

5 EXKURS: Herausforderungen bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln für psychiatrische Erkrankungen

Bennet Huebbe, Lara Luisa Wolff, Thanh Thao Tran, Valeria Weber und Fabian Berkemeier

Seit dem 01.01.2011 muss bei Markteintritt für alle neu zugelassenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt werden (§ 35a SGB V). Demnach soll der Erstattungsbetrag für einen neuen Wirkstoff nach Ablauf der ersten sechs Monate in Abhängigkeit vom Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT, d.h. Standardtherapie) festgelegt werden. Die ZVT wird vom G-BA festgelegt und der Zusatznutzen wird als ein patienten-relevanter therapeutischer Effekt, hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität definiert (§ 2 AM-NutzenV). Ist ein solcher Zusatznutzen nicht nachweisbar, sollte der Erstattungsbetrag regelhaft den Preis der ZVT nicht überschreiten bzw. 10% unter den Kosten der ZVT liegen (§ 130b SGB V). Zum Juni 2024 wurden insgesamt 1.076 AMNOG (Arzneimittelneuordnungsgesetz) Verfahren für 438 Wirkstoffe gestartet. Im Therapiegebiet der psychischen Krankheiten wurden lediglich sieben Wirkstoffe bewertet, wobei nur für zwei Wirkstoffe ein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte, zwei weitere Wirkstoffe wurden von den Herstellern in Deutschland vom Markt genommen (IGES Institut 2024).

Kritisiert wird u. a. , dass die deutsche Gesetzgebung den Betroffenen einen schnellen Zugang zu innovativen Neuropsychopharmaka erschweren könnte (Neuübel u. König 2020). Zur Bewertung des Zusatznutzens zieht der G-BA in den meisten Fällen bevorzugt doppelblinde, randomisierte und aktiv kontrollierte klinische Studien heran. Dabei werden hohe Evidenzstandards vorausgesetzt, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgelegt werden. Beim Nachweis eines Zusatznutzens und der darauf basierenden Preisfindung für innovative

Arzneimittel stehen forschende Arzneimittelhersteller insbesondere für Psychopharmaka vor zwei zentralen methodischen Herausforderungen.

5.1 Planungssicherheit und Versorgungsrealität von psychisch Erkrankten

Bei der Festlegung der ZVT zieht der G-BA üblicherweise medizinische Leitlinien heran. Die Umsetzung der ZVT in klinischen Studien ist aus mehreren Gründen besonders im Bereich der psychischen Erkrankungen schwierig. Zum einen sind chronische psychische Erkrankungen wie die Schizophrenie durch eine sehr heterogene Patientenpopulation charakterisiert, die ein breites Spektrum an komplexen Symptommustern und Komorbiditäten aufweist (DGPPN e.V. 2019; Häfner 2014). Zum anderen ist die Versorgungsrealität bei psychischen Erkrankungen häufig hochkomplex (s. Kap. 2 und Kap. 3), da in der Realität oftmals patientenindividuelle Therapieansätze aus verschiedenen psychopharmakologischen Optionen und psychotherapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden (s. Kap. 2.3). Dabei spielt gerade bei psychischen Erkrankungen die partizipative Entscheidungsfindung zwischen Betroffenen und behandelnden Ärzten eine wichtige Rolle und das Einbeziehen der Betroffenenperspektive wird bei der Wahl der Behandlung von Leitlinien explizit empfohlen (DGPPN e.V. 2019). Oft nennen Leitlinien auch keine objektiven Kriterien anhand derer vor Therapiebeginn abzusehen ist, welche Patientengruppe besonders von einer Therapieoption profitiert (G-BA 2023). Stattdessen sollen z.B. die Vorerfahrungen der Betroffenen, Nutzen und Risiken sowie Präferenzen der Betroffenen berücksichtigt werden (DGPPN e.V. 2019). So ist auch die Definition unterschiedlicher Patientenpopulation in klinischen Studien erschwert, da in der Versorgung oft patientenindividuelle Entscheidungen des individuell wahrgenommenen Nutzens, Nebenwirkungen und Darreichungsform, basierend auf den individuellen Therapiezielen, für die Wahl des geeigneten Medikaments entscheidend sind (G-BA 2023). Des Weiteren spielt auch die Verfügbarkeit bestimmter Therapieoptionen wie Psychotherapie eine große Rolle. So beträgt die Wartezeit auf einen Behandlungsbeginn in der Psychotherapie aktuell durchschnittlich 18–20 Wochen (Singer et al. 2022). Die Umsetzung der ZVT, die oft als patientenindividuelle Kombinationstherapie oder Therapie nach Maßgaben des Arztes definiert wird, ist in multinationalen, klinischen Studien mit hohen Evidenzstandards aufgrund der komplexen Versorgungsrealität somit kaum umsetzbar. Dies führt häufig dazu, dass die Studien trotz hohem Evidenzstandard nicht vom IQWiG zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (IQWiG 2023b).

Aufgrund der komplexen und patientenindividuellen Versorgungssituation wird von pharmazeutischen Unternehmen und Experten oft das stärkere Einbeziehen von Klinikern und Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung zur Abbildung der tatsächlichen Versorgungssituation und der adäquaten methodischen Umsetzung der entsprechenden ZVT betont (Mayer 2016). Dies sollte vor dem Hintergrund der Planungssicherheit des pharmazeutischen Unternehmens im besten Falle zu einem akzeptierten Lösungsvorschlag führen.

5.2 Erfassung und Interpretierbarkeit von Endpunkten in klinischen Studien

Eine zweite zentrale Herausforderung bei der Nutzenbewertung von psychiatrischen Medikamenten ist die Schwierigkeit der wissenschaftlichen Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention, ausgehend von der Komplexität vieler psychischer Erkrankungen (Leucht et al. 2008). Die Bewertung ist schwierig, da Endpunkte in klinischen Studien zu psychischen Erkrankungen häufig schwer erfassbar und interpretierbar sind. Insbesondere in der Forschung zu kognitiven Defiziten in der Schizophrenie fehlt ein allgemeingültiger Konsens unter Wissenschaftlern und Klinikern zur Definition von wichtigen Endpunkten wie Therapieansprechen oder Remission (Leucht 2014). Die Symptomschwere und Funktionsfähigkeit von Betroffenen mit Schizophrenie werden oft mithilfe von komplexen Messinstrumenten erhoben. Beispielsweise ist eine Herausforderung, die kognitiven Einschränkungen und den damit einhergehenden Leidensdruck bei Betroffenen mit Schizophrenie objektiv zu messen und zu bewerten. Die Herausforderung besteht v.a. darin, die klinische Relevanz dieser Messungen zu etablieren (Leucht et al. 2008). Gerade die bei psychischen Krankheiten häufig eingesetzten Skalen von z.B. patientenberichteten Endpunkten sind aufgrund unterschiedlicher statistischer Herausforderungen in Bezug auf ihre praxistaugliche Patientenrelevanz schwer objektiv bewertbar (G-BA 2021). Auch das IQWiG sieht hier große Unsicherheiten bei der Interpretierbarkeit (IQWiG 2023a).

Um diese Herausforderungen zu bewältigen, die insbesondere bei psychischen Erkrankungen ausgeprägt sind, ist der Einbezug von klinischen Experten, Methodikern oder auch Betroffenen unerlässlich. Sie können helfen, die geeignetsten Messinstrumente und Auswertungsansätze vor dem Hintergrund der jeweils zu betrachtenden Zielpopulation zusammen zu entwickeln, zu bestimmen und ihre Interpretierbarkeit zu verbessern.