



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Heft 1
Juli 2015
ISSN 2364-916X

Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse

Inhalt

EDITORIAL

**Warum braucht es eine Diskussions-
plattform zur Nutzenbewertung?** 6

RAINER HESS

**Das AMNOG im Rückblick:
Kostenbremse mit Kollateraleffekt** 8

ANTJE HAAS | ANJA TEBINKA-OLBRICH

**Das Wirtschaftlichkeitsgebot
im Einzelfall und der Mischpreis** 14

ANTJE BEHRING

**Methodische Zwänge bei der
Subgruppenbildung und -bewertung** 22

MARKUS FRICK

**AMNOG-Subgruppen versus wirtschaftliche
Verordnungsweise aus Sicht der Industrie** 28

WOLFGANG-AXEL DRYDEN

**Ergebnisse der Nutzenbewertung für den
Verordnungsalltag der Vertragsärzte** 38

ZUSAMMENFASSUNG

**Einigkeit gibt es über den Reformbedarf,
nicht über die Inhalte** 46

Ziele der Plattform

Der Gesetzgeber hat im Jahr 2011 in der Arzneimittelversorgung in Deutschland einen Paradigmenwandel mit weitreichenden Konsequenzen vorgenommen. Das dem AMNOG zu Grunde liegende Prinzip sieht vor: für neu auf den Markt kommende Wirkstoffe in Deutschland muss gegenüber dem verfügbaren Therapiestandard – der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) – vom pharmazeutischen Unternehmen ein patientenrelevanter Zusatznutzen nachgewiesen werden, sofern er einen höheren Erstattungspreis anstrebt als die ZVT.

Der Zusatznutzen wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Regel auf Basis von Vorschlägen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet und beschlossen. Von dem Ergebnis dieser Zusatznutzenbewertung ist die Preisbildung maßgeblich bestimmt. Der Preis wird erstmalig in Deutschland zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und dem pharmazeutischen Unternehmen verhandelt.

Die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA ist das Ergebnis einer Expertenarbeit auf der Basis eines Gesetzes (AMNOG) und von Verfahrens- und Methodenvorschriften (z. B. IQWiG-Methoden). Die handelnden Akteure auf Seiten des G-BA und des Spitzenverband der Kassen sind als Wissenschaftler, als Klinik- und Vertragsärzte, als Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) und Mitarbeiter der Kassenverwaltungen, aber auch als Patientenvertreter qualifiziert, jedoch interessengeleitet. Ebenso qualifiziert und interessengeleitet werden von den pharmazeutischen Unternehmen Nutzendossiers beim G-BA eingereicht, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dienen.

Da von der Bewertung des Zusatznutzens die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst wird, macht es Sinn, den Prozess aufmerksam und kritisch zu begleiten, um mögliche Verwerfungen aufzuzeigen und Dysbalancen entgegenzuwirken. Die interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat es sich zur Aufgabe gemacht, im

kleinen Expertenkreis das Verfahren der Nutzenbewertung mit den folgenden Zielen zu begleiten:

- Verfahren von Bewertungen des Zusatznutzens auch im Verhältnis zur Zulassung zu diskutieren,
- darauf hinzuwirken, dass internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eingehalten und angewendet werden,
- ob und inwieweit tatsächlich patientenrelevanter Zusatznutzen, insbesondere in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, anerkannt wird und welche methodischen Probleme dabei auftreten,
- mögliche Fehlentwicklungen insbesondere bezüglich der Versorgung der Patienten mit neuen Wirkstoffen zu identifizieren,
- einen konstruktiven Dialog mit allen Akteuren im Verfahren der Nutzenbewertung zu ermöglichen und zu führen.

Die interdisziplinäre Plattform möchte einen Beitrag dazu leisten, dass neue Wirkstoffe nachvollziehbar und fair bewertet werden. Der Beirat hält eine interdisziplinäre Diskussion über die Bewertungsergebnisse und die angewandten Methoden der Nutzenbewertung für unerlässlich. Darüber hinaus sieht er in dem Nutzenbewertungsprozess eine gute Möglichkeit, die verordnenden Ärzte früher als bislang üblich über den zu erwartenden Zusatznutzen für Patienten zu neuen Arzneimitteln zu informieren.

Die Interdisziplinäre Plattform ist aus einem Diskussionsprozess zwischen Klinikern und Experten unterschiedlichster Disziplinen heraus entstanden. Der gemeinsame Wunsch, den Sachverstand in Form interdisziplinärer Tagungen zu bündeln, wird durch ein offenes Sponsorenkonsortium unterstützt. Diesem gehören die Roche Pharma GmbH, die DAK-Gesundheit, die Xcenda GmbH sowie Springer Medizin an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Warum braucht es eine Diskussionsplattform zur Nutzenbewertung?

Von Dr. Pamela Aidelsburger und Dr. Jürgen Bausch

Es liegt in der Natur der Dinge, dass ein beachtlicher Paradigmenwandel in einem gewachsenen System nicht auf Anhieb reibungslos funktioniert. Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, genannt AMNOG, hat in den zurückliegenden vier Jahren gezeigt, dass es möglich ist, neu auf den Markt kommende Arzneimittel in einem fachlichen Abwägungsprozess hinsichtlich ihres klinisch relevanten Zusatznutzens zu bewerten. Die „Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung“ hat es sich – basierend auf den bisherigen Erfahrungen – zur Aufgabe gemacht, in einem offenen Diskurs Stärken und Schwächen der Bewertungsvorgänge herauszustellen und einen Impuls zu geben, wo Korrekturen fachlich zwingend oder aus Versorgungsgründen nötig sind.

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) hat sich seit 2011 ein Paradigmenwandel in Deutschlands Arzneimittelmarkt vollzogen. Neu auf den Markt kommende Wirkstoffe müssen sich einer Prozedur – der Bewertung des Zusatznutzens – unterwerfen, die in Detaillierungsgrad und Umfang weltweit ihresgleichen sucht. Dabei geht es um die Umsetzung eines einfachen Gedankens, den jeder nachvollziehen kann und der wohl von den meisten Bürgern bejaht wird: Ist ein neuer Wirkstoff besser, als einer der dem Patienten aktuell als Therapie-Standard zur Verfügung steht?

Zeigt sich bei diesem Vorgang der frühen Nutzenbewertung, die der Gemeinsame Bundesausschuss vorzunehmen hat, ein klinisch relevanter Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dann entscheidet die Preisverhandlung zwischen dem Spitzenverband der Krankenkassen und dem pharmazeutischen Unternehmer über den endgültigen Erstattungspreis ab dem zweiten Jahr nach Markteinführung. Ohne Zusatznutzen kann am Verhandlungstisch nicht mehr erzielt werden, als für die Vergleichsbehandlung aufgewendet wird.

Das Gesetz verfolgt eine Doppelstrategie: den Kranken sollen möglichst nur neue Arzneien mit einem Zusatznutzen zur Verfügung stehen, und den Krankenkassen wird erstmals das Recht eingeräumt, auf den vom pharmazeutischen Unternehmer geforderten Preis Einfluss zu nehmen.

Man kann durchaus die Auffassung vertreten: bei so einer vernünftigen Gesetzesregel bedarf es keiner Diskussion. Schon gar nicht einer kritischen Prüfung des Ablaufgeschehens. Aber ganz so einfach ist die Realität bekanntlich nicht.

Die pharmazeutischen Unternehmen tun sich mit den detaillierten Vorgaben des G-BA und der gelegentlich als eigenwillig angesehenen methodischen Bewertung des IQWiG schwer: In einigen Fällen eignen sich diese Rahmenbedin-

gungen nicht zur Abbildung eines Zusatznutzens. In Ermangelung einer Diskussionsplattform werden zentrale Fragen wie die Methoden zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie oder die Relevanz von Patientenendpunkten nicht ausreichend diskutiert und übergreifend geklärt. Mag sein, dass dies politisch nicht gewünscht ist. Am Ende besteht immer ein Risiko für Patienten, dass ihnen durch rigide Bewertungen der schnelle Weg zum medizinischen Fortschritt erschwert oder gar versperrt wird.

Alle Beteiligten im Prozess der Nutzenbewertung, also sowohl das pharmazeutische Unternehmen als auch der G-BA mit den in ihm beteiligten Krankenkassen, Ärzten und Patienten, vertreten die ihrer Rolle entsprechenden Interessen, wobei die ökonomischen Aspekte auf beiden Seiten gerne verneint oder hinter methodischen Argumenten versteckt werden. Für einen gewissen Ausgleich soll das Konstrukt des G-BA mit einem unparteiischen Vorsitzenden und zwei ebenfalls unparteiischen Beisitzern sorgen.

Kein Zweifel: die bisherige Geschichte der über einhundert Zusatznutzenbewertungen lässt es sinnvoll erscheinen, das Geschehen kritisch zu begleiten.

Die Einrichtung einer „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung“ hat bereits in der Auftaktveranstaltung gezeigt: Manche Ergebnisse rund um das AMNOG-Geschehen signalisieren, dass die Zusatznutzenbewertung nicht die stets nachvollziehbare Anwendung einer mathematischen Formel darstellt, sondern ein Menschenwerk, in dem durchaus Kollateraleffekte entstehen können, die nicht vorhersehbar waren, unerwünscht sind oder zumindest kontrovers diskutiert werden müssen. Dies auch deshalb, weil sie konkrete Auswirkungen auf das Versorgungsgeschehen haben.

So sind beispielsweise die verordnenden Vertragsärzte der Auffassung: Wenn sie ein positiv bewertetes Arzneimittel nach Abschluss der Preisverhandlungen indikationsgerecht verordnen, dann sollte dies auch unstrittig wirtschaftlich

sein. Die Kassenseite vertritt jedoch die Auffassung, dass es keinen solchen Automatismus geben kann. Vor allem dann nicht, wenn aufgrund divergierender Bewertungsergebnisse für Patienten-Subgruppen ein sogenannter Mischpreis vereinbart worden ist. Und gerade diese Aufteilung von Studienpopulationen in Subgruppen stößt im Verwaltungsalltag auf Unverständnis. Und bei der Zusatznutzenbewertung von Ergebnissen zur Lebensqualität holpert der Bewertungsprozess des Zusatznutzens. Mal fehlen die Daten, mal hapert es mit der Validität.

In der umfangreichen kontroversen Endpunktdiskussion ist das „lernende System AMNOG“ noch längst nicht am Ende. Die Kontrahenten sind sich einig, dass sie sich nicht einig sind.

Die neu ins Leben gerufene „Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung“ nimmt für sich in Anspruch – jenseits von Besserwisserei und mit gebührendem Abstand – das Verfahren der Zusatznutzenbewertung zu begleiten. In einer Reihe von Veranstaltungen sollen parteiische Verwerfungen, die zum Nachteil der Patienten gereichen, identifiziert werden, methodische Verfahren im Kontext mit nationalen und internationalen Standards diskutiert und last but not least ein konstruktiver Dialog mit allen Akteuren im Verfahren angestoßen werden.

Wir hoffen, damit einen sinnvollen Beitrag zum „lernenden System“ AMNOG leisten zu können.

Kontakt:
Ärzte Zeitung Verlags GmbH
gp@springer.com

Das AMNOG im Rückblick: Kostenbremse mit Kollateraleffekt

Von Dr. Rainer Hess | Ehemaliger unparteiischer Vorsitzender des G-BA

Die Frühbewertung neu eingeführter Arzneimittelwirkstoffe zum Zeitpunkt ihrer Markteinführung hat sich grundsätzlich bewährt. Sie dient allerdings nicht einer Marktberreinigung von in ihrem Nutzen nicht gesicherten Arzneimitteln, sondern einer Preisregulierung aufgrund eines vom Hersteller einzureichenden Dossiers zum Nachweis eines Zusatznutzens. Kehrseite der Medaille ist die zum Zeitpunkt der Markteinführung häufig noch unzureichende Studienlage mit einer darauf basierenden Marktzulassung, die insbesondere bei chronischen Erkrankungen gesicherte Belege für einen Zusatznutzen noch nicht erbringen kann. Dadurch kommt es zu unterschiedlichen Bewertungen derselben Studien durch die Zulassungsbehörden und das IQWiG, die durch eine Beratung im Vorfeld des Bewertungsverfahrens vermieden werden sollten.

Generally speaking, the early benefit assessment of newly introduced medicines at the time of market entry has been successfully established. Its purpose is to negotiate prices based on a value dossier submitted by the pharmaceutical manufacturer, rather than to prohibit market entry for drugs with questionable additional benefit. Particularly challenging is the fact that at the time of marketing authorisation data are often immature and consequently insufficient to provide sound evidence of an additional benefit at this stage, especially in chronic diseases. This leads to diverging assessments of identical data by regulatory authorities and the IQWiG, which should be avoided by advice meetings prior to the assessment procedure.

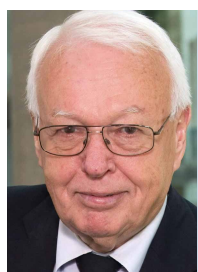
Die mit dem AMNOG mit Wirkung vom 1. Januar 2011 eingeführte Frühbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen hat sich im deutschen Gesundheitswesen fest etabliert. Sie ist neben der Bildung von Festbetragsgruppen für vergleichbare Arzneimittel die zweite tragende Säule der Ausgabensteuerung der GKV für Arzneimittel auf Bundesebene geworden. Diese Zahlen sprechen für sich: bis Ende 2014 über 100 Bewertungsverfahren, davon 52 mit abgeschlossenen Erstattungspreisverhandlungen, davon nur neun Erstattungspreisfestsetzungen durch die Schiedsstelle. Allerdings haben neun pharmazeutische Unternehmer wegen von ihnen nicht akzeptierter Bewertungen durch den G-BA oder Erstattungspreisangeboten des GKV-Spitzenverbandes 19 Produkte (zwei davon zeitweise) vom deutschen Arzneimittelmarkt zurückgezogen. Die Versorgungsqualität ist dadurch aber wegen verfügbarer gleichwertiger Alternativen nicht tangiert worden. Das Ziel einer Absenkung des Preisniveaus für neue Arzneimittelwirkstoffe ist erreicht worden, allerdings nicht annähernd in dem von der Politik bei Verabschiedung des AMNOG erwarteten Ausmaß.

Auch rechtlich ist das AMNOG-Bewertungsverfahren nicht nur wegen seiner Transparenz, sondern auch wegen der durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Festbetragsgruppenbildung bereits bestätigte Gültigkeit der Entscheidungskriterien der evidenzbasierten Medizin und der Richtigkeitsgewähr darauf basierender Bewertungen des IQWiG gefestigt. In der internationalen Diskussion unter den HTA-Experten hat dieses Verfahren wegen seiner Objektivität und Transparenz große Beachtung gefunden. Für invasiv angewandte Medizinprodukte der Risikogruppen IIa und III ist im Versorgungsstärkungsgesetz ein vergleichbares Bewertungsverfahren vorgesehen.

Allerdings sind nicht alle Erwartungen erfüllt worden, die der Gesetzgeber mit der bereits bei Markteintritt von Arznei-

mitteln mit neuen Wirkstoffen oder Anwendungsgebieten erfolgenden Nutzenbewertung verbunden hat. Neben der „Kostenbremse“ war mit der Frühbewertung und der entsprechend frühzeitigen Bekanntgabe der Bewertungsergebnisse gegenüber den Vertragsärzten auch eine Anpassung des Ordnungsverhaltens an die nach Indikationen und Patientengruppen differenzierten Bewertungsergebnisse bezweckt. Erstmals werden den Vertragsärzten zum Zeitpunkt der Markteinführung objektive auf einer wissenschaftlichen Bewertung basierende Daten über den Zusatznutzen neuer Arzneimittel-Wirkstoffe gegenüber der bisher von ihnen angewandten Standardtherapie gemessen an patientenrelevanten Endpunkten differenziert nach Anwendungsgebieten und versorgungsrelevanten Subgruppen unter Angaben des Ausmaßes eines Zusatznutzens und eines Kostenvergleiches über die Arzneimittelrichtlinien des G-BA zur Verfügung gestellt.

Damit wird eine Informationslücke geschlossen, die nach dem Willen des Gesetzgebers auch zu einer Verbesserung der



Dr. Jur. Rainer Hess geboren 1940. Studium in Aachen, Berlin, Kiel, Köln. 1972 Promotion im Steuerrecht und Zulassung als Rechtsanwalt. Ab 1969 Justitiar zunächst des Verbandes der leitenden Krankenhausärzte, von 1971 an der gemeinsamen Rechtsabteilung von BÄK und KBV. 1988 bis 2003 HGF der KBV. 2004 bis 2012 unparteiischer Vorsitzender des G-BA. 2013 Vorstand der Deutschen Stiftung Organtransplantation.

Erfolgsgeschichte des AMNOG

- Etabliertes rechtlich gesichertes Verfahren
- 100 Bewertungsverfahren, 52 Erstattungspreisverhandlungen, neun Schiedssprüche
- Neun Opt-out-Entscheidungen ohne Beeinträchtigung der Versorgungsqualität
- Einsparungen wurden erreicht, wenn auch nicht in der erwarteten Höhe
- Internationale Beachtung

Vier Jahre nach dem Start ist das AMNOG zu einer tragenden Säule der Ausgabensteuerung in der GKV geworden.

Quelle: Dr. Hess

Versorgungsqualität führen soll. Der zum Zeitpunkt dieser Veranstaltung vorgelegte AMNOG-Report 2015 der DAK zeigt jedoch, dass wir dieses Ziel noch nicht erreicht haben. Das Ordnungsverhalten der Ärzte folgt danach nicht konsequent den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung, sondern hält teilweise an Präparaten fest, für die gerade kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte. Daran ist sicherlich die nicht praxistaugliche Aufmachung der Information über die Bewertungsergebnisse in den AM-RL des G-BA mit verantwortlich, die den regelmäßigen Zugriff des Vertragsarztes auf diese Informationen erheblich erschwert. Insoweit müsste der seit 2008 bestehende Auftrag an den G-BA zur Beschlussfassung einer differenzierten Arzneimittel-Preisvergleichsliste in elektronischer Form endlich umgesetzt werden. Ursächlich für die Vernachlässigung der Ergebnisse der Nutzenbewertung ist aber auch die fortbestehende Verunsicherung der Vertragsärzte über deren Auswirkungen auf das Wirtschaftlichkeitsgebot und das Risiko einer Wirtschaftlichkeitsprüfung.

Die Vertragsärzte vertrauen nicht den Aussagen in der Gesetzesbegründung zur Wirtschaftlichkeit des einem Zu-

Nicht erfüllte Erwartungen des AMNOG

- Verordnungsverhalten der Ärzte folgt nicht den Nutzenbewertungen
- Auswirkungen des Wirtschaftlichkeitsgebotes
- Keine Marktberreinigung, sondern Add-on
- Informationsdefizite der Ärzte nicht bereinigt

Das AMNOG hat bisher bestimmte vom Gesetzgeber intendierte Ziele nicht erfüllen können. Quelle: Dr. Hess

satznutzen angemessenen Erstattungspreises und sie werden durch partiell erfolgte Prüfanträge von Krankenkassen in ihren Zweifeln bestärkt. Vor dem Hintergrund des nicht mehr aufrufbaren Bestandsmarktes ist es auch rechtlich unklar, ob ein nach wie vor teures Bestandspräparat grundsätzlich unwirtschaftlich ist gegenüber einer Vergleichstherapie, die zwar keinen Zusatznutzen nachweisen konnte, aber erheblich preisgünstiger ist. Der Auftrag an den GKV-Spitzenverband, in die Erstattungspreisvereinbarung auch die Anerkennung von Praxisbesonderheiten durch die Prüfstelle für Wirtschaftlichkeitsprüfungen zu regeln, wurde in der Anfangszeit nur für vier Vereinbarungen erfüllt, danach aber fallen gelassen. Um die Frühbewertung nicht mit dem Kollateraleffekt fehlender Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung zu belasten, bedarf es deswegen gezielter Anstrengungen, um die Ärzte mit dieser neuen Steuerungsmöglichkeit in der täglichen Praxis besser vertraut zu machen.

Als Kollateraleffekte werden nicht erwünschte Nebenwirkungen einer in der Zielsetzung und im Ergebnis positiven Regelung angesehen, die wegen des vorrangigen Ziels in Kauf genommen werden. Im Zusammenhang mit dem AMNOG gibt es derartige Kollateraleffekte sowohl aus Sicht der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen als auch aus der Sicht des G-BA.

Aus der Sicht des G-BA war bei Einführung des AMNOG vor allem die Gleichstellung des Nutzens eines Arzneimittels mit seiner Wirksamkeit nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) kritisch bewertet worden. Sie ergibt sich daraus, dass es bei den AMNOG-Bewertungen immer nur um die Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie geht, deren Nutzen als gegeben angesehen wird. Wird für den neuen Wirkstoff kein Zusatznutzen festgestellt, ist die Folge ausschließlich preisrechtlich: der Arzneimittelabgabepreis der Vergleichstherapie bildet die Obergrenze für den Erstattungspreis des Arzneimittels mit dem neuen Wirkstoff. Dessen Nutzen wird aber nicht in Zweifel gezogen (strittig gestellt durch die Anfechtungsklage des G-BA gegen die Aufsichtsverordnung des BMG zur Entscheidung des G-BA zum weitgehenden Verordnungs-ausschluss der Glinide vor Inkrafttreten des AMNOG wegen fehlenden Nutzens vom 17. Juni 2010); lediglich bei einem Nachweis der Unzweckmäßigkeit des neuen Wirkstoffes kann auf anderer Rechtsgrundlage ein Verordnungs-ausschluss erfolgen (bestätigt durch den von BMG nicht beanstandeten Verordnungs-ausschluss der Glitazone wegen erhöhter Risiken durch Beschluss des G-BA vom selben Tage, in Kraft getreten am 1. April 2011).

Ebenfalls aus Sicht des G-BA kritisch gesehen wurde bei Inkrafttreten des AMNOG die gesetzliche Fiktion eines Zusatznutzens für Orphan drugs ohne Berücksichtigung der mit dem Arzneimittel verbundener Nebenwirkungen. Auch bei einer aus Sicht des G-BA bestehenden negativen Nutzen-Risikorelation ist von einem Zusatznutzen auszugehen.

Aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmen resultieren Kollateraleffekte aus der insbesondere in der Anfangsphase häufig fehlenden Eignung von Zulassungsstudien zum Nachweis eines Zusatznutzens mit der Folge gravierender Auswirkungen auf den verhandelbaren Erstattungspreis bei einer zweckmäßigen generischen Vergleichstherapie. Kon-

Kollateraleffekte des AMNOG

- Gleichstellung des Nutzens eines Arzneimittels mit seiner Wirksamkeit nach AMG
- Gesetzliche Fiktion eines Zusatznutzens für Orphan drugs ohne Berücksichtigung der mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen
- Bedingte Eignung von Zulassungsstudien und daraus resultierender Konflikt zwischen Zusatznutzen-Bewertung und Zulassungsentscheidungen nach AMG

Zu den ungelösten Problemen gehören auch Konflikte zwischen Nutzenbewertung und Zulassungsentscheid.

Quelle: Dr. Hess

flanke ergaben sich vor allem aus Zulassungsentscheidungen der EMA nach dem Arzneimittelgesetz,

- die ausschließlich auf der Nichtunterlegenheit eines Wirkstoffes gegenüber der auch von der Zulassungsbehörde geprüften Vergleichstherapie beruhen,
- durch eine vom G-BA vorgenommene abweichende Feststellung der Vergleichstherapie,
- durch unterschiedliche Bewertungen des Nebenwirkungspotenzials eines neuen Wirkstoffes,
- durch Nichtberücksichtigung von Studien mit kurzer Studiendauer bei chronischen Erkrankungen,
- durch Subgruppenbildungen und deren Bewertung ausschließlich anhand der in den Studien verfügbaren Daten und
- durch die Nichtanerkennung von Surrogatparametern als patientenrelevante Endpunkte.

Einige wenige Beispiele sollen diese Konfliktpotenziale verdeutlichen:

Fingolimod zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (G-BA-Beschluss vom 14. Oktober 2011):

Die beiden Zulassungsstudien waren auf eine Firstline-Therapie ausgerichtet. Sowohl in der gegen Placebo geprüften Studie (FREEDOMS) (Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group (2010)), als auch in der direkten Vergleichsstudie gegen Interferon beta 1a (TRANSFORMS) (Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group (2010)) wurde eine deutliche Überlegenheit bezüglich der Schubfrequenzreduktion nachgewiesen.

Wegen des hohen Sicherheitsrisikos erfolgte jedoch durch die EMA nur eine Zweitlinien-Zulassung nach in der Regel einjähriger erfolgloser Interferonbehandlung. Auf diese Secondline-Therapie waren aber die Studien nicht ausgerichtet; insoweit konnte das IQWiG mangels verfügbarer Daten keinen Zusatznutzen feststellen. Für Patienten mit der seltenen rasch fortschreitenden schweren multiplen Sklerose wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta festgestellt. Dabei wurde eine Verminderung der Schubfrequenz aber keine Reduzierung der Krankheitsprogression festgestellt.

Der G-BA musste bei seiner Beschlussfassung von der Zulassungsentscheidung der EMA und der ihr entsprechenden Fachinformation ausgehen (dazu BSG-Urteil vom 1. März 2011 – B 1 KR 7/10 R – zur vergleichbaren Rechtslage bei Festbeträgen). Eine entsprechend den Studien erfolgende Bewertung einer Erstlinien-Therapie wäre einem unzulässigen Off-label-use gleichgekommen. Auf das Ordnungsverhalten der Ärzte hatte die G-BA-Entscheidung keinen Einfluss. Bereits 2013 wurden 2,2 Millionen DDD verordnet, 60,5 Prozent mehr als im Vorjahr (AVR 2014). Das sind deutlich mehr Verordnungen, als von der Zahl der Erkrankten zu erwarten war. Der Verordnungstrend hat sich 2014 fortgesetzt.

Eylea zur Behandlung der altersbedingten feuchten Makuladegeneration (Beschluss vom 6. Juni 2013):

Aufgrund eines vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen deskriptiven indirekten Vergleiches der beiden Zulassungsstudien stellte das IQWiG keinen Zusatznutzen gegenüber Lucentis fest, obwohl gegenüber der zum Zeitpunkt der Zulassung von Lucentis bestehenden Fachinformation eine geringere Anwendungsfrequenz mit entsprechend geringerem Schadensrisiko bestand. Der pharmazeutische Unternehmer hatte im Zulassungsverfahren Eylea direkt mit Lucentis verglichen, indem er das exakt gleiche Zulassungsdesign gewählt hat, das für den Wirkstoff gewählt worden war.

Auf der Basis eines mathematischen Modells (ohne Studien) erfolgte durch die EMA nachträglich eine Änderung der Fachinformation für Lucentis; dies führte zu einer Annäherung der Anwendungsfrequenzen. Eine Anpassung der Studien für Eylea gegenüber diesem neuen Anwendungsschema war nicht mehr möglich.

Die Ursache für die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers unbefriedigende Studienlage liegt bei der EMA. Grundsätzlich stellt sich auch hier die Frage, wie sich gegenüber klinischen Zulassungsstudien abweichende Entscheidungen der EMA auf die Bewertung von Studien auswirken, die ein Wettbewerber bereits vor Zulassung auch zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt hat.

Abirateronacetat und Cabazitaxel zur Behandlung des Prostata-Ca (Beschlüsse vom 29. März 2012):

Für beide neuen Wirkstoffe sind entsprechend der Bewertung durch das IQWiG Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt worden. Wegen des für Cabazitaxel festgestellten erheblichen Nebenwirkungspotenzials wurde jedoch durch den G-BA eine Saldierung des Nutzen-Schaden-Potenzials vorgenommen und für Cabazitaxel nur

ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beschlossen.

Die Saldierung des Nutzen-Schaden-Potenzials ist als Gesamtergebnis der Nutzenbewertung rechtlich notwendig und in Kenntnis der Entscheidungsgründe auch sofort nachvollziehbar. In den beiden Beschlüssen des G-BA ergibt sich die Unterschiedlichkeit in der Nutzenbewertung aber nur aus den für Cabazitaxel wesentlich schärfer formulierten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Es stellt sich deswegen die Frage, ob im Beschluss bei einer derartigen Saldierung ein ergänzender Hinweis auf die Zusammensetzung des Ergebnisses aus einer Nutzens- und Schadensbewertung aufgenommen werden sollte.

Acidiniumbromid zur Dauertherapie der COPD (Beschluss vom 21. März 2013):

Vom pharmazeutischen Unternehmen wurden eine größere Zahl von Studien für die Zulassung vorgelegt, davon die meisten mit nur einer Studiendauer von zwei bis sechs Wochen Dauer; ein indirekter Vergleich zwischen zwei Studien mit sechsmonatiger Dauer führte nicht zu auswertbaren Ergebnissen; ein Zusatznutzen wurde nicht festgestellt. Aus Sicht des IQWiG sind für die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen Studien mit einer Mindestdauer von sechs Monaten erforderlich.

Die vom G-BA unter Übernahme dieser Bewertung durch das IQWiG getroffene Entscheidung „kein Zusatznutzen“ beleuchtet exemplarisch die Unterschiede in der Bewertung derselben Studie als Grundlage für die Arzneimittelzulassung (Nicht-Unterlegenheit, Surrogatparameter) und als Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Boceprevir und Telaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Beschlüsse vom 1. März und 29. März 2012):

In den beiden Nutzenbewertungen für die genannten Wirkstoffe hat das IQWiG aufgrund der Studienlage jeweils fünf Subgruppen gebildet und bewertet. Den für drei dieser Subgruppen bejahten Zusatznutzen hat das IQWiG wegen der Einstufung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) als patientenrelevanten Surrogatparameter als nicht quantifizierbar eingestuft. Der G-BA hat in seiner Entscheidung diese Subgruppen in zwei (vorbehandelt und nicht vorbehandelt) zusammengefasst und ist wegen der dadurch nicht mehr quantifizierbaren Bewertung für beide Subgruppen zu einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gekommen. Diese Entscheidungen sind exemplarisch für die Bewertung von Subgruppen und deren Einordnung unter Versorgungsgesichtspunkten. Nicht unproblematisch ist die sich aus der Zusammenfassung der vom IQWiG zu Recht auf der Studien- und verfügbaren Datengrundlage gebildeten Subgruppen ergebende statistische Ungenauigkeit, die nur noch die Feststellung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens erlaubt.

Eribulin zur Behandlung des Brustkrebs (Beschlüsse vom 19. April 2012 und 22. Januar 2015):

In dem ersten Beschluss wurde für eine Subgruppe (Patientinnen nach erfolglos abgeschlossener Chemotherapie) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt, wegen des nicht abschließend bewertbaren Schadenpotenzials die Entscheidung aber bis zum 19. April 2014 befristet. In dem nach Ablauf dieser Frist durch geführten Nachbewertungsverfahren wurde für die betreffende Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt, für die anderen Subgruppen und ein erweitertes Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen unter anderem wegen des hohen Schadenpotenzials weiterhin verneint.

Dieses Verfahren ist beispielhaft für die Vorgehensweise des G-BA bei einem unmittelbar nach Markteintritt nicht

abschließend klärbaren Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Bedenklich ist allein die Erhöhung des Ausmaßes eines Zusatznutzens trotz der auch nach zwei Jahren nicht über einen Anhaltspunkt hinausgehenden Sicherheit für dessen Bestehen.

Die aufgeführten Beispiele konfliktiv getroffener Bewertungen sollten jedenfalls für künftige Bewertungsverfahren kein Kollateraleffekt sein, sondern im Wege der gesetzlich ausdrücklich unter Beteiligung der Zulassungsbehörden anzubietenden frühen Beratung des pharmazeutischen Unternehmers durch die Geschäftsstelle des G-BA im Vorfeld einer Studienplanung geklärt werden können. Der Unterschied in den Anforderungen an die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Arzneimittels (Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer Vergleichstherapie, Anerkennung von Surrogatparametern als Nachweis der Wirksamkeit) gegenüber der zum Nachweis eines Zusatznutzens geforderten Überlegenheit im Nutzen bezogen auf patientenrelevante Endpunkte bleibt allerdings – trotz der im AMNOG vorgenommenen rechtlichen Gleichstellung von Wirksamkeit und Nutzen – systemimmanent bestehen.

Literatur

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group (2010): A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362: 387–401.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group (2010): Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362: 402–415.

Günther J, Berlit P (2014): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Springer Verlag Berlin Heidelberg, S. 791-819.

Das Wirtschaftlichkeitsgebot im Einzelfall und der Mischpreis

Von Dr. Antje Haas und Dr. Anja Tebinka-Olbrich | GKV-Spitzenverband

Seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 hat der G-BA in seinen Beschlüssen 238 Subgruppen beschrieben mit der Folge, dass Erstattungsbeträge in der Regel Mischpreise sind. Im Rahmen der „personalisierten“ Medizin wird dies von zunehmender Bedeutung sein. Allein in Deutschland hat die Nutzenbewertung von Arzneimitteln keinen Einfluss auf die Erstattungsfähigkeit. Der vorliegende Beitrag beleuchtet die nachteiligen Auswirkungen dieses Umstands auf die verschiedenen Stakeholder im Arzneimittelmarkt (Patienten, Ärzte, Krankenkassen und Industrie), welche wesentlich mit der Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebots verknüpft sind. Es werden die regulatorischen Handlungsoptionen beleuchtet, die insbesondere ein effektives Verordnungsmonitoring ermöglichen sollten.

Since the introduction of the AMNOG in 2011, the G-BA has defined 238 subgroups in its decisions. Resulting reimbursement amounts are therefore mostly mixed prices. This is becoming increasingly important in the context of “personalised” medicine. Germany is the only country in which drugs always remain reimbursable, irrespective of the outcome of the early benefit assessment. Disadvantages for different stakeholders (patients, physicians, health insurance funds and industry) resulting from the implementation of the principle of economic efficiency are summarised in this article, and possible regulatory courses of action to specifically enable effective prescription monitoring are discussed.

Im Rückblick über vier Jahre des nunmehr seit 2011 wirksamen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) ist seitens der GKV festzustellen, dass das Instrument AMNOG mit der frühen Nutzenbewertung und der anschließenden Preisverhandlung funktioniert. Me-too-Präparate sind nicht mehr unverhältnismäßig teuer. Echte Innovationen werden durch zusatznutzenorientierte Erstattungsbeträge belohnt. Damit ist der faire Ausgleich zwischen den Interessen der Versicherten und der pharmazeutischen Industrie gängige Praxis geworden. Das zentrale Ziel des AMNOG, patientenorientierte Forschung der pharmazeutischen Industrie besonders zu honorieren, wird realisiert. Das geschätzte Einsparvolumen durch die Erstattungsbeträge beträgt 600 bis 700 Millionen Euro im laufenden Jahr.

Sofern es im Folgenden um Wirtschaftlichkeit geht, sind Betrachtungen zum Mischpreis über die verschiedenen Zusatznutzenniveaus bei mehreren zugelassenen Patientengruppen eines Arzneimittels anzustellen. Zur Frage, ob der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die richtigen Subgruppen beschließt oder eventuell zu viele Subgruppen etabliert, ist festzustellen, dass im Vergleich zu den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer ein ausgewogenes Verhältnis besteht. Während die Dossiers mit dem Stand 15. April 2015 227 Subgruppen beschrieben, hat der G-BA 238 Subgruppen in seinen Beschlüssen benutzt. In 84 Fällen ist die Zahl der Subgruppen bei pharmazeutischen Unternehmen und G-BA gleich, in neun Fällen hat der pharmazeutische Unternehmer sogar mehr Subgruppen gebildet als der G-BA, und in 15 weiteren Fällen ist die Zahl der Subgruppen im G-BA höher gewählt worden als bei den pharmazeutischen Unternehmern (vgl. Abb. 1).

Eine besondere zukünftige Perspektive ergibt sich, wenn man die Fragmentierung der Anwendungsgebiete unter dem Brennglas zunehmender Biomarkierung von Zielstrukturen im Rahmen der „personalisierten“ (besser: stratifizierten) Me-

Fragmentierung der Zulassungspopulation in Subgruppen durch pharmazeutische Unternehmer und G-BA

Subgruppen gesamt

pU 227
G-BA 238

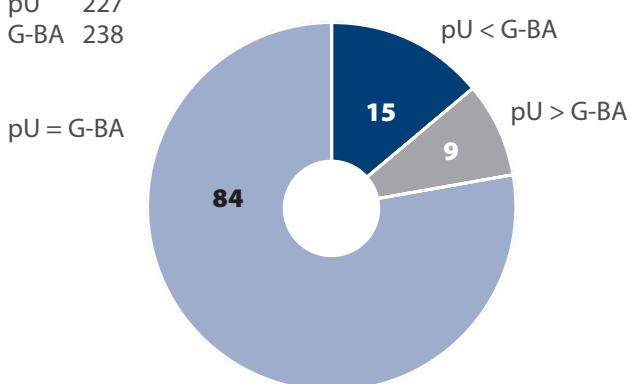


Abb. 1: Beim größten Teil der Bewertungen ist die Zahl der Subgruppen gleich gewesen.

Quelle: Beschlüsse des G-BA zu § 35a SGB V, Stand 15.04.2015

dizin betrachtet. Durch Biomarkierung wie zum Beispiel beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Brustkrebs, mit einer Zahl von 10 bis 15 Zielstrukturen, ergeben sich in verpflichtender Abhängigkeit zur Zulassung und zusätzlichen Beziehung zur jeweiligen Therapielinie eine maximierte Zahl von Patientengruppen pro Krankheitsbild.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen den Subgruppen der Zulassungspopulation und der Wirtschaftlichkeit gibt es in Deutschland Besonderheiten, die unser Land vom Ausland unterscheiden. In allen anderen EU-Ländern und der Schweiz werden die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung zur Erstattungsentscheidung herangezogen. Allein in Deutschland hat die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln regelmäßig keinen Einfluss bei Entscheidungen hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit. Dem gegenüber gibt es eine ausgewogene Zahl von EU-Ländern, bei denen die Bewertungen der Arzneimittel regelmäßig zur Entscheidung über Preismodifikationen herangezogen werden, oder dem



Dr. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Krankenhäuser des GKV-Spitzenverbands als Referatsleiterin tätig. Zuvor arbeitete sie langjährig klinisch und wissenschaftlich in der stationären und ambulanten Krankenversorgung.



Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist Volkswirtin und Gesundheitsökonomin. Seit 2012 leitet sie das Referat AMNOG des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands als Referentin beschäftigt. Davor arbeitete sie in Forschung und Lehre an verschiedenen Universitäten im In- und Ausland.

gegenüber eine Entscheidung auf der Basis des Herstellerabgabepreises gefällt wird. Die eingeschränkte Möglichkeit des G-BA, bei Unwirtschaftlichkeit die Erstattungspflicht zu gestalten, hat eine entscheidende Auswirkung auf den Erstattungsbetrag, also auf den nach außen hin sichtbaren Preis. In einer Situation mit durchwachsenen Nutzenbewertungsergebnissen in den verschiedenen zugelassenen Patientengruppen zieht die Erstattungsfähigkeit in einem (Teil-) Anwendungsgebiet ohne Zusatznutzen den neuen Preis für das Arzneimittel selbstverständlich nach unten. Dies gilt insbesondere im Vergleich der Erstattungsbeträge zu europäischen Preisen (vfa, 2014, PM 021 zum Arzneimittelatlas 2014 | <http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-021-2014-qualitaetsgerechte-versorgung-bleibt-noch-utopie.html>).

Eine besonders gravierende Situation ergibt sich bei neuen Arzneimitteln, die zusammen mit bisher angewendeten Therapien eingesetzt werden und damit einen Add-on-Charakter besitzen. Die betroffene Patientengruppe müsste ohne Zusatznutzen eigentlich einen Erstattungsbetrag von 0 Euro aufweisen. Nur dann kämen keine Mehrkosten zustande ohne ein Mehr an Nutzen für den Patienten.

Konsequenzen für die Stakeholder

Die eingeschränkte Gestaltung der Erstattungspflicht beeinflusst die verschiedenen Stakeholder im Arzneimittelmarkt (siehe Abb. 2). Für Patienten hat es ganz sicher die Folge, dass die Therapiequalität bei der Anwendung von Arzneimitteln in Teilindikationen ohne Zusatznutzen verbesserungswürdig ist. Ärzten kommt bei Mischpreisen eine größere Steuerungsfunktion bei der Realisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots zu, als es den meisten lieb ist. Da in den anderen Ländern Europas im Bereich der Erstattung eine differenzialtherapeutische Auswahl der besonders werthaltigen Indikationsbereiche vorgenommen wird, resultieren Preise gegebenenfalls

unter den Listenpreisen in Europa mit der für die Industrie gefürchteten Referenzwirkung. Für die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland werden durch die mangelnde Erstattungsgestaltung Schwierigkeiten bei der Monitorierung von Wirtschaftlichkeit verursacht.

Sind patientengruppenspezifische Erstattungspflichten für die Krankenkassen nicht überprüfbar, werden sie immer dann zu einer Regelung zu Ungunsten von Patient und Beitragszahler, wenn der Zusatznutzen fehlt. Zur Auflösungen dieses Dilemmas müssen mehrere Hürden genommen werden. Eine wichtige und längst überfällige Voraussetzung wäre eine verpflichtende Kodierstandardisierung für die Vertragsärzte.

Orientierung im ganzen Therapiegebiet nötig

Wichtig ist, dass es keine Ausschlusspflicht des G-BA bei fehlendem Zusatznutzen gibt. Hier sei das Beispiel von Vemurafenib und Dabrafenib herangezogen. Während Vemurafenib sich zu Dacarbazin vergleichen musste und einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen erreicht hat, hat sich

Auswirkungen der eingeschränkten Gestaltung der Erstattungspflicht

Bei Arzneimitteln bzw. Teil-Anwendungsgebieten ohne Zusatznutzen:

- Die Erstattungsfähigkeit bei fehlendem Zusatznutzen zieht den neuen Preis nach unten.
- Dies gilt auch im Vergleich des Erstattungsbetrags zu europäischen Preisen!
- Verbesserungswürdige Therapiequalität.
- Größere Steuerungsfunktion bei Ärzten.
- Schwierigkeiten beim Monitoring der Wirtschaftlichkeit.

Ergebnis für GKV: Mehrkosten ohne Mehr an Nutzen!

Abb. 2 Quelle: Eigene Darstellung

Dabrafenib dann, etwas später, mit Vemurafenib verglichen und keinen Zusatznutzen erreicht. Dies bedeutet aber nicht, dass dieses Präparat nun Vemurafenib unterlegen wäre. Die Ursache für diese Konstellation liegt in der Veränderlichkeit des Vergleichsgegenstands „zweckmäßige Vergleichstherapie“ im selben Indikationsgebiet. Demzufolge kann es also langfristig für den Arzt nicht ausreichend sein, sich allein an der Tatsache zu orientieren, ob ein Arzneimittel einen Zusatznutzen hat oder nicht hat. Die wirtschaftliche differenzialtherapeutische Entscheidung erfordert wesentlich mehr, sie erfordert die Orientierung im gesamten Therapiegebiet unter Berücksichtigung der individuellen Morbidität des Patienten.

Auch seit dem AMNOG entscheidet der Arzt im Einzelfall über die für den Patienten zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung (Paragraf 12 SGB V). Es gibt keinen Wirtschaftlichkeits-Automatismus durch die Tatsache, dass ein

Arzneimittel einen Erstattungsbetrag besitzt. Dabei hat sich der Arzt in einer komplexen Zusatznutzenmatrix von sechs verschiedenen Kategorien und zusätzlich drei Wahrscheinlichkeitsgraden zu orientieren. Der Zusatznutzen kann dabei alle von der Zulassung umfassten Patienten betreffen, aber gegebenenfalls auch nur ein Prozent dieser umfassen. Hier sei das Beispiel Axitinib beim Nierenzellkarzinom genannt.

Durch das Besetzen eines Therapiestandards durch einen erfolgreichen neuen Wirkstoff kann sich aber auch eine zweckmäßige Vergleichstherapie ändern. Aus diesem Grund ist es erforderlich, regelmäßige Wiederbewertungen des Zusatznutzens im G-BA einzuführen. Andernfalls kommt es zu einer Situation, dass ein Beschluss des G-BAs zur frühen Nutzenbewertung ggf. nur noch historischen Wert hat. Für Ärzte ist die Orientierung bei der Arzneimittelauswahl unter dem Wirtschaftlichkeitsgebot an bestimmte Phasen des

Phasen des Bewertungsprozesses und Orientierungsstärke für den Vertragsarzt

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	
Hersteller (pU)	G-BA		GKV-SpitzenV / pU	Schiedsstelle
	3 Monate	3 Monate	6 Monate	3 Monate
spätestens bei Markteintritt		mündliche Anhörung		
Dossier	frühe Nutzenbewertung	Beschluss	Verhandlung Erstattungsbetrag	Festsetzung Erstattungsbetrag
		Arzneimittel <i>ohne</i> therV : Festbetragsgruppe	Arzneimittel <i>ohne</i> Festbetragsgruppe. mit / ohne ZN> Verhandlungen	
Anforderung in G-BA VO	Veröffentlichung im Internet	Veröffentlichung im Internet	mögliche Anrufung Schiedsstelle Spruch einsehbar	Klagemöglichkeit

Abb 3: Die Orientierung bei der Arzneimittelauswahl ist bei Ärzten an bestimmte Phasen des Bewertungsprozesses gebunden. Quelle: Eigene Darstellung

Bewertungsprozesses gebunden. Zunächst, ausgehend vom Markteintritt, folgt die Phase, in der das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die frühe Nutzenbewertung durchführt. Währenddessen hat sich im Vergleich zu der Situation vor dem AMNOG für den behandelnden Arzt nichts geändert. Er kann in dieser kurzen Phase von drei Monaten allein wissenschaftliche Evidenz aus den Zulassungsstudien nutzen, die er selbst bewerten muss (siehe Abb. 3).

Richtigkeitsvermutung für IQWiG-Bewertungen

Erst mit der Veröffentlichung des Vorschlags des IQWiG für den G-BA ist die erste unabhängige Bewertung des neuen Wirkstoffs gegeben. Nach Rechtsprechung des Bundessozialgerichts besteht für IQWiG-Nutzenbewertungen zunächst eine Richtigkeitsvermutung. Der Arzt hat sie bei seiner Behandlungsentscheidung zu beachten, wobei die rechtliche Durchschlagskraft noch nicht an den folgenden Beschluss des G-BA heranreichen dürfte. Dieser liegt sechs Monate nach Markteintritt des neuen Wirkstoffs vor und ist in seiner Aussage zum Zusatznutzen in den einzelnen Patientengruppen verpflichtend für den Vertragsarzt. Zur Wirtschaftlichkeitseinschätzung gehören aber auch die für die GKV entstehenden Kosten. Der neue, nutzenabhängige Preis kommt nach sechsmonatigen Verhandlungen zustande und damit ein Jahr nach Markteinführung. Danach hat der Arzt die bestmöglichen Informationen zur Wirtschaftlichkeit zur Verfügung.

Um sich jederzeit aktuell zu informieren, braucht der Arzt jedoch auch eine leistungsfähigere Praxissoftware als derzeit. Die Informationen, die er benötigt, können sich alle 14 Tage ändern. Das betrifft mit den G-BA-Beschlüssen die Zusatznutzenmarkierung zu neuen Wirkstoffen und die gesamte Evidenz- und Wirtschaftlichkeitsorientierung im Therapiegebiet wie auch Festbeträge und Rabattverträge. Nach Etablierung und Inkraftsetzung des GKV-Versorgungstärkungsgesetzes

müssen zusätzlich auch die neuen regionalen Vereinbarungen zur Wirtschaftlichkeit aktuell gehalten werden. Bis heute sind in den Erstattungsbetragsverhandlungen nur vier Praxisbesonderheiten auf Bundesebene vereinbart worden. Dabei hat der GKV-Spitzenverband durchaus ein Interesse an diesem Steuerungsinstrument, das mit differenzierten Anforderungen eine intelligente Steuerung der Versorgungsqualität ermöglichen könnte. Jedoch ist festzustellen, dass in nur wenigen Fällen die Voraussetzungen dafür vorliegen.

Erstens sollten die Inhalte der Praxisbesonderheiten über die verpflichtenden Vorgaben der Fachinformationen hinausgehen. Diese Vorgaben brauchen keine erneute Bestätigung durch das Verhandlungsergebnis zur Praxisbesonderheit. Sie sind ohnehin Teil der Zulassung und zu beachten.

Zweitens, eine Praxisbesonderheit bei einem Arzneimittel mit Mischgruppen erfordert einen Bezug auf die verschiedenen Patientengruppen. Ohne dies macht eine Praxisbesonderheit für die GKV keinen Sinn. Probleme bereitet hier für die einzelne Krankenkasse derzeit die mangelnde Monitorierbarkeit der Praxisbesonderheiten bei verschiedenen Patientengruppen und teilweise fehlendem Zusatznutzen. Zum Beispiel weist Afatinib, ein neuer Wirkstoff zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei verschiedenen Mutationsvoraussetzungen der Krebszellen, fünf verschiedene Patientengruppen mit vier verschiedenen Zusatznutzen-niveaus auf (siehe Abb. 4).

Auf der Verordnung findet sich heute keine Information über die Teilindikation, in der ein Patient behandelt wird und ob diese Teilindikation eine besonders werthaltige, mit Zusatznutzen darstellt. Dringend erforderlich ist auch hierfür die ambulante Kodierstandardisierung für die Vertragsärzte.

Drittens sollte der zu erwartende Zusatznutzen möglichst greifbar sein, damit eine Bevorzugung des neuen Arzneimittels in der Verordnungspraxis auch zum Vorteil des Patienten gereicht. Ein „Hinweis“ auf einen „beträchtlichen Zusatz-

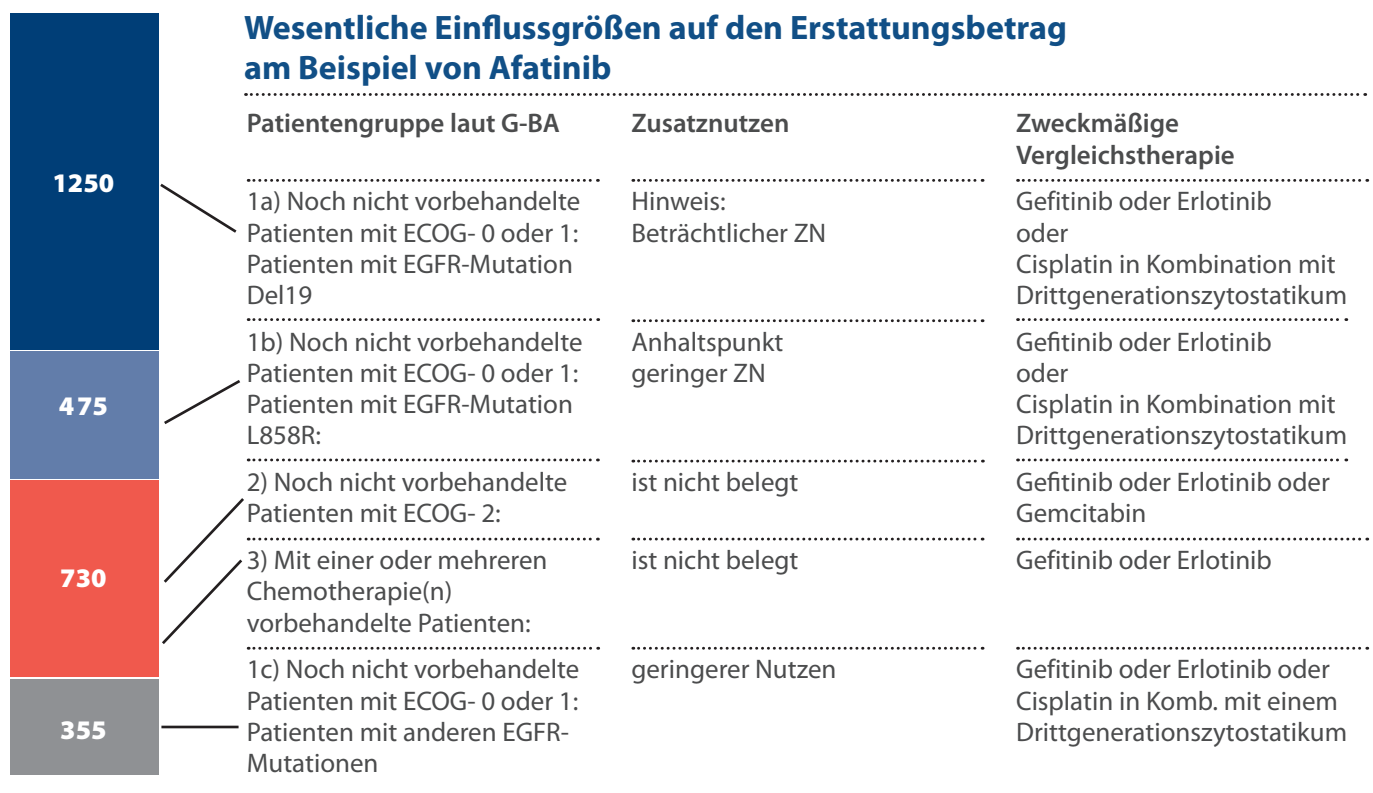


Abb. 4 Quelle: Beschluss des G-BA, eigene Darstellung

nutzen“ möchte es wenigstens sein. Fehlt der Zusatznutzen oder können, wie bei Afatinib der Fall, Patienten sogar einen geringeren Nutzen als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben, darf schon nach geltender Gesetzeslage keine Praxisbesonderheit vereinbart werden.

Schiefer Vergleichsmaßstab des vfa

Insgesamt wird immer wieder die Frage gestellt, wie denn nun die neuen AMNOG-bewerteten Arzneimittel bei den Patienten ankommen. Zunächst ein Blick auf die mittlerweile insgesamt 14 Arzneimittel mit einem Opt out oder Außer Vertrieß: Alle diese Arzneimittel blieben ohne Zusatznutzen. Sie versprechen weder einen Mehrnutzen für die Patienten, noch

schließen sie eine Versorgungslücke, da bewährte Behandlungsstandards existieren. Der vom vfa gefundene Begriff der „AMNOG-gerechten“ Versorgungsquote (PM021: <http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-021-2014-qualitaetsgerechte-versorgung-bleibt-noch-utopie.html>.) passt in diesen Kontext und lohnt eine nähere Betrachtung.

Anzumerken ist hierzu, dass der Vergleichsmaßstab des vfa zum Ausmaß der Marktdurchdringung schief ist. Gewählt wird die Prävalenz aus dem G-BA-Beschluss, welche den Gesamtmarkt für die betroffene Indikation darstellt. Der Gesamtmarkt ist aber in der Regel nicht zugänglich, da es sich um ein Wettbewerbsfeld handelt und jedes AMNOG-bewertete Arzneimittel mit Zusatznutzen letztlich in Konkurrenz mit

„AMNOG-gerechte Versorgungsquoten“

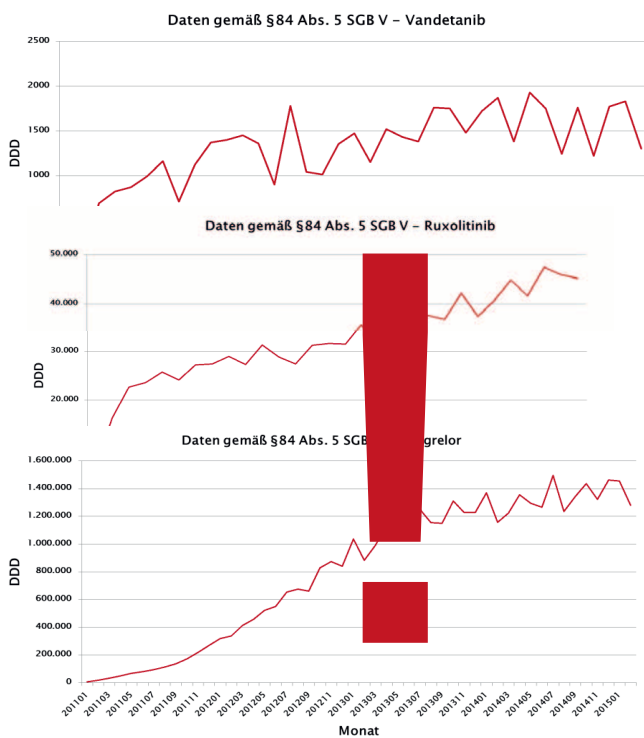


Abb. 5 Quelle: Daten gemäß §84 Abs. 5 SGB V, eigene Darstellung

anderen Arzneimitteln steht. Das AMNOG-Verfahren gewährt keine Umsatzgarantie. Die Marktdurchdringung kann überhaupt auch nur in den werthaltigen Patientengruppen betrachtet werden, da es im Spektrum der zugelassenen Anwendungsgebiete fast immer Bereiche mit und ohne Zusatznutzen gibt. Entscheidend wirken sich auch die Sicherheit des Zusatznutzens und eine mögliche Add-on-Situation auf eine Versorgungsquote aus.

Bei Arzneimitteln für chronische Erkrankungen ist zu berücksichtigen, dass solche Patienten vom Arzt nicht zwingend auf einen neu eingeführten Wirkstoff umgestellt werden. Vermutlich werden zunächst

vfa-Vergleichsmaßstab für die Marktdurchdringung geht fehl

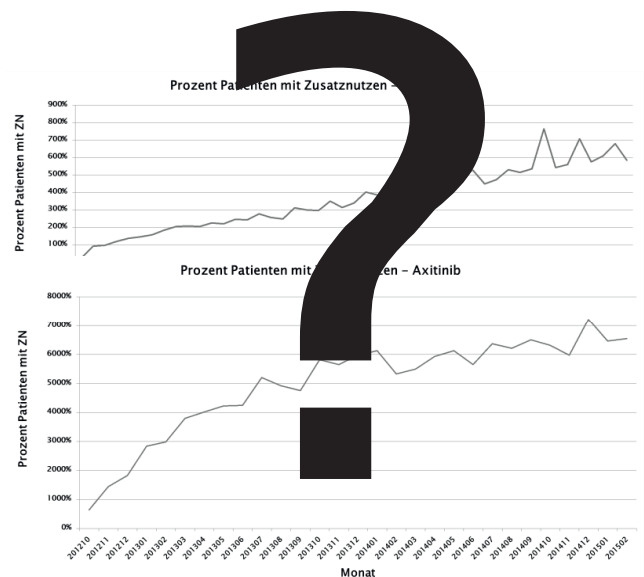


Abb. 6 Quelle: Daten gemäß §84 Abs. 5 SGB V, eigene Darstellung

Neueinstellungen erfolgen und bereits auf andere Arzneimittel eingestellte Patienten erst nach und nach umgestellt, wenn der Arzt gute Erfahrungen mit diesem Präparat macht und es eine Indikation zur Therapienumstellung gibt.

Marktdurchdringung wächst langsam

Demzufolge ist völlig klar, dass bei Wirkstoffen wie Ticagrelor ein langsamer Anstieg, eine langsame Marktdurchdringung zu erwarten ist, so wie sie auch erfolgt (siehe Abb. 5). Andererseits ist bei Erkrankungen wie dem metastasierten und inoperablen Schilddrüsenkarzinom

und dem neuen Arzneimittel Vandetanib eine schnelle und eher vollständige Marktdurchdringung zu erwarten. Aus Sicht der GKV untaugliche Versorgungsquoten kommen zustande bei Fingolimod, einem Arzneimittel zur Therapie der Multiplen Sklerose, mit einem Gesamtmarkt von 9.000 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung und davon 1.500 Patienten mit Zusatznutzen (siehe Abb. 6). Wenn allerdings hier bis zu 600 Prozent der Patienten von 1.500 zu erwartenden mit Zusatznutzen behandelt werden, dann wird die frühe Nutzenbewertung mit ihren Ergebnissen im Versorgungsalltag nicht entsprechend gewürdigt. Eine vergleichbare Situation besteht auch bei Axitinib, einem Arzneimittel mit nur einem Prozent Zusatznutzentragender Teilindikation.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sei festgestellt, dass das AMNOG nur dann die Versorgungsqualität entscheidend verbessern kann, wenn die Erstattungspflicht gemäß der Bewertung des G-BA ausgestaltet wird und dies sowohl zum Markteintritt als auch bei Neubewertung. Der G-BA hat derzeit im Rahmen des streng fristgebundenen AMNOG-Verfahrens keine Möglichkeit, einen neuen Wirkstoff wegen Unwirtschaftlichkeit von der Erstattung auszuschließen. Ebenso sind derzeit keine Teilverordnungsausschlüsse wegen fehlendem Zusatznutzen bzw. geringerem Nutzen möglich. Ein wichtiger Punkt zur Absicherung der Umsetzung ist dabei die Monitorierbarkeit für die Krankenkassen, da es ansonsten einen sogenannten „kleinen Off-label-use“ bzw. „Indikationsbetrug“ geben könnte. Die anderen europäischen Staaten sind Deutschland in dieser Beziehung weit voraus.

Es sollte möglich sein, sowohl ex ante die Erstattungspflicht in Abhängigkeit von der frühen Nutzenbewertung und den nachfolgenden Nutzenbewertungen auf Teilindikationen mit patientenrelevantem Mehrwert zu beschränken, als auch ex post Teilverordnungsausschlüsse für Patienten-

gruppen ohne Zusatznutzen zu beschließen (als gesondertes Verfahren im G-BA mit Fristen). Für eine reibungslose Ausgestaltung dieser neuen Regelungen sollte es sich um eine Kann-Regelung für den G-BA handeln.

Zur Absicherung der Monitorierbarkeit sollte die Indikation auf der Verordnung entsprechend den Patientengruppen des G-BA mitgeteilt werden. Wenn datenschutzrechtliche Erfordernisse dies bedingen, so kann die Mitteilung pseudonymisiert erfolgen, so dass nur Arzt und Krankenkasse des Patienten die Möglichkeit besitzen, diese Information einem Schlüssel zur freien Lesbarkeit zuzuführen. Es kann aber auch sinnvoll sein, den Apotheker im Rahmen von Beratungsleistungen, z.B. im selektivvertraglichen Bereich, in die Information über die Teilindikation einzubeziehen. Eine weitere Voraussetzung zum Funktionieren dieser neuen Regelungen sind Kodierstandardisierungen für Vertragsärzte ähnlich wie sie im stationären Bereich existieren.

Im Ergebnis einer solchen Ausgestaltung der Erstattungspflicht entsprechend den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung wäre das Risiko einer unwirtschaftlichen Verordnungsweise für Ärzte minimiert, das Problem der Industrie mit Mischpreisen gelöst, u.a. auch mit dem Ergebnis der Wahrnehmung eines höheren deutschen Preisniveaus als Referenz für internationalen Preisbestand. Synchron hiermit sollte die Wirkung der frühen Nutzenbewertung auf den Preis nicht mehr erst ab dem 13. Monat sondern rückwirkend ab Tag 1 des Inverkehrbringens organisiert werden. Hierzu ist keine Veränderung des Verfahrens, kein Vorziehen der Fristen für die frühe Nutzenbewertung erforderlich.

Methodische Zwänge bei der Subgruppenbildung und -bewertung

Von Dr. Antje Behring | Gemeinsamer Bundesausschuss

Nicht nur die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern auch die Bildung von Subgruppen sind in der Vergangenheit wiederholt Anlass kontroverser Diskussionen gewesen. Da hierbei nicht auf Kriterien zurückgegriffen werden kann wie etwa bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, muss die Betrachtung unterschiedlicher Patientenpopulationen im Einzelfall begründet werden. Dies gilt zumal vor dem Hintergrund, dass dem G-BA zum Zeitpunkt der Bildung von Subgruppen die Fachinformation in der Regel noch nicht vorliegt. Der Beitrag schildert verschiedene Fallkonstellationen bei der Bildung von Subgruppen, die in den bisher mehr als 100 Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung zu Grunde gelegt wurden.

Regarding the process of early benefit assessment, particularly the definition of subgroups, in addition to the choice of the appropriate comparator therapy, has repeatedly given rise to controversial discussions in the past. While criteria helping to identify the appropriate comparator exist, none are available for the definition of subgroups. Therefore, the consideration of several subpopulations of patients has to be justified individually for each assessment. Moreover, subgroups generally need to be defined by the G-BA before the final SmPC is available. The present contribution discusses several case scenarios in the context of subgroup formation which have formed the basis of the more than 100 appraisals completed so far.

Bei den bis Februar 2015 getroffenen 110 Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung des G-BA sind insgesamt 223 Subgruppen zugrunde gelegt worden. Für die Bildung von Subgruppen kann nicht auf Kriterien zurückgegriffen werden wie beispielsweise bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Insofern ist die Subgruppenbildung wiederholt Gegenstand kontroverser Diskussion gewesen, allerdings nicht in dem Ausmaß wie etwa bei der Festlegung der zVT. Kritik entzündete sich unter anderem daran, dass durch die Aufteilung die Schwierigkeiten zunähmen, valide Aussagen zum Zusatznutzen des gesamten Arzneimittels in der zu bewertenden Indikation zu treffen. Im Folgenden wird dargelegt, unter welchen Voraussetzungen es gerechtfertigt ist, unterschiedliche Patientenpopulationen zu betrachten. Dabei werden beispielhaft verschiedene Fallkonstellationen für die Begründung der Subgruppenbildung herangezogen.

Anwendungsgebiet gibt oft Wahl der Subgruppen vor

In der überwiegenden Zahl der Fälle kommt es aufgrund der Formulierung des Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels zur Subgruppenbildung. Auch wenn dem pharmazeutischen Unternehmer der finale Wortlaut der Indikation zum Zeitpunkt einer frühen Beratung nicht bekannt ist, so kann jedoch auch dann bereits das Therapiegebiet recht umfänglich beraten werden und potenzielle, für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen identifiziert werden. Die Fachinformation wird in der Regel erst später öffentlich, so dass Schlussfolgerungen, die von Bedeutung sind für zu unterscheidende Patientenpopulationen, zu einem frühen Zeitpunkt nicht offensichtlich sind.

Als weiterer Aspekt muss das Anwendungsgebiet der zVT beachtet werden. Steht ein Arzneimittel mit einem sehr breiten Anwendungsgebiet zur Bewertung an und ist die zVT nur für einen Teil dieses Anwendungsgebiets zugelassen, dann

Gründe für Subgruppenfestlegungen

Aufgrund des Anwendungsgebietes

- des zu bewertenden Arzneimittels
- der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aufgrund der im Anwendungsgebiet etablierten Standardtherapien

Aufgrund der im Vorfeld identifizierten relevanten Patientengruppen

- Auch aufgrund eines im Vorfeld festgestellten Zusatznutzens bzw. einer abgeschlossenen Bewertung in vergleichbarer Indikation

Im Rahmen der Nutzenbewertung aufgrund von Effektmodifikatoren:

- Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. – Krankheitsstadium, Zentrums- und Ländereffekte, a priori geplante Subgruppen

Bei der Begründung von Subgruppenbildungen können eine Reihe von Fallkonstellationen unterschieden werden.



Dr. Antje Behring ist seit 2011 Referentin für den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zuvor hat sie als Beratende Apothekerin bei der Barmer GEK in Bayern, bei einer Clinical Research Organisation sowie in einer Apotheke gearbeitet. Sie studierte Pharmazie an der Universität München und wurde 2004 zur Apothekerin approbiert. Promoviert hat sie dort am Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten.

liegt es nahe, dass man das Anwendungsgebiet unterteilt in eines, für das die zVT gilt und ein weiteres, für das eine andere zVT gilt. Ein weiteres Kriterium, das bei der Festlegung von Subgruppen beachtet werden muss, sind die im Anwendungsgebiet etablierten Standardtherapien. Dies gilt insbesondere dann, wenn in der klinischen Praxis im Anwendungsgebiet ganz unterschiedliche Therapiestrategien zum Tragen kommen. Ein anderes Indiz für die Festlegung von Subgruppen sind Erfahrungen aus früheren Nutzenbewertungen in einer vergleichbaren Indikation.

Dies gilt vor allem dann, wenn bei diesen früheren Bewertungen relevante Patientengruppen identifiziert worden sind. Um die Gleichförmigkeit der Bewertungen zu gewährleisten, werden häufig die einmal bestimmten Teilpopulationen beibehalten, sofern diese gleichermaßen für die Bewertung relevant sind. Diese Information kann dem pharmazeutischen Unternehmen in Beratungsgesprächen auch frühzeitig mitgegeben werden. Hierbei ist auf die Wichtigkeit hinzuweisen, dass das Unternehmen im Vorfeld fragt, welche Patientenpopulationen aus Sicht des G-BA unbedingt beachtet werden sollten.

Eine weitere, jedoch in den Beschlüssen des G-BA eher seltener übernommene, Fallkonstellation liegt vor, wenn sich im Rahmen der Nutzenbewertung aufgrund von Effektmodifikationen neue Subgruppen ergeben. Beispiele hierfür sind Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere oder -stadium sowie Zentrums- oder Ländereffekte. Können im Verlauf der Nutzenbewertung hier relevante Unterschiede beobachtet werden, dann kann es dazu kommen, dass weitere Subgruppen betrachtet werden.

Dies kann beispielsweise auch dann der Fall sein, wenn sich durch die Fachinformation neue Informationen ergeben, die zuvor nicht berücksichtigt wurden. Die folgenden Beispiele sollen diese verschiedenen Fallkonstellationen der Subgruppenbildung illustrieren.

Subgruppenbildung aufgrund des Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels I

Beispiel hierfür ist das neu zugelassene Propranolol (Hemangi-ol®) zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern. Hier wurden aufgrund des Anwendungsgebiets drei verschiedene Schweregrade unterschieden: das lebens- oder funktionsbedrohende Hämangiom, das ulzerierte Hämangiom und ein Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht. Dies ist in der Fachinformation exakt so dargestellt. Der G-BA hat entsprechend die drei Patientenpopulationen betrachtet und im Beschluss berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Mithin handelte es sich hier um einen vergleichsweise einfachen Fall. Von der Verbindlichkeit der Fachinformation muss man bei der Nutzenbewertung ausgehen, auch wenn nicht für alle diese Populationen Daten vorlagen.

Subgruppenbildung aufgrund des Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels II

Eine weitere Konstellation lässt sich bei Arzneimitteln für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zeigen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012). Hier ist in der Vergangenheit die Subgruppenbildung anhand der Kombinationspartner vorgenommen worden, also als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Thiazolidindion oder in Kombination mit Insulin. Diese verschiedenen Therapiesituationen hat der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmen mit dem Hinweis mitgegeben, diese entsprechenden Populationen zu beachten.

Mittlerweile hat die EMA ihre Formulierung des Anwendungsgebiets für Diabetes umgestellt. Unterschieden wurde von der EMA nur noch eine Monotherapie – wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit ungeeignet war – oder eine

Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Aus Sicht des G-BA hat aber nichts dagegen gesprochen, die zuvor erwähnten Kombinationen beizubehalten, weil sie unterschiedliche Therapiesituationen im Bereich des Diabetes darstellen. Es macht eben einen Unterschied, ob der Patient in Kombination mit Insulin oder mit Metformin behandelt wird. Deshalb ist der G-BA davon ausgegangen, dass man diese oben vorgestellten Einteilungen belässt.

Subgruppenbildung aufgrund des Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels III

Eine Interpretation bezüglich eines Anwendungsgebiets kann unter Umständen zu einer Aufteilung des Therapiegebietes führen, wie folgendes Beispiel zeigt: Das fragliche Medikament ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom sowie bei lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).

Im G-BA hat diese „oder“-Verknüpfung für kontroverse Diskussionen gesorgt. Unklar war, wie dieses „oder“ zu interpretieren ist: Gibt es eine alternative Behandlung oder ist das „oder“ eigentlich als „und“ zu werten? Gibt es also Patienten, für die eine Operation möglich ist, aber keine Strahlentherapie? Oder gibt es Patienten, für die eine Strahlentherapie, aber keine OP möglich ist? Oder, drittens, finden sich Patienten, für die beides nicht geeignet ist? Ist das metastasierte Basalzellkarzinom vom lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom zu unterscheiden?

Begonnen hat die Diskussion mit insgesamt vier Subgruppen in dieser recht kleinen Indikation. Final wurde dann im Stellungnahmeverfahren aber entschieden, diese Patientenpopulation als eine anzusehen: Also nur eine Subgruppe für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für

die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist. Es handelt sich insofern um ein Beispiel dafür, dass ein Anwendungsgebiet wörtlich genommen wurde. Der G-BA legt dabei das Anwendungsgebiet nach Punkt 4.1 der Fachinformation wie eine Schablone über das Arzneimittel. Dann wird geschaut, was in dem Anwendungsgebiet enthalten ist und was gleichsam herausfällt.

Subgruppenbildung aufgrund des Anwendungsgebiets der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Hepatitis C-Präparat Sofosbuvir ist für alle Genotypen zugelassen. Die zVT (Telaprevir und Boceprevir) hat allerdings getriggert, dass unterschiedliche Patientenpopulationen zu betrachten sind. Aufgrund der Zulassung von Sofosbuvir für die Triple-Therapie nur für Genotyp 1 wurde die zVT für zwei Patientengruppen festgelegt: Nämlich für Genotyp 1 die duale Therapie oder die Triple-Therapie (Kombination

Subgruppenbildung aufgrund der im Anwendungsgebiet etablierten Standardtherapien

[...] ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen

Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Bei sehr großen Indikationsfeldern kann es sinnvoll sein, Therapiesituationen mit relevanten Patientenpopulationen in den Blick zu nehmen.

mit Boceprevir oder Telaprevir) und für Genotyp 2 die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin. In der Nutzenbewertung wurden dann noch unterschiedliche Therapiesituationen unterschieden, je nach Ko-Morbiditäten und Vorbehandlung des Patienten. Dies führte dann zu einer weiteren Ausdifferenzierung des Anwendungsgebietes (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014a). Aber die ersten Unterteilungen waren dem Zulassungsstatus der zVT geschuldet.

Subgruppenbildung aufgrund der im Anwendungsgebiet etablierten Standardtherapie

Die Diabetes-Therapie ist ein Beispiel für die Berücksichtigung der etablierten Standardtherapie im Anwendungsgebiet. Das Indikationsfeld des Arzneimittels ist sehr groß. Bei dem zu bewertenden Insulin hat man sich darauf geeinigt, nur insulinpflichtige Therapiesituationen im Anwendungsgebiet zu betrachten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014b). Man hat dann auf vier Therapiesituationen abgestellt, die relevante Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet waren, die vom pharmazeutischen Unternehmen berücksichtigt werden mussten, nämlich die Monotherapie, die Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, die Kombinationstherapie mit Bolusinsulin sowie die Behandlung des Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen.

Es liegt in der Natur des wissenschaftlichen Fortschritts, dass sich die im Anwendungsgebiet etablierte Standardtherapie im Zeitverlauf ändern kann. Das muss bei der Subgruppenbildung ohne Zweifel berücksichtigt werden. Dafür das folgende Beispiel: Im März 2012 hat der G-BA Beschlüsse zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern gefasst, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Abirateronacetat und Cabazitaxel waren im März 2012 die ersten beiden einschlägigen Wirkstoffe (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a und 2012b).

Subgruppenbildung aufgrund der Ergebnisse der Dossierbewertung

[...] zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Noch nicht vorbehandelte Patienten

- mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

a) mit EGFR-Mutation Del19

b) mit EGFR-Mutation L858R

c) mit anderen EGFR-Mutationen

- mit ECOG-Performance-Status 2

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Hinweis für einen geringeren Nutzen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Der G-BA kann auch spezifische Ergebnisse der Dossierbewertung zum Anlass nehmen, Subgruppen zu bilden.

Unterschieden wurde damals die Therapiesituation von Patienten, die noch für eine Retherapie mit Docetaxel in Frage kommen, und solche, bei denen das nicht der Fall ist. Hier wurden also zwei Patientenpopulationen im Beschluss berücksichtigt. Zwei Jahre später, bei der Bewertung von Enzalutamid im Februar 2014, wurde nur noch eine Subgruppe zu Grunde gelegt, weil sich die Standardtherapie im Anwendungsgebiet geändert hat. Eine Retherapie mit Docetaxel wurde nun als fragwürdig angesehen vor dem Hintergrund, dass es mit Abirateron und Cabazitaxel bessere Therapieoptionen gibt. Der G-BA nimmt also Anpassungen vor, wenn sich der Therapiestandard geändert hat.

Subgruppenbildung aufgrund relevanter Patientengruppen/Effektmodifikationen

Der G-BA kann aufgrund von relevanten Patientengruppen im Vorfeld Subgruppen-Einteilungen vornehmen, die sich nicht aus Fachinformationen der zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zVT ableiten lassen. Ein Beispiel dafür ist ein bei kleinzelligem Lungenzellkarzinom zugelassenes Medikament.

Der G-BA hatte vorab festgestellt, dass es in dem Bereich wenige Untersuchungen gibt für noch nicht vorbehandelte Patienten mit einem schlechten Performance-Status ECOG 0 oder 1. Dieser Status sollte nach Ansicht des G-BA daher als separate Subgruppe abgebildet werden. Der Unternehmer erhielt als Vorgabe, Subgruppen mit ECOG-Performance-Status 1 und 2 zu betrachten. Zudem bildeten mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte Patienten eine weitere Subgruppe. Tatsächlich kamen als Ergebnis der Dossierbewertung unterschiedliche Zusatznutzenkategorien für unterschiedliche Mutationsstadien bei der Bewertung der Daten heraus (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014c). Es ist eine für Ärzte und Patienten wichtige Information, dass ein unterschiedlicher Zusatznutzen des Medikaments für unterschiedliche Mutationsstadien besteht.

Es gibt aber auch Ergebnisse der Dossierbewertung, die nicht in einer separaten Betrachtung einer Subgruppe münden. Ein Beispiel dafür ist Apixaban zur Prophylaxe und Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien. Hier konnte aufgrund eines Interaktionstests festgestellt

Subgruppen in der Bewertung – Fazit

- Erforderlichkeit von Subgruppenbewertungen wird für jedes Arzneimittel vor dem Hintergrund der Indikation im Einzelfall geprüft
- i.d.R. aufgrund des Anwendungsgebietes
- Änderungen während des Verfahrens möglich, sofern angezeigt
- Subgruppen aufgrund von Effektmodifikatoren: Prüfung, ob separate Bewertung erforderlich
- Intensive Diskussionen um offene medizinisch-wissenschaftliche Fragen und Werte-Entscheidungen
- Ergebnisse sind (unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Rahmenbedingungen) international vergleichbar

werden, dass Apixaban für Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 28 einen Vorteil hat. Dagegen zeigt sich kein Zusatznutzen bei Patienten mit einem BMI unter 28. Dieser Effekt erwies sich sehr robust bei allen Wirksamkeitsendpunkten. Man hat dieses Ergebnis aber dennoch nicht für die Bildung einer eigenen Subgruppe übernommen, weil die Grenze des BMI von 28 sich aus Sicht des G-BA in der Versorgungspraxis nicht durchgesetzt hat und sehr stark abhängig ist vom individuellen Zustand des Patienten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015a).

Fazit

Die Erforderlichkeit der Subgruppen-Bewertung wird für jedes Arzneimittel vor dem Hintergrund der Indikation im Einzelfall geprüft. Der G-BA versucht dabei, verschiedene Punkte des Anwendungsgebiets sinnvoll zusammenzubinden. Änderungen der Subgruppenbildung sind während des Verfahrens möglich, so zum Beispiel das Vorgehen bei der Nutzenbewertung zum Basallzellkarzinom. Bei Effektmodi-

fikationen wird jedes Mal im Einzelfall geprüft, ob eine separate Betrachtung nötig ist. All diese offenen medizinisch-wissenschaftlichen Fragen und Werteentscheidungen werden im G-BA intensiv und offen diskutiert.

Literatur

Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Propranolol vom 19. Februar 2015. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2181/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Linagliptin vom 29. März 2012. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Vismodegib vom 6. Februar 2014. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Sofosbuvir vom 17. Juli 2014. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2029/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Insulin degludec vom 14. Oktober 2014. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Cabazitaxel vom 29. März 2012. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Abirateron vom 29. März 2012. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Afatinib vom 8. Mai 2014. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a): Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Apixaban vom 19. Februar 2015. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_BAnz.pdf.

AMNOG-Subgruppen versus wirtschaftliche Verordnungsweise aus Sicht der Industrie

Von Dr. Markus Frick | Verband forschender Arzneimittelhersteller

Das AMNOG läuft in der Praxis nicht rund. Dies gilt einerseits für zahlreiche methodische Fragen. Insbesondere die Aufteilung einer Zielpopulation in viele Subgruppen gehört zu einem großen Problemfeld. Oft wird zudem die bestverfügbare Evidenz aus der Zulassung wegen abweichender methodischer Vorgaben des G-BA überhaupt nicht ausgewertet. Andererseits zeigen sich grundsätzliche Probleme, die vor allem aus der zentralen Machtposition des GKV-Spitzenverbandes im gesamten Verfahren resultieren. Der G-BA splittet seine Bewertung nach Subgruppen auf, auf die der GKV-SV bei der Preisbildung durch „Mischpreise“ aufsetzen kann. Trotz dieser zentralen Preisregulierung wird auf regionaler Ebene anschließend die Wirtschaftlichkeit von Erstattungsbeträgen bezweifelt und Ärzten mit Regress gedroht.

In practice, the AMNOG does not run smoothly, in particular with regard to numerous methodological questions. Slicing of target populations into various subgroups constitutes a major issue in this respect. Moreover, the best available evidence is frequently not even evaluated because study methodology deviates from the specifications of the G-BA. Additionally, fundamental problems arise from the dominant position of the GKV-Spitzenverband (GKV-SV) in the overall process. The G-BA appraisal is divided into subgroups, which may be used by the GKV-SV to justify mixed prices during price negotiations. Moreover, despite this central mechanism of price regulation, the economic efficiency of reimbursement amounts is subsequently questioned on a regional level and physicians are faced with the risk of financial penalties.

Perzeption des AMNOG
Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) hat der Gesetzgeber im Jahr 2010 eine Neuregelung der Erstattungsbedingungen für innovative Arzneimittel vorgenommen. Damit wurde ein zweistufiges Bewertungs- und Erstattungsverfahren eingeführt. Die eigentliche Bewertung der von pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Unterlagen (Dossiers) übernimmt in den meisten Fällen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Der G-BA beschließt dann über den jeweiligen Zusatznutzen. Anschließend vereinbart der einzelne pharmazeutische Unternehmer innerhalb von weiteren sechs Monaten mit dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) für sein Produkt einen Erstattungsbetrag. Finden die Verhandlungsparteien zu keiner Einigung, legt eine Schiedsstelle den Erstattungsbetrag zwölf Monate nach der Markteinführung innerhalb von drei Monaten rückwirkend fest.

Inzwischen befinden sich die am AMNOG beteiligten Akteure im fünften Jahr seit Inkrafttreten des Gesetzes. Seit Januar 2011 wurden ca. 150 Verfahren der frühen Nutzenbewertung gestartet, darunter die ersten Verfahren für neue Anwendungsgebiete bereits bewerteter Produkte. Etwa 120 Nutzenbewertungsverfahren sind bis heute abgeschlossen worden. In der zweiten AMNOG-Phase sind in über 75 Fällen Erstattungsbeträge bestimmt worden. Weitere Produkte wurden in das Festbetragssystem eingruppiert oder aber vom Hersteller vom deutschen Markt zurückgezogen.

Mediale Rezeption des AMNOG hat sich geändert

Folgt man den offiziellen Verlautbarungen des G-BA und des GKV-SV, so erscheint das AMNOG weitgehend friktionsfrei. Die zentrale Deutung sowie die mediale Wahrnehmung der AMNOG-Ergebnisse änderten sich jedoch im zeitlichen Ablauf. Während zunächst die Botschaft im Mittelpunkt stand,

dass das AMNOG funktioniere und die Hürde des Zusatznutzens nicht zu hoch geschraubt sei („AMNOG funktioniert“, „Bei 64 Prozent der Arzneimittel konnte ein Zusatznutzen festgestellt werden“), veränderte sich diese Botschaft nach erfolgter Etablierung des AMNOG und es wurde relativierend festgestellt, dass ein Großteil des Zusatznutzens oft nur Subgruppen betreffe oder vom Ausmaß nur „gering“ sei.

Dies spiegelt sich in der medialen Rezeption, die bei nahezu unveränderten Nutzenbewertungsergebnissen ganz unterschiedliche Deutungen reflektiert. Noch im Jahr 2012 hieß es bei SPIEGEL Online beispielsweise: „Neu-Medikamente nützlicher als erwartet“ (Spiegel-online 2012). In 2014 lautete die Deutung derselben Autorin: „Nur jedes fünfte Arzneimittel bringt mehr Nutzen“ (Spiegel-online 2014). Dabei lag der Anteil von Produkten mit vom G-BA zugesprochenem Zusatznutzen bei 36 Prozent (Sep-

tember 2012) und 41 Prozent (Mai 2014) weitgehend stabil. Der Grund lag darin, dass im neueren Artikel allein auf den „beträchtlichen“ Zusatznutzen abgestellt wurde und „geringer“ oder „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen nicht als Zusatznutzen wahrgenommen wurde.

Dass sich hinter der Zuweisung eines „geringen“ Zusatznutzens durchaus relevanter Zusatznutzen für Patienten verbergen kann, zeigen beispielhaft zwei Bewertungen in der Abbildung 1. Im erstgenannten Beispiel (Abbildung links) geht es um Lebensverlängerung bzw. Senkung der Mortalität. Mit Verweis auf Nebenwirkungen wurde dieser Zusatznutzen als lediglich „gering“ eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012). Im zweiten Beispiel wird diese Tendenz noch deutlicher, weil eine Senkung der Sterblichkeit hier nicht durch ein mögliches Mehr an Nebenwirkungen erkaufte wurde (Abbildung rechts) Hier führen positive Effekte in Bezug auf Gesamtmortalität, Schlaganfälle, Blutungen, unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse trotz fehlender negativer Effekte ebenfalls aus Sicht des G-BA zu einem lediglich „geringen“ Zusatznutzen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013).



Dr. med. Markus Frick MPH ist seit September 2012 als Geschäftsführer Markt und Erstattung im vfa tätig. Der Mediziner arbeitete mehrere Jahre im Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika der Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine Universität und wechselte 2001 als Leiter der Abteilung Medizin zur Westdeutschen Brust-Centrum GmbH. 2003 trat er bei der Aventis Pharma Deutschland GmbH ein und bekleidete dort verschiedene Funktionen; zuletzt leitete er die Abteilung Market Access.

Subpopulationen und Subgruppen im AMNOG

Eine Auswertung aller vorliegenden Beschlüsse des G-BA ergibt insgesamt ein differenziertes Bild. So attestierte der G-BA in etwa 53 Prozent der Verfahren einen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wurde allerdings regelmäßig nur in Teilen eines Anwendungsgebietes beschieden. Auf der Ebene aller dabei beschlossenen Subpopulationen sah der G-BA nur in etwa 36 Prozent der Fälle einen Zusatznutzen. Für die anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen im Sinne eines „Mischpreises“ ist zudem auch die Prävalenzebene relevant, in der die jeweiligen Subpopulationen nach Anzahl der behandelbaren Patienten gewichtet werden. Hier erweist sich die Bewertungspraxis des G-BA als noch konservativer:

IQWiG-Dossierbewertung A11-24

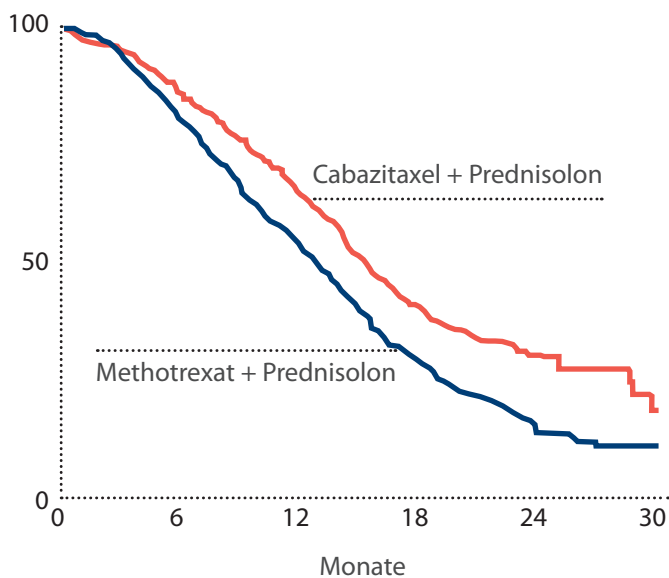


Abb. 1: Beispiele für einen vom G-BA zugewiesenen geringen Zusatznutzen: Dahinter kann sich ein für die Patienten durchaus relevanter Zusatznutzen verbergen.

In den bisher abgeschlossenen Verfahren sprach der G-BA nur für unter 20 Prozent der populationsgewichteten Teilpopulationen einen Zusatznutzen aus. In abgeschlossenen Verfahren wurde das zugelassene Anwendungsgebiet in den Beschlüssen des G-BA in etwa 47 Prozent der Fälle aufgeteilt. Beim IQWiG zeigt sich eine deutlichere Tendenz zur Bewertung nach Teilmengen. Hier wurden in rund 65 Prozent mindestens zwei Teilpopulationen berichtet. Das Maximum erreicht hierbei die Bewertung zu Sitagliptin mit insgesamt zehn Einzelempfehlungen zum Zusatznutzen. Der einzelnen Betrachtung solcher Teile der Anwendungsgebiete kommt damit eine besondere Bedeutung zu (vgl. Abbildung 2).

Es ist zunächst auf die vom Gesetzgeber verwendete Beschreibung hinzuweisen, die zugleich auch als rechtliche Begründung für die gebildeten Teilmengen sowie durchzu-

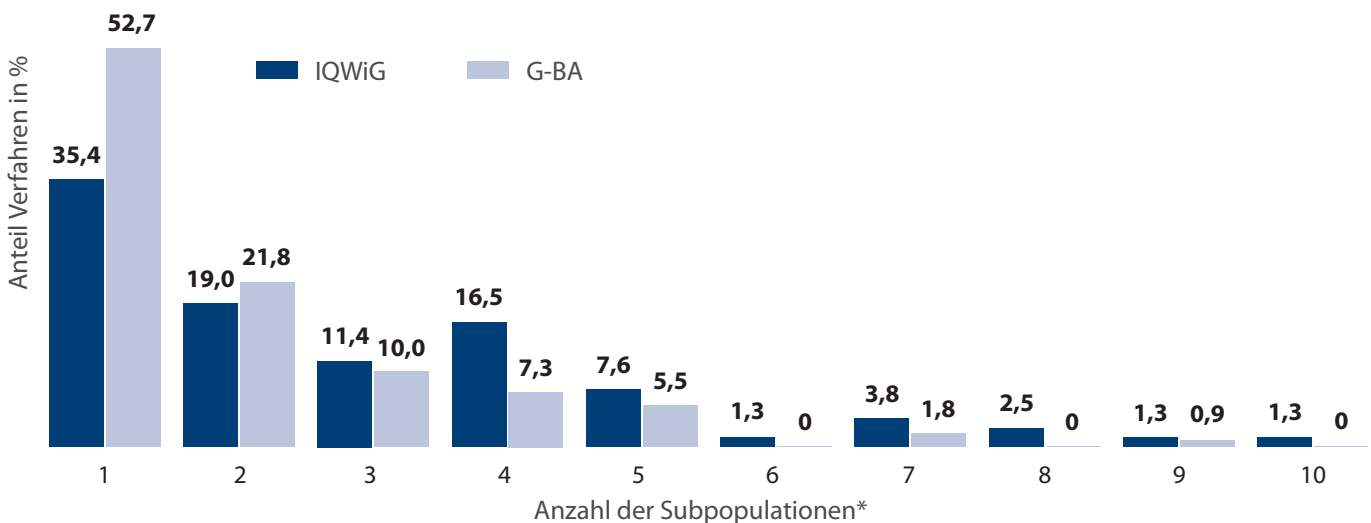
Darstellung nach G-BA Apixaban in VHF

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	keine
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannte Ursache)	keine
Schlaganfall (hämorrhagisch)	keine
größere Blutung, klinisch relevant nicht größere Blutung	keine
Gesamte Unerwünschte Ereignisse	keine
Therapieabbrüche wegen SUE	keine
Schlaganfall, SE, größere Blutungen oder Mortalität	keine

führende Analysen dient und im Paragraph 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 SGB V enthalten ist. Gesetzliche Grundlage für die Aufteilung der Bewertung in Teilmengen ist die Feststellung des AMNOG, dass die Unterlagen der Hersteller unter anderem Angaben über „Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht“ enthalten sollen. Tatsächlich gibt es eine potenziell infinite Anzahl möglicher Subgruppen und die Definition und Auswahl der tatsächlich verwendeten Subgruppen erfolgt nicht im Dossier, sondern im Bewertungsprozess des G-BA. Nach Paragraph 7 Abs. 2 der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) wird zudem geprüft, „welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist“.

Insgesamt kann zwischen Subpopulationen und Subgrup-

Tendenz zur Bewertung von Teilmengen ist beim IQWiG besonders ausgeprägt



* Datenbasis: 110 abgeschlossene Verfahren durch G-BA, 79 Nutzenbewertungen durch IQWiG

Abb. 2: Verteilung der Subpopulationen und Subgruppen im AMNOG durch IQWiG und Gemeinsamen Bundesausschuss (Stand: 4. 3. 2015).

pen unterschieden werden. Als Subpopulationen werden im Folgenden zunächst solche Patientengruppen bezeichnet, die sich aus dem Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebietes ergeben (z.B. Schweregrade einer Erkrankung oder sequenzielle Therapiestufen) (Rasch und Dintsios 2015). Auch die vom G-BA je Subpopulation abgeleiteten unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien können eine Aufteilung begründen. Als Subgruppen werden im Weiteren solche Teilpopulationen einer Studie bezeichnet, die sich aufgrund einer potenziellen Effektmodifikation ergeben. Hierzu hat der G-BA durch seine Verfahrensordnung eine Vielzahl unterschiedlicher Analysen vorgesehen und dies in jüngster Zeit noch um Subgruppenanalysen nach Länder- und Zentrumseffekten erweitert.

Insbesondere die Zerlegung einer Zielpopulation im Rah-

men von Subgruppenanalysen gehört zu einem regelmäßig diskutierten methodischen Problemfeld (Rothwell 2005). Das dabei praktizierte formal-abstrakte Vorgehen ist auch aufgrund eines hohen Fehlerpotenzials überaus kritisch zu sehen. Es lassen sich dabei drei wesentliche Problemfelder identifizieren:

Erstens stellen a priori gebildete Subgruppen mit einer stratifizierten Randomisierung und anschließenden Interaktionstests den Goldstandard dar.

Zweitens ergibt sich ein wesentliches methodisches Problem durch das multiple Testen von mehreren Subgruppenmerkmalen. Bei genügend vielen Tests kann dies sowohl zu einer falsch-positiven Annahme (Fehler 1. Art) als auch zu einer falsch-negativen Ablehnung (Fehler 2. Art) eines therapeutischen Effekts in einer Subgruppe führen.

Drittens ergibt sich insbesondere auf der Studienebene das Problem eines Verlustes an statistischer „Power“, so dass das Risiko steigt, tatsächlich vorhandenen Nutzen nicht mehr nachzuweisen.

Zusammenfassend sind solche Analysen nur dann ausreichend valide, wenn die Anzahl präspezifizierter Subgruppen gering bleibt, die Effekte groß, konsistent und auch aus klinischer Sicht plausibel. Als große Problemfelder der Subgruppenanalytik benennt das Methodenpapier den fehlenden Beweischarakter von Subgruppenanalysen, das Risiko falscher positiver Resultate durch Multiplizität und das Risiko falscher negativer Ergebnisse durch Verringerung der Studienpower.

Auswirkungen der geänderten IQWiG-Methodik

Zentral bei der Subgruppenanalytik ist ferner, dass die ausgewählten Subgruppen sich statistisch überhaupt unterscheiden, was durch sogenannte Interaktionstests zu prüfen ist. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die aktuelle IQWiG-Methodik das Signifikanzniveau der Interaktionstests gesenkt hat, so dass schon bei einem p-Wert ab 0,2 von einem Hinweis auf Signifikanz ausgegangen wird und entsprechende Subgruppen getrennt analysiert werden. Dadurch besteht ein höheres Risiko, dass tatsächlich nicht unterschiedliche Gruppen getrennt bewertet werden. Grundsätzlich ist die erkenntnistheoretische Aussagekraft einer Subgruppenanalyse geringer als die der Primäranalyse, so dass sogar das IQWiG in seinem Methodenpapier fordert, dass sie „nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren [dürften]“. Tatsächlich findet aber genau dies regelmäßig statt, wenn eine Bewertung nur für Subgruppen erfolgt, ohne die Gesamtbewertung zum primären Bewertungsgegenstand zu machen.

Eine Ausnahme von den oben genannten Regeln wird zudem dann gesehen, „wenn sozialrechtliche Implikationen solche Analysen erforderlich machen“, insbesondere weil im Paragraf 139 a Abs. 2 SGB V die Berücksichtigung von alters-,

geschlechts- und lebenslagenspezifischen Besonderheiten erwähnt ist, sowie im Kontext der frühen Nutzenbewertung auch von Patientengruppen die Rede sei (IQWiG 2013). Hinsichtlich der bisherigen Praxis einer exzessiven Subgruppeneinteilung der Zulassungspopulationen stellt sich jedoch die Frage, ob die erkenntnistheoretischen Gesetzmäßigkeiten und die wissenschaftliche Validität tatsächlich durch sozialrechtliche Gesetzestexte außer Kraft gesetzt werden können. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die Intention des Gesetzgebers trotz der beispielhaft genannten Merkmale auf die Einhaltung der Standards der Evidenzbasierten Medizin in der Handhabung von Subpopulationen abzielt. Die formal-abstrakte Gesamtkonstruktion zur Ableitung des Zusatznutzenausmaßes anhand des Konfidenzintervalls erweist sich ebenfalls als umso problematischer und konservativer, je extensiver eine Studienpopulation in kleinere Subgruppen aufgeteilt wird. Zudem suggeriert eine Differenzierung in mehrere kleinere Teilpopulationen bei einer unreflektierten Betrachtung eine Pseudogenauigkeit.

Die zahlreichen methodischen Limitationen bleiben auch bei schwachen Hinweisen auf Effektmodifikation oder bei sonstigen Aufteilungen systemseitig kaum diskutiert und fungieren axiomatisch als selbstverständliche und scheinbar unangefochtene Eckpfeiler. Dabei zeigt sich eine gewisse Ambivalenz, da einerseits im Methodenpapier des IQWiG zahlreiche Limitationen von Subgruppenanalysen sowie Standards zur Interpretation publizierter Ergebnisse beschrieben werden. Andererseits scheinen diese Standards weniger zu greifen, wenn es sich um obligatorisch vorzulegende oder vom IQWiG oder vom G-BA selbst interpretierte Subgruppenanalysen handelt (Rasch und Dintsios 2015).

Ein der dargestellten Subgruppenproblematik verwandtes Problem ist, dass die „negativen“ Beschlüsse des G-BA sich weit überwiegend nicht aus einer detaillierten Studienauswertung ergeben, sondern aufgrund von Inkongruenzen

zwischen den Bewertungsmaßstäben des G-BA und der bestverfügbaren Evidenz nach der Zulassung (wissenschaftliche Erkenntnisse aus Studien). Eingereichte Zulassungsstudien werden in vielen Fällen von vornherein als nicht bewertungsrelevant eingestuft, so dass wegen dieser Inkongruenz zwischen Anforderungen der Zulassung und des IQWiG bzw. G-BA kein Zusatznutzen festgestellt wird, ohne dass die Evidenz im Einzelnen betrachtet wird.

Verfügbare Evidenz nicht detailliert ausgewertet

Analysiert man die Beschlüsse ohne Zusatznutzen, so zeigt sich, dass in mehr als der Hälfte der Fälle die verfügbare Evidenz nicht detailliert ausgewertet wurde. Bei einer Betrachtung von negativ bewerteten Subpopulationen steigt dieser Anteil nochmals deutlich (siehe Abbildung 3). Trotz regelhaft vorliegender randomisiert-kontrollierter Studien, sah der G-BA relevante Abweichungen im Regime der Vergleichstherapie, im Therapieregime oder in der untersuchten Population, die zum „formalen Scheitern“ des Produkts in der frühen Nutzenbewertung führten.

Die idealtypischen Anforderungen der Nutzenbewertung können damit in der Praxis oft kaum erfüllt werden, zumal eine Diskussion der Übertragbarkeit der Studienergebnisse im Sinne eines Analogieschlusses im Rahmen der Nutzenbewertung nur in Einzelfällen vorgenommen wird. Hier gilt es insbesondere zu hinterfragen, inwiefern eine Harmonisierung mit den Anforderungen der Zulassung bestärkt werden sollte, um die beste verfügbare Evidenz nicht verloren zu geben. Ebenso gilt dies für eine rechtzeitige Einbindung der Zulassungsbehörden sowie der Fachgesellschaften in den gesamten Prozess. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert hier offensichtlicher Verbesserungsbedarf.

Grundsätzlich führt eine Aufteilung des Anwendungsbereiches in einzelne Teilpopulationen insbesondere bei unterschiedlichen Ausprägungen des Zusatznutzens auch zu einer

Gründe für „formales Scheitern“ im AMNOG

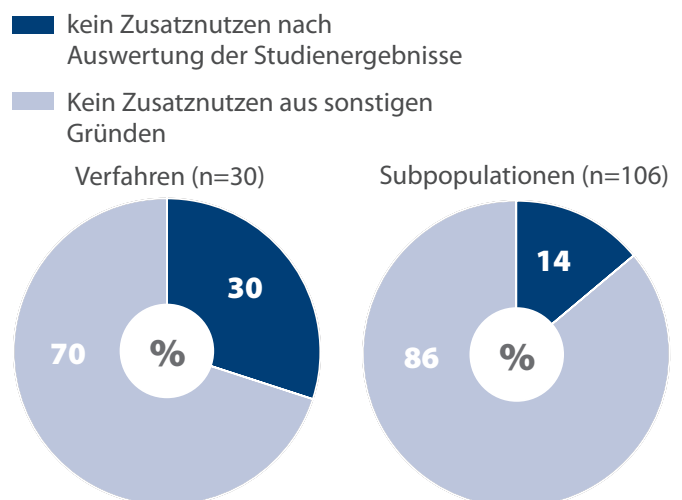


Abb. 3: Idealtypische Anforderungen der Nutzenbewertung und ihre Folgen.

paradigmatischen Mischkalkulation im Rahmen von Erstattungsbetragsverhandlungen. Dies lässt sich an einem fiktiven Beispiel verdeutlichen. Bei einem Produkt mit zwei Subpopulationen mit jeweils gleichen Patientenzahlen und einer durch die Verhandlungspartner durchgeführten monetären Übersetzung des Zusatznutzens in einerseits 10 und andererseits 30 Euro, ergäbe sich ein produktbezogener Erstattungsbetrag von 20 Euro. Damit subventionieren Verordnungen in Teilpopulationen mit einem höheren Zusatznutzen solche mit einem relativ niedrigen Zusatznutzen, da das AMNOG keine indikationenbasierten oder subgruppenspezifischen Erstattungsbeträge kennt. Für die Versorgungspraxis ergibt sich daraus dann ein Dilemma, wenn trotz einer Mischkalkulation insbesondere in Subpopulationen ohne festgestellten Zusatznutzen eine Verordnung durch Krankenkassen oder Kassenärztliche Vereinigungen als „unwirtschaftlich“ angeprangert und mit Regress bedroht wird.

Anteil am zu erwartenden Verbrauch in %

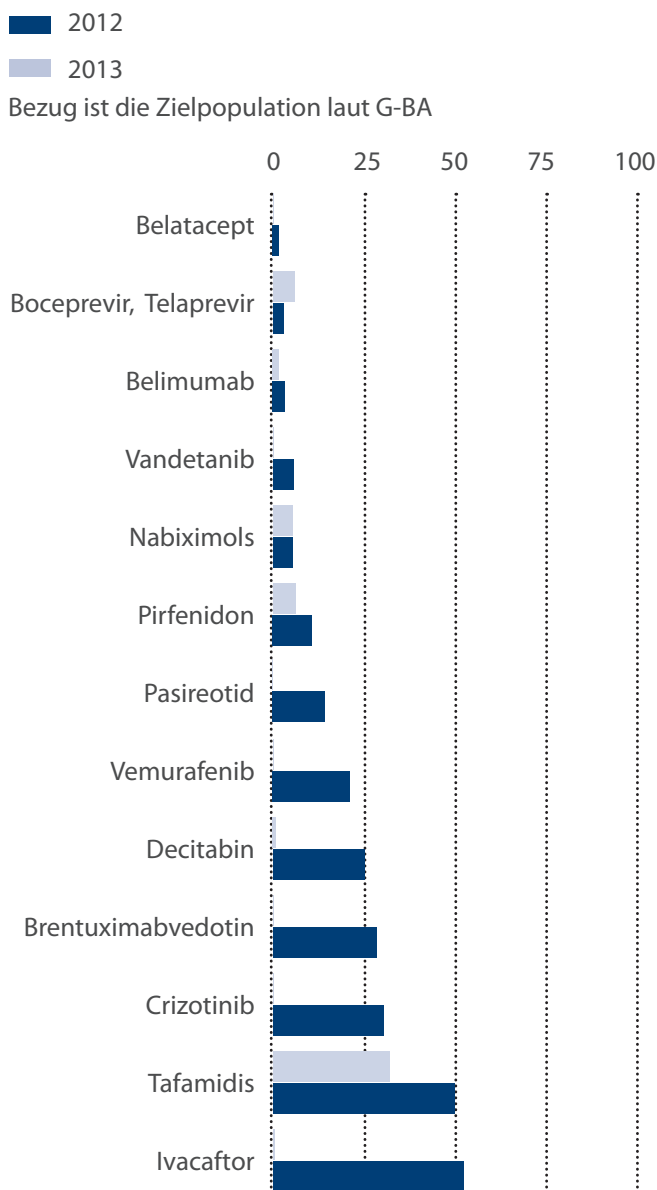


Abb. 4: Trotz attestiertem Zusatznutzen werden neue Arzneimittel nur unzureichend im Verordnungsalltag eingesetzt. Quelle: eigene Darstellung nach Häussler et. al 2014

Gegenläufige Wirkung durch Quotenregelungen

Hinzu kommt, dass die gesetzliche „Soll-Vorgabe“, bundesweite Praxisbesonderheiten für AMNOG-Produkte zu vereinbaren, tatsächlich keine Anwendung findet. Evident wird dieser regulatorische Antagonismus zwischen AMNOG und dezentraler Wirtschaftlichkeitsprüfung, wenn einerseits vom G-BA ein Zusatznutzen attestiert wird, andererseits für dasselbe Arzneimittel begrenzende Quotenregelungen durch Arzneimittelvereinbarungen nach Paragraph 84 Abs. 1 SGB V getroffen werden und gefordert wird, die Mehrzahl der Patienten mit der unterlegenen Vergleichstherapie zu behandeln.

Hinsichtlich der Verordnungszahlen ist insgesamt zu erkennen, dass innovative Arzneimittel trotz attestiertem Zusatznutzen nur unzureichend im Versorgungsalltag eingesetzt werden. Verdeutlicht wird dies durch Abbildung 4. Um eine Aussageverzerrung durch mögliche Alternativtherapien zu vermeiden, werden hier nur die AMNOG-Produkte dargestellt, bei denen es keine Überschneidung in der Zielpopulation mit anderen Wirkstoffen gibt und für die 2013 keine Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets entstanden ist. Alle Produkte haben gemeinsam, dass sie deutlich weniger Patienten erreichen, als die vom G-BA definierten Zielpopulationen mit Zusatznutzen erwarten lassen.

Eine enge Verzahnung der „Slicing“-Problematik zeigt sich auch bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine zentrale Stellschraube im gesamten AMNOG-Verfahren darstellt. Hier gilt es zu unterscheiden, ob die vom G-BA vorgegebenen Komparatoren im Alternativ- oder Ergänzungsverhältnis zueinander stehen. Bei einem Alternativverhältnis stellen alle Optionen nach Auffassung des G-BA eine gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternative dar. Diese Konstellation ist insbesondere dann problematisch, wenn ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wird und in der Konsequenz die wirtschaftlichste Alternative und damit häufig das billigste Generikum als preisliche Obergrenze fun-

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

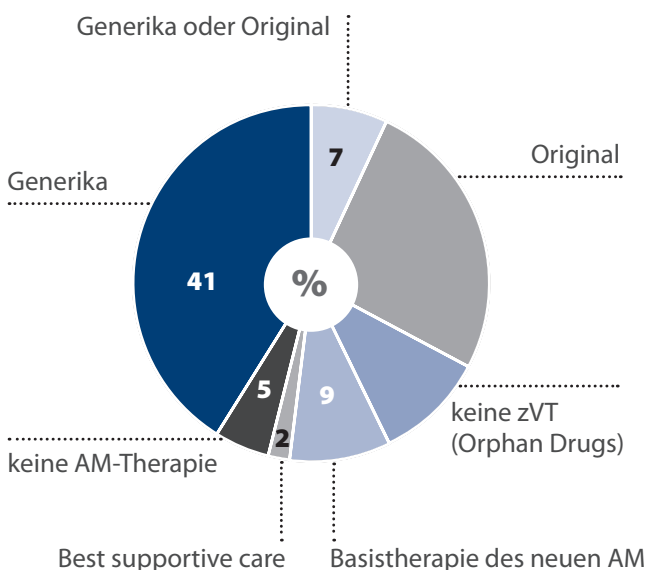


Abb. 5: Bei einem Großteil der Subpopulationen werden kostengünstige Vergleichstherapien wie etwa Generika benannt, mit Folgen für die spätere Preisverhandlung.

giert. Ein Ergänzungsverhältnis führt dagegen ggf. zu einer Aufteilung des Anwendungsgebietes in Subpopulationen mit der jeweils gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. In solchen Fällen dürften die Subpopulationen auch im Rahmen der anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen separat betrachtet werden.

Keine spürbare Änderung durch AMG-Novelle

Das Fehlsteuerungspotenzial sollte im Rahmen des Dritten AMG-Änderungsgesetzes im Sommer 2013 vermieden werden. Es wurde dabei festgelegt, dass die Auswahl der Komparatoren allein nach medizinischen Kriterien erfolgen muss und nicht auch nach wirtschaftlichen Erwägungen.

Zudem wurde dem G-BA die Möglichkeit eingeräumt, sofern medizinisch sinnvoll, mehrere Komparatoren vorzugeben, gegenüber denen der Hersteller den Zusatznutzen seines Arzneimittels nachweisen kann.

Leider hat diese Adjustierung in der Praxis des G-BA nicht zu den spürbaren Veränderungen geführt, die der Gesetzgeber damit erreichen wollte. Weiterhin werden die meisten negativen Zusatznutzenbeschlüsse aus quasi-formalen Gründen gefasst und weiterhin sind die Nutzenbewertung und die Preisverhandlung nicht entkoppelt. Bei einem großen Teil der Subpopulationen werden kostengünstige Vergleichstherapien (z. B. Generika oder „Best supportive care“) benannt, die sich vor allem mit Blick auf die anschließenden Verhandlungen als problematisch erweisen (Abbildung 5).

Das Preisniveau der Generika lässt nämlich die Notwendigkeit einer Refinanzierung der Aufwendungen für die Forschung und Entwicklung systematisch außer Acht. Insbesondere werden dabei solche Investitionen in Indikationen benachteiligt, in denen länger kein Fortschritt stattgefunden hat. Ausgerechnet die therapeutischen Solisten erhalten nach der bestehenden Logik der Verhandlungen die billigste Preisbasis. Wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nur als Nutzenreferenz, sondern gleichzeitig als Preisreferenz genutzt wird, wie es der GKV-SV und offensichtlich auch die Schiedsstelle praktizieren, mutiert die Nutzenbewertung zu einer Schwundform einer Kostennutzenbewertung, die zudem völlig falsche Anreize setzt, da gerade Entwicklungen in Bereichen, in denen längere Zeit kein Fortschritt stattgefunden haben, durch eine generische Preisreferenz „bestraft“ werden.

Erstattungsbeträge und Festbetragssystem

Bei den bis Dezember 2014 hierdurch bestimmten Erstattungsbeträgen finden sich 82 Prozent der Erstattungsbeträge, die seit dem 14. SGB V-Änderungsgesetz gleichzeitig zu

„Listenpreisen“ aufgewertet wurden, auf einem Erstattungsniveau wieder, das unterhalb der europäischen Listenpreise liegt. Rund ein Drittel der Arzneimittel markieren sogar das untere europäische Preisniveau. Als Folge dieser niedrigen Listenpreise, die über Parallelexporte und internationale Preisreferenzierung sofort internationale Wirkung auslösen, wurden bis dato 13 Produkte vom deutschen Markt zurück gezogen.

Seitdem dem Erstattungsbetrag durch das 14. SGBV-Änderungsgesetz Listenpreischarakter zugewiesen worden ist, hat der GKV-SV angekündigt, das Erstattungsbetragsystem und das Festbetragsystem vermengen zu wollen (Bode und Tebinka-Olbrich 2014). Dann würden für mehrere Arzneimittel zunächst Nutzenbewertungen und Erstattungsbetragsverhandlungen durchgeführt und anschließend diese Arzneimittel gemeinsam in eine Festbetragsgruppe kommen und denselben Festbetrag erhalten. Dies ignoriert, dass beide Systeme von sich widersprechenden Grundannahmen ausgehen (Festbetragsystem von der Annahme austauschbarer Arzneimittel, AMNOG von Arzneimitteln mit Zusatznutzen und deshalb fehlender Austauschbarkeit) und dass dieser Gegensatz sich in völlig unterschiedlicher Systematik und Regelsetzung widerspiegelt.

Eine Vermischung würde dazu führen, dass verschiedene Arzneimittel mit unterschiedlichem Zusatznutzen denselben Festbetrag erhielten. Die zentrale AMNOG-Idee der nutzenbasierten Erstattung würde damit ad absurdum geführt. Um genau dies zu vermeiden, hat der Gesetzgeber das AMNOG speziell für „nicht festbetragsfähige Arzneimittel“ eingeführt. Und genau deshalb findet nach AMNOG gleich zu Verfahrensbeginn eine dichotome Unterteilung statt in solche Arzneimittel ohne Zuweisung eines Zusatznutzens, die in die Festbetragschiene kommen, und solche mit Zusatznutzen, für die ein nutzenbasierter Erstattungsbetrag verhandelt wird, der den Zusatznutzen widerspiegeln soll.

Schlussfolgerung und Ausblick

Es zeigt sich, dass die frühe Nutzenbewertung in der Praxis keineswegs reibungslos läuft. Dies gilt einerseits für zahlreiche Kritikpunkte, die wegen der (zu) engen Verzahnung von Nutzenbewertung und Erstattungsbetragsverhandlung nicht ausschließlich methodische Qualität haben. Beispielfhaft zu nennen sind hier die häufige Aufteilung der Anwendungsgebiete in Subpopulationen und die Verwendung der medizinischen Vergleichstherapie als Kostenreferenz sowie die fehlende tatsächliche Beteiligung von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften. Das grundsätzliche Problem des AMNOG ist seine unzureichende Governance, die zu einer dysfunktionalen Vermischung von Nutzenbewertung und Preisverhandlung führt.

Irritierend ist ferner, dass sich inzwischen zeigt, dass auch Arzneimittel mit vom G-BA bestätigtem Zusatznutzen nur unzureichend die Patienten erreichen. Dies ist dem Faktum geschuldet, dass die nachgelagerten Wirtschaftlichkeitsprüfungen das AMNOG konterkarieren und die Wirtschaftlichkeit erstattungsbetrags geregelter Arzneimittel regelmäßig in Zweifel ziehen und die Ärzte sich von Regress bedroht sehen. Dabei ist völlig unverständlich, warum ein erstattungsbetrags geregeltes Arzneimittel unwirtschaftlich sein sollte: Wenn kein Zusatznutzen zugewiesen wurde, verursacht es maximal die Kosten der billigsten Vergleichstherapie; bei Zusatznutzen wurde ein entsprechender Erstattungsbetrag mit der GKV vereinbart, der auch mögliche Subgruppen ohne Zusatznutzen einpreist. Hier wird eine fehlende Abstimmung von zentralem AMNOG-Prozess und regionaler Arzneimittelsteuerung deutlich, die nachweisbar zu medizinischer Unterversorgung von Patienten führt. Es ist offensichtlich die gesetzliche Klarstellung erforderlich, dass erstattungsbetrags geregelte Arzneimittel bei zulassungsgemäßer Verordnung selbstverständlich wirtschaftlich sind.

Literatur

Spiegel-online (2012): Zwischenbilanz: Neu-Medikamente nützlicher als erwartet. Internet: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/amnog-jedes-sechste-neue-medikament-bringt-mehr-nutzen-fuer-patienten-a-853520.html>.

Spiegel-online (2014): G-BA-Bilanz: Nur jedes fünfte neue Medikament bringt mehr Nutzen. Internet: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/amnog-bilanz-g-ba-bescheinigt-nur-wenigen-medikamenten-zusatznutzen-a-970976.html>.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A11-24.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet).

Rasch A, Dintsios CM (2015): Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine methodische Bestandsaufnahme. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 109(1): 69-78.

Rothwell PM (2005): Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications and interpretation. Lancet. 365 (9454): 176-86.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Allgemeine Methoden. Version 4.1 vom 28.11.2013.

Häussler B, Höfer A, Hempel, E (2014): Arzneimittel-Atlas 2014. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Dordrecht: Springer.

Bode CH A, Tebinka-Olbrich A (2014): Ein ideales Paar: Erstattungs- und Festbeträge zur Regulierung von Arzneimittelpreisen. Gesundheits- und Sozialpolitik (3): Band 7-14.

Ergebnisse der Nutzenbewertung für den Verordnungsalltag der Vertragsärzte

Von Dr. Wolfgang-Axel Dryden | Erster Vorsitzender der KV Westfalen-Lippe

Die frühe Nutzenbewertung ist eine wichtige Orientierung für Ärzte bei der Verordnung innovativer Arzneimittel. Aktuell sind die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung für den Arzt wenig transparent und nur sehr schwierig in die tägliche Verordnungspraxis zu integrieren. Daher muss der Fokus der Weiterentwicklung der frühen Nutzenbewertung aus vertragsärztlicher Sicht in einer Operationalisierung der Ergebnisse in der täglichen Verordnungspraxis liegen.

The early benefit assessment is an important source of information for physicians when prescribing innovative drugs. However, from a SHI physician's point of view, the results of early benefit assessments currently lack transparency and are therefore difficult to include into clinical practice. Consequently, further development of the early benefit assessment should focus on simplification of the results for daily clinical routine.

Erfahrungen eines Vertragsarztes

In fast 40 Jahren ärztlicher Tätigkeit, davon über 30 Jahre als Vertragsarzt habe ich viele Medikamente kommen und auch wieder gehen sehen. Beispielsweise seien Calciumantagonisten in der Hypertonie, die wechselnden Bewertungen der Biguanide bei der Behandlung des Diabetes mellitus und auch die Entwicklung der H2-Rezeptorenblocker zu sehen. Gleichzeitig sind auch verschiedene Präparate und Präparategruppen kurz nach der Markteinführung wieder verschwunden. Hier seien beispielsweise Coxibe (Refecoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib) oder T-Kanalblocker (Mibefradil) genannt.

Diese Erfahrungen haben mich zwei Dinge gelehrt. Zum einen bleibt eine Restunsicherheit zum Sicherheitsprofil nach der Zulassung. Zum anderen kam die Erkenntnis, dass in der Werbung der Pharmaindustrie versucht wird, den Eindruck zu erzeugen, die Zulassung stelle gleichzeitig den Nachweis dar, dass das neue Produkt in seinem gesamten Indikationsspektrum besser sei als die vorhandenen Alternativen. Es fehlte eine Orientierung, welchen Stellenwert ein neues Medikament in meinem arzneitherapeutischen Werkzeugkasten beanspruchen kann und soll.

Auch die Bewertungen von Fachgesellschaften schienen nicht immer den wissenschaftlichen Stellenwert von besprochenen Wirkstoffen neutral darzustellen.

Erwartungen eines Vertragsarztes

Unter diesem Eindruck empfand ich die Einführung der frühen Nutzenbewertung als überfällig und setzte große Hoffnungen in sie. Ich erwartete eine neutrale, kompetente Bewertung der Studienlage zu neuen Wirkstoffen und eine Beurteilung ihrer sinnvollen Einsatzmöglichkeiten. Ich erwartete, dass ich als Nutzer dieser Informationen wahrgenommen und in geeigneter Form unterrichtet würde. Eine praxisrelevante und im Alltag einsetzbare Orientierung war

Marktrücknahmen der letzten Jahre (Auswahl)

1978	Phenformin	Diabetes mellitus	Lactatacidose
1982	Benoxaprofen	Entzündungen, Rheuma	Hepatotoxizität
1983	Phenacetin	Schmerzen	Nierenschäden
1986	Nomifensin	Depressionen	Hämolytische Anämie
1991	Encainid	Herzrhythmusstörungen	Erhöhung der Mortalität
1992	Temafloxacin	Infektionen	Hämolytische Anämie, renale und hepatische Dysfunktion
1997	Fenfluramin	Adipositas	Valvulopathie
1997	Dexfenfluramin	Adipositas	Valvulopathie
1998	Terfenadin	Allergien	Interaktionen, Ventrikuläre Arrhythmien, QT-Zeitverlängerung und TdP
1998	Mibefradill	Bluthochdruck	Interaktionen, kardiale Ereignisse
1998	Bromfenac	Entzündungen, Rheuma	Hepatotoxizität
1999	Astemozil	Allergien	Interaktionen, Ventrikuläre Arrhythmien, QT-Zeitverlängerung und TdP
1999	Grepafloxacin	Infektionen	Ventrikuläre Arrhythmien, QT-Zeitverlängerung und TdP

Die Marktrücknahmen lehren, dass eine Restunsicherheit mit Blick auf das Sicherheitsprofil eines Medikaments nach der Zulassung bleibt. Quelle: Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 30/2011.



Dr. med. Wolfgang-Axel Dryden ist Arzt für Allgemeinmedizin. Seit 2011 erster Vorsitzender der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL); seit 1989 Mitglied der Vertreterversammlung KVWL; seit 1993 mit Unterbrechung Mitglied der Vertreterversammlung KBV; 1996-2004 Vorsitzender Hausärzterverband WL; 2001-2004 Vorstandsmitglied KVWL; 2005-2010 2. Vorsitzender KVWL

mir vorrangig wichtig. Diese Erwartung ist bis heute nicht erfüllt worden. Bei meinen Kollegen habe ich sogar den Eindruck, dass die Unsicherheit teilweise sogar größer geworden ist, anstatt kleiner.

Nachfolgend möchte ich darstellen, wie die Informationen heute auf mich und wahrscheinlich einen Großteil der Vertragsärzte wirken.

Information oder Desinformation?

Die Veröffentlichung der Bewertungsergebnisse erfolgt auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses. Alphabetisch nach Wirkstoffen sind alle laufenden, wie auch abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung aufgeführt. Bis zu dieser Information muss ich mich erst einmal durch mindestens drei Seiten „hindurchklicken“. Ich

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Belimumab

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 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. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belimumab wie folgt ergänzt:

Belimumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Benlysta[®] ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: optimierte Standardtherapie

(Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer optimierten Standardtherapie:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse¹ (Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76)² nach Endpunkten für die Population „erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation“

	Effektmaß [95%-KI]/ Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)] ³ Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
SRI (SLE responder index in Woche 52) ⁴	OR 2,365 [1,559; 3,589] 52,6 % vs. 35,0 % ARR = 17,2 %	p = 0,0001
SRI Einzelkomponenten		
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	OR 2,329 [1,533; 3,538] 53,4 % vs. 36,9 % ARR = 16,5 %	p = 0,0001

Die offiziellen Beschlusstexte, die im Bundesanzeiger veröffentlicht werden, enthalten zusammen mit den Anlagen eine Informationsfülle, die ein Vertragsarzt nur schwer rezipieren kann. Quelle: Bundesanzeiger 2012

sollte also schon eine konkrete Vorstellung darüber haben, wo ich suchen muss. Am Beispiel von Belimumab soll diese Darstellung diskutiert werden. Auf der Startseite zu diesem Wirkstoff werden telegrammartig knapp das Einsatzgebiet, Handelsname, Hersteller und Daten zum Verfahrensablauf

dargestellt. In weiteren Registern finden sich die Dossiers, die zweckmäßige Vergleichstherapie, die Nutzenbewertung des IQWiG, das Stellungnahmeverfahren und der Beschluss des G-BA, gegebenenfalls Verweise auf zugehörige Verfahren. Der Beschluss wird mit acht Seiten Beschlusstext im Bun-

Verständlich?

desanzeiger veröffentlicht. Zum Beschluss gehören zwölf Seiten tragende Gründe und 238 Seiten zusammenfassende Dokumentation. Da sei die Frage erlaubt: cui bono!? Welcher Vertragsarzt soll das nach einer 50- bis 60-Stundenwoche durcharbeiten und verstehen?

Darüber hinaus muss sich der interessierte Arzt auch in die differenzierte Bewertungssystematik einarbeiten. Wer sucht, der findet. So wird in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung auch die Nutzenbewertung ausdifferenziert beschrieben. Danach gibt es verschiedene Klassen eines Zusatznutzens (erheblicher Zusatznutzen, beträchtlicher Zusatznutzen, geringer Zusatznutzen, Zusatznutzen liegt vor/ist nicht quantifizierbar, Zusatznutzen ist nicht belegt, geringerer Nutzen).

Diese für den G-BA und die daraus resultierenden Positionen der Krankenkassen und der Industrie in den Preisverhandlungen wichtige Differenzierung ist auf dieser Ebene nachvollziehbar. Für den wenig in dieser Systematik bewanderten Arzt wirkt das wie semantische Spielereien. Er erwartet, die Information nützt!

Diese Ergebnisse sind für den Anwender, sprich Arzt, in der Versorgung in keinsten Weise anwendbar. Die Befassung mit allen Details dieses Beschlusses wäre massiv zeitaufwändig und ist angesichts inzwischen 100 Wirkstoffen, die die frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben, nicht leistbar. Also müssen die Ergebnisse für den Anwender Arzt gesondert aufbereitet werden.

Diese Aufgabe versuchen die Kassenärztlichen Vereinigungen zu erfüllen. Im Rahmen ihrer Informationspflichten nach Paragraph 73 SGB V erstellen sie Kurzzusammenfassungen zu den bewerteten Wirkstoffen und versenden diese an ihre Mitglieder. Die Wahrnehmung dieser Informationspflicht ist für die Kassenärztlichen Vereinigungen nicht leicht. Sehr dicht an der reinen Information liegen wettbewerbsrechtliche Aspekte.

Wettbewerb im Markt versus neutrale Information

Ein Beispiel hierfür soll die Nutzenbewertung bei neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) sein. Apixaban musste die frühe Nutzenbewertung durchlaufen, während Dabigatran und Rivaroxaban als Bestandsmarktwirkstoffe nicht aufgerufen wurden. Wie kann die Kassenärztliche Vereinigung nun die Nutzenbewertung von Apixaban ihren Mitgliedern einfach und verständlich darstellen, ohne in Gefahr zu geraten, wettbewerbsrechtlich von den Mitbewerbern, die, weil der Bestandsmarktaufruf unterblieb „keine Chance“ zur Nutzenbewertung hatten, kritisiert oder beklagt zu werden?

Meine Antwort darauf lautet: keine! Erwähnen Sie die konkurrierenden Wirkstoffe nicht, greifen Sie möglicherweise bereits in den Wettbewerb der Substanzen untereinander ein. Erwähnen Sie die konkurrierenden Wirkstoffe, können Sie kaum eine Formulierung finden, die rechtliche Anfeindungen eindeutig verhindert. So oder so, Sie werden praktisch immer Firmen und ihre Rechtsberater zumindest anhören müssen.

Auch lassen sich Nutzenbewertungen nicht direkt in praxisgerechte Verordnungsempfehlungen umsetzen, dies zeigt sich eindrucksvoll am Beispiel der Melanomtherapie. Vemurafenib wurde in seiner zugelassenen Indikation gegen Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) getestet. Das Ergebnis der Nutzenbewertung: ein beträchtlicher Zusatznutzen. Ein zweites Medikament, Ipilimumab, deckt mit seiner zugelassenen Indikation sowohl die Zulassung des Vemurafenibs ab als auch weitere Typen des fortgeschrittenen Melanoms. Daher wurde dieses in der Nutzenbewertung in der mit Vemurafenib übereinstimmenden Indikation gegen Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie getestet, in dem nicht übereinstimmenden Indikationsbereich wurde wiederum Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ipilimumab war „kein Zusatznutzen“ in beiden Subgruppen. Wie hilft dieses Ergebnis dem Arzt nun bei seiner Therapie-

entscheidung? Der fehlende Zusatznutzen in der Bewertung von Ipilimumab sagt nicht aus, dass dieses schlechter ist als die Vergleichsmedikation. Im indirekten Rückschluss könnte man aus der Gleichwertigkeit zu Vemurafenib sogar schließen, dass es damit einen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin in der Indikation des Vemurafenib hat.

Aber ist in der Praxis eine Aussage wie: „Kein Zusatznutzen gegenüber den ZVTen, aber gegenüber der ZVT einer der ZVTen im indirekten Vergleich ein abzuleitender beträchtlicher Zusatznutzen“ hilfreich? In diesem Fall sicher nicht. Nun kann man dieses Ergebnis theoretisch treffend analysieren. Es zeigt aber eindrücklich, dass das Ergebnis der Nutzenbewertung nicht geeignet ist, direkt ein Kriterium für eine Verordnung, geschweige denn eine wirtschaftliche Verordnung, zu sein. Es ist gleichwohl eine wichtige Hilfe bei der Beurteilung eines neuen Präparates und aller daraus abgeleiteten Empfehlungen zu einer wirtschaftlichen und evidenzbasierten Verordnungsweise. Ein wie auch immer gearteter Automatismus „Zusatznutzen: immer sinnvoll und wirtschaftlich, kein Zusatznutzen: nicht sinnvoll und eher unwirtschaftlich“, lässt sich nicht konstruieren.

Was bedeutet diese Feststellung für die Verordnungspraxis des Arztes? Insbesondere unter Berücksichtigung des AMNOG-Reports der DAK-Gesundheit (AMNOG-Report 2015) könnte man ja meinen, dass damit verbunden sei, dass später bewertete Arzneimittel nicht einzusetzen. Ist das das alte Prinzip „wer zuerst kommt, mahlt zuerst“? Damit sind wir aber wieder in der alten Me too-Diskussion. Daraus haben wir gelernt, dass Me too-Präparate letztlich zum Therapiestandard wurden.

Diese Erkenntnis setzte sich aber erst im Laufe der Zeit durch, in der praktischen Anwendung und der wissenschaftlichen Begleitung des „Beta-Testes“ oder „Feldversuches“. Offen bleibt für mich, ob die frühe Nutzenbewertung mögliche nachgehende Erkenntnisse, die auch die Ergebnisse des Ver-

gleiches zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beeinflussen könnten, hinreichend berücksichtigen. Wie kann ein bei der ersten Bewertung als ohne Zusatznutzen bewertetes Arzneimittel später dann doch zweckmäßige Vergleichstherapie werden?

Die Interpretationen der Industrie helfen auch nicht weiter. Mal wird die zweckmäßige Vergleichstherapie in Zweifel gezogen. In anderen Stellungnahmen wird darauf verwiesen, dass bestimmte Ergebnisse der Studienlage in der IQWiG-Prüfung nicht berücksichtigt worden seien. Gelegentlich entspricht der Beschluss des G-BA nicht dem Ergebnis des IQWiG-Berichtes. Andere verweisen darauf, dass die Empfehlungen in anderen europäischen Ländern von den Beschlüssen des GBA erheblich abwichen. An dieser Stelle sein noch einmal die Frage gestellt, welche Nutzenanwendung dieser teilweise sachlich wissenschaftliche Streit dem Arzt ermöglicht.

Aktuell veröffentlicht beispielsweise Janssen–Cilag zum SGLT-2 einen Link zu einem Statement, mit einer Liste von europäischen Ländern, in denen im Gegensatz zum G-BA ein Zusatznutzen festgestellt worden sei. Konkrete Nachfragen, wo in Schottland das SMC bei einer „acceptance for restricted use“ und „non-inferiority“ gegenüber den Alternativen ein Zusatznutzen bescheinigt, werden letztlich nicht mehr konkret beantwortet. Die französische Bewertung mit dem Ergebnis ASMR V (kein Zusatznutzen) fehlt sicher „zufällig“ komplett in der Veröffentlichung. Gleichzeitig fragen Firmen, warum ihr Mittel mit Zusatznutzen nun nicht durchgehend verordnet wird. Auch hier muss gelten: Mit der Nutzenbewertung darf man auf den Platz, das Spiel muss aber vorher gewonnen werden.

Ein weiteres Problemfeld für den Versorgungsalltag in der Vertragsarztpraxis sind die Preise der Innovationen, die die Nutzenbewertung durchlaufen haben. Fakt ist, dass für positiv bewertete Wirkstoffe Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller stattfinden.

In diesen Preisverhandlungen wird dem Vernehmen nach eine Mischkalkulation zwischen den positiv monographierten Teilindikationen und dem Gesamtzulassungsspektrum des Wirkstoffes ausgehandelt. Die Industrie geht also davon aus, dass der so ausgehandelte Preis für das gesamte Indikationsspektrum des Wirkstoffes gilt. Davon geht auch der normale Vertragsarzt aus.

Wirtschaftlich oder unwirtschaftlich in der Verordnung?

Nach den Richtlinien soll in den Verhandlungen auch festgelegt werden, dass der Einsatz des Wirkstoffes zu dem verhandelten Preis auf der Ebene des Vertragsarztes als wirtschaftlich gilt. Meines Wissens gibt es aus allen bisher durchgeführten Verhandlungen nur bei fünf Wirkstoffen diese Aussage (Ticagrelor, Pirfenidon, Abirateronacetat, Enzalutamid, Ruxolitinib), die als Praxisbesonderheit vereinbart wurden. Bei allen anderen fehlt sie. Wer vermeidet diese Konkretisierung in den Verhandlungen? Schließlich handelt es sich um eine „Soll-Bestimmung“. Diese muss umgesetzt werden, wenn es möglich ist. Warum ist die Umsetzung dann nur bei fünf Wirkstoffen möglich gewesen?

Die Krankenkassen schließlich argumentieren den Kassenärztlichen Vereinigungen und den Prüfstellen gegenüber, dass der Preis ausschließlich in den positiv bewerteten Teilindikationen als wirtschaftlich anerkannt wird. Der indikationsgerechte Einsatz außerhalb der nutzenbelegten Indikationen gelte als unwirtschaftlich. Aus diesen drei Konstellationen erwächst für den Vertragsarzt ein Spannungsfeld, in dem er sich inzwischen orientierungslos bewegt. Das bedeutet, dass die frühe Nutzenbewertung in ihrer heutigen Umsetzung an der ärztlichen Basis keine bessere Orientierung, sondern vielmehr Verwirrung schafft.

Ein weiterer Kritikpunkt an der frühen Nutzenbewertung aus Sicht eines Vertragsarztes ist die Auswahl der zweckmä-

ßigen Vergleichstherapie. In der oralen Behandlung des Diabetes mellitus war dies z.B. Glibenclamid, zumindest in der Kombination. Es wird seit über 30 Jahren als Standardtherapie eingesetzt. Aus meiner Sicht ist aber diese Vergleichstherapie zu hinterfragen. Würde sie einer Nutzenbewertung zugeführt, bestünde eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ihr auch ein Schadenspotential zugeschrieben werden müsste und sie damit kaum noch empfohlen werden könnte.

Auch kann man sich fragen, ob nach einer neuen Bewertung unter Nutzung einer veränderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auch eine Information an die Vertragsärzte gehen muss, die den neuen Standard auch für deren Anwendung verdeutlicht?

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG: ja...aber

Die voranstehenden Anmerkungen sollen nicht so verstanden werden, dass das AMNOG-Verfahren insgesamt falsch sei. Ich sehe es weiterhin als notwendig an. Soll es in der Behandlung der Patienten jedoch stärker Berücksichtigung finden, muss es dringend optimiert werden.

Wie dargestellt, ist die Information des Vertragsarztes ein entscheidender Punkt. Im Qualitätsmanagement gilt die **SMART**-Regel. Zieldefinitionen müssen **Spezifisch**, **Messbar**, **Akzeptiert**, **Relevant** und **Terminierbar** sein. Übertragen auf die Information der Vertragsärzte bleiben von dieser Regel noch mindestens die drei Buchstaben **SAR** übrig. Eine Information muss für den Arzt **Spezifisch** sein. Das heißt, sie muss zu dem in seiner Fachgruppe behandelten Indikationsspektrum passen. Sie muss **Akzeptiert** sein. Das bedeutet, dass sie möglichst auch in Leitlinien Berücksichtigung findet. Sie muss für den Arzt **Relevant** sein, um eine Informationsüberflutung zu vermeiden. Sie muss zudem rechtssicher, übersichtlich und eindeutig sein. Sie kann darüber hinaus Hinweise, Verlinkungen enthalten, um interessierten Ärzten detaillierter Informationen bereit zu stellen.

Die Bewertung sollte sich auch für den Arzt auf das gesamte Indikationsgebiet beziehen. Eine zu granuläre Differenzierung ist im Alltag der Vertragsarztpraxen kaum umsetzbar. In der Darstellung sollen dennoch vergleichende Optionen möglich sein, da nicht jeder Patient von einer Innovation profitiert. Eine solche Option ist, dass bei guter Einstellung der Patient mit einer Basistherapie, z.B. der zweckmäßigen Vergleichstherapie optimal behandelt ist. Diese Information muss auch an die Patienten offiziell kommuniziert werden. Der heute über alle Optionen hochinformierte Patient darf diese Botschaft nicht erst von seinem behandelnden Arzt erhalten. Auch der Patient muss erfahren, dass ein Zusatznutzen allein nicht das Kriterium für eine Verordnungsentcheidung sein kann.

Sägen wir uns den Ast ab, auf dem wir sitzen?

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte überdacht werden. Das Grundkriterium hierfür darf nicht der Preis sein, sondern muss sich an der wissenschaftlichen Datenlage orientieren. Gerade die zweckmäßige Vergleichstherapie muss evidenzgesichert sein. Die effektivste Umsetzung der Forderung, die Ärzte gut zu informieren bestünde darin, die Ergebnisse und Konsequenzen aus der frühen Nutzenbewertung verpflichtend in den Praxisverwaltungssystemen zu implementieren. Damit stünden diese Informationen zum Zeitpunkt der Verordnung bei Bedarf zur Verfügung. Das hilft dem Vertragsarzt sowohl bei der Entscheidungsfindung, als auch bei der Dokumentation, z.B. in Form der ICD-Kodierung. Ein weiteres Problem stellt derzeit die die Preisfestsetzung durch die Industrie und die Regelung dar, dass ein einmal festgesetzter Preis für das gesamte erste Jahr gilt, in dem ein solches Präparat sich auf dem Markt befindet. Für die Preisgestaltung wird regelhaft argumentiert, dass sie die Kosten der Entwicklung und Forschung einspielen solle. Der unbedarfte Arzt gewinnt jedoch oftmals den Eindruck, dass eher

die Stellung des deutschen Gesundheitswesens als Referenzmarkt für internationale Preisgestaltung ein erhebliches Gewicht in der Preisfindung hat. Was auf dem deutschen Markt bezahlt wird, bestimmt den Weltmarktpreis. Das möchte ich am Beispiel des Dimethylfumarat aufarbeiten.

Fumarsäure wird seit Langem als Rezeptur in der Behandlung bei MS-Patienten eingesetzt. Dieser Einsatz erfolgte bislang Off-label, war aber durch wissenschaftliche Belege plausibel. Mit Zulassung eines Fertigarzneimittels mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde der Marktpreis vom Hersteller festgesetzt. Kosteten 100 mg Dimethylfumarat als Rezepturgrundstoff 54,50 Euro, beläuft sich der Preis der gleichen Menge Wirkstoff im Fertigarzneimittel auf 15.873,81 Euro.

Im Rahmen der freien Preisgestaltung im ersten Jahr der Zulassung ist diese Politik des Herstellers rechtlich einwand-

Potenzielle Mehrkosten

Anzahl Patienten in Westfalen-Lippe	9909
Mehrkosten je Patient und Halbjahr in Westfalen-Lippe	700 Euro
Mehrkosten nach 6 Monaten Westfalen-Lippe	6,9 Mio. Euro
Prognostizierte Mehrkosten im Jahr 1 Westfalen-Lippe	13,9 Mio. Euro
Prognostizierte Mehrkosten im Jahr 1 Bund	152,6 Mio. Euro
Kosten Dimethylfumarat 100g Analysequalität 97 % Sigma Aldrich	54,50 Euro
Kosten Dimethylfumarat 100g in Tecfidera	15873,81 Euro

Die Preisgestaltung neuer Präparate wirft die Frage auf, ob die Entwicklungskosten bereits im ersten Jahr refinanziert werden sollen. Quelle: Dr. Dryden

frei, auch wenn mir das Verständnis dafür fehlt, zumal bei der vorbestehenden Datenlage zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit die zu refinanzierenden Forschungsaufwendungen übersichtlich gewesen sein dürften. Für das Gesundheitssystem am Beispiel Westfalen-Lippe bedeutet dies, dass für ca. 9900 Patienten und 700 Euro Mehrkosten je Patient und Halbjahr die Arzneimittelausgaben im Verlauf des Einführungsjahres nur durch dieses Medikament um 13,9 Millionen Euro steigen. Erst danach muss der verhandelte Preis wirken.

Dieses Beispiel löst zumindest eine weitere Frage aus, die es möglicherweise auch im AMNOG-Prozess zu beantworten gilt: Müssen die wahrscheinlich gesamten Entwicklungskosten für ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen bereits im ersten Jahr seines Einsatzes in Deutschland refinanziert werden?

Pharmakoökonomisch ist dieser Weg aus meiner Sicht falsch. Wir müssen Mittel und Wege finden, damit derartige Strategien nicht irgendwann den Rahmen und damit das System sprengen. Das muss auch Interesse der Pharmaindustrie sein, wenn sie sich nicht den Ast absägen will, auf dem sie sitzt.

Zusammenfassend halte ich fest:

- Die Erwartungen an das AMNOG und die frühe Nutzenbewertung waren und sind hoch.
- Der in Deutschland beschrittene Weg ist grundsätzlich richtig.
- Die Bewertung bestimmt die Preisverhandlungen zwischen Kassen und Industrie. Sie nützt damit zumindest den Krankenkassen.
- Für den Arzt in der vertragsärztlichen Versorgung ist die Information über die für ihn relevanten Nutzenbewertungen eingeschränkt und wenig hilfreich in der Therapie seiner Patienten.
- Für den Vertragsarzt bleibt die zumindest gefühlte Bedrohung durch die Wirtschaftlichkeitsprüfung auch in

diesem Segment erhalten. Die Richtgrößenprüfung hilft nicht bei der qualitativen, strukturbezogenen Steuerung.

- Eine Optimierung des Verfahrens ist notwendig und möglich. Neben der Weiterentwicklung des Verfahrens ist eine bessere Anbindung an die ärztliche Praxis nötig!

Literatur

PZ Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 30/2011: Arzneimittelrücknahmen, Rückrufe im Rückblick.

Bundesanzeiger, Bundesministerium für Gesundheit, Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Belimumab, 2. August 2012, BAnz AT 19.09.2012 B3.

AMNOG-Report 2015: DAK, Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Rebscher, Herbert; Greiner, Wolfgang; Witte, Julian. Januar 2015.

Einigkeit gibt es über den Reformbedarf, nicht über die Inhalte

Von Dr. Florian Staeck

Die erste Tagung der „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung“ im Februar 2015 hat bestätigt, dass es keine Einigkeit über eine Reformagenda für das AMNOG gibt. Korrekturbedarf am Verfahren der Nutzenbewertung wurden von den Diskussionsteilnehmern bei verschiedenen Teilfragen angemeldet. Im Zentrum stand dabei die Bildung von Mischpreisen in Zusammenhang mit der subgruppenspezifischen Differenzierung des Zusatznutzens. Kontrovers wurden auch Fragen zur Ausweisung von Praxisbesonderheiten und zum besseren Transfer der Ergebnisse der Nutzenbewertung an Vertragsärzte diskutiert.

The first meeting of the “Interdisciplinary Platform for Benefit Assessment” in February 2015 confirmed that no consensus on a reform agenda concerning the AMNOG exists. The panellists announced a need for adjustment of several aspects of the benefit assessment procedure. The focus was the use of mixed prices in the context of subgroup-specific differentiation of additional benefit. Issues regarding the designation of special features to be taken into account in clinical practice and improvements in the transfer of the results of the benefit assessment to statutory health insurance physicians were also discussed controversially.

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarkt-Neuordnungs-Gesetz (AMNOG) ist vier Jahre nach ihrem Start Anfang 2011 ein etabliertes Verfahren. Durch mittlerweile 110 Nutzenbewertungen (Stand Februar 2015) steht inzwischen breites empirisches Material über die Charakteristika und Probleme des Verfahrens zur Verfügung. Kontinuierlich werden von allen Verfahrensbeteiligten Änderungswünsche am AMNOG-Prozess vorgetragen – meist mit sich widersprechenden Intentionen. Ein Konsens über eine Reformagenda ist allenfalls in Teilfragen ersichtlich. Dabei wird das Grundprinzip der frühen Nutzenbewertung jedoch nicht ernsthaft in Frage gestellt.

Umso dringlicher ist ein Dialog, der Vertreter aller Verfahrensbeteiligten und Experten aus den unterschiedlichsten Disziplinen an einen Tisch bringt mit dem Ziel, Korrekturbedarf und -möglichkeiten zu identifizieren und gemeinsame wie gegensätzliche Positionen transparent zu kommunizieren. Einig in diesem Minimalkonsens waren sich die Teilnehmer der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung, die sich zu ihrer ersten Plenumstagung im Februar 2015 in Kelkheim bei Frankfurt getroffen haben. Unter dem Überbegriff „Das Spannungsfeld zwischen AMNOG-Subgruppen und wirtschaftlicher Verordnungsweise“ beleuchteten fünf Referenten aus verschiedenen Disziplinen Stand und Entwicklungsperspektiven der frühen Nutzenbewertung. Der vorliegende Beitrag hat das Ziel, ein Kondensat der Debatte aus der Tagung wiederzugeben.

Subgruppenbildung und Mischpreisbildung: Ein besonders kontrovers diskutierter Schwerpunkt der Tagung war die Bildung von Mischpreisen, aus denen letztendlich der Erstattungsbetrag destilliert wird. Hintergrund ist die häufige subgruppenspezifische Differenzierung des Zusatznutzens innerhalb eines zugelassenen therapeutischen Anwendungsgebiets. Hat der G-BA einzelne Subgruppen mit einem

unterschiedlichen Zusatznutzenausmaß bewertet, dann kann ein einheitlicher Erstattungsbetrag die komplexe Entscheidungsmatrix des G-BA nur unvollkommen abbilden. Insofern ist die Mischpreisbildung der Ausgangspunkt für völlig unterschiedliche Forderungen bei der Tagung. Argumentiert wurde, es wäre im Sinne der Orientierung am Zusatznutzen, wenn die Erstattung für Teilindikationen mit fehlendem Zusatznutzen ausgeschlossen werden könnte. So könnte auch das Problem der Mischpreise selbst „gelöst“ werden.

Gegen diese Position wurden mehrere Gegenargumente laut: Subgruppen, für die kein Zusatznutzen belegt wurde, pauschal aus der Erstattung auszuschließen, sei kein gangbarer Weg. Denn der Gesetzgeber könne die Fallkonstellationen nicht so abgrenzen, dass dies in der Versorgungspraxis zu vernünftigen Ergebnissen führt, wurde ausgeführt. Aus der Perspektive der verordnenden Ärzte hieß es, auch das Medikament aus einer Subgruppe ohne Zusatznutzen wäre, wenn es weiter im Markt verbleibt, verschreibungsfähig, auch wenn der Verordner damit potenziell von Regressforderungen bedroht sei. Denn es sei ein gravierender Unterschied, ob ein Wirkstoff ohne Zusatznutzen tatsächlich keine Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweise, oder ob bislang geforderte Studien gar nicht vorliegen.

Andere Teilnehmer wiesen auf die aus ihrer Sicht fatalen Folgen der Subgruppen für die Erstattungspreisbildung hin. Wenn kein Zusatznutzen in einer Subgruppe zuerkannt wurde, dann bildet die billigste zweckmäßige Vergleichstherapie die preismäßige Obergrenze im Rahmen der Verhandlungen. Die darauf aufbauende Mischpreiskalkulation mache wiederum Probleme bei der Bildung von Praxisbesonderheiten, wurde hervorgehoben. Diese sind bei bislang 110 verhandelten Erstattungsbeträgen nur in fünf Fällen (Stand Februar 2015) vereinbart worden. Von daher, so hieß es kritisch von einzelnen Teilnehmern, sei bisher eine zentrale

Idee des AMNOG nicht realisiert worden, wonach mit dem Erstattungsbetrag zugleich auch die Wirtschaftlichkeit der Verordnung testiert wird.

Andere Debattenteilnehmer verteidigten die bisherige Subgruppenbildung auch mit ihren Folgewirkungen für die Erstattungspreisbildung. Es entspreche einem globalen Trend der Pharmaforschung, dass nicht mehr alle Patienten mit einer bestimmten Erkrankung als gleich angesehen werden, hieß es. Vielmehr gehe der Trend hin zu einer stratifizierten, passgenauen Therapie. Zudem könne bei 110 Erstattungsbeiträgen und dabei 223 berücksichtigten Subgruppen – also im Durchschnitt rund zwei Subgruppen pro bewertetem Medikament – nicht von einer „Atomisierung“ gesprochen werden. Hinzu komme, dass der überwiegende Teil der Subgruppen sich unmittelbar aus der Zulassungsinformation ableitet. Entgegenet wurde dem, nicht Bewertungen mit zwei Subgruppen stellten ein Problem dar, sondern die Schiefverteilung der Zahl der Subgruppen auf die bewerteten Arzneimittel – der Rekord liegt bisher bei neun Subgruppen.

Ergänzt wurde diese Position mit dem Hinweis, der große Aufwand bei der Subgruppenbildung über die Zulassung hinaus sei schwer verständlich angesichts der Tatsache, dass sich die Ergebnisse oft gar nicht in der Beschlussbegründung des G-BA wiederfänden, sondern allenfalls in die „tragenden Gründe“ aufgenommen würden. Hinzu komme, dass ab einem bestimmten Grad der Subgruppenbildung der Hersteller keine Chance mehr habe, Daten zu generieren, die geeignet sind, einen Zusatznutzen zu belegen. Im Ergebnis könnte die Subgruppenbildung dazu beitragen, die Homogenität von klinischen Entwicklungsprogrammen in Frage zu stellen, wurde gewarnt.

Der zentrale, mit den Begriffen Subgruppen und Mischpreise umrissene Debattenkomplex bildete den Ausgangspunkt für eine Vielzahl von Vorschlägen, die ihrerseits kritisch von Teilnehmern beleuchtet und in Frage gestellt wurden.

Ausweisung von Praxisbesonderheiten: Als Problem bei der Vereinbarung von Praxisbesonderheiten wurde angeführt, die fehlende standardisierte Codierung durch Vertragsärzte führe dazu, dass Krankenkassen die Effekte der Bildung von Praxisbesonderheiten nicht überwachen können. Im Ergebnis hätten derartige Vereinbarungen dann den Charakter bloßer Willenserklärungen, die im Zweifelsfall zu Lasten der Beitragszahler gehen könnten.

Dem wurde der Vorschlag entgegengehalten, die Bildung von Preisen für Subgruppen auf der Ebene der einzelnen Kassen, also nicht beim GKV-Spitzenverband, anzusiedeln. Die einzelnen Kassen könnten, insbesondere in den Fällen, die zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband strittig sind, individuelle Kompromisse für konkrete Versorgungssituationen mit dem Hersteller treffen. Auf Ebene der Einzelkassen sei im Übrigen auch das Datenmonitoring der Auswirkungen von Praxisbesonderheiten handhabbar, hieß es.

Preisvolumenvereinbarungen: Als konzeptionell alternatives Modell zu Mischpreisen wurde auf die Möglichkeit der Vereinbarung von Umsatzvolumina hingewiesen, die sich an zuvor berechneten Prävalenzen bestimmter Erkrankungen orientieren. Verwiesen wurde darauf, dass dieses Instrument nach der Rahmenvereinbarung ausdrücklich möglich sei. Dem wurde entgegengehalten, den Krankenkassen stünden für ein Monitoring die GamSi-Daten (GKV-Arzneimittel-Schnellinformation) nur mit mehrmonatiger Verzögerung zur Verfügung. Zudem variierten die Prävalenzangaben in den Nutzendossiers der Hersteller teilweise um zwei Zehnerpotenzen, was Umsatzvolumenvereinbarungen zusätzlich erschweren würde, hieß es.

Neue Zusatznutzenkategorie: Ausgehend von den Schwierigkeiten der Arzneimittelhersteller, für einzelne Subgruppen ausreichende Zusatznutzenrelevante Daten vorzulegen,

wurde für einen neuen Terminus plädiert: „Aus technischen Gründen Zusatznutzen zur Zeit nicht belegbar“. Mit der Bezeichnung dieser „Warteposition“ könnte das Urteil „kein Zusatznutzen“ vermieden werden, wenn die EMA zum Beispiel im Rahmen einer „Evidenztransfer-Entscheidung“ auch (Sub-)Populationen zulässt, für die der Hersteller keine Daten hat und für die er die Zulassung weder angestrebt noch erwartet hat. Obgleich niemand ernsthafte Zweifel hat, dass das Arzneimittel bei diesen Populationen ebenso wirksam ist – kürzlich so geschehen bei Seculizumab und bei Daclatasvir, hieß es.

Dem wurde entgegengehalten, schon im bisher geltenden Bewertungsraster sehe die Bewertung „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen vor, dass aktuell Aussagen zu Nutzen und Schaden nur mit niedriger Sicherheit möglich sind. Zudem sei durch die zweckmäßige Vergleichstherapie immer sichergestellt, dass die Patienten nicht ohne Therapie alleingelassen werden. Ebenfalls skeptisch kommentiert wurde die Idee einer weiteren Zusatznutzenkategorie mit dem Argument, dies könne der Gesetzesintention zuwiderlaufen, dass Hersteller einen Anreiz haben sollen, um frühzeitig gute Daten zu liefern. Eine „Öffnungsklausel“, mit der Anforderungen im AMNOG-Prozess wieder heruntergeschraubt würden, könnte insoweit kontraproduktiv wirken.

Ungeachtet dieser Kritikpunkte plädierten andere Teilnehmer dafür, den Vorschlag einer neuen Zusatznutzenkategorie nicht vorschnell zu verwerfen, sondern in der Diskussion zu halten.

Europäische Nutzenbewertung: Intensiv diskutiert wurde auf der Plattform-Tagung die Frage, inwieweit eine Europäisierung der Nutzenbewertung erstrebenswert ist. Dazu müssten, so wurde eingewandt, gemeinsame EU-weite Bewertungsstandards entwickelt werden. Das wurde von einzelnen Teilnehmern als wenig aussichtsreich beurteilt.

In Deutschland werde als einzigem EU-Land nach dem Zusatznutzen im Hinblick auf Ausmaß und Wahrscheinlichkeit unterschieden. Dies gebe es in dieser Form in keinem anderen EU-Land. Ergänzt wurde zudem, eine Harmonisierung sei schon aufgrund der unterschiedlichen zu Grunde gelegten Vergleichstherapie in den Mitgliedsländern kaum handhabbar.

Als weiteres Hindernis wurde erwähnt, eine europäische Nutzenbewertung müsse schon allein aufgrund fehlender rechtlicher Kompetenzen der EU scheitern. Dies sei bei der EU-weiten Zulassung eines Arzneimittels völlig anders: Hier bildeten die Grundfreiheiten des gemeinsamen Binnenmarktes die einschlägige Rechtsgrundlage. Demgegenüber liege die Gestaltung der sozialen Sicherheit nach wie vor vollständig in der nationalen Hoheit der Mitgliedsstaaten. Diesen skeptischen Stimmen wurde entgegengehalten, es müsse zwischen den Teilschritten Assessment und Appraisal unterschieden werden. Das Assessment, also die Bewertung, sei in dieser Logik durchaus als EU-weiter Prozess denkbar.

Die Einstufung der Evidenz im Sinne der Festlegung der Wirtschaftlichkeit eines Medikaments für das Gesundheitssystem müsse hingegen eine nationale Angelegenheit bleiben. Gewarnt wurde vor einem Szenario, bei dem sich am Ende einer einheitlichen EU-weiten Nutzenbewertung nochmals ein weiteres nationales Assessment anschließt. In diesem Fall wäre nichts gewonnen, und das Verfahren würde für die Arzneimittelhersteller noch zeit- und ressourcenintensiver werden, wurde gewarnt. Insgesamt aber plädierten Teilnehmer dafür, die Vision einer europäischen Nutzenbewertung nicht vorschnell ad acta zu legen.

Transfer der Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung an Ärzte: Wiederholt warfen Debattenteilnehmer die Frage auf, weshalb die differenzierten Nutzenbewertungen neuer Medikamente sich bisher allenfalls teilweise im Verordnungs-

verhalten niedergelassener Ärzte widerspiegeln. Verwiesen wurde zur Begründung auf nach wie vor ungelöste Probleme beim Übergang von Patienten vom stationären in den ambulanten Sektor. Patienten kämen, wurde berichtet, bereits medikamentös eingestellt aus der Klinik oder der Reha in die Praxen. Dies sei insbesondere dann ein Problem, wenn die Medikamente in der ambulanten Versorgung laut G-BA-Beschluss keinen Zusatznutzen aufweisen.

Eigentlich, bemerkten Teilnehmer, sei die unbefriedigende Situation Ergebnis einer wechselseitigen Blockade von G-BA und KBV. Denn Paragraph 92 Absatz 2 SGB V enthalte den klaren Auftrag an den G-BA, eine Zusammenstellung vorzunehmen, die „dem Arzt die wirtschaftliche und zweckmäßige Auswahl der Arzneimitteltherapie ermöglicht“, wie es im Gesetz heißt. Die KBV hingegen habe ihrerseits wiederholt auf den Paragraphen 73 Absatz 8 SGB V verwiesen, mit dem sie beauftragt wird, Vertragsärzten gemäß dem allgemein „anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Hinweise zu Indikation und therapeutischen Nutzen zu geben“, auch und gerade mittels der Praxissoftware. Passiert sei im Endergebnis auf beiden Seiten nichts, hieß es.

Gefragt wurde daher nach alternativen Wegen, wie die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in sachgerechte Information für Vertragsärzte transformiert werden können. Denn das nötige Wissen sei in der kurzen Frist der Konsultation im Sprechzimmer bisher nicht alltagstauglich für den Arzt abrufbar, sondern stecke in den umfangreichen und oft schwer lesbaren G-BA-Beschlüssen oder aber in einer komplexen Leitlinie. Paragraph 130b Absatz 2 SGB V regle, dass die Praxisverwaltungssysteme auch die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung ausspielen müssen – doch dies geschehe bisher nicht. Verwiesen wurde von einzelnen Teilnehmern zur Begründung darauf, der von Krankenkassen und Kassenärztlicher Bundesvereinigung gemeinsam festgelegte Kriterienkatalog enthalte nicht die Verpflichtung für PV-Systeme, auch

die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung abzubilden. Dem wurde mit dem Hinweis widersprochen, der Kriterienkatalog sei vom Gesetz ausdrücklich nicht abschließend festgelegt worden. Daher sei auch keine zusätzliche gesetzliche Regelung nötig, um diesen Katalog einvernehmlich zwischen den Partnern der Selbstverwaltung zu erweitern.

Für die „Übersetzungsarbeit“ der komplexen und umfangreichen Nutzenbewertungsbeschlüsse sei eine Institution mit „offizielltem Anstrich“ nötig, wurde argumentiert. Ins Gespräch gebracht dafür wurde das IQWiG, da zu seinen gesetzlich verbrieften Aufgaben schon bisher die Patienteninformation gehöre. Debattenteilnehmer verwiesen darauf, dass sich im Kontext von Ärztenetzen, Berufsverbänden oder Selektivverträgen längst IT-Lösungen etabliert hätten, die auf verbreiteten PV-Systemen aufsetzen, und Ärzten auf diese Weise Nutzenbewertungs-relevante Informationen effizient erschließen könnten, wenn diese Inhalte zentral bereitgestellt würden. Diese Informationen seien ein Desiderat, da „norma-

le“ Vertragsärzte beispielsweise in der Regel davon ausgehen, dass der Einsatz eines neuen Zusatznutzen-bewerteten Medikaments auch in den Indikationen wirtschaftlich ist, für die kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Ein entsprechendes IT-System könne nur dann in der Praxis von Vertragsärzten erfolgreich sein, wenn es rechtssichere und eindeutige Informationen zur Verfügung stelle. Dies gelte insbesondere vor dem Hintergrund, dass für Vertragsärzte trotz des AMNOG die Drohkulisse der Wirtschaftlichkeitsprüfung bei der Verordnung neuer Medikamente weiterhin bestehe, wurde betont.

Fazit

Die Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat in ihrer Auftakttagung deutlich gemacht, dass jede Weiterentwicklung des AMNOG ein konfliktintensiver Prozess sein wird. Vor diesem Hintergrund wurden die faire Diskussion und die mit diesem Heft begonnene transparente Aufbereitung der Ergebnisse als ein Eigenwert angesehen.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Redaktionsbeirat der
Interdisziplinären Plattform:
Prof. Dr. Ulrich Schwabe,
Dr. Harald Herholz

VERLAG

Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH
Am Forsthaus Gravenbruch 5
63263 Neu-Isenburg

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck,
Wolfgang van den Bergh

AUTOREN

Dr. Rainer Hess
Dr. Antje Haas
Dr. Antje Behring
Dr. Anja Tebinka-Olbrich
Dr. Markus Frick
Dr. Wolfgang-Axel Dryden
Dr. Florian Staeck

BILDNACHWEIS

Titelbild: [M] Till Schlünz
Kapseln: Gina Sanders / fotolia.com
Waage: Kletr/ fotolia.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr

DRUCK

F&W Druck- und Mediacenter GmbH
Holzhauser Feld 2
83361 Kienberg

 Springer Medizin

ISSN 2364-916X

© Ärzte Zeitung Verlagsgesellschaft mbH,
Neu-Isenburg, Juli 2015

In Zusammenarbeit und mit freundlicher
Unterstützung der Roche Pharma GmbH,
der DAK Gesundheit, der Xcenda GmbH
und SpringerMedizin

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Silke Baumann	Dr. Antje Haas	Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Jürgen Bausch	Dr. Harald Herholz	Dr. Vanessa Schaub
Dr. Antje Behring	Dr. Rainer Hess	RA Gerhard Schulte
RA Claus Burgardt	Prof. Dr. Norbert Klusen	Prof. Dr. Ulrich Schwabe
Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich	Lothar Kuntz	Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz
Dr. Wolfgang-Axel Dryden	PD Dr. Stefan Lange	Dr. Florian Staeck
Dipl.-med. Regina Feldmann	Dr. Wolfgang LangHeinrich	Wolfgang van den Bergh
Dr. Markus Frick	Helmut Laschet	Frank Wallbrecht
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke	Dr. Ulf Maywald	
Prof. Dr. Klaus Genth	Dr. Thomas Mittendorf	
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Prof. Dr. Herbert Rebscher	

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Pamela Aidelsburger	Dr. Ulf Maywald
Dr. Jürgen Bausch	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Prof. Dr. Ulrich Schwabe
Dr. Harald Herholz	Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Schwartz
Dr. Rainer Hess	Dr. Florian Staeck
Helmut Laschet	

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse

Heft 1
Juli 2015
ISSN 2364-916X