Einsatzes des Arzneimittels entstehen. Zu nennen sind u. a. molekularpathologische oder genetische Untersuchungen zur Bestimmung der Zielpopulation oder Leistungen während der Anwendung (z. B. EKG-Überwachung, Überwachung mittels repetitiver Laboruntersuchungen).

#### Auf die Beschlüsse der EAK folgende Prozesse im BAG

Die EAK teilt die vorgelegten Arzneimittel nach Diskussion von Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäss Art. 31 Abs. 1 KLV in eine der folgenden Kategorien ein: a. medizinisch-therapeutischer Durchbruch; b. therapeutischer Fortschritt; c. Kosteneinsparung im Vergleich zu anderen Arzneimitteln; d. kein therapeutischer Fortschritt und keine Kosteneinsparung; e. unzuweckmässig für die soziale Krankenversicherung. Die Aufgaben der EAK sind dadurch beendet.

Die folgenden Schritte im SL-Aufnahmeverfahren erfolgen vertraulich zwischen der Antragstellerin und dem BAG. Das BAG stellt nach den Beratungen der EAK eine Beurteilung des Aufnahmegesuchs der Antragstellerin zu. Die Antragstellerin kann im Rahmen der Gewährung des rechtlichen Gehörs dazu Stellung beziehen. Nach Ausräumen allfälliger Differenzen erlässt das BAG die SL-Aufnahmeverfügung. Das BAG orientiert die EAK über die erlassenen SL-Aufnahmeverfügungen.

#### Literatur

- Greene JA, Podolsky SH. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals – The Kefauver – Harris Amendments at 50. *N Engl J Med.* 2012;367:1481–3.
- Gigerenzer G, Gray JAM. *Launching the Century of the Patient, in Better Doctors, Better Patients, Better Decisions.* Cambridge MA: MIT Press; 2011.
- Gysling E. Die Basis unserer Pharmakotherapie ist defizitär. *pharma-kritik.* 2012;34(10):37–9.
- Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug Policy for an Aging Population – The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy. *N Engl J Med.* 2012;367:1972–4.
- Boyd CM, Vollenweider D, Puhon MA. Informing Evidence-Based Decision-Making for Patients with Comorbidity: Availability of Necessary Information in Clinical Trials for Chronic Diseases. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e41601.
- Barnett K, Mercer SW, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional-study. *Lancet.* 2012;380:37–43.
- Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer W. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012;345:e6341.
- EMA/CHMP/ICH/604661/2009: ICH topic E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers. EMA 2010.