

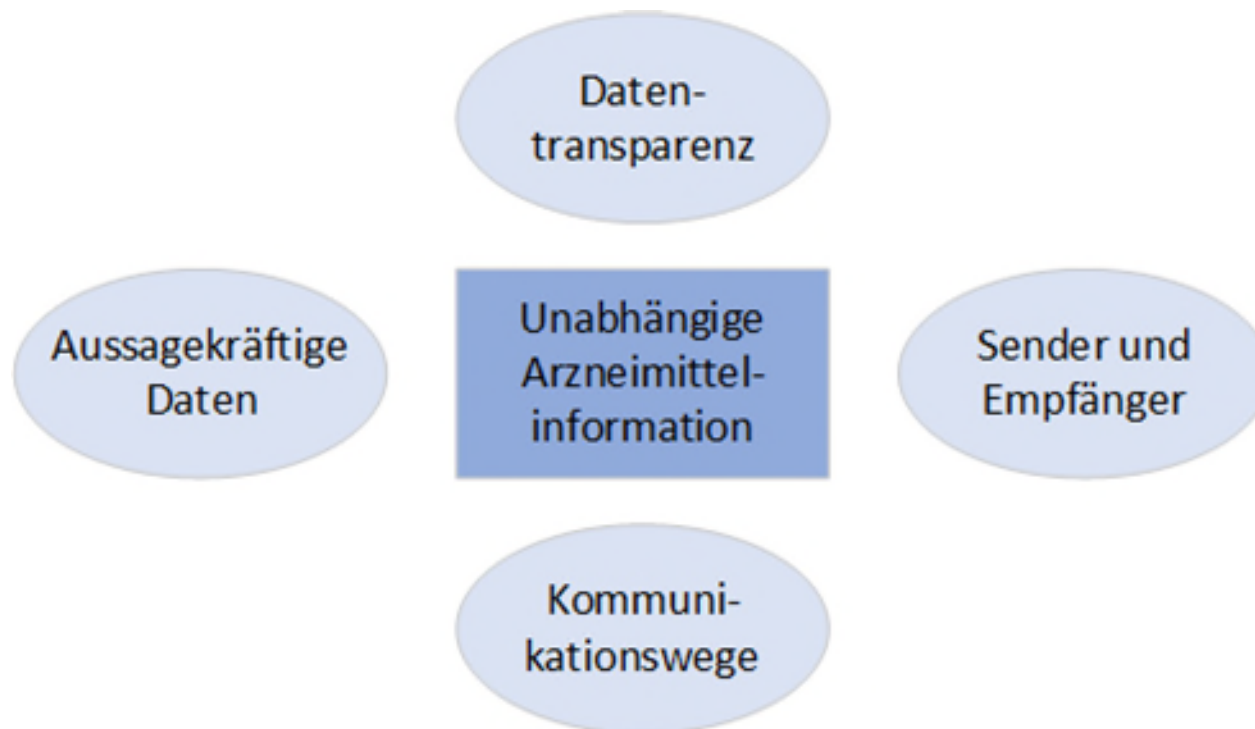
# Unabhängige Arzneimittelinformation: die deutsche Perspektive

Beate Wieseler

50 Jahre Arzneiverordnung in der Praxis, 50 Jahre unabhängige Arzneimittelinformation

Berlin, 27. September 2024

# Kontext des Vortrags



# Ziel von Anfang an: vollständige Datenbasis und -transparenz

[PRESSECENTER](#) > [PRESSEMITTEILUNGEN](#) > VFA UND IQWiG VEREINBAREN MEHR TRANSPARENZ

26.08.2005

## VFA und IQWiG vereinbaren mehr Transparenz

Mustervertrag zum vertraulichen Umgang mit Herstellerdaten ausgehandelt

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird künftig die Ergebnisse aller unveröffentlichten Studien von Pharmafirmen erhalten und seine Nutzenbewertung damit auf einer vollständigen Datenbasis vornehmen können. Dabei können Hersteller sicher sein, dass ihre Geschäftsinteressen durch das Offenlegen ihrer Studien nicht verletzt werden. Dies ist der Kern eines Mustervertrages, den das IQWiG mit dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (VFA) jetzt ausgehandelt hat und den Pharmafirmen nutzen können.

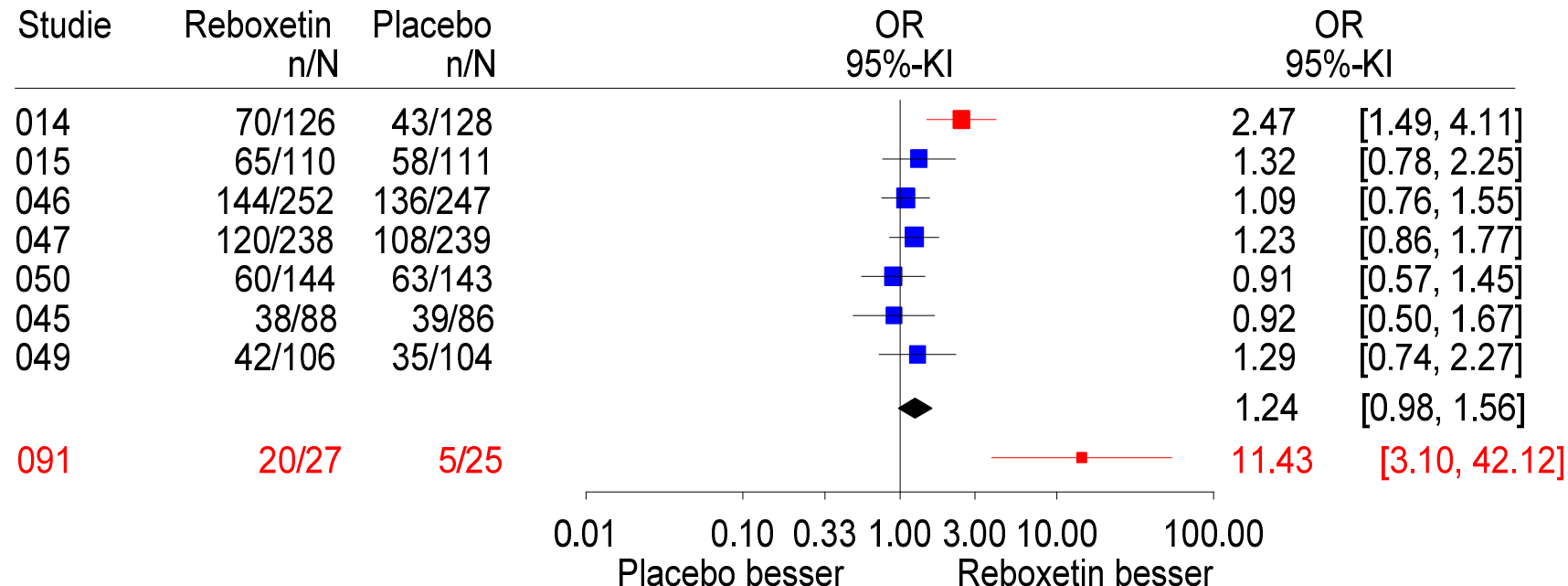
# Datentransparenz: der Fall Reboxetin

## Response

### Reboxetin vs. Placebo

**rot:** veröffentlichte Studien

**blau:** unveröffentlichte Studien



Eyding et al. BMJ 2010;341:c4737, Wieseler et al. BMJ 2010; 341 :c4942



## Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Reboxetin

Vom 16. September 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Oktober 2010 (BAnz. S. 3925), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um eine Nummer 51 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
51. Reboxetin	Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

## Beschluss des G-BA

http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/36909/

Quelle Apotheker Zeitung vom 15. 06. 2009  
Seite 2  
Medi Kon



# Pfizer hält Studienergebnisse unter Verschluss

Quelle PZ Pharmazeutische Zeitung vom 18. 06. 2009  
Seite 10  
Rubrik POLITIK



Studien / Vorwürfe gegen Pfizer / Von Daniela Biermann/Nicht jede klinische Studie kommt zu dem erhofften Ergebnis; negative Daten landen in der Konzern-Schublade. Das vermutet das IQWiG auch im Fall eines Antidepressivums von Pfizer.

late

POLITIK

**STUDIENERGEBNISSE**  
**IQWiG wirft Pfizer Irreführung vor**

10. Juni 2009 10:04 Uhr

VORWÜR

Pharm



Beitrag: Halten Pharmahersteller Studien unter Verschluss?

Bericht: Ursel Sieber, Monika Wagener, Frank Konopatzki

Süddeutsche Zeitung

WISSEN

Von Markus Grill

Quelle Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung vom 14. 06. 2009  
 Seite 55  
 Ressort Wissenschaft



Quelle Die Zeit vom 18. 06. 2009  
 Seite 38  
 Ressort Wissen  
 Rubrik Wissen  
 Autor Harro Albrecht |



zurück

der Schubla-

# Pillendreher und Geheimniskrämer

Zur Freude vieler Pharmafirmen hält die EU die Ergebnisse von Arznetests unter Verschluss



## Das An

## Ein warnen

Reboxetin (El  
ist eines der n



### Selektive in klinische

**N**icht effektiv und potenziell schädlich – so lautet das vernichtende Urteil über das Antidepressivum Reboxetin nach der Auswertung von Studien, die der Hersteller lange unter Verschluss gehalten hatte. Wie die Leser des „British Medical Journal“ (BMJ) im Oktober 2010 erfahren, hatte die Firma Pfizer nur einen Bruchteil der Studiendaten publiziert. Und das waren Daten, die suggerierten, der unter dem Handelsnamen „Edronax“ vertretene Wirkstoff könne Depressionen lindern. Benehlt man jedoch auch die zunächst geheim gehaltenen Daten ein, sind die positiven Effekte im Vergleich mit einem Placebo nur noch halb so groß und damit so klein, dass Reboxetin so gut wie nutzlos ist. Umgekehrt verdoppelt sich der Anteil der Patienten, die die Studie wegen unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen (1–3).

Was die BMJ-Autoren, Mitarbeiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und externe Sach-

Wer Studiendaten zu Ärzten und Beitragssz weltweit verpflichten zu machen, werden

verständige schildern, ist ein anders drastisches Beispiel für „publication bias“ (Bias = engl. Verzerrung).

**Weniger als die Hälfte d Zulassungsstudien pub**

Das Phänomen ist in der schon seit etwa 50 Jahren und inzwischen auch gut e (4–7). Man versteht darun „systematischen Fehler (B grund einer selektiven Pu spranzis, bei der Studien tiven und signifikanten Erge eine größere Chance hab bliziert zu werden, als Stu negativen und nichtsigni Resultaten“ (8).

Selektives Veröffentlic schieht auf zwei Ebenen: ersten Ebene bleiben ganze



A 632

# BMJ

341:787-840 No 7777 Clinical research ISSN 0959-8138  
16 October 2010 | bmj.com

- PLUS** Management of uveitis
- Caesarean section rates in England
- Easy bruising in children
- Open letter to Andrew Lansley
- BMJ GROUP AWARDS: ENTER NOW**

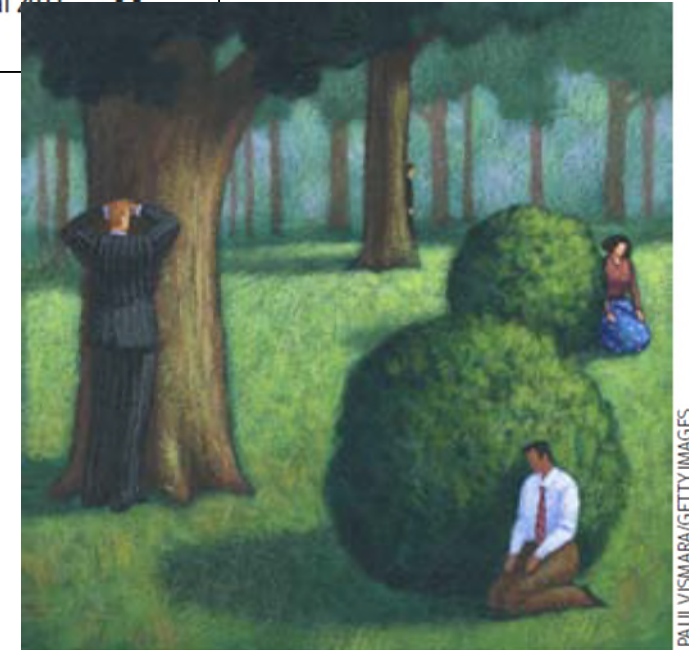
ingsbehörde hatte

## Drug studies: a tale of hide and seek

Beate Wieseler, Natalie McGauran, and Thomas Kaiser use their experience with the assessment of reboxetine to illustrate how publication bias affects health policy decisions and offer some solutions

be 3 - Mai 2011

MISSING DATA  
Casting doubt on  
the evidence base



PAUL VISMARA/GETTY IMAGES

# Das AMNOG

## AMNutzenV § 4 Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

(6) Für das zu bewertende Arzneimittel mit neuem Wirkstoff legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Ergebnisbericht der Zulassungsstudien einschließlich der Studienprotokolle und des Bewertungsberichtes der Zulassungsbehörde vor, sowie alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind. Darüber hinaus werden alle Ergebnisse, Studienberichte und Studienprotokolle von Studien zum Arzneimittel übermittelt, für die der Unternehmer Sponsor war, sowie alle verfügbaren Angaben über laufende oder abgebrochene Studien mit dem Arzneimittel, für die der Unternehmer Sponsor ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, und entsprechende Angaben über Studien von Dritten, soweit diese verfügbar sind.

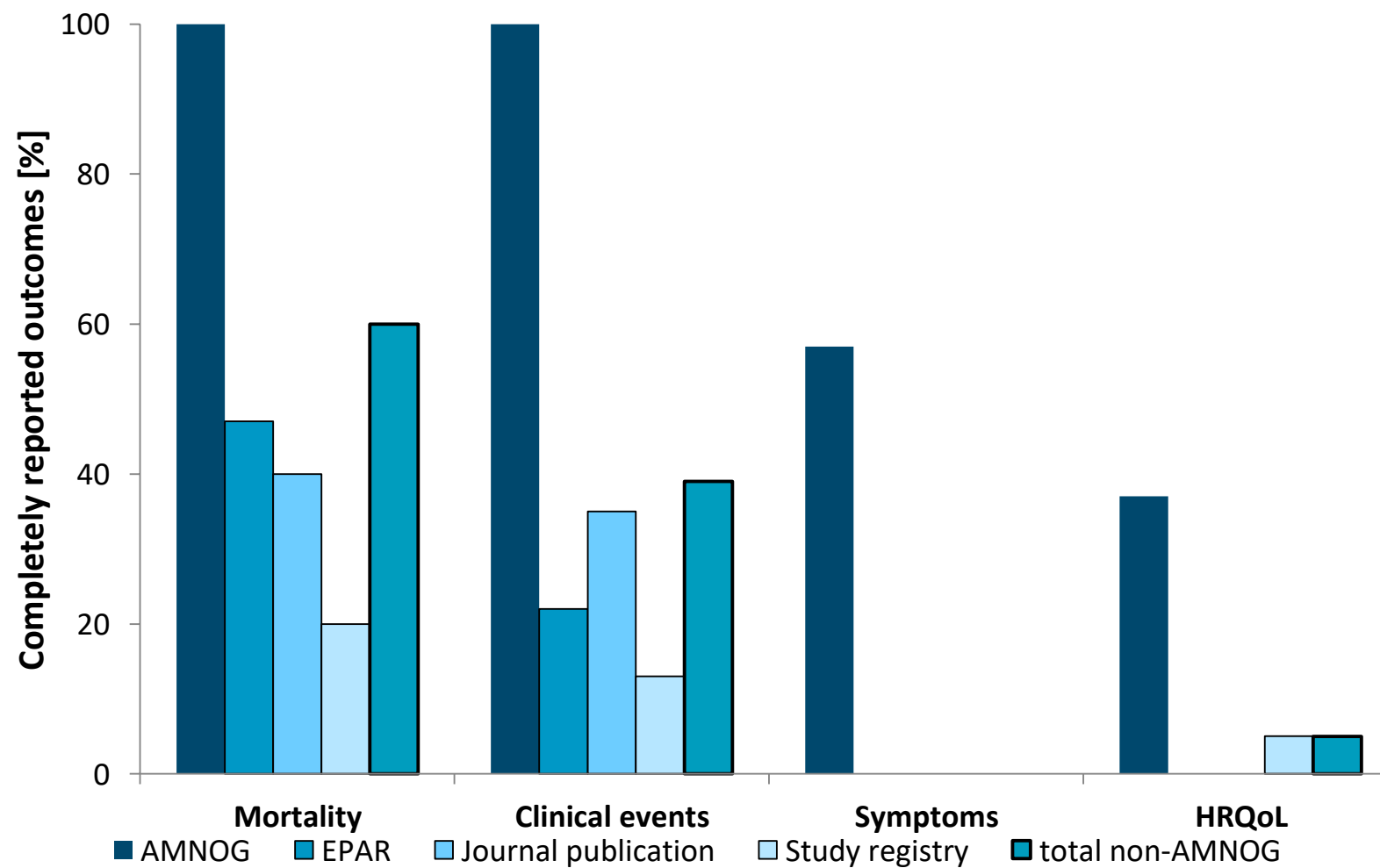
## § 9 Offenlegung

(1) Das Dossier wird gleichzeitig mit der Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 2 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht, sofern nicht Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, der Schutz des geistigen Eigentums oder der Schutz personenbezogener Daten dagegensprechen. Die Veröffentlichung enthält die Grundlagen, auf die sich die Bewertung stützt.

## SGB V § 35a (1)

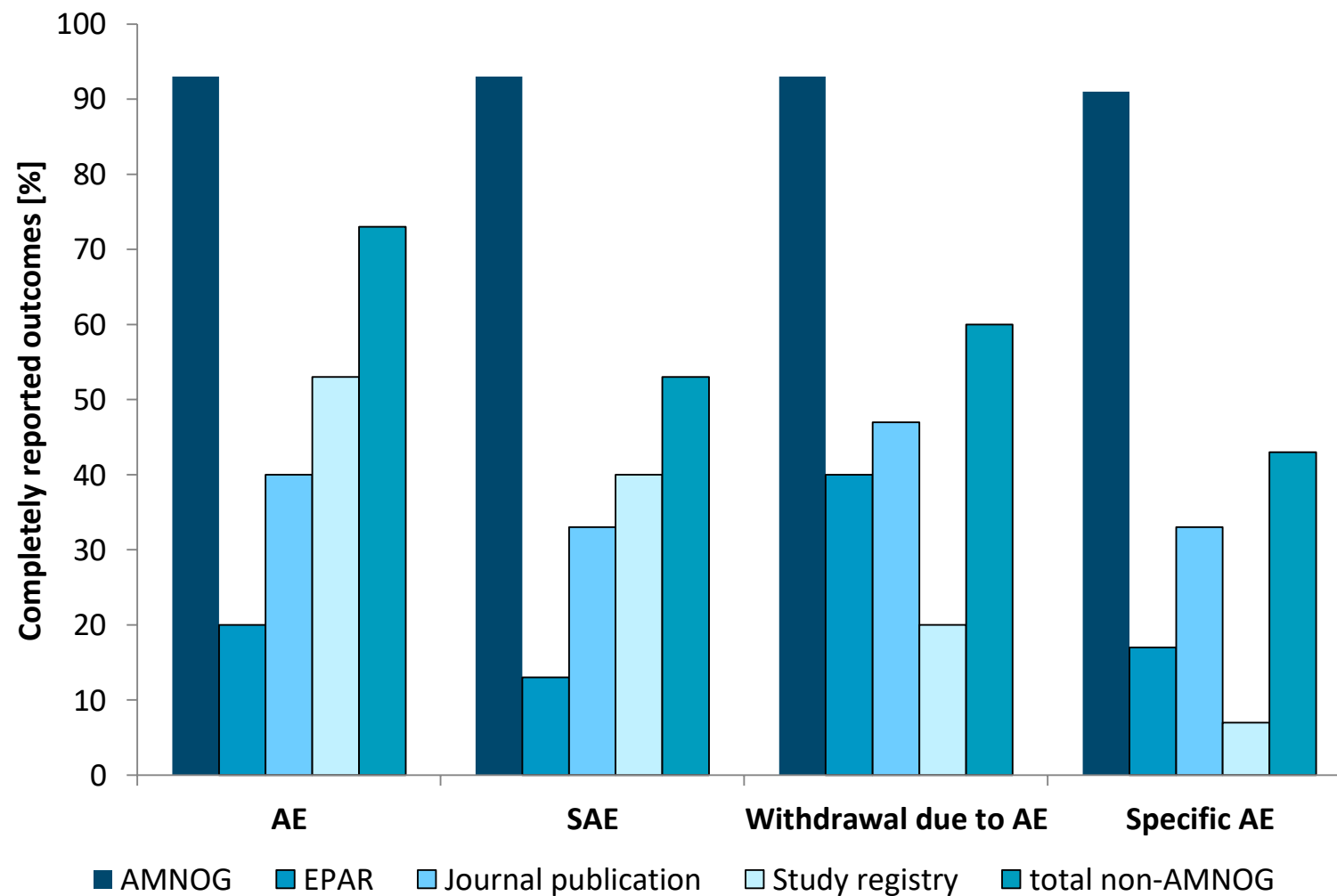
**Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.**

# Datentransparenz: das AMNOG



Köhler M. et al. BMJ 2015; 350; h796

# Datentransparenz: das AMNOG



Köhler M. et al. BMJ 2015; 350; h796



# Unabhängige Arzneimittelinformation für Ärztinnen und Ärzte

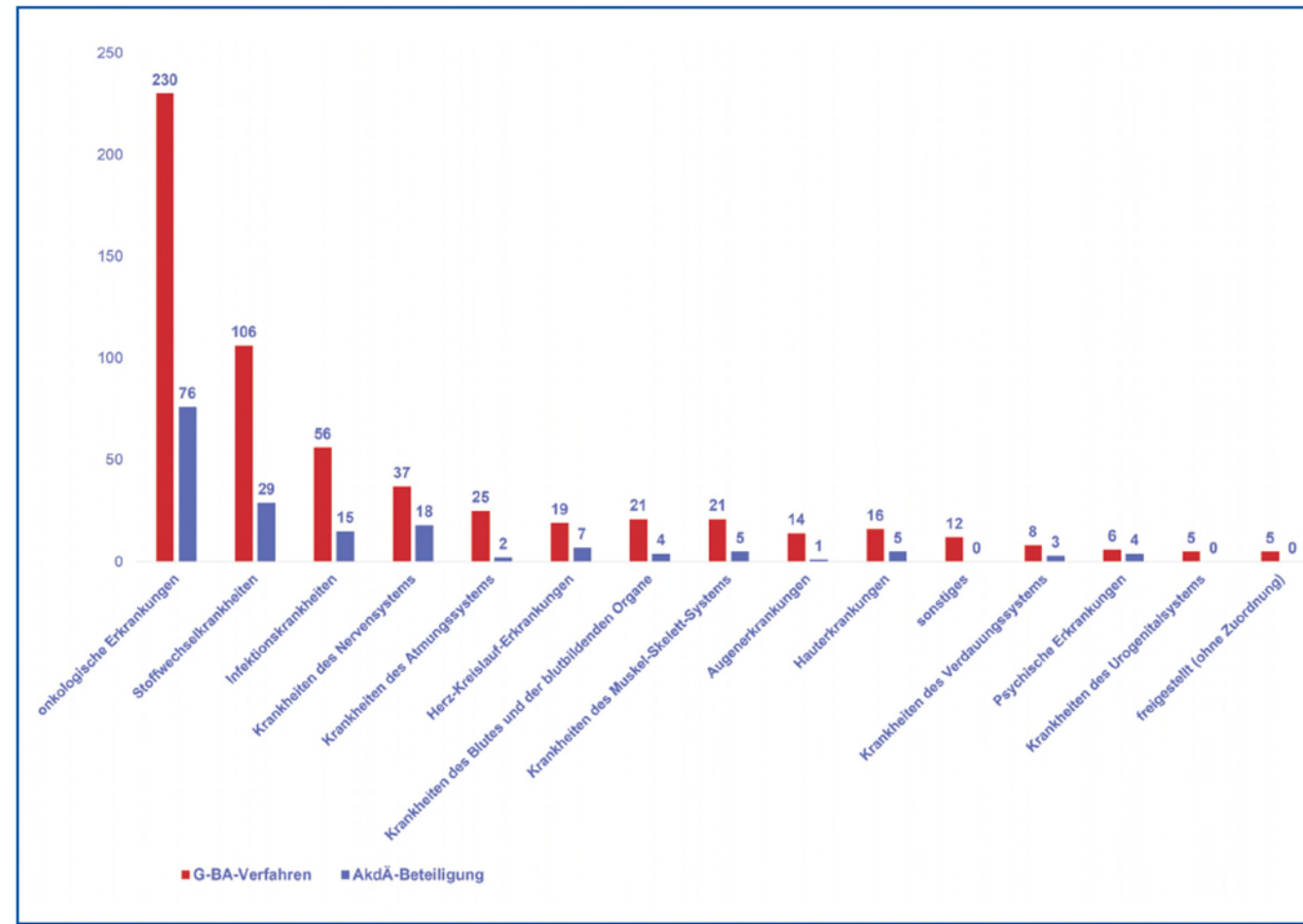


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2020)



# Unabhängige Arzneimittelinformation für Ärztinnen und Ärzte

AVP

Arzneimittelnutzenbewertung

## 10 Jahre Verfahren der Nutzenbewertung

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den 10 Jahren seit seiner Einführung eine deutlich bessere Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse von klinischen Studien implementiert, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden, und damit einen enormen Informationsgewinn bedingt, von dem alle im deutschen solidarisch finanzierten Gesundheitswesen profitieren: Patienten, Ärzte, Krankenversicherung (3). Mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AM-VSG) wurde geregelt, dass die Beschlüsse des G-BA über den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zusammengefasst in die Verordnungssoftware der Arztpraxen implementiert werden. Ziel des gesetzlich eingeführten Arztinformationssystems (AIS) ist es, dass sich Ärzte im Praxisalltag direkt bei der Verordnung eines neuen Arzneimittels schnell und einfach über den Zusatznutzen informieren können (4). Vertragsärzte erhalten ab 1. Oktober 2020 in der Verordnungssoftware einen Hinweis, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt.

# Unabhängige Arzneimittelinformation für Ärztinnen und Ärzte

AVP
Update – Neue Arzneimittel

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei Markteinführung sowie nach der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Esketamin (Spravato®) ▼<sup>1</sup>

(frühe Nutzenbewertung)

**In Kürze**

- Esketamin ist in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression zugelassen zur Akutbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Außerdem besteht eine Zulassung, in Kombination mit einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die auf mindestens zwei unterschiedliche Antidepressiva (AD) nicht angesprochen hat (therapie-resistente Depression, TRD).
- Nach Einschätzung des IQWiG und der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Esketamin in beiden Anwendungsgebieten **nicht belegt**.
- Der G-BA beschloss einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zur Akutbehandlung depressiver Symptome**, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Bei der Behandlung von Patienten mit TRD ist laut G-BA Beschluss ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

- zVT des G-BA
- vorgelegte Evidenz
- Dossierbewertung des IQWiG
- Stellungnahme der AkdÄ
- Beschluss des G-BA

# Herstellerdossier: Vertex für das NICE

**NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND  
CARE EXCELLENCE**

**Multiple technology appraisal**

**Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor,  
lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor  
fixed dose combination therapies for treating  
cystic fibrosis**

**[ID3834]**

**Document B**

**Company evidence submission**

**17 March 2023**



# Studienmethodik

## B.2.2.1.2 CF patients aged 6 to 11 years

Table 15 summarises the methodology of relevant IVA/TEZ/ELX trials in pwCF who aged 6 to 11 years, while Table 16 describes the baseline characteristics of patients enrolled in those trials.

**Study 445-106 Part B** was a single arm trial that evaluated the safety and tolerability of IVA/TEZ/ELX through Week 24 in subjects with CF and F/F or F/MF genotypes aged 6 to 11 years. Patients weighing <30 kg received IVA 75 mg Q12h, TEZ 50 mg QD and ELX 100 mg QD; whereas patients  $\geq$ 30 kg received IVA 150 mg Q12h, TEZ 100 mg QD and ELX 200 mg QD (174). [REDACTED]

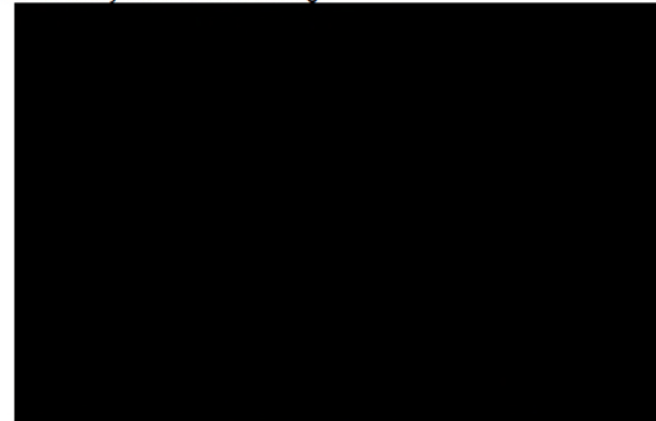
[REDACTED] After completion of the Week 24 study visit, patients who met eligibility criteria could enrol in an OLE study or complete a 28-day safety follow-up (Figure 8) (174).

[REDACTED]

(Figure 19, Table 29) (230):

[REDACTED]

Figure 19. Study VX20-CFD-004 design



Company evidence submission for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor fixed dose combination therapies for treating cystic fibrosis [ID3834]

# Studienmethodik

**Table 29. Comparative summary of methodology of RWE studies**

Study	MAGNIFY (study VX20-CFD-004 Part B) IA1 (230)	TRAJECTORY (study VX20-CFD-005, 2022) IA1 (231)	UKCFR study IA2 (8)
Genotype	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Study design	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Duration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Eligibility criteria for participants	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Company evidence submission for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor fixed dose combination therapies for treating cystic fibrosis [ID3834]

© Vertex (2023). All rights reserved

Page 100 of 397

# Patientencharakteristika

**Table 18. Baseline characteristics of CF patients enrolled in LUM/IVA trials of subjects aged 12 years or older (study 809-103 and study 809-104)**

Baseline characteristic		TRAFFIC (study VX12-809-103, NCT01807923) (158)		TRANSPORT (study VX12-809-104, NCT01807949) (158)	
		PBO (N=184)	LUM (400 mg q12h)/ IVA (250 mg q12h) (N=182)	PBO (N=187)	LUM (400mg q12h)/ IVA (250 mg q12h) (N=187)
Age, mean (min, max)					
Age groups (years), N (%)	12 to <18				
	≥18				
Sex, N (%)					
ppFEV <sub>1</sub> , mean (min, max)					
ppFEV <sub>1</sub> at baseline, N (%)	<40				
	≥40 to <70				
	≥70 to ≤90				
	>90				
Chronic pulmonary or respiratory CF therapy use at baseline, N (%)	Bronchodilators				
	Domase alfa				
	Inhaled antibiotics				
	Azithromycin				
	Inhaled hypertonic saline				
	Inhaled corticosteroids				
Region	North America				
	Europe				
	Australia				
Race	White				
	Black or African American				
	Asian				
	American Indian or Alaska native				
	Native Hawaiian or other Pacific Islander				
	Not collected per local regulations				
	Other				
Positive <i>P. aeruginosa</i> status, N (%)					

Abbreviations: BMI, body mass index; CFQ-R-RD, cystic fibrosis questionnaire–revised-respiratory domain; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second; h, hour; IVA, ivacaftor; kg, kilogram; LUM, lumacaftor; m<sup>2</sup>, metre squared; mg, milligrams; max, maximum; min, minimum; PBO, placebo; ppFEV<sub>1</sub>, percent predicted FEV<sub>1</sub>; q, every; qd, once daily

Company evidence submission for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor fixed dose combination therapies for treating cystic fibrosis [ID3834]



# Schadenendpunkte

Table 74

Open access

BMJ Open Audit of data

NICE

5 years

809-116 (NCT03125395) (161)

Number of events per 100 participant years (N=57)\*

Safety re	
n (%)	

April 24, 2023

*The position statement is a step toward greater transparency of unpublished data and a tangible outcome resulting from cooperation among global health technology assessment bodies*

Data are N (%), unless otherwise specified

\*Number of events per 100 participant-years was calculated by period in 100 participant-years; a participant with a total treatment participant-year. The number of events per 100 participant-years uses all events the maximum relationship or maximum severity

\*\* A participant with multiple events within a category was counted only once in that category.





### What changes are we making?

7.	<b>Item</b>	<b>Redactable</b>	<b>Rationale</b>
	Methods used to conduct study or to analyse data from a study		
	Clinical data that are available in the public domain		
	Clinical data not yet in public domain but either <ul style="list-style-type: none"> <li>awaiting publication in a journal or</li> <li>will be released in public domain by regulatory authorities</li> </ul>		
	<b>Item</b>	<b>Redactable</b>	<b>Rationale</b>
	Clinical data that has not been made publicly available and for which there is no plan for the data to become publicly available	Yes	If the data is not in the public domain, then this information is redactable.
	Sponsor's indirect comparison that has not been made publicly available and for which there is no plan for the data to become publicly available	Yes (not applicable for ICER)	If the data is not in the public domain, then this information is redactable.
	Data from real-world evidence studies that has not been made publicly available and for which there is no plan for the data to become publicly available	Yes	If the data is not in the public domain, then this information is redactable.



## VERORDNUNG (EU) 2021/2282

(29) Die Transparenz des Verfahrens und die Information der Öffentlichkeit über das Verfahren sind unerlässlich. Bei aus geschäftlichen Gründen vertraulichen Daten müssen die Gründe für die Vertraulichkeit klar festgelegt und begründet werden und die vertraulichen Daten müssen klar abgegrenzt und geschützt werden.

### Artikel 11

#### Bewertungsprozess bei gemeinsamen klinischen Bewertungen

(5) Die Berichtsentwürfe werden dem Entwickler der Gesundheitstechnologie zur Verfügung gestellt. Der Entwickler der Gesundheitstechnologie meldet innerhalb der Fristen gemäß Artikel 15 alle rein technischen oder sachlichen Ungenauigkeiten. Außerdem gibt der Entwickler der Gesundheitstechnologie an, welche Informationen er als vertraulich erachtet, und begründet, warum es sich dabei um vertrauliche Geschäftsinformationen handelt. Der Entwickler der Gesundheitstechnologie übermittelt keinerlei Anmerkungen zu den Ergebnissen des Bewertungsentwurfs.

## DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2024/1381

### *Artikel 20*

#### **Anträge auf vertrauliche Behandlung**

(1) Die Kommission veröffentlicht den Bericht über eine gemeinsame klinische Bewertung und den zusammenfassenden Bericht gemäß Artikel 12 Absatz 4 der Verordnung (EU) 2021/2282 zusammen mit anderen in Artikel 30 Absatz 3 Buchstaben d und i der genannten Verordnung aufgeführten Unterlagen, nachdem sie den Standpunkt der JCA-Untergruppe zur Vertraulichkeit der in diesen Unterlagen enthaltenen Geschäftsinformationen, deren vertrauliche Behandlung der Entwickler der Gesundheitstechnologie beantragt hat, erwogen hat.

(2) Vor der Veröffentlichung der in Absatz 1 genannten Unterlagen übermittelt die Kommission dem Entwickler der Gesundheitstechnologie die Liste der Informationen, die sie nicht als vertraulich ansieht, nachdem sie die vom Entwickler der Gesundheitstechnologie vorgelegte Begründung geprüft und den Standpunkt der JCA-Untergruppe erwogen hat. Sie unterrichtet den Entwickler der Gesundheitstechnologie über sein Recht auf Einspruch gegen ihre Weigerung, diese Informationen unkenntlich zu machen.

# Erste Diskussionen zur Datentransparenz im EU Dossier

I assume the dossier of the health technology developer will be heavily redacted before publication.

I don't think so.

# Information benötigt aussagekräftige Daten

- Fallstudie: neue Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen
- Stichprobe: Nutzenbewertungen von onkologischen Arzneimitteln, die das IQWiG zwischen Juni 2021 und Dezember 2021 begonnen hat
- 27 Arzneimittel mit 40 Fragestellungen

	Direct comparisons vs. SOC (RCT)	Indirect comparison vs. SOC	No acceptable evidence vs. SOC available	Total
HTAs of cancer drugs	19/40 (48%)	7/40 (18%)	14/40 (35%)	40/40 (100%)

Keine Daten  
eingereicht: 3/14

1-armige Studien:  
11/14



# Schnellere Zulassung vs (schnellere) evidenzbasierte Versorgung



<https://kce.fgov.be/en/evidence-gaps-for-drugs-and-medical-devices-at-market-entry-in-europe-and-potential-solutions>

- Unabhängige Arzneimittelinformation benötigt aussagekräftige Daten zu relevanten Fragestellungen

# Fazit

- Unabhängige Arzneimittelinformation ist für eine gute Versorgung unabdingbar
- Das Ziel unabhängiger Arzneimittelinformation ist ein wesentlicher Grund für die Forderung nach vollständiger Transparenz der Methoden und Ergebnisse von Studien
- Unabhängige Arzneimittelinformation muss die relevanten Fragen beantworten – wir müssen deshalb die Generierung der notwendigen Evidenz sicherstellen

## Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)



Im Mediapark 8  
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0  
Telefax +49 221 35685-1

[info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

[www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de)

[www.themencheck-medizin.de](http://www.themencheck-medizin.de)



@iqwig@wisskomm.social

@iqwig\_gi@wisskomm.social