HTA-Newsletter
Evaluation medizinischer Intervention
Juni 2014 | Nr. 128

Alemtuzumab/Lemtrada® bei Multipler Sklerose

Ungezügeltes Profitstreben versus Zivilcourage Aller: ein Plädoyer

Der Aufruhr unter den „Wissenden" ist groß. Aber nicht alle wissen davon. Deshalb eine kurze Einführung: Der Wirkstoff Alemtuzumab war lange Zeit als MapCampath® zur Therapie bei chronisch lymphatischer Leukämie am Arzneimittelmarkt. Das Produkt wurde vom Hersteller Genzyme im September 2012 freiwillig – ohne klinische Gründe – vom Markt genommen, und 2013 von Sanofi-Aventis mit einer neuen Indikation (Multiple Sklerose), unter einem neuen Namen, (Lemtrada®), und mit einem neuen Preis (40 x höher als der bisherige), erneut am Markt eingeführt. Die Europäische Zulassungsbehörde EMA ließ Lemtrada® im Dezember 2013 zu, die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA lehnte die Zulassung nahezu zeitgleich wegen inadäquater Studien und daher Mangel an Nutzennachweis und schlechtem Nutzen-Risiko Profil ab.

Zum Hintergrund: Multiple Sklerose ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Nervensystems. Der MS-Markt ist etwa 43mal größer als der Leukämiemarkt. 2011 kaufte Sanofi die Rechte für Alemtuzumab von Genzyme. Da die Behandlung von Multipler Sklerose ein Millardenmarkt ist, gehen Analysten von einem Umsatzanstieg bis 2022 auf 19,6 Mrd. Euro aus. Die Zurückweisung von Lemtrada® durch die FDA war auch am Aktienmarkt schmerzlich, die Umwerbung des Europäischen Marktes wird dadurch umso dringlicher.

Das Motiv „Habgier und Profitstreben" ist offensichtlich. Es geht hier zum einen um die Mechanismen des freien Marktes. Seine Protagonisten (hier Sanofi und Genzyme) sind unter dem Deckmäntelchen humanistisch PatientInnen-orientierten Handelns unmäßig geworden, sodass moralische Kriterien, wie weit Marktbearbeitung gehen darf, irrelevant werden. Es geht aber zum anderen auch um die Einschätzung von Nutzen und Risiken. Die Hoffnung auf Heilung ist – wie häufig – ein Trugschluss. Der Nutzen, eine Linderung, d. h. Verringerung von Schüben, ist im Vergleich mit alternativen Therapien zu belegen. Den Risiken und Nebenwirkungen, die bei Lemtrada® beträchtlich sind, ist ebenso große Aufmerksamkeit zu widmen: Das Medikament unterdrückt das Immunsystem, Leiden wie Infektionen und das Auftreten von Autoimmunerkrankungen oder behandlungs-induzierte Neoplasien sind mögliche Folgen. Die lebensbedrohliche Absenkung von Blutplättchen führte bereits bei einigen PatientInnen zum Tod.

Die Reaktionen sind einhellig: Das Arznei-Telegramm spricht von „29.000-mal teurer als Gold" (Oktober 2013), der Arzneimittelbrief von „Profitstreben zu Lasten der Kranken und des Gesundheitssystems" (Oktober 2013), selbst breite Medien haben das Thema bereits aufgegriffen: Die Süddeutsche spricht von „Mogelpackung" (April 2014).

Als Bürgerin gewinnt man/frau den Eindruck, dass jegliches Gefühl für soziale Werte abhanden zu kommen droht und dass öffentliche Moral aus den Fugen gerät. Das geht aber nur, wenn es keine Gegenöffentlichkeit, keine Gegenwehr gibt. Und dafür plädiere ich! Die Causa Lemtrada® beschäftigt so Manche/n in der Medizinbranche. Einige haben „nur den/die Patienten/in im Blick", andere beklagen nur die gigantischen Kosten, die dritten berufen sich primär auf das schlechte Nutzen-Risiko Profil, das die FDA veranlasste, Lemtrada® für MS gar nicht erst zuzulassen. Wenige reden jedoch über Konsequenzen: striktere Zulassungsbedingungen auch in Europa, rechtliche Verhinderung von ökonomisch motivierten Marktrücknahmen, Nutzenbewertung des „Bestandsmarkts" (vgl. AMNOG Diskussion in Deutschland), Preisverhandlungen auf Basis von transparenten realistischen Entwicklungskosten, und zuletzt kollektiver Widerstand motiviert durch öffentlichen Anstand und Mut aller Beteiligten (Behandler = ÄrztInnen, Einkäufer = Arzneimittelkommission und Zahler = wir alle).

Ein renommierter österreichischer Onkologe prophezeite jüngst in einem Interview, dass das Gesundheitswesen am Neoliberalismus (dereguliert, ausschließlich dem Markt und seinen Aktionären verpflichtet) zu Grunde gehen wird. Hierbei teile ich seine Meinung. Wir alle wollen aber ein „nachhaltiges" Gesundheitswesen, sodass sich auch unsere Kinder auf einen solidarisch finanzierten umfassenden Leistungskatalog von wirksamen (sozial-) medizinischen Interventionen verlassen können.

Werden wir (bitte) endlich gemeinsam aktiv!

PD Dr. Claudia Wild, Institutsleiterin des LBI-HTA

Inhalt

Therapie am Lebensende bei fortgeschrittenem Karzinom 2
Komplexe Interventionen 2
Assessment – APPRAISAL – Decision 3
Personalisierte Medizin/PM 4
Impressum 4

Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Therapie am Lebensende bei fortgeschrittenem Karzinom

Intentionen und Kommunikation darüber

Ärztin-PatientInnen Kommunikation zum Nutzen wie Schaden möglicher Therapieoptionen bezieht sich oft auf Forschungsergebnisse aus klinischen Studien. Eine rezente Arbeit des IQWIG befasste sich mit – in klinischen Studien – abgebildeten Therapiezielen bei fortgeschrittener terminaler Krankheit sowie mit der Benennung von patientenrelevanten Zielen. Der zusätzliche Versuch von Begriffsklärungen von häufig verwendeten Termini technici zeigte den unscharfen, durchaus auch irreführenden Einsatz verschiedener Begriffe in ebendiesen klinischen Studien.

Zur Eingrenzung des Themas wurde die Auswertung von klinischen Studien auf 4 Tumorindikationen beschränkt: Glioblastom, Bronchialkarzinom, malignes Melanom und Pankreaskarzinom. Es wurde 100 Publikationen zu RCTs/randomisierten kontrollierten Studien (je 25 Studien pro Tumorindikation) zur Analyse ausgewählt. Obwohl die mittlere Überlebenszeit bei diesen 4 Tumorarten höchstens 24 Monate beträgt, machten nur 71 % der Publikationen in ihren Ausführungen eindeutige Angaben zur fortgeschrittenen Krankheitsphase. Ein übergeordnetes allgemeines patientenrelevantes Therapieziel (hier waren nicht die Studienendpunkte gemeint, sondern das intendierte Ziel der jeweiligen Intervention) wurde in nur 40 % der Publikationen erwähnt. In den meisten Fällen war dabei die Lebensverlängerung gemeint, nur in 2 Publikationen die Lebensqualität und die Symptomkontrolle.

PatientInnen-berichtete Endpunkte (PROs/patient reported outcomes) wurden als (primäre) Studienendpunkte in keiner Studie erhoben. Gesamtüberleben und Surrogatparameter wie PFS/progressionsfreies Überleben waren durchgehend die primären Endpunkte. Auch die Bedeutung der Nebenwirkungen für die Lebensqualität der PatientInnen fanden kaum Erwähnung (in nur 25 % der Publikationen reflektiert dargestellt) oder wurden verharmlosend beschrieben. Nicht zuletzt: die verwendeten Begriffe („Palliative care", „palliation", „supportive care") wurden sehr unterschiedlich benutzt. Begriffe wie end-of-life bzw. terminal bzw. advanced care kamen gar nicht vor. Besonders irreführend ist der Begriff „salvage therapy" (übersetzt: Rettung) auch bei ungewissem Nutzen und nachweislicher Toxizität.

Die AutorInnen schließen, dass Aspekte des Lebensendes, die entsprechende Terminologie und die Bedeutung der Palliation bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen in Interventionsstudien keine Berücksichtigung finden und dass die Situation sterbenskranker PatientInnen nicht realistisch abgebildet wird. In Folge entsteht ein geschöntes Bild, das die Lebensqualität am Lebensende nicht berücksichtigt. Dennoch basieren Patienteninformationen auf ebensolchen Studien. CW

IQWIG/DE 2014: Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffserklärung. Bericht 212. **https://www.iqwig.de/download/GA12-01_Arbeitspapier_Kuration-versus-Palliation.pdf**.

Komplexe Interventionen

Ermittlung, Evaluierung und Implementierung evidenzbasierter Innovationen

Besonders im Bereich der Pflege und Hebammentätigkeit, der Physio- und Ergotherapie sowie der Logopädie werden im Rahmen des gesamten Anwendungsspektrums (von der Prävention eines Gesundheitsproblems bis zur Langzeitversorgung Betroffener) „komplexe Interventionen" eingesetzt. Ein Leitfaden soll nun helfen, vielversprechende Interventionen zu identifizieren.

Die Komplexität von Interventionen in den o. g. Einsatzbereichen basiert unter anderem auf der Interaktion verschiedener (Interventions-)Komponenten und FachexpertInnen, der Anpassung an die jeweiligen KlientInnen, Unterschieden in Rahmenbedingungen

Termine

- **20. – 23. August 2014**
  11th G-I-N Conference: „Creation and Innovation: Guidelines in the Digital Age"
  Melbourne/Australien
  http://www.g-i-n.net/conference/11th-conference

- **15. – 17. September 2014**
  „2nd Preventing Overdiagnosis Conference"
  Oxford/UK
  http://www.preventingoverdiagnosis.net/

- **15. – 20. September 2014**
  Primary Health Care Summer School – „Quality and Performance"
  Graz/Österreich
  http://www.medunigraz.at/PrimaryHealthCareSummerschool2014

- **17. September 2014**
  „Meta-Analysen für Nicht-StatistikerInnen"
  Krems an der Donau/Österreich
  http://www.donau-uni.ac.at/de/studium/meta-analysen-fuer-nicht-statistiker/index.php

- **17. – 19. September 2014**
  „Health Literacy als Basis-Kompetenz in (der) Gesundheitsgesellschaft"
  Villach/Österreich
  http://www.fh-kaernten.at/healthliteracy2014

- **30. – 31. Oktober 2014**
  „HTA 2.0 Europe – Teaming Up for Value"
  Rom/Italien
  http://www.eunethta2014.it/

- **4. – 6. Dezemberr 2014**
  8th International Conference „Enriching Health Data for Researchand Practice"
  Wien/Österreich
  http://ebmc2.univie.ac.at/usab2014/

und der Fülle möglicher Effekte. Primäres Ziel des vom Uniklinikum Freiburg publizierten, vom deutschen Gesundheitsministerium geförderten und in Zusammenarbeit mit dem deutschen Cochrane Zentrum erstellten Leitfadens ist es, ForscherInnen in den Gesundheitsfachberufen dabei zu unterstützen, Potentialanalysen vielversprechender Interventionen zu erstellen.

Der Leitfaden beschreibt, wie evidenzbasierte Maßnahmen für versorgungsrelevante Gesundheitsprobleme ausfindig gemacht werden können und wie diese mittels wissenschaftlicher Studien (Machbarkeits-, Wirksamkeits- oder Implementationsstudien) hinsichtlich deren Übertragbarkeit (transnational, aber auch innerhalb eines Landes Setting-übergreifend oder populationsbezogen) evaluiert werden können.

Im ersten Schritt, zur Ermittlung des versorgungsrelevanten Gesundheitsproblems als Basis für eine Priorisierung, soll das Gesundheitsproblem (inkl. individueller und gesellschaftlicher Folgen) beschrieben, die Zielgrößen (in welchen sich Betroffene Verbesserungen wünschen) benannt und der Status der Versorgung durch Gesundheitsfachberufe (Wer? Was? Wie oft?) erläutert werden. Im zweiten Schritt, der Ermittlung vielversprechender Interventionen, sollen Interventionen mit Lösungspotential identifiziert, der Wirkmechanismus hinsichtlich der o. g. Zielgrößen erörtert, die Evidenzlage zusammengefasst, Evidenzlücken aufgezeigt und das Übertragbarkeitspotential beurteilt werden.

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Unterschiede der potentiell nachfolgenden Studientypen erklärt. Es wird jeweils erläutert, welche möglichen Fragestellungen mit welchem Studiendesign untersucht, wie Daten analysiert und Ergebnisse interpretiert werden können. Mit zahlreichen Fallbeispielen, Erläuterungen und Links zu weiterführenden Informationen werden konkrete Hilfestellungen zur Planung von praxisrelevanten wissenschaftlichen Arbeiten gegeben. Im kürzlich erschienenen „Innovatoren-Atlas“ werden Akteure (inkl. Kontaktadresse) und Aktivitäten der Interventionsforschung in Deutschland gelistet. BP

Voigt-Radloff S, et al. 2013: Forschung zu komplexen Interventionen in der Pflege- und Hebammenwissenschaft und in den Wissenschaften der Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. **http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/9003/pdf/GFB_Leitfaden_Version_1.0_130514.pdf**.

Voigt-Radloff S, et al 2014: Innovatoren-Atlas der Pflege- und Hebammenwissenschaft und der Wissenschaften der Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. **http://www.cochrane.de/de/innovatoren-atlas**.

Assessment – APPRAISAL – Decision

Von der Evidenz zur politischen Entscheidung

Aus der Beschreibung, wie „Appraisal“ (Kontextualisierung und Bewertung der Evidenz durchnationale ExpertInnen) in anderen Ländern ein expliziter Stellenwert eingeräumt wird, wie es organisiert ist und wie über die resultierenden Empfehlungen in einem öffentlich nachvollziehbaren Verfahren diskutiert wird, lässt sich für Österreich, wo solche Prozesse meist nur implizit erfolgen, lernen. Ein rezenter Bericht des LBI-HTA trägt internationale Praxisbeispiele zusammen.

Nach der systematischen Synthese und dem formalen Bewerten von wissenschaftlicher Evidenz in einem HTA Bericht leistet der nachfolgende Schritt des Appraisals ein subjektives (aber nachvollziehbares) Kontextualisieren und ein politisches (und transparentes) Abwägen in Vorbereitung konkreter Entscheidungen. Im vorliegenden LBI-HTA Bericht werden 9 Appraisal Gremien unterschiedlichen Zuschnitts aus Deutschland, Holland, England, Schottland, Kanada, den USA und Australien präsentiert. Die Bandbreite reicht vom deutschen Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA bis zur United States Preventive Services Task Force/USPSTF. Deren Auftrag, Breite der personellen Zusammensetzung, Geschäftsordnung und – so vorhanden – die Kriterienliste für das Appraisal werden beschrieben. Die jeweilige Rolle einer vorgeschalteten oder begleitenden öffentlichen Konsultation wird ebenso

Rezente Assessments

OHTAS – Ontario Health Technology Assessment Series
http://www.hqontario.ca/evidence/publications-and-ohtac-recommendations/ontario-health-technology-assessment-series

- The Appropriate Use of Neuroimaging in the Diagnostic Workup of Dementia: An Evidence-Based Analysis
- The Appropriate Use of Neuroimaging in the Diagnostic Workup of Dementia: An Economic Literature Review and Cost-Effectiveness Analysis
- Evaluation of a Chronic Disease Management System for the Treatment and Management of Diabetes in Primary Health Care Practices in Ontario: An Observational Study
- Multiple Intravenous Infusions Phase 2a: Ontario Survey
- Multiple Intravenous Infusions Phase 2b: Laboratory Study
- Frequency of Testing for Dyslipidemia: An Evidence-Based Analysis
- Frequency of Testing for Dyslipidemia: A Systematic Review and Budget Impact Analysis
- Vitamin B12 and Cognitive Function: An Evidence-Based Analysis
- Vitamin B12 Intramuscular Injections versus Oral Supplements: A Budget Impact Analysis
- Hysteroscopic Tubal Sterilization: An Evidence-Based Analysis
- Hysteroscopic Tubal Sterilization: A Health Economic Literature Review
- Hysteroscopic Tubal Sterilization: An Evidence-Based Analysis

beleuchtet wie die öffentliche Einsehbarkeit der Arbeit des Gremiums. Zur konzeptuellen Einordnung von Appraisal Gremien wird als Fallbeispiel der gesamte darüber liegende Health Evidence Review Prozess im kanadischen Ontario näher vorgestellt.

Wenn einerseits wissenschaftlich solides HTA für politische Entscheidungen an Relevanz gewinnt und andererseits EntscheidungsträgerInnen HTA als nützliche Unterstützung ihrer Arbeit wertschätzen, hat gelungenes Appraisal dazu einen wichtigen Beitrag geleistet. Erfolgreich ist Appraisal schlussendlich, wenn zusätzlich der Prozess inklusiv und transparent ist, und die von gesundheitspolitischen Entscheidungen betroffenen Gruppen diese mittragen. NP

LBI-HTA/Ö 2014: Assessment-APPRAISAL-Decision. (Good) Practice examples and recommendations. Decision Support Document Nr. 72. Demnächst verfügbar unter: **http://eprints.hta.lbg.ac.at**.

Personalisierte Medizin/PM

Realität und Wissens-Notwendigkeiten

Personalisierte, individualisierte oder gar Präzisions-Medizin finden zwar als Begriffe breite Verwendung, bezeichnen aber letztendlich in der heutigen Anwendung nur eine Stratifizierung einer großen Patientengruppe in kleinere Gruppen, mit der Hoffnung auf zielgenaueren Einsatz von Therapien (geringere NNT) basierend auf Biomarkern. Da wir von echter individualisierter Medizin (therapeutische Unikate) weit entfernt sind, wird als ein ehrlicherer Begriff „genom-basierte" oder „Biomarker-basierte" Medizin vorgeschlagen.

Zahlreiche HTAs oder HTA-nahe (evaluierende) Berichte befassen sich mit der Realität (Visionen, erfüllte Hoffnungen, enttäuschte Erwartungen) von „genom-basierter" Medizin. Sie unterscheiden sich vornehmlich durch die Breite der Perspektive. 3 Publikationen werden hier besprochen. Der jüngst von TA-Swiss herausgegebene Bericht (2014) gibt einen breiten Überblick mit Fokus auf die gesellschaftlichen Implikationen für die Organisation der Gesundheitsversorgung, die rechtliche Folgen und den Umgang mit großen Datenmengen sowie die Auswirkungen auf Solidarität, Gerechtigkeit und Chancengleichheit.

Im Innovationsreport des Zentrums für Sozialpolitik Bremen (2014) wird nur auf die derzeitig verfügbaren Biomarker-basierten (sog. „Companion-Diagnostik") Anwendungen eingegangen und der Anteil der Erkrankten in bestimmten Indikationsgruppen betrachtet. Zum anderen gibt dieser Bericht eine Übersicht über „Gendiagnostik" aus der Apotheke", d. h. prädiktive Gen-Tests, die frei erwerbbar oder online bestellbar sind. Der Bericht schlussfolgert, dass die Begrifflichkeit „Personalisierte Medizin" falsche Hoffnungen weckt und dass für den Nachweis der Validität von Biomarkern nur wenige aussagekräftige Studien – basierend auf prospektiven Designs – vorliegen.

Eine dritte Arbeit, eine „open access" Publikation (2013) – setzt sich systematisch-strukturiert mit den Problembereichen – von sog. Personalisierten Medizinanwendungen auseinander. Zum einen wird die Notwendigkeit der Validierung (statt bloßer post-hoc Akzeptanz) von Biomarkern betont, zum zweiten der Umgang mit Biomarkern in der Routineversorgung und die damit verbundenen Kosten besprochen und zum Dritten die gemeinsame Zulassung von Companion-Diagnostik und Therapie mit entsprechender Evidenzbasis aufgezeigt. Die Publikation beinhaltet eine lange reflektierte Liste an Bereichen, über die es vor breitem Einsatz, nachzudenken gilt. CW

TA-Swiss/CH 2014: Personalisierte Medizin. **https://www.ta-swiss.ch/projekte/biotechnologie-und-medizin/personalisierte-medizin/**.

Zentrum Sozialpolitik/BRD 2014: Innovationsreport 2014. **http://www.zes.uni-bremen.de/uploads/News/2014/140403_Innovationsreport_2014_Langfassung.pdf**.

Godman B. et al. 2013: Personalizing health care: feasibility and future implications. **http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/179**.

LBI-HTA Empfehlung

LBG Meeting
„Health Sciences"
9 – 10. Dezember 2014

Aula der Wissenschaften, Wien

http://www.lbg.ac.at/de/themen/lbg-meeting-health-sciences

Vorausschau Juli/August

Sondernummer MELs

- Endobronchiale Ventilimplantation
- Medikamentenfreisetzende Stents bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit
- Perkutaner Verschluss des linken Vorhofohres
- Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose
- Stereotaktische Radiofrequenzablation bei Lebertumoren

Impressum

Redaktion:
Claudia Wild/CW
Judit Erdös/JE

BP: Brigitte Piso
NP: Nikolaus Patera

Graphik: Florian Bettel

Satz: Manuela Kaitna

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
A-1090 Wien, Nußdorfer Straße 64/6. Stock
http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum

Für den Inhalt verantwortlich:
Priv. Doz. Dr. Claudia Wild
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20

Der HTA-Newsletter erscheint 10 x pro Jahr und ausschließlich auf der HTA-Website: http://hta.lbg.ac.at/

ISSN: 1680-9602