

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29)

Andreas Storm (Herausgeber)

AMNOG-Report 2019

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29)

AMNOG-Report 2019

Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland

Schwerpunkt: Höchstpreise für ein Mehr an Lebensqualität?

Herausgeber:

Andreas Storm, Vorsitzender des Vorstandes der DAK-Gesundheit

DAK-Gesundheit

Nagelsweg 27–31, D-20097 Hamburg

Autoren:

Prof. Dr. Wolfgang Greiner, Julian Witte, M.Sc. und Daniel Gensorowsky, M.Sc.

Mit Gastbeiträgen von:

Dr. Sascha Abbas

Lylia Chachoua

Monique Dabbous

Prof. Dr. Dr. Christian Dierks

Dr. Daniel Erdmann

Dr. Michael Ermisch

Dr. Anne Sophie Geier

Dr. Antje Haas

Dr. Ansgar Hebborn

Prof. Josef Hecken

Andreas Nickel

Dr. Kerstin Pietsch

Dr. Claudia Pütz

Dr. Katharina Schmidt

Dr. Christoph Schürmann

Dr. Anja Schwalm

Dr. Anja Tebinka-Olbrich

Dr. Stefanie Thomas

Prof. Dr. Mondher Toumi

Unter Mitarbeit von:

Dr. Cordula Riederer (DAK-Gesundheit)

Stefanie Wobbe-Ribinski (DAK-Gesundheit)

Manuel Batram (Universität Bielefeld)

Redaktion:

Martin Kordt (DAK-Gesundheit)

Bielefeld & Hamburg

Mai 2019

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2019 medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg
www.medhochzwei-verlag.de



ISBN 978-3-86216-567-4

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Druck: mediaprint solutions GmbH, Paderborn
Titelbilder: Hände: [istockphoto.com/Santje09](https://www.istockphoto.com/Santje09); Arzt: [istockphoto.com/Tinpixels](https://www.istockphoto.com/Tinpixels)
Titelbildgestaltung: Natalie Degenhardt
Printed in Germany

Vorwort

Bleiben neue, hochpreisige Arzneimittel auch zukünftig im solidarisch finanzierten System der gesetzlichen Krankenversicherung bezahlbar? Angesichts der zuletzt deutlich gestiegenen Anzahl neu zugelassener Wirkstoffe mit Jahrestherapiekosten von über 100.000 EUR kamen im vergangenen Jahr vermehrt Fragen nach der Belastbarkeit des GKV-Systems auf. Der fünfte AMNOG-Report geht deshalb der Frage nach, wie hochpreisige Arzneimittel auch zukünftig finanzierbar bleiben und welche Anforderungen die Versicherungsgemeinschaft besonders an diese Arzneimittel stellt.

Der erste Abschnitt des Buches (Kapitel 1 bis 4) umfasst zu diesem Zweck verfahrensbezogene Auswertungen und Kommentare, darunter ein Update aktueller politischer Diskussionen rund um die Arzneimittelbewertung. Dabei geht es unter anderem um die Debatte der Einführung einer gemeinsamen Europäischen Nutzenbewertung oder die geplante Einführung eines Arztinformationssystems, welches zukünftig die Nutzenbewertungsbeschlüsse in einfacher Form in die Praxissoftware integrieren soll. Obligatorisch folgt in den Kapiteln 2 und 4 eine systematische Analyse der bis Ende 2018 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sowie eine Aufstellung der abgeschlossenen Erstattungsbetragsverhandlungen, Schiedsverfahren und Marktrücknahmen. Interessant ist dabei, dass die Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens selbst im Zeitverlauf inzwischen sehr konstant sind. So gelingt etwas weniger als zwei Dritteln aller Wirkstoffe in einem Nutzenbewertungsverfahren der Nachweis eines Zusatznutzens in wenigstens einem Teilanwendungsgebiet. Spannend wird es jedoch, wenn ein neuer Wirkstoff sukzessive für weitere Anwendungsgebiete zugelassen wird. Der Report geht in systematischer Weise der Frage nach, wie gut neue Arzneimittel in Folgeindikationen bewertet wurden und welche Auswirkungen die Zulassung neuer Anwendungsgebiete auf den Preis eines Arzneimittels hat.

Die Zunahme von Hochpreistherapien wirft die Frage nach der Sicherheit des therapeutischen Zusatznutzens noch einmal auf die Agenda. Insbesondere im Hinblick auf neue Onkologika haben wir in den vergangenen Jahren bereits diskutiert, inwiefern pharmazeutische Unternehmer Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bislang einen ausreichenden Stellenwert im Rahmen der Nutzenbewertung einräumen. Offenkundig wurden hier in der Vergangenheit zwei Dinge: Dadurch, dass die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung verfügbaren Studien bislang weitestgehend auf die Anforderungen der Zulassung ausgerichtet waren, in welcher Daten zur Lebensqualität keine bzw. eine sehr nachgelagerte Rolle spielen, fehlten für die Nutzenbewertung häufig benötigte Daten. Dies hat sich in den vergangenen Jahren deutlich gebessert, das haben die Analysen des vergangenen AMNOG-Reportes gezeigt. Dennoch gibt es noch Verbesserungspotenzial. Welches, das diskutie-

ren Gastautoren des G-BAs, des IQWiGs sowie eines industriellen Beratungsunternehmens in Kapitel 3.

Doch haben wir in Deutschland überhaupt die notwendigen Strukturen, um den Patienten diese potenziellen Durchbruchinnovationen zeitnah und uneingeschränkt zur Verfügung zu stellen? Wie sieht es mit der Datenlage bei Markteintritt aus, um Sicherheit und Langzeit-Wirksamkeit nachzuweisen? Inwiefern können Preis-Mengen-Verträge bislang adäquat vereinbart und überwacht werden? Und braucht es angesichts der zuvor erwähnten neuen Hochpreistherapien zukünftig alternative Erstattungsmodelle? Fragen, auf die der zweite Abschnitt des Reportes (Kapitel 5 und 6) eine Antwort zu geben versucht. Eingeladen haben wir hierzu nationale Vertreter, unter anderem Autoren des GKV-Spitzenverbandes und der Industrie. Wir wagen aber auch den Blick ins Europäische Ausland und diskutieren anhand von Gastbeiträgen aus Großbritannien und Frankreich, wie andere Länder – mit einerseits unterschiedlichen, andererseits aber auch vergleichbaren Erstattungssystemen – auf diese Herausforderungen reagieren (Kapitel 5).

Der Report schließt in Kapitel 6 in bewährter Weise mit Analysen zur Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel vor dem Hintergrund der Ergebnisse ihrer Nutzenbewertungen. Dabei geht es in diesem Jahr insbesondere um die Frage, inwiefern auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten Umsätze von in Kombination eingesetzten neuen Arzneimitteln beobachtet werden können. Hintergrund dieser Fragestellung ist eine fortlaufende Debatte darüber, ob dem GKV-Spitzenverband zum Zweck einer volumenbasierten Preisfindung bei Kombinationstherapien alle erforderlichen Informationen zur Verfügung stehen. Dazu gehört auch ein Verständnis darüber, wie und zu welchem Zeitpunkt Patienten innerhalb eines therapeutischen Algorithmus von mono- auf kombinationstherapeutische Ansätze wechseln.

Wir hoffen wie in den Vorjahren auf breites Interesse an den vorliegenden Ergebnissen und freuen uns auch zukünftig auf spannende Diskussionen.

Prof. Dr. Wolfgang Greiner und Andreas Storm

Bielefeld und Hamburg, Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XV
Executive Summary	XIX
1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Update 2018/2019	1
1.1 Konsequenzen aus dem BSG-Urteil zum Mischpreis – quo vadis?	1
1.2 Wie kommen Nutzenbewertungsbeschlüsse in die Versorgungspraxis? Die Zukunft des AMNOG-AIS	4
1.3 Kann die Datengenerierung nach Abschluss der Nutzenbewertung gelingen? Gesetzliche Vorgaben im GSAV	10
1.4 Erfolgt die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zukünftig auf Europäischer Ebene?	16
1.5 Transparenz des Erstattungsbetrages	26
1.6 Literatur	27
2. Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung	33
2.1 Anzahl und Art der vom G-BA abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren	33
2.2 Ergebnisse in der Bewertung des Zusatznutzens	38
2.3 Definition, Differenzierung und Bestimmung der Größe von Teilpopulationen	48
2.4 Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens	53
2.5 Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungsverfahren	55
2.6 Unterschiede in den Bewertungsergebnissen	65
2.7 Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung	72
2.8 Literatur	75
3. Schwerpunkt: Lebensqualität	77
3.1 Daten zur Lebensqualität in der Nutzenbewertung	77
3.2 Der Stellenwert von Daten zur Lebensqualität bei der Bemessung des Zusatznutzens durch den G-BA	84
3.3 Lebensqualität in der Nutzenbewertung: Die Kunst des Lösbaren	95
3.4 Lebensqualitätsmessung in der frühen Nutzen- bewertung – Zwischen Theorie und Praxis	115
4. Ergebnisse der § 130b-Erstattungsbetrags- verhandlungen.	133
4.1 Rabatte und Preisaufschläge	133
4.2 Mischpreise	141
4.3 Schiedsverfahren.	147
4.4 Marktrücknahmen	149

4.5	Einsparungen in Folge der Nutzenbewertungsrabatte . . .	154
4.6	Literatur	156
5.	Schwerpunkt: Erstattungsmodelle	159
5.1	Derzeitige und zukünftige Regulierungsoptionen für Hochpreistherapien	159
5.2	Zehn Thesen zur wertorientierten Preisbildung im § 130b SGB V	163
5.3	Alternative Erstattungsmodelle für regulatorisch priorisierte Arzneimittel	184
5.4	Neue Herausforderungen für die frühe Nutzen- bewertung	200
5.5	Reimbursement Pathway of Innovative Medicines in France	211
6.	Marktdurchdringung neuer Arzneimittel	229
6.1	Methodik	229
6.2	Faktoren der Marktdurchdringung neuer Arznei- mittel	230
6.3	Relatives Verordnungswachstum in Relation zu Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung.	233
6.4	Verordnungsanteile von in Kombination eingesetzten Wirkstoffen	236
6.5	Literatur	241
	Autoren	243
	Gastautoren	245

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Arztinformationssystem
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AM-VSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
ApU	Netto-Herstellerabgabepreis
AV	außer Vertrieb
AVR	Arzneiverordnungs-Report
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
BSC	Best Supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
DDD	Defined daily dose; definierte Tagesdosen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAIMV	Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband der Krankenkassen
GKV-VSG	GKV-Versorgungsstärkungsgesetz
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JTK	Jahrestherapiekosten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

KV	Kassenärztliche Vereinigung
LSG	Landessozialgericht
PKV	Private Krankenversicherung
PVS	Praxisinformationssysteme
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	quality adjusted life year
RahmenV	Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V
RCT	Randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie
SGB V	Sozialgesetzbuch, Gesetzliche Krankenversicherung
VerfO	Verfahrensordnung
vfa	Verband forschender Arzneimittelhersteller
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anteil der nutzenbewerteten Wirkstoffe mit alternativer Zulassung nach Jahr der Erstbewertung.	14
Abbildung 2:	Geplanter organisatorischer Rahmen der Europäischen HTA-Zusammenarbeit.	18
Abbildung 3:	Ziele und Erwartungen der unterschiedlichen Stakeholder.	20
Abbildung 4:	Anzahl der Nutzenbewertungen je Anwendungsgebiet.	37
Abbildung 5:	Anteil der Nutzenbewertungsverfahren für Onkologika an allen Nutzenbewertungsverfahren.	38
Abbildung 6:	Bewertungsergebnisse auf Verfahrensebene.	40
Abbildung 7:	Ausmaß des Zusatznutzens auf Verfahrensebene.	41
Abbildung 8:	Zusatznutzen nach Bewertungsperspektive.	42
Abbildung 9:	Beleglage für Teilpopulationen mit Zusatznutzen, exkl. Orphan Drugs.	44
Abbildung 10:	Nutzenbewertungsverfahren mit belegtem Zusatznutzen nach Anwendungsgebiet.	45
Abbildung 11:	Nutzenbewertungsergebnisse von Verfahren mit großer bzw. geringer Prävalenz.	46
Abbildung 12:	Nutzenbewertungsergebnisse von Orphan Drugs auf Ebene bewerteter Teilpopulationen.	47
Abbildung 13:	Anteil der Verfahren mit Differenzierung des Anwendungsgebietes in Teilpopulationen gemäß G-BA-Beschluss	49
Abbildung 14:	Zusatznutzen auf Teilpopulationsebene (Verfahren ohne Herstellerdossier nicht berücksichtigt)	50
Abbildung 15:	Anzahl der Personen innerhalb der Teilpopulationen	51
Abbildung 16:	Anteil der Teilpopulationen mit unsicherer Prävalenzschätzung (Angabe einer Spanne)	53
Abbildung 17:	Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens auf Ebene bewerteter Teilpopulationen.	55
Abbildung 18:	Anteil erneuter Nutzenbewertungsverfahren an allen abgeschlossenen Verfahren	58

Abbildung 19:	Konstellationen erneuter Nutzenbewertungsverfahren	59
Abbildung 20:	Durchschnittliche Anzahl der vom G-BA und IQWiG definierten Teilpopulationen (Verfahrensanzahl in Klammern)..	66
Abbildung 21:	Häufigkeitsverteilung der von G-BA und IQWiG definierten Teilpopulationen..	67
Abbildung 22:	Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrens- und Teilpopulations-ebene..	69
Abbildung 23:	Zusatznutzen auf Verfahrensebene nach Anwendungsgebiet.	70
Abbildung 24:	Einschätzungen der AkdÄ zum Zusatznutzen auf Verfahrensebene.	72
Abbildung 25:	Verteilung des medianen Überlebenszeitvorteils neuer Onkologika.	74
Abbildung 26:	Zugelassenes Anwendungsgebiet der Teilpopulationen mit Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität.	83
Abbildung 27:	Exemplarische Verläufe von HRQoL bei der wiederholten Messung an verschiedenen hypothetischen Patienten (1–3). Oben: Schraffiert sind die Flächen unter der Kurve als Maß zur Erfassung der Gesamtbelastung. Unten: Schraffiert ist ein möglicher Bereich der Beibehaltung von HRQoL unter Berücksichtigung von Responseschwellen (Bereich von -1–1). Darüber hinaus sind weitere Responseschwellen eingezeichnet für Verbesserung (oberhalb 3) und Verschlechterung (unterhalb -3).	105
Abbildung 28:	Design und Nachbeobachtung der Studie APHINITY (CT: Chemotherapie).	108
Abbildung 29:	Übersicht der Verfahren mit LQ-Erhebungen..	118
Abbildung 30:	Übersicht der Verfahren mit LQ-Erhebungen im Zeitverlauf.	118
Abbildung 31:	Anforderungen des G-BA an LQ-Erhebungen.	121
Abbildung 32:	Durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatte in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt)..	136

Abbildung 33:	Boxplots zur Verteilung der Nutzenbewertungsrabatte je Zusatznutzenkategorie	137
Abbildung 34:	Durchschnittliche (ungewichtete) Preisaufschläge auf die zVT in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt).	139
Abbildung 35:	Anteil der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe mit Mischpreis.	142
Abbildung 36:	Anteil der verfügbaren Wirkstoffe in Relation zum Nutzenbewertungsergebnis und dem Datum der Erstbewertung.	150
Abbildung 37:	Vom Markt genommene nutzenbewertete Wirkstoffe in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes..	154
Abbildung 38:	Durchschnittliche Preise und abgesetzte Mengen aller patentgeschützten Arzneimittel.	159
Abbildung 39:	Hürden im Marktzugangsprozess neuer Arzneimittel	160
Abbildung 40:	Abhängigkeit des Mischpreises von der Größe der Patientengruppen.	166
Abbildung 41:	Bruttokosten Onkologika gesamt GKV nach Jahr und Anteil an Bruttokosten nach Art der Kombination.	172
Abbildung 42:	Ratenmodell.	174
Abbildung 43:	Rückzahlungsmodell	175
Abbildung 44:	Von Nordic bis Valetta – ein Überblick über Kooperationen mit dem Ziel gemeinsamer Preisverhandlungen/Ausschreibungen.	177
Abbildung 45:	HTA process in France.	213
Abbildung 46:	Role of the transparency Commission in the benefit assessment	215
Abbildung 47:	Requirements for granting French ATU	222
Abbildung 48:	Drugs granted European Marketing authorization from January 2016 to December 2018.	224
Abbildung 49:	Outcomes of HTA assessments carried out by the French HAS	225
Abbildung 50:	Durchschnittlicher monatlicher Anstieg im Verordnungsvolumen (DDD) innerhalb von zwölf Monaten nach G-BA-Beschluss.	235

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung der zentralen Nutzenbewertungs- und Preisbildungsergebnisse bis Ende 2018.	XIX
Tabelle 2:	Mindestanforderungen an ein AMNOG-AIS gemäß EAMIV.	6
Tabelle 3:	Anteil neuer Wirkstoffe mit alternativem Zulassungsverfahren.	14
Tabelle 4:	Anzahl und Grundlage vom G-BA abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren.	34
Tabelle 5:	Verfahren ohne eingereichtes Nutzendossier.	36
Tabelle 6:	Zusatznutzen auf Verfahrensebene.	39
Tabelle 7:	Zusatznutzenanteile nach Bewertungsperspektive.	42
Tabelle 8:	Zusatznutzen und Beleglage auf Ebene der Teilpopulationen gem. G-BA-Beschluss.	43
Tabelle 9:	Bewertung in Teilpopulationen nach Anwendungsgebiet.	46
Tabelle 10:	Anzahl differenzierter Teilpopulationen	49
Tabelle 11:	Zusatznutzen auf Teilindikations- bzw. Populationsebene (Verfahren ohne Herstellerdossier nicht berücksichtigt)	50
Tabelle 12:	Begründungsmuster eines nicht belegten Zusatznutzens.	54
Tabelle 13:	Konstellationen einer erneuten Nutzenbewertung	56
Tabelle 14:	Erneute Nutzenbewertungsverfahren von Orphan Drugs.	59
Tabelle 15:	Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen nach Fristablauf.	61
Tabelle 16:	Erneute Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Millionen-EUR-Schwelle	63
Tabelle 17:	Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers.	64
Tabelle 18:	Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrensebene (berücksichtigt sind Verfahren mit uneingeschränkter Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG, n=259).	68
Tabelle 19:	Anteil von Verfahren ohne belegten Zusatznutzen in Abhängigkeit der Teilpopulationsbildung.	69

Tabelle 20: Vergleich der Bewertungsergebnisse in Abhängigkeit der Teilpopulationsbildung.	70
Tabelle 21: Zusatznutzentragende Endpunkte auf Ebene bewerteter Teilpopulationen	73
Tabelle 22: Angaben zum Endpunkt Lebensqualität in Herstellerdossiers und Verwertung dieser Daten durch den G-BA.	78
Tabelle 23: Verfahren mit negativen Effekten im Endpunkt Lebensqualität.	81
Tabelle 24: Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität auf Ebene bewerteter Teilpopulationen.	82
Tabelle 25: Darstellung der Lebensqualität nach Therapiegebiet	86
Tabelle 26: Ausgewählte Maße der Lebensqualität; in den Dossiers 2018 dargestellte Instrumente.	92
Tabelle 27: Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen. . .	135
Tabelle 28: Nutzenbewertungsrabatte nach Zusatznutzenausmaß (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt).	137
Tabelle 29: Konstellationen zur Bildung eines Mischpreises. . .	142
Tabelle 30: Potenzielle Fallkonstellationen für einen Teilverordnungsausschluss.	145
Tabelle 31: Argumente für und gegen ein Teilausschluss-Modell.	146
Tabelle 32: Schiedssprüche zur Festsetzung eines Erstattungsbetrages.	148
Tabelle 33: Schiedsverfahren mit Festsetzung eines Erstattungsbetrages im Jahr 2018.	148
Tabelle 34: Nach Marktrücknahme wieder eingeführte nutzenbewertete Wirkstoffe.	151
Tabelle 35: Marktrücknahmen nutzenbewerteter Wirkstoffe (nach Marktrücknahme erneut verfügbare Wirkstoffe nicht berücksichtigt).	152
Tabelle 36: Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge	155
Tabelle 37: Praxistauglichkeit alternativer Regulierungsoptionen.	162
Tabelle 38: Übersicht ATMPs und deren Versorgungsbedeutung	179
Tabelle 39: Beteiligte und Kategorien bei Patientenregistern . .	206

Tabelle 40: Szenarien der Risikoverteilung bei Abweichung des Zusatznutzens von der frühen Nutzenbewertung208
Tabelle 41: SMR scores and related reimbursement rates214
Tabelle 42: List of medications supported by health insurance according to ONDAM budget221
Tabelle 43: List of medications supported by health insurance according to the nature of the buyer.221
Tabelle 44: Die umsatzstärksten nutzenbewerteten Fertigarzneimittel und ihr Anteil am Gesamtumsatz.231
Tabelle 45: Die umsatzstärksten nutzenbewerteten in parenteralen Zubereitungen verarbeiteten Wirkstoffe und ihr Anteil am Gesamtumsatz.232
Tabelle 46: Aufgriff potenzieller Kombinationspartner238
Tabelle 47: Aufgriff potenzieller Kombinationspartner238
Tabelle 48: Aufgriff potenzieller Kombinationspartner238
Tabelle 49: Verschreibungsanteile (basierend auf verschriebenen Tagesdosen, DDD) als Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen239

Executive Summary

Der AMNOG-Report 2019 analysiert im Kontext aktueller Verfahrens- und Versorgungsdebatten die maßgeblichen Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung im Zeitverlauf, stellt Daten aus dem Versorgungsalltag bereit und zeigt relevante Maßnahmen zur Weiterentwicklung des Verfahrens auf. Im Ergebnis zeigen sich inzwischen weitestgehend stabile Verfahrensergebnisse:

Tabelle 1: Zusammenfassung der zentralen Nutzenbewertungs- und Preisbildungsergebnisse bis Ende 2018

	Report 2018	Report 2019
Datenzeitraum	2011–2017	2011–2018
Nutzenbewertungsverfahren		
Bewertete Wirkstoffe	186	224
Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren	277	349
Erneute Nutzenbewertungsverfahren	32 %	35 %
Verfahren ohne Herstellerdossier	6 %	5 %
Orphan-Drug-Verfahren	20 %	20 %
Verfahren mit Teilpopulationen	50 %	48 %
Durchschnittliche Anzahl gebildeter Teilpopulationen	3,2	3,1
Verfahren mit Daten zur Lebensqualität	71 %	73 %
Zusatznutzen in Endpunkt Lebensqualität	17 %	16 %
Zusatznutzen		
Wirkstoffe mit Zusatznutzen	59 %	59 %
Verfahren mit Zusatznutzen	57 %	57 %
Teilpopulationen mit Zusatznutzen	39 %	38 %
Erstattungsbeträge		
Vereinbarte Erstattungsbeträge	70 %	79 %
Festgesetzte Erstattungsbeträge	12 %	10 %
Marktrücknahmen	16 %	12 %

Quelle: Eigene Darstellung.

Bis Ende 2018 wurden 224 neue Wirkstoffe in 349 Verfahren von frühen Nutzenbewertungen durch den G-BA unterzogen. Nach einem Rückgang der Anzahl der abgeschlossenen Nutzenbewer-

**Abgeschlossene
Verfahren**

tungsverfahren im Jahr 2017 ist die Anzahl der Beschlüsse des G-BA im Jahr 2018 wieder angestiegen (n=72). Zurückgegangen ist dagegen der Anteil der Verfahren, die für onkologische Wirkstoffe durchgeführt wurden. Lag dieser 2016 noch bei 45 % bzw. in 2017 bei 57 %, wurde im Jahr 2018 nur in knapp jedem dritten Verfahren (38 %) ein Onkologikum bewertet (Kapitel 2.1).

- Zusatznutzen** Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sind inzwischen im Zeitverlauf stabil. 59 % aller bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe konnten in wenigstens einem Teilanwendungsgebiet einen Zusatznutzen belegen. Dies gilt analog für die abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren (57 %). Schlechter fällt die Bilanz auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen aus. Lediglich in 38 % der bewerteten Patientengruppen stellte der G-BA einen Zusatznutzen gegenüber den im Markt bereits verfügbaren relevanten Therapiealternativen fest (Kapitel 2.2).
- Teilpopulationen** In 48 % der Verfahren bewertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens differenziert nach Untergruppen im Anwendungsgebiet. Im Durchschnitt bildet der G-BA in diesen Verfahren 3,1 Teilpopulationen. In 25 % dieser Teilpopulationen befinden sich laut Schätzung des G-BA weniger als 1.000 Patienten in Deutschland. In mehr als der Hälfte aller bewerteten Anwendungs- oder Teilanwendungsgebiete ist die Schätzung der Prävalenz zudem sehr unsicher (Kapitel 2.3).
- Zusatznutzen nicht belegt** Das Ergebnis „Zusatznutzen ist nicht belegt“ kann verschiedene Gründe haben: In bislang 15 % der Teilpopulationen ohne belegten Zusatznutzen zeigten die Daten keine Überlegenheit des neuen Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie. Für 41 % der Teilpopulationen lagen zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung zwar Daten aus Studien vor, diese waren jedoch nach verschiedenen Gesichtspunkten (z. B. abweichende zVT) nicht zum Zusatznutzennachweis geeignet und wurden vom G-BA nicht herangezogen. In 40 % der Fälle lag aus Sicht des G-BAs keine geeignete Studie vor oder die Fragestellung wurde vom Hersteller im Dossier nicht bearbeitet. In 4 % aller Fälle reichte der Hersteller gar kein Dossier zur Nutzenbewertung ein, allerdings kam dies seit Anfang 2016 nicht mehr vor (Kapitel 2.4).
- Erstattungsbeträge und Schiedsverfahren** Für 79 % der neuen Wirkstoffe konnte bis Anfang 2018 ein Erstattungsbetrag erfolgreich verhandelt werden. Für weitere 10 % musste dieser durch die Schiedsstelle festgesetzt werden. Dabei wird die Schiedsstelle zur Festsetzung eines Erstattungsbetrages zuletzt deutlich seltener aufgerufen als in den Vorjahren. Inwiefern dies mit dem durch das BSG bestätigten weitreichenden Entscheidungsspielraum der Schiedsstelle und einer damit ggf. zukünftig verminderten Planbarkeit des Ausgangs von Schiedsverfahren zusammenhängt, kann derzeit nur spekuliert werden. (Kapitel 4.1/4.3).

Der durchschnittliche Rabatt auf den Listenpreis des pharmazeutischen Unternehmers betrug im Jahr 2018 23,6 %. Der durchschnitt-

liche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lag 2018 bei 209 %. Dabei zeigen sich geringfügige bis deutliche Zusammenhänge zum Ausmaß des Zusatznutzens (Kapitel 4.2).

Rabatte und Preis- aufschläge

Der Mischpreis in der gegenwärtigen Verfahrenspraxis ist eine Behelfs- bzw. Kompromisslösung, um unterschiedliche Nutzenniveaus für verschiedene Teilpopulationen in einem Preis zusammenzufassen. Für bislang 26 % aller neuen Wirkstoffe musste ein Mischpreis vereinbart werden, da nur in einem Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte (Kapitel 4.2).

Mischpreise

Anfang 2019 sind 28 der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe (12 %) in Deutschland ganz oder zum Teil nicht mehr verfügbar. Dies hat verschiedene Gründe und ist nicht immer auf das Ergebnis der Nutzenbewertung zurückzuführen. Ein nicht belegter Zusatznutzen ist jedoch ein guter Prädiktor für eine mögliche Marktrücknahme. Die Wahrscheinlichkeit, dass neue Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen vom Markt genommen werden, ist fast dreimal so hoch wie für Wirkstoffe mit Zusatznutzen (Kapitel 4.4).

Marktrücknahmen

Der durchschnittliche Verordnungsanstieg innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss aller bislang bewerteten Wirkstoffe beträgt 12,8 % und liegt in allen Zusatznutzenkategorien auf annähernd vergleichbarem Niveau. Fraglich ist die Interpretation dieses (bislang) fehlenden Zusammenhanges zwischen dem Ausmaß des Zusatznutzens und dem Verordnungsanstieg (Kapitel 6.3).

Marktdurch- dringung

Dieser Report liefert zudem eine explorative Analyse zu Verordnungsanteilen nutzenbewerteter Onkologika in mono- und kombinationstherapeutischer Anwendung. Dabei zeigt sich u. a., dass, wenn ein Patient mit Kombinationen verschiedener Onkologika behandelt wird, dies in einem überwiegenden Teil der Fälle bereits bei Therapieinitialisierung erfolgt. Einschränkend ist jedoch zu berücksichtigen, dass Analysen, die auf ambulanten Verschreibungsdaten in den GKV-Abrechnungsdaten basieren, sehr komplex und potenziell fehleranfällig sind. Es sollte daher erwogen werden, die § 21 KH-EntG-Daten für entsprechende Fragestellungen ebenfalls zugänglich zu machen.

Kombinations- therapien

Gastbeiträge

Im AMNOG-Report finden sich neben verfahrens- und versorgungsbezogenen Analysen verschiedene Gastbeiträge zu aktuellen Verfahrensfragen. In diesem Jahr diskutieren Vertreter unterschiedlicher direkt am Verfahren beteiligter Institutionen und Parteien neben der Verbesserung der Messung und Verwertung von Lebensqualitätsdaten die Etablierung alternativer Erstattungsmodelle, insbesondere für neue Hochpreistherapien:

Kapitel 3, Schwerpunkt Lebensqualität:

- Josef Hecken (G-BA): *Der Stellenwert von Daten zur Lebensqualität bei der Bemessung des Zusatznutzens durch den G-BA*
- Stefanie Thomas et al. (IQWiG): *Anforderungen an Daten zur Lebensqualität aus Perspektive des IQWiG*
- Katharina Schmidt, Claudia Pütz (Ecker + Ecker GmbH): *Lebensqualitätsmessung in der frühen Nutzenbewertung*

Kapitel 5, Schwerpunkt Erstattungsmodelle:

- Antje Haas et al. (GKV-Spitzenverband): *Zehn Thesen zur wertorientierten Preisbildung im § 130b SGB V*
- Ansgar Hebborn (Roche Pharma AG): *Alternative Erstattungsmodelle abseits des § 130b aus Sicht der Industrie*
- Christian Dierks (Dierks+Company): *Neue Herausforderungen für die frühe Nutzenbewertung*
- Mondher Toumi et al. (Aix-Marseille University): *Reimbursement Pathway of Innovative Medicines in France*

Weiterentwicklungsbedarf/offene Fragestellungen

Weiterentwicklung des AMNOG

Die vorliegenden Daten und Analysen zeigen, dass sich die frühe Nutzenbewertung in vielerlei Hinsicht eingespielt hat und inzwischen auch stabile Ergebnisse liefert. Der mittlerweile geringe Anteil vom Markt genommener neuer Wirkstoffe sowie die zuletzt deutlich zurückgegangene Anzahl von Schiedsverfahren zeigen, dass sich die Industrie und die Partner der Selbstverwaltung weitestgehend an die Rahmenbedingungen angepasst haben. Dennoch besteht Weiterentwicklungsbedarf und -potenzial im AMNOG-Verfahren insbesondere bei folgenden Themen:

Datengenerierung: Mit dem „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“ (GSAV) sieht der Gesetzgeber vor, dass der G-BA in bestimmten Konstellationen (Orphan Drugs, alternative Zulassungen) anwendungsbegleitende Datenerhebungen und Auswertungen verlangen kann. Hintergrund ist, dass sich in der Vergangenheit wiederholt Konstellationen mit aus Sicht des G-BA zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung „unreifen“ Daten gezeigt haben. Für den Fortgang des Gesetzgebungsverfahrens ist insbesondere die Definition von Fallkonstellation mit der Aussicht auf eine erfolgreiche Datengenerierung von entscheidender Bedeutung. Zu hoffen ist, dass dies der Beginn für eine bessere Akzeptanz von (zusätzlichen) Daten aus dem Versorgungsalltag im gesamten AMNOG-Prozess ist.

Erprobung alternativer Erstattungsmodelle: Alternative Preisbildungsverfahren abseits des § 130b-Erstattungsbetrages werden seit Markteintritt hochpreisiger Gen- und Immuntherapien wieder

verstärkt diskutiert. Berichte aus der Praxis legen nahe, dass entsprechende Verträge bislang häufig an ihrer Komplexität gescheitert sind. Da jedoch insbesondere bei sog. „diskontinuierlichen Therapien“ der etablierte Ansatz des Preis-pro-Einheit aufgrund der potenziellen zeitlich deutlich auseinanderfallenden Kosten und Nutzen der Therapien scheitert, sollten gemeinsame Bemühungen von Kostenträgern und Industrie unternommen werden, diese Vertragsmodelle im AMNOG-Kontext wieder zu fördern.

Kosten-Nutzen-Bewertungen: Daten aus Kosten-Nutzen-Bewertungen sollten zukünftig als zusätzliche Informationsquelle insbesondere für die Preisbildung neuer Hochpreistherapien herangezogen werden. Die derzeitige Regelung zur Durchführung entsprechender Analysen nach gescheiterten Schiedsverfahren ist schon allein vor dem Hintergrund der dann noch benötigten Zeit nicht praktikabel. Es ist zu hoffen, dass durch die Diskussion um hochpreisige diskontinuierlich eingesetzte Therapien Wirtschaftlichkeitsanalysen wieder verstärkt nachgefragt werden. Im deutschen System wäre dies im Übrigen kein Novum, Kosten-Nutzen-Analysen werden obligatorisch für jeden neuen Impfstoff beim Robert Koch-Institut durchgeführt und zur Entscheidungsfindung herangezogen.

Mischpreise nur in Ausnahmefällen durch Teilausschlüsse vermeiden: Mit Beginn der Mischpreisdiskussion wurden potenzielle Alternativen diskutiert. Die Idee, einzelne Teilindikationen bzw. Teilpopulationen auf Antrag selektiv aus der Versorgung auszuschließen, wurde auch nach dem BSG-Urteil zum Mischpreis im vergangenen Jahr weiter diskutiert. Dabei erscheint weder ein alleiniges Antragsrecht auf einen Teilausschluss für Hersteller bzw. den G-BA sinnvoll politisch umsetzbar. Im Hinblick auf eine breite Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen sowie höherer Transaktionskosten stellt ein Teilausschluss-Modell eher die ‚ultima ratio‘ im System dar.

Evaluation des AMNOG-AIS: Die Veröffentlichung der Rechtsverordnung zur Einführung eines Arztinformationssystems hat erwartungsgemäß Kontroversen über die Inhalte und die Kosten des AIS ausgelöst. Leider wurde darauf verzichtet, das AIS nach Einführung wissenschaftlich zu begleiten und zu evaluieren. Dabei ließen sich Anwendungsdefizite, welche in einer frühen Phase einer Technik- oder Softwareimplementierung regelhaft vorkommen, monitorieren und Anpassungen vor einem flächendeckenden Roll-out vornehmen. Ferner ließe sich eruieren, ob das Informationssystem mittelfristig als Instrument zur Evidenzgenerierung aus dem Versorgungsalltag genutzt werden könnte.

1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Update 2018/2019

Mit der Fortsetzung der großen Koalition aus CDU, CSU und SPD war nicht davon auszugehen, dass sich gravierende Änderungen in der arzneimittelpolitischen Ausrichtung ergeben würden. Der Koalitionsplan sah im Hinblick zunächst lediglich eine Fortsetzung des Pharmadialogs vor, welcher am 14.11.2018 startete.¹ Der auf mehrere Sitzungen angelegte Pharmadialog wird sich mit den Themen Digitalisierung, Wissenstransfer zwischen Universität und Industrie, Standortpolitik, Innovationen sowie der Sicherheit der Arzneimittelversorgung beschäftigen.

Das AMNOG, welches sich in den vergangenen Jahren trotz kleinerer und zum Teil größerer gesetzlicher Korrekturen – zum Beispiel die Aufhebung des obligatorischen Bestandsmarktaufufes mit dem 14. SGBV Änderungsgesetz oder die Einführung eines Arztinformationssystems (AIS) mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) im vergangenen Jahr – hat sich als trag- und konsensfähige Lösung zur Preisregulierung des patentgeschützten Marktsegmentes erwiesen. Eine umfassende Reform der frühen Nutzenbewertung ist also vorerst nicht zu erwarten. Gleichwohl gibt es genügend Anlass für weitere Debatten unter anderem zu folgenden Themen, welche wir nachfolgend ausführlicher beleuchten:

Aktuelle Diskussionsthemen

1. Konsequenzen aus dem BSG-Urteil zum Mischpreis
2. Einführung eines AMNOG-basierten Arztinformationssystems
3. Datengenerierung nach dem GSAV
4. Europäische Harmonisierung der Nutzenbewertung
5. Transparenz des deutschen Erstattungsbetrages

1.1 Konsequenzen aus dem BSG-Urteil zum Mischpreis – quo vadis?

Die Erstattungsbeträge für neue Medikamente werden zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller ausgehandelt. Sie orientieren sich am Zusatznutzen für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Wenn für einen neuen Wirkstoff ein Zusatznutzen nicht belegt werden konnte, darf dieser nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die zVT. Liegt ein Zusatznutzen vor, führt das Verhandlungs- oder Schiedsverfahren zu einem Preisaufschlag auf die Vergleichstherapie. In Konstellationen, in denen jedoch nur in einem Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen belegt werden konnte, muss nach Umsetzung der gesetzlichen Preisbildungslogik ein „Mischpreis“ gebildet werden, welcher sowohl den Preisaufschlag auf Vergleichstherapien im Anwen-

¹ Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD, 19. Legislaturperiode.

ungsgebiet mit Zusatznutzen, als auch den aktuellen Marktpreis der Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet ohne belegten Zusatznutzen reflektiert.

Systematik Ein solcher Mischpreis basiert dann in der Regel – auch in Ermangelung von Alternativen – auf den vom G-BA geschätzten Prävalenzanteilen. Jedoch sind auch davon abweichende Vereinbarungen (z. B. auf Basis angenommener Marktanteile) möglich. Darüber hinaus ist es den Vertragsparteien möglich, einen Mischpreis zum Beispiel nach Überschreiten vertraglich definierter Mengen neu zu verhandeln. Die Bildung von Mischpreisen ist auch erforderlich, da § 78 Abs. 3 AMG keine Preisdifferenzierung je Pharmazentralnummer (PZN) vorsieht. Eine dem § 130b SGB V entsprechende nutzenbasierte Preisbildung ist insofern nur bei neuen Wirkstoffen mit einer zugelassenen Indikation und homogener Zielpopulation sicher möglich. In den vergangenen Jahren wurde die bis dato quasi alternativlose Bildung von Mischpreisen jedoch insbesondere von Kostenträgerseite als für die Versichertengemeinschaft potenziell nachteilig bewertet. Argumentiert wurde, dass vom Mengengewicht des Mischpreises abweichende Verordnungsmengen, welche nur schwer bzw. teilweise garnicht monitorierbar sind, zu nicht nutzenadäquaten Preisverzerrungen führen können.²

BSG-Urteil Eine entsprechende Argumentation hat das LSG Berlin-Brandenburg im Jahr 2017 in mehreren Beschlüssen vorgetragen.³ Ausgangspunkt war ein einstweiliges Rechtsschutzverfahren auf Antrag des GKV-Spitzenverbandes gegen eine Schiedsentscheidung im Verfahren des GLP-1-Analogons Albiglutid (Eperzan®). Gegen die im Sommer 2017 ergangenen Urteile des LSG Berlin-Brandenburg legte die Schiedsstelle Revision ein. Mit Urteil vom 04.07.2018 hat der 3. Senat des Bundessozialgerichtes die Urteile des LSG Berlin-Brandenburg in zwei Parallelentscheidungen letztinstanzlich aufgehoben.⁴ Im November 2018 wurde dann zudem die ausführliche schriftliche Urteilsbegründung veröffentlicht, in der das BSG bestätigt, dass die derzeit praktizierte Mischpreisbildung als Konsequenz aus den gesetzlichen Regelungen in § 130b SGB V und § 78 Abs. 3 AMG folgt, die Bildung von Mischpreisen also nicht rechtswidrig ist.

Wirtschaftlichkeitsgebot Auf die Frage, wie Verordnungen von Arzneimitteln mit Mischpreis im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen zu werten seien, liefert das BSG-Urteil nur indirekt eine Antwort, zeigt aber eine „gewisse Sympathie“ für die Gesamtwirtschaftlichkeit eines Mischpreises für alle umfassten Teilpopulationen.⁵ Eine weitreichende Beurteilung hätte aber ohnehin nicht im Kompetenzbereich des 3., sondern des 6. Senats des BSG gelegen.⁶ Der 3. Senat des BSG konkretisierte in

² LSG Berlin Brandenburg, AZ L 9 KR 213/16). Dies trägt im Wesentlichen die ältere Argumentation des GKV-Spitzenverbandes. Vgl Haas et al. (2016), S. 3–4.

³ LSG Berlin Brandenburg, AZ L 9 KR 213/16, AZ L 9 KR 72/16 KL.

⁴ Bundessozialgericht, AZ B 3 KR 20/17 R sowie B 3 KR 21/17 R.

⁵ Burgardt (2018).

⁶ Engelke (2018a).

seinem Urteil den Zusammenhang von Wirtschaftlichkeitsgebot und Mischpreis jedoch insofern, als dass „[...] Mischpreise nicht per se gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot [verstoßen] [...]“, da sie zu einem Ausgleich führen, „[...] der wirtschaftlich sowohl für die Krankenkassen als auch für den pharmazeutischen Unternehmer angemessen ist, wenn die Verteilung des Arzneimittels auf Patienten mit und ohne Zusatznutzen angemessen berücksichtigt wird.“

Das BSG betont damit den Stellenwert der Gewichtungsanteile der einem Mischpreis zugrundeliegenden Teilpopulationen oder –Indikationen sowie der darauf fußenden Verhandlungslösung zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-Spitzenverband. Aufgrund der Unsicherheit der Gewichtung über geschätzte Prävalenzanteile (vgl. hierzu Kap. 2.3) wäre es denkbar, zukünftig verstärkt über die Nutzbarkeit bzw. Generierung von Versorgungsdaten zu diskutieren, welche eine nutzenadäquate Anpassung eines Mischpreises ermöglichen. Eine verpflichtende Kodierung durch alle Vertragsärzte, wie nach dem LSG-Urteil noch im Kontext einer Umsetzung indikationsspezifischer Preise diskutiert, erscheint indes nicht mehr erforderlich.

Gewichtungsfaktoren

Das BSG betont in der Urteilsbegründung zudem den weitreichenden Gestaltungsspielraum der Schiedsstelle. Im Rahmen ihrer Spruchpraxis ist die Schiedsstelle an die gesetzlichen Anordnungen in § 130b Abs. 4 Satz 2 SGB V gebunden, wonach sie unter freier Würdigung aller Umstände des Einzelfalls und unter Berücksichtigung der Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes entscheidet. Schiedsstellenentscheidungen haben demnach per se Kompromisscharakter und unterliegen nur eingeschränkt gerichtlicher Kontrolle. Aus den zur Bildung bzw. Festsetzung eines Erstattungsbetrags geltenden Normvorgaben im SGB V und AMG folge keine bestimmte Alogarithmik nach welcher die Schiedsstelle einen Erstattungsbetrag festzusetzen habe. Damit sei die Schiedsstelle umso freier in Ihrer Entscheidung, je weniger sie auf eine valide Datenbasis zum Beispiel im Hinblick auf die zu erwartenden Versorgungsanteile zurückgreifen kann.

Gestaltungsspielraum der Schiedsstelle

Es bleibt abzuwarten, welchen Effekt das BSG-Urteil nun auf die Verfahrenspraxis haben wird. Sicher ist, dass in Ermangelung von tragfähigen Alternativen weiterhin Mischpreise vereinbart werden. Dennoch gibt es Diskussionen, welche sich insbesondere an einer Verbesserung der Datenbasis zur rückwirkenden Mischpreisanpassung orientieren. Dass die Vertragspartner in strittigen Verfahren nun zukünftig im Rahmen eines Schiedsspruches Optionen zur Datengenerierung explorieren, erscheint jedoch eher unwahrscheinlich. Vorstellbar wäre vielmehr, dass es aufgrund des nun rechtlich bestätigten Gestaltungsspielraumes der Schiedsstelle und der damit verbundenen Unsicherheit über den Verfahrensausgang zukünftig nur noch selten zu Schiedsverfahren kommen wird. Der derzeitige Trend scheint dies zu bestätigen, 2018 gab es nur zwei Schiedssprüche (vgl. Kap. 4.3).

Zukünftig weniger Schiedsverfahren?

Es bleibt also wichtig, im Rahmen der AMNOG-begleitenden Versorgungsforschung die Bildung von Mischpreisen per se sowie besondere Mischpreiskonstellationen weiter zu beleuchten. Kapitel 4.2 zeigt deshalb eine aktuelle Bestandsaufnahme der derzeitigen Mischpreispraxis und ordnet diskutierte Sonderfälle, wie zum Beispiel die Mischpreisbildung in Folge von Anwendungsgebietsausweitungen, vor dem Hintergrund potenzieller Optimierungsmöglichkeiten eines Mischpreises ein.

1.2 Wie kommen Nutzenbewertungsbeschlüsse in die Versorgungspraxis? Die Zukunft des AMNOG-AIS

1.2.1 Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung – EAMIV

Die Feststellung über das Ausmaß des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff dient dem Zweck der Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V. Neben einer nutzenbasierten Preisbildung war mit Einführung des AMNOG jedoch auch eine Verbesserung der Qualität der Arzneimittelversorgung durch mehr Transparenz über den Zusatznutzen beabsichtigt. Sowohl vonseiten der Industrie („AMNOG-gerechte Versorgungsquote“⁷) als auch der Kostenträger („nutzenorientierte Erstattung“⁸) wurden in den vergangenen Jahren allerdings vermehrt Konsequenzen aus der fehlenden Kongruenz von Nutzenbewertung und Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel diskutiert.⁹ Ursächlich dafür können verschiedene Faktoren sein. Erste explorative Untersuchungen deuten jedoch u. a. auf eine fehlende Praxisreichweite der G-BA-Beschlussinformationen hin.¹⁰ Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sollen deshalb zukünftig so aufbereitet und über ein Arztinformationssystem (AIS) innerhalb der Praxis-IT-Systeme zur Verfügung gestellt werden, dass die im Rahmen der Nutzenbewertung gewonnenen Informationen im Praxisalltag einfacher und schneller zugänglich sind und bei der Therapieentscheidung unterstützen können.

Verordnungs- entwurf zum AIS liegt vor

Nach vielen Verzögerungen kam die Konzeption eines sog. AMNOG-AIS im Herbst 2018 einen Schritt voran. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat entsprechend der mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) im Mai 2017 festgesetzten gesetzlichen Maßgabe einen Rechtsverordnungsentwurf für die Einführung eines Arztinformationssystems vorgelegt (Elektronische

⁷ Vfa (2015).

⁸ Haas et al. (2016).

⁹ Bemängelt wurde unter anderem, dass bestimmte Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen hinter ihrem theoretischen Umsatzpotenzial zurückblieben. Auf der anderen Seite gab es jedoch auch – gleichwohl sehr strittige – Bedenken, inwiefern in Fällen, in denen aufgrund differenzierter Nutzenbewertungsbeschlüsse ein Mischpreis gebildet werden musste, eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung sichergestellt werden könne.

¹⁰ Glaeske et al. (2015), S. 155; Greiner, Witte (2016), S. 141f.

Arzneimittelinformations-Verordnung – EAMIV).¹¹ Darin werden jene Mindestanforderungen an ein AIS festgelegt, welche der G-BA nun in weiteren Schritten konkretisieren muss. Die Fachanhörung des Ministeriums hat am 19. November 2018 stattgefunden. Insgesamt 19 Stellungnahmen hat das BMG im Anschluss auf seiner Homepage veröffentlicht.¹² Die Termine der weiteren Beratungsfolge waren zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses nicht bekannt.

Die Verordnung macht Angaben zur elektronischen Umsetzung der Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Hinblick auf:

Verordnungsinhalte

- Mindestinhalte für die in der Software abzubildenden Informationen.
- Verknüpfung und regelmäßige Aktualisierung der Inhalte der G-BA-Beschlüsse.
- Eine Festlegung, ob und in welchen Fällen weitere Informationen und Funktionalitäten in die elektronischen Programme implementiert werden können.
- Technische Festlegungen zur Umsetzung der elektronischen Beschlüsse.
- Zeitliche Vorgaben für die Umsetzung der vorgesehenen Neuerungen.

1.2.2 Inhalt des geplanten Arztinformationssystems

Der geplante Transfer der Nutzenbewertungsergebnisse in die Versorgungspraxis kann potenziell die Markttransparenz erhöhen. Im Hinblick auf den Umfang und die Detailtiefe der Nutzenbewertungsbeschlüsse sind die verordnenden Ärzte ohne eine praxisgerechte Aufbereitung dieser Ergebnisse derzeit nur begrenzt zur Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebotes in der Lage. Der Wunsch nach einer Integration der Nutzenbewertungsergebnisse in die Praxisinformationssysteme als nächste Ausbaustufe des AMNOG war insofern bei allen Systembeteiligten gleichermaßen vorhanden. Gleichwohl waren Zweckrichtung und praktische Ausgestaltung der Informationen umstritten, auch wenn früh deutlich wurde, dass ein AMNOG-AIS eher als Informations- denn als Steuerungssystem konzipiert werden würde. Zudem wurde aus juristischer Sicht im Vorfeld des Rechtsverordnungsentwurfes betont, dass die maßgebliche Rechtsgrundlage in § 73 Abs. 9 SGB V eine Steuerung unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten durch das AIS nicht hergäbe. Die Ausgestaltung des AIS durch das BMG dürfe demnach nicht suggerieren,

¹¹ Referentenentwurf einer Elektronischen Arzneimittelinformations-Verordnung (EAMIV) vom 24.10.2018.

¹² <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/guv-19-lp/stellungnahmen-refe/eamiv.html>.

dass Verordnungen in Subgruppen ohne Zusatznutzen regelhaft unwirtschaftlich seien.¹³

Überarbeitung des ersten Entwurfes

In der ersten Fassung des Rechtsverordnungsentwurfes sah das BMG vor, dass die in der Praxissoftware enthaltenen Programme zur Arzneimittelverordnung künftig neben Angaben über den Wirkstoff und das zugelassene Anwendungsgebiet auch detaillierte Informationen über die vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung gebildeten Teilpopulationen enthalten, für die Aussagen zum Zusatznutzen vorliegen. Insgesamt definierte das BMG 15 verschiedene Angaben, welche ein AIS zukünftig abbilden müsse (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Mindestanforderungen an ein AMNOG-AIS gemäß EAMIV

Ziffer	Referentenentwurf vom	
	15.10.2018	22.03.2019
1.	Bezeichnung und Wirkstoffe	Keine Änderung
2.	Zugelassene(s) Anwendungsgebiet(e)	Keine Änderung
3.	ATC-Klassifikation	Inhaltliche Konkretisierung
4.	Vom G-BA gebildete Teilpopulationen	Keine Änderung
5.	ICD-10-Klassifikation der Teilpopulationen	+ Alpha-ID
6.	Zusatznutzen + Vergleichstherapie	+ Aussagesicherheit
7.	Klinische Ergebnisse der für den Zusatznutzen relevanten Endpunkte	Keine Änderung
8.	Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung	Keine Änderung
9.	Befristung + Befristungsgründe (ausstehende Daten)	+ Auflage zur begleitenden Datenerhebung
10.	Zusammenfassende Begründung des Zusatznutzens (Tragende Gründe)	Keine Änderung
11.	Verfahren ohne Beschluss	Entfallen
12.	Laufende Bewertungsverfahren	Entfallen
13.	Art der Zulassung, Orphan Drugs	Inhaltliche Konkretisierung
14.	Jahrestherapiekosten (JTK) + JTK zVT	Entfallen
15.	Hyperlink zur G-BA-Webseite	Keine Änderung

Quelle: Eigene Auswertung.

¹³ Huster (2018).

Darüber hinaus sah der erste Referentenentwurf vor, dass die „[...] Implementierung weiterer mit der Bewertung des Arzneimittels in Zusammenhang stehender Informationen sowie Funktionalitäten [...]“ grundsätzlich zulässig ist. Der zweite Referentenentwurf sieht eine entsprechende Öffnungsklausel allerdings nicht mehr vor. Insbesondere der vfa kritisierte zuvor, dass diese Klausel „allen Interessierten die Gelegenheit gibt, steuernde Informationen und Funktionalitäten in das Arztinformationssystem einzubauen“.¹⁴

Öffnungsklausel

Erwartbar war darüber hinaus, dass einige der vom BMG vorgesehenen Inhalte des AIS von den Verfahrensparteien unterschiedlich bewertet werden würde. Insbesondere die potenzielle Nutzung des AIS für die Verordnungssteuerung war dabei Gegenstand vieler Stellungnahmen. Dem Verordnungsentwurf fehle es in dieser Hinsicht an einer klar formulierten Zielsetzung.¹⁵ Weitere kritisch diskutierte Inhalte der Rechtsverordnung befassten sich mit folgenden Aspekten:

- Vorgesehene Differenzierung nach Patientengruppen
- Abbildung der Jahrestherapiekosten des gegenständlichen Arzneimittels sowie der zVT
- Regelmäßige Aktualisierung

Innerhalb der überarbeiteten Fassung des Referentenentwurfes verzichtet das BMG darauf, die zuvor für die meisten inhaltlichen Angaben vorgesehene Differenzierung „nach Patientengruppen“ zu streichen. Der vfa sah darin „[...] die Voraussetzungen für kontextsensitive Datenanzeigen und -verarbeitungen [...]“, welche potenziell zur Verordnungssteuerung genutzt werden könnten.¹⁶ Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine nach ICD-10-Diagnoseklassifikation differenzierte Darstellung der vom G-BA gebildeten Teilpopulationen nicht immer mit dem entsprechenden Detaillierungsgrad möglich ist und deshalb ggf. durch weitere Angaben ergänzt werden müsste.¹⁷ Dies berge jedoch die Gefahr, dass mittel- bis langfristig eine über die ICD-10-Systematik hinausgehende Dokumentation der Patientengruppen, für die eine Verordnung vorgenommen wird, durch den verschreibenden Arzt erforderlich würde. Dies wurde seit Beginn der Diskussion um die Einführung eines AIS vonseiten der Ärzteschaft sowie der Industrie abgelehnt.¹⁸

Änderungen am ersten Entwurf

Darüber hinaus sind drei Inhaltsanforderungen im zweiten Referentenentwurf nicht mehr enthalten. Dies betrifft neben Informationen über eingestellte (Ziffer 11) bzw. noch laufende Nutzenbewertungsverfahren (Ziffer 12) insbesondere Angaben zur Höhe der Jahrestherapiekosten eines bewerteten Arzneimittels sowie vergleichende Angaben zur zVT (Ziffer 14). Ein Aspekt, welcher insbesondere von-

¹⁴ vfa (2018a).

¹⁵ Vgl. hierzu exemplarisch die Stellungnahmen der KBV und des vfa.

¹⁶ vfa (2018a).

¹⁷ KBV (2018).

¹⁸ Exemplarisch: Frick (2018); Steiner (2018).

seiten der KBV und der Industrie abgelehnt wurde. Zu beachten wäre gewesen, dass der G-BA die Aktualität dieser Angaben hätte monatlich überprüfen müssen. Eine erforderliche fortlaufende Prüfung auf Aktualität unabhängig der im Verfahren obligatorischen Re-Evaluationskonstellationen ist dabei zudem als wesentlicher Komplexitätstreiber zu berücksichtigen. Nach Ansicht der KBV handelt es sich zudem um theoretische und damit meist irreführende Werte, die die tatsächlichen Ausgaben der Krankenkassen pro Patient nicht wiedergeben.¹⁹ Diese seien zu einer Beurteilung der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Verordnung durch den Vertragsarzt – gerade auch vor dem Hintergrund der praktizierten Mischpreisbildung – nicht funktional.²⁰ Vielmehr aber ist eine monatliche Aktualisierung dieser Angaben nicht praktikabel. So liegt der Jahrestherapiekostenberechnung ein komplexer Algorithmus zugrunde²¹, was insbesondere vor dem Hintergrund etwaiger Quervergleiche zu alternativen Therapien innerhalb eines Anwendungsgebietes wichtig ist.

Keine Abbildung von Leitlinien

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) kritisierte darüber hinaus, dass das geplante AIS Leitlinien der Fachgesellschaften als Informationsquelle nicht miteinbezieht.²² Tatsächlich hätte das BMG aus juristischer Sicht hierzu die Möglichkeit gehabt.²³ Enthielt der erste Referentenentwurf noch einen konkreten Verweis auf die Möglichkeit, eine ICD-10-basierte Beschreibung der Anwendungsgebiete potenziell mit Leitlinien zu verknüpfen²⁴, ist dieser Hinweis in der zweiten Referentenfassung nicht mehr enthalten. Aus G-BA Sicht wäre bei einer obligaten Verknüpfung von Leitlinien und Qualitätssicherung ein zusätzliches Antrags- und Genehmigungsverfahren für eine entsprechende Einbindung erforderlich gewesen, was mit erheblichem Mehraufwand verbunden gewesen wäre. Darüber hinaus wäre zu bedenken gewesen, dass nicht für alle Anwendungsgebiete mit neuzugelassenen Arzneimitteln qualitative hochwertige und aktuelle Leitlinien vorhanden sind.

Kostenerstattung offen

Unabhängig von den konkreten Inhalten des Verordnungsentwurfes ist auch die Kostenfrage bislang ungeklärt. Anpassungsbedarf sieht die KBV insofern bei der geplanten Finanzierung des AIS.²⁵ Notwendig sei aus Sicht der KBV eine Finanzierungsregelung zur Übernahme der Mehrkosten für die Praxissoftware durch die Krankenkassen. Dabei ist zu erwarten, dass die Anbieter von Softwareprodukten mit für die Arzneimittelversorgung zertifizierten elektronischen Programmen die Mehrkosten für die technische Anpassung der Systeme an die Ärzte weiterleiten werden. Dabei schätzt der Ge-

¹⁹ KBV (2018).

²⁰ KBV (2018).

²¹ G-BA (2018a), GKV-Spitzenverband (2018c).

²² vfa (2018a).

²³ Huster (2018).

²⁴ Referentenentwurf einer Elektronischen Arzneimittelinformations-Verordnung (EAMIV) vom 24.10.2018, S. 10.

²⁵ KBV (2018).

setzgeber den entstehenden Aufwand im zweiten Referentenentwurf bereits viermal so hoch ein wie noch im ersten.

1.2.3 Nächste Schritte

Termine für den weiteren Verabschiedungsprozess der Rechtsverordnung sowie der entsprechenden Konkretisierung durch den G-BA liegen noch nicht vor. Allerdings legt der Gesetzgeber fest, dass eine Umsetzung des AIS in der Versorgungspraxis bis zum 30. Januar 2020 erfolgt sein muss. Dies erscheint angesichts der noch ausstehenden technischen Umsetzungsfragen sowie der Implementierungshürden in unterschiedlichen PVS-Systemen durchaus ambitioniert.

Umsetzung bis 2020

Damit die rund 80 von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zertifizierten Softwarehersteller die für das AIS erforderlichen Angaben zukünftig in die Praxisverwaltungssysteme einpflegen können, muss der G-BA seine Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung in maschinenlesbarer Form als strukturierte Datensätze aufbereiten. Dies setzt der G-BA offensichtlich bereits seit Mitte 2018 um, erkennbar daran, dass sich die Dokumentenstruktur der auf der Homepage des G-BA veröffentlichten Beschlussdokumente verändert hat.

Der Anwenderkreis für das AIS ist bislang allerdings auf die ambulant-ärztliche Versorgung beschränkt. Berücksichtigt man, dass unter anderem eine große Zahl der in der Onkologie neu zugelassenen Arzneimittel vielfach auch im stationären Sektor eingesetzt wird, wäre zu überlegen, entsprechende Informationen auch in Krankenhausinformationssystemen zu implementieren. Im Hinblick auf das Entlassungsmanagement von Patienten in den ambulanten Sektor forderte die KBV deshalb, dass Krankenhausärzte ebenfalls über die Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung informiert werden. Die Rechtsverordnung solle regeln, dass die vorgesehenen Informationen auch in den Arzneimittelmodulen der Krankenhausinformationssysteme abgebildet werden, so die KBV.²⁶

Ausweitung auf den stationären Sektor?

Letztlich erscheint aufgrund der rechtsverbindlichen Wirkung des Informationssystems auch die Pilotierung und Evaluierung in einem Modellprojekt geboten, was in der Rechtsverordnung derzeit allerdings nicht vorgesehen ist. So ließen sich Anwendungsdefizite, welche in einer frühen Phase einer Technik- oder Softwareimplementierung regelhaft vorkommen, monitorieren und Anpassungen vor einem flächendeckenden Roll-out vornehmen. Dabei ließe sich auch eruieren, ob das Informationssystem mittelfristig als Instrument zur Evidenzgenerierung aus dem Versorgungsalltag genutzt werden kann.

Erprobung nicht vorgesehen

²⁶ Ärzteblatt (2019a).

1.3 Kann die Datengenerierung nach Abschluss der Nutzenbewertung gelingen? Gesetzliche Vorgaben im GSAV

Änderungen an der Nutzenbewertung

Der Referentenentwurf für das „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“ (GSAV) markiert das letzte arzneimittelpolitische Reformgesetz, welches zumindest in Teilen in die von der frühen Nutzenbewertung abgedeckten Marktsegmente eingreift. Die geplanten, zum Teil weitreichenden Maßnahmen umfassen:

- Erweiterung der Berechnungsgrundlage für die Umsatzschwelle für Orphan Drugs
- Auflagenbefugnis des G-BA für begleitende Datenerhebungen
- Verknüpfung der Auflagen zur Datengenerierung mit erneute Erstattungsbeitragsverhandlungen

Der Referentenentwurf zum GSAV wurde am 14. November 2018 veröffentlicht. Die Fachanhörung fand am 17. Dezember 2018 statt. Insgesamt 45 Stellungnahmen hat das BMG im Anschluss auf seiner Homepage veröffentlicht, wobei sich ein Großteil der Stellungnahmen mit den nicht unmittelbar nutzenbewertungsbezogenen Aspekten des Gesetzesentwurfes befasst.²⁷ Am 15. März 2019 durchlief das Gesetz den Bundesrat, am 27. März 2019 wurde der Referentenentwurf dem Bundestag zum Beschluss vorgelegt. Mit dem Inkrafttreten des GSAV ist nach derzeitigem Stand im Sommer 2019 zu rechnen.

1.3.1 Umsatzschwelle für Orphan Drugs

Umsatzschwelle für Orphan Drugs

Orphan Drugs, Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, durchlaufen wie andere Arzneimittel den AMNOG-Prozess. Der Gesetzgeber hat allerdings aus rechtlichen und versorgungspolitischen Erwägungen vorgegeben, dass für diese Wirkstoffe im Rahmen der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt anzusehen ist, da dieser während der Zulassung bereits von der Europäischen Zulassungsbehörde EMA geprüft und bescheinigt wurde. Diese Sonderregelung für Orphan Drugs gilt bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Mio. EUR. Wird diese bislang innerhalb eines Jahres durch Umsätze in der vertragsärztlichen Versorgung überschritten, führt der G-BA ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren durch, an dessen Ende auch ein nichtbelegter Zusatznutzen stehen kann (vgl. hierzu Kap. 2.2).

Einbezug stationärer Umsätze

Nach dem Referentenentwurf zum GSAV soll diese Umsatzschwelle nun durch eine neue Berechnungsgrundlage verändert werden, indem künftig auch die Umsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung (also in der stationären Versorgung) einbezogen werden. Es ist anzunehmen, dass die vermehrte Neuzulassung spezialisiert

²⁷ <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/guv-19-lp/stellungnahmen-refe/gsav.html>

eingesetzter hochpreisiger Immun- oder Gentherapien in unmittelbarem Zusammenhang zu dieser Neuregelung steht. Bei Gentherapien, bei denen eine einmalige Gabe des Wirkstoffes im Rahmen der stationären Behandlung ausreichend ist, hätte aufgrund der bisherigen Erstattungssystematik für rein stationär eingesetzte Arzneimittel über NUBs ein extrem hohes Erstattungsrisiko auf Seiten der Kostenträger gelegen.²⁸ Bereits Anfang 2018 hatte der G-BA in Folge des AM-VSG seine Verfahrensordnung mit Beschluss vom 16. März 2018 dahingehend geändert, als dass eine Freistellung von der Nutzenbewertung nicht mehr für jene neuen Arzneimittel beantragt werden kann, die ausschließlich im stationären Sektor eingesetzt werden und in der Folge zu nur geringfügigen Ausgaben der GKV im ambulanten Sektor führen. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass der im AMNOG-Verfahren ausgehandelte Erstattungsbetrag auch für den stationären Versorgungsbereich als Höchstpreis gilt.²⁹ Insofern bewertet der GKV-Spitzenverband die vorgesehene Neuregelung als sachgerecht.³⁰

Die mit dem GSAV vorgesehene Erweiterung der Berechnungsgrundlage wird indes dazu führen, dass potenziell Orphan Drugs früher sowie insgesamt mehr einer uneingeschränkten Nutzenbewertung zugeführt werden. Der GKV-SV schlug bereits 2016 vor, dass der G-BA in „begründeten Einzelfällen“ eine vollständige Bewertung von Orphan Drugs auch unabhängig von Umsatzentwicklungen durchführen können sollte.³¹ Das IQWiG plädierte vor dem Hintergrund neuer alternativer Zulassungsverfahren der EMA („adaptive pathways“) grundsätzlich für hohe Standards in der Nutzenbewertung und damit auch für eine obligatorische formal vollständige „Zusatz“-Nutzenbewertung von Orphan Drugs.³² Dies würde jedoch dem vom Gesetzgeber intendierten regulatorischen Innovationsanreiz für Orphan Drugs widersprechen. Der Gesetzgeber entschied sich zur weiteren Regulierung dieses Marktsegmentes nun zu dieser „indirekten“ Lösung.

Bislang wurde für sieben verschiedene Orphan Drugs in insgesamt zehn Verfahren eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der Umsatzschwelle abgeschlossen (Stand: 31.12.2018). Dabei wurde in drei Verfahren der zuvor aufgrund der gesetzlichen Fiktion belegte Zusatznutzen nicht bestätigt. In den übrigen sieben Verfahren gelang im Rahmen der uneingeschränkten Bewertung wenigstens in einer der Teilpopulationen der Nachweis eines Zusatznutzens (vgl. ausführlich Kap. 2.5). Der vfa befürchtet dennoch, dass es zukünftig zu schlechteren Bewertungsergebnissen für Orphan Drugs und in der Folge auch zu Marktrücknahmen entspre-

Mehr uneingeschränkte Bewertungsverfahren

Bisherige Erfahrungen

²⁸ Mrosowsky, Schönemark (2017). Obgleich sich in entsprechenden Konstellationen zur Verteilung des Kostenrisikos Risk-Sharing-Verträge zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Kostenträger anbieten.

²⁹ G-BA (2018b).

³⁰ GKV-Spitzenverband (2018d).

³¹ Haas, Tebinka-Olbrich (2016).

³² Ärzteblatt (2016).

chender Präparate kommen könnte, da der G-BA bzw. das IQWiG den „[...] erschwerten Bedingungen der Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen in der Bewertung [...]“ nicht angemessen Rechnung trügen.³³ Insbesondere der vfa kritisierte deshalb, dass der GSAV-Entwurf die berechnete Sonderstellung von Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren untergrabe und aufgrund weiterer Bewertungen und Erstattungsbetragsanpassungen potenzielle Marktaustritte von Orphan Drugs drohen könnten.³⁴

Wahloption für Hersteller

Aus verfahrenspraktischer Sicht kommentierte der G-BA den Gesetzesentwurf. Er schlug vor, dem pharmazeutischen Unternehmer eine Wahloption einzuräumen: Wenn für diesen absehbar ist, dass die Umsatzschwelle nach kurzer Zeit erreicht ist, könnte eine Vollbewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unmittelbar bei Markteintritt auch für den Hersteller vorteilhaft sein.³⁵

1.3.2 Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Alternative Zulassungsverfahren

Das GSAV sieht darüber hinaus tiefgreifende Änderungen in die Bewertung und Preisfindung der Arzneimittel vor, die nicht auf regulären Wege durch die EMA zugelassen wurden. Dies betrifft Orphan Drugs sowie Arzneimittel mit bedingter („conditional approval“) oder unter außergewöhnlichen Umständen („exceptional circumstances“) gewährter Zulassung. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des G-BA, betonte, diese Neuregelung innerhalb des GSAV sei eine „[...] Reaktion auf die Fahrlässigkeit der EMA [...]“, welche im Rahmen bedingter Zulassungen zwar Auflagen zur Datengenerierung erteilen, diese aber nicht sanktionieren würden.³⁶ Die Idee einer entsprechenden Neuregelung der Erstattungsbetragsregelung von Orphan Drugs bzw. Arzneimitteln mit anderen alternativen Zulassungsformen wurde erstmalig in einem Beitrag vom GKV-Spitzenverband aus dem Jahr 2017 diskutiert.³⁷ Die Autoren schlugen damals ein „stufenweises Vorgehen“ vor, in welchem der Erstattungsbetrag eines gegenständlichen Arzneimittels „adaptiv“ an die im Zeitverlauf zu generierende Evidenz geknüpft sei. Der G-BA sollte in einem solchen Modell nach einer Erstbewertung im Falle ‚unreifer Daten‘ den Beschluss befristen und Auflagen zur Datengenerierung formulieren. In der Phase zwischen Markteintritt und erneuter Nutzenbewertung nach Fristablauf würde ein reduzierter Erstattungsbetrag und/oder Mengeneinschränkungen gelten. Konnten die Auflagen zur Datengenerierung zum Zeitpunkt der erneuten Bewertung erfüllt werden, gilt fortan ein angepasster (höherer) Erstattungsbetrag. Werden die Auflagen nicht erfüllt, seien alternative Erstattungsregelungen zu finden, welche dem nach wie vor bestehenden Risiko ange-

³³ vfa (2018b).

³⁴ Vfa (2018b).

³⁵ G-BA (2018b).

³⁶ Schlingensiefen (2019).

³⁷ Haas et al. (2017) bzw. aktualisiert Haas et al. (2018).

messen Rechnung tragen (zum Beispiel durch weitere Preisabschläge). Neben dem GKV-Spitzenverband haben zudem medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften Vorschläge zur anwendungsbegleitenden Dokumentation des Therapieverlaufes im Falle unvollständiger Daten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung gemacht.³⁸

Der nun vorliegende Regulierungsentwurf knüpft an diesen Vorschlag des GKV-SV in vielen Punkten an. Der Referentenentwurf stellt klar, dass der G-BA für neue Arzneimittel mit alternativer Zulassung anwendungsbegleitende Datenerhebungen im Rahmen der Zusatznutzenbewertung fordern kann. Dies ist auch heute schon im Rahmen einer fakultativen Beschlussbefristung möglich. Neu ist jedoch die Konsequenz der Umsetzung sowie die Sanktionierbarkeit fehlender Daten. So sollen die gewonnenen Daten bzw. die Durchführung der Datenerhebung zukünftig in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch jährlich, vom G-BA überprüft werden. Zudem kann der GBA die Befugnis zur Verordnung solcher Medikamente auf Ärzte oder Krankenhäuser einschränken, die sich an der Datenerhebung beteiligen. Überdies sind Abschläge auf den Erstattungsbetrag zu vereinbaren, wenn der G-BA auf der Grundlage der anwendungsbegleitenden Daten keinen quantifizierbaren Zusatznutzen sieht oder zu dem Ergebnis kommt, dass die Datenerhebung nicht wie gewünscht durchgeführt wird oder werden kann.

Geplante Neuregelungen

Fraglich ist, wie viele neue Arzneimittel potenziell von dieser Regelung betroffen wären. 30 % aller Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die seit 2011 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, wären aufgrund der Art der Zulassung bislang potenziell Gegenstand einer entsprechenden Neuregelung gewesen (vgl. Tab. 3).³⁹ 59 dieser 68 Arzneimittel hatten eine Orphan-Zulassung. Darüber hinaus gibt es acht Nicht-Orphan Arzneimittel welche eine ‚konditionelle Zulassung‘ erhielten, sowie ein weiteres Nicht-Orphan-Arzneimittel, welches unter ‚besonderen Bedingungen‘ zugelassen wurde. Die übrigen in Tabelle 3 genannten Wirkstoffe mit alternativer Zulassung hatten ebenfalls eine Orphan Drug-Zulassung und gehen deshalb nicht doppelt in die Gesamtzählung ein.

Wirkstoffe mit „unreifen Daten“

³⁸ AWMF, DGHO (2018), S. 5.

³⁹ Dies weicht von Angaben des GKV-Spitzenverbandes ab, welche den Anteil der unter Anwendung alternativer Regelungen zugelassenen Wirkstoffe bis Mitte 2017 mit 43 % bezifferten. Vgl. hierzu Haas et al. (2018).

Tabelle 3: Anteil neuer Wirkstoffe mit alternativem Zulassungsverfahren

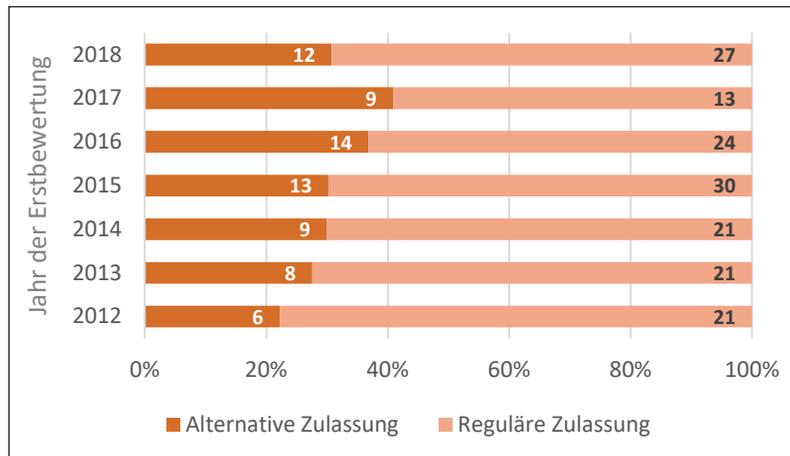
Zulassungsverfahren	Anzahl und Anteil an Wirkstoffen in früher Nutzenbewertung	
Alle Wirkstoffe	229	-
Orphan Zulassung	59	26 %
„Conditional approval“	21	9 %
„Exceptional circumstances“	9	4 %
Summe Wirkstoffe mit „alternativem Zulassungsverfahren“	68	30 %

Quelle: Eigene Auswertung basierend auf Angaben der EMA im EPAR der jeweiligen Wirkstoffe, Stand: 31.12.2018.

Entwicklung alternativer Zulassungen

Der Anteil der nutzenbewerteten Arzneimittel mit alternativer Zulassung, welche einer frühen Nutzenbewertung unterzogen wurden, hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen (vgl. Abb. 1). Im Jahr 2018 war der Anteil jedoch wieder rückläufig. Nicht absehbar ist, ob es sich dabei um einen langfristigen Trend oder um eine normale Variation handeln könnte.

Abbildung 1: Anteil der nutzenbewerteten Wirkstoffe mit alternativer Zulassung nach Jahr der Erstbewertung



Quelle: Eigene Auswertung basierend auf Angaben der EMA im EPAR der jeweiligen Wirkstoffe, Stand: 31.12.2018.

Beschränkung des Anwenderkreises

Die geplanten Neuregelungen wurden indes kontrovers diskutiert. So geht beispielsweise die Möglichkeit des G-BA, die Anwendung neuer Arzneimittel mit alternativer Zulassung ggf. auf bestimmte Leistungserbringer zu beschränken, mit einer Einschränkung der Leistungsansprüche der Versicherten einher, da dann nicht mehr jeder zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassene Leistungserbringer den Anspruch der Versicherten auf Arzneimittelversorgung erfüllt.

len kann, sondern nur ein abgegrenzter Kreis an Leistungserbringern, der an der zusätzlichen Datenerhebung teilnimmt.⁴⁰

Unklar bleibt im Gesetzesentwurf zudem, wie bzw. in welchen Konstellationen die im Gesetzesentwurf genannten potenzielle Datenquellen von G-BA und IQWiG akzeptiert werden müssten, Mindestanforderungen werden keine formuliert. Bei den begleitenden Datenerhebungen kann es sich z.B. um Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien handeln. Die Datenerhebung muss laut Gesetzesentwurf „anwendungsbegleitend“ sein. Randomisierte verblindete klinische Studien fallen daher nicht darunter. Welche Datenerhebungen in Frage kommen, ist nach dem Gesetzesentwurf vom G-BA mit Blick auf die Zielsetzung der Maßnahme im konkreten Fall nach den Grundsätzen der Zweckmäßigkeit und Verhältnismäßigkeit zu entscheiden. Bislang haben sich G-BA und IQWiG jedoch nur in Ausnahmefälle („dramatische Effekte“) im Rahmen der Nutzenbewertung auch auf nicht-RCT-Evidenz gestützt. Der vfa hat deshalb Bedenken daran geäußert, dass sich die Bewertungslage unter anderem von Orphan Drugs zukünftig verschlechtern könnte⁴¹, auch weil sich die zukünftig zur Bewertung entsprechender Daten verantwortlichen Stellen in der Vergangenheit sehr kritisch zur Nutzbarkeit von Registerdaten im Kontext der Nutzenbewertung geäußert haben.⁴²

Der GKV-Spitzenverband merkte hingegen an, dass in der Gesetzesbegründung nicht klar geregelt wird, inwiefern die genannten Beobachtungsdaten und nicht-interventionellen Studien überhaupt in der Lage sind, Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten.⁴³ Sinnvoll wäre es deshalb, eine entsprechende generelle Regelung zur Auswertung von Routinedaten im SGB V zu verankern, wozu sich mit dem GSAV nun eine Gelegenheit bietet.⁴⁴

Aus Sicht der Versicherten besonders kritisch wird diese Regelung in Konstellationen bewertet, in denen spezialisierte Zentren für bestimmte Erkrankungen nicht an der Anwendungsdatenerhebung teilnehmen wollen oder können. Der Gesetzesentwurf lässt derzeit offen, ob es für entsprechende Leistungserbringer bzw. zu versorgende Patienten Ausnahmeregelungen geben könne. Unklar ist zudem, ob die Versicherten in die Verwendung ihrer Behandlungsdaten einwilligen müssen oder nicht bzw. zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen kann.

Es ist zudem unregelt, wie die Zusatzkosten für diese Datenerhebung, deren Details der GBA bestimmt, verteilt werden. Alle Einzelheiten hierzu hat der GBA in seiner Verfahrensordnung zu regeln, ebenso den zusätzlichen Beratungsablauf für Hersteller zur Durch-

Datengrundlage

Datenschutzfragen offen

Übernahme der Kosten offen

⁴⁰ Engelke (2018).

⁴¹ vfa (2019).

⁴² Exemplarisch: Windeler (2018).

⁴³ GKV-Spitzenverband (2018d), S. 61.

⁴⁴ Engelke (2018).

führung der Datenerhebung. Das BfArM und das PEI müssen von Gesetzes wegen stets an einer solchen Vorgabe beteiligt werden. Diese Regelung wirft die weitere Frage auf, wie der Zeithorizont für anwendungsbegleitende Datenerhebungen aussehen wird: Allein die Vorbereitung und Durchführung eines Beratungsgesprächs nimmt jedenfalls bislang Zeiträume in Anspruch, die in ihrer Länge einem typischen Befristungsintervall des GBA zur Vorlage von neuen Studienergebnissen entsprechen können. Es bleibt daher zu hoffen, dass der GBA seine neue Befugnis, sofern sie Gesetz werden sollte, entsprechend auf Fälle beschränkt, in denen eine solche Datenerhebung tatsächlich Erkenntnisse generieren kann, und hiermit keine neue Standardauflage bei Orphan Drugs oder bedingten Zulassungen schafft.⁴⁵

Neuverhandlung des Erstattungsbetrages

Das Gesetz sieht vor, dass die gewonnenen Daten und die verpflichtende Datenerhebung regelmäßig, mindestens aber jährlich vom G-BA überprüft werden müssen. Diese Fristregelung ist von besonderer Bedeutung, weil die begleitende Änderung des § 130b SGB V vorsieht, dass der Erstattungsbetrag für das betroffene Arzneimittel neu verhandelt werden muss, wenn die vom G-BA gesetzte Frist verstrichen ist und der G-BA einen erneuten Beschluss über die Zusatznutzenbewertung getroffen hat. Eine Neuverhandlung ist jedoch nicht nur nach einem neuen Beschluss des G-BA möglich, sondern der GKV-SV kann auch dann die Neuverhandlung des Erstattungsbetrags verlangen, wenn sich in einer der periodischen Überprüfungen der Datenerhebung durch den G-BA ergibt, dass sich keine Ergebnisse erzielen lassen, unabhängig von der Ursache hierfür oder einem (fehlenden) Verschulden irgendeiner Partei. In diesem Punkt unterscheidet sich der Normentwurf im GSAV jedoch vom Vorschlag des GKV-Spitzenverbandes, welcher vorschlug, die Erstattung auch im Zeitraum bis zur erneuten Nutzenbewertung an die unsichere Evidenzlage zum Beispiel durch rückwirkende Abschläge zum Zeitpunkt des Markteintrittes anzupassen.

1.4 Erfolgt die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zukünftig auf Europäischer Ebene?

Im Gegensatz zur arzneimittelrechtlichen Zulassung, die in den vergangenen Jahrzehnten immer weiter harmonisiert und zentralisiert wurde, ist die systematische Bewertung von medizinischen Technologien im Sinne eines nachgelagerten Health Technology Assessments (HTA) bis heute nationalen Regelungen unterworfen. Internationale Kooperationen von HTA-Institutionen finden lediglich freiwillig und auf projektbezogener Basis statt, etwa im Rahmen der „Joint Actions“ des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).⁴⁶ Die Etablierung des Netzwerks im Jahr 2006 schaffte die Grundlage für eine stärkere Vernetzung von HTA-Institutionen

⁴⁵ Engelke (2018).

⁴⁶ Siehe hierzu: www.eunetha.eu.

und ermöglichte die Erprobung von gemeinsamen HTA-Aktivitäten. Die grundlegenden Unterschiede zwischen den prozessualen und methodischen Herangehensweisen der Europaweit 51 HTA-Einrichtungen konnte EUnetHTA bisher jedoch nicht beseitigen.⁴⁷ So werden die Ergebnisse der gemeinsamen Arbeit nur sehr beschränkt in nationalen HTA-Prozessen genutzt.⁴⁸ Um die internationale Zusammenarbeit nach Auslaufen der projektbezogenen Kooperation im Rahmen von EUnetHTA in 2020 zu verstetigen und die Europäische Harmonisierung im Bereich HTA weiter voranzutreiben, legte die EU-Kommission am 31. Januar 2018 einen „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU“ vor.⁴⁹

1.4.1 Inhalte des Verordnungsentwurfs

Im Detail umfasst der Verordnungsentwurf vier Grundpfeiler für die künftige HTA-Zusammenarbeit der EU-Mitgliedstaaten (vgl. Abb. 2). Kerninhalt ist die Einführung einer EU-weiten klinischen Bewertung („Joint Scientific Assessment“) für zentral zugelassene neue Arzneimittel, bestimmte Hochrisiko-Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika. Daneben sieht der Vorschlag die verpflichtende Kooperation der nationalen HTA-Institutionen bei der gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultation zu klinischen Studien („Joint Scientific Consultation“) sowie der Identifikation aufkommender Gesundheitstechnologien („Horizon Scanning“) vor und schafft einen Unterstützungsrahmen für darüberhinausgehende freiwillige Zusammenarbeit.

EU-HTA-Entwurf

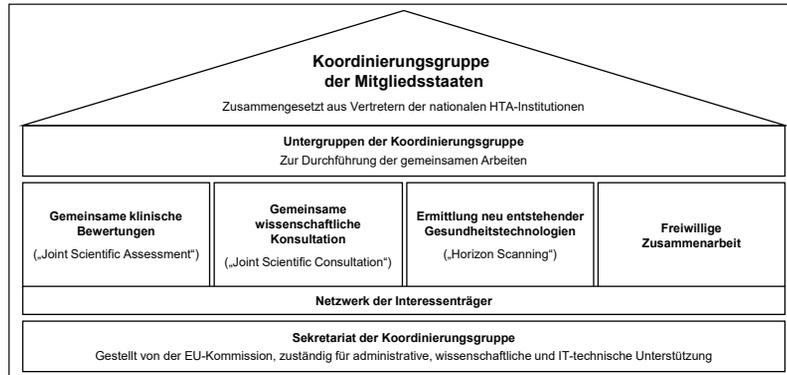
Die Gesamtsteuerung der gemeinsamen Arbeiten obliegt dabei einer zentralen Koordinierungsgruppe unter Leitung der Mitgliedstaaten und Ko-Vorsitz der Kommission. Als Mitglieder der Koordinierungsgruppe sowie der mit der Durchführung der gemeinsamen Arbeiten betrauten Untergruppen bestimmen die Mitgliedstaaten Vertreter ihrer nationalen HTA-Institutionen. Um den Informationsaustausch zwischen der Koordinierungsgruppe und Interessenvertretern zu gewährleisten, richtet die Kommission ein Interessenträgernetzwerk ein. In gemeinsamen Sitzungen sollen die maßgeblichen Interessenträger auf den aktuellen Stand der Arbeiten der Koordinierungsgruppe gebracht werden. Zur administrativen, wissenschaftlichen und IT-technischen Unterstützung stellt die Kommission das Sekretariat der Koordinierungsgruppe.

⁴⁷ Ruof (2019).

⁴⁸ Ampelas, Schmitz (2019).

⁴⁹ Europäische Kommission (2018b).

Abbildung 2: Geplanter organisatorischer Rahmen der Europäischen HTA-Zusammenarbeit



Quelle: Eigene Darstellung.

Im Rahmen der gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultationen haben Technologiehersteller die Möglichkeit, bereits in der Entwicklungsphase ihres Produktes den Rat der Koordinierungsgruppe hinsichtlich der notwendigen Evidenzanforderungen einzuholen. Die klinischen Bewertungen sollen auf den Prozess der zentralen Arzneimittelzulassung abgestimmt werden, sodass der HTA-Bericht zeitgleich mit der abschließenden Zulassungsentscheidung oder unmittelbar danach bereitgestellt wird. Die Erarbeitung des Berichts erfolgt durch die nationalen HTA-Experten in der zuständigen Untergruppe, wobei die Entwurfsphase von je zwei zuvor bestimmten HTA-Institutionen (Bewerter und Mitbewerter) geleitet wird. Dabei erhalten neben den Technologieherstellern auch weitere Interessenträger (Patienten, klinische Experten etc.) die Gelegenheit, ihre Positionen darzulegen. Auf diese Weise sollen die Gründlichkeit, Unabhängigkeit und Transparenz des Prozesses sichergestellt werden. Der finale Berichtsentwurf wird anschließend von der Koordinierungsgruppe gebilligt und nach Prüfung durch die Kommission veröffentlicht.

Assessment und Appraisal

Während somit die klinische Bewertung der betroffenen Technologien („Assessment“) durch die Neuregelungen auf die Unionsebene verlagert wird, soll die abschließende Entscheidung über Erstattung und Preisgestaltung („Appraisal“) auch weiterhin einzelstaatlicher Kompetenzbereich bleiben. Der Kommissionsvorschlag verpflichtet Mitgliedstaaten allerdings dazu, die Berichte der gemeinsamen klinischen Bewertungen in ihren nationalen HTA-Verfahren zu verwenden und Wiederholungen der klinischen Bewertung zu vermeiden. Die gemeinsame Bewertung kann dem Entwurf zufolge aber im Rahmen der Gesamtbewertung durch kontextspezifischere nicht klinische Analysen (z. B. ökonomischer, organisatorischer oder ethischer Aspekte) ergänzt werden. Gelten sollen die neuen Regelungen erst drei Jahre nach ihrer Verabschiedung. Für die ersten drei Jahre nach Geltungsbeginn ist zudem eine Übergangsphase vorge-

sehen, in der sich die Mitgliedstaaten auf das neue System umstellen können und die Zahl der gemeinsamen Bewertungen nach und nach erhöhen wird. Erst nach Ablauf der Übergangsphase sind die Teilnahme an den Bewertungen und die Nutzung der Berichte über die gemeinsamen klinischen Bewertungen obligatorisch.

1.4.2 Erwartete Vorteile

Die EU-Kommission begründet die Gesetzesinitiative mit einer Reihe von Problemen, die sich durch eine Fortführung der freiwilligen, projektbasierten Zusammenarbeit nicht beheben lassen. Demnach werde der Marktzugang innovativer Gesundheitstechnologien aktuell durch die heterogenen einzelstaatlichen HTA-Verfahren und Methoden behindert. Die parallele klinische Bewertung derselben Technologien im Rahmen nationaler HTA-Verfahren bedeute Doppelarbeit für die einzelstaatlichen HTA-Stellen und habe höhere Kosten sowie eine ineffiziente Ressourcennutzung zur Folge. In Verbindung mit den divergierenden nationalen HTA-Ergebnissen ergeben sich nach Ansicht der Kommission negative Auswirkungen auf die unternehmerische Planungssicherheit sowie Verzögerungen und Ungleichheiten bei der Verfügbarkeit innovativer Gesundheitstechnologien. Der aktuelle projektbasierte Ansatz der Zusammenarbeit im HTA-Bereich wird zudem als nicht nachhaltig genug erachtet, da die Finanzierung nur für eine kurze Dauer erfolgt, in jedem Haushaltszyklus gesichert und neu ausgehandelt werden muss. Kommissions-Vizepräsident Jyrki Katainen hob zur Veröffentlichung des Verordnungsentwurfs zusammenfassend hervor, dass sich die Vorteile der neuen Regelungen auf allen Seiten einstellen werden: „Durch die verstärkte EU-weite Zusammenarbeit bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien können wir die Innovationstätigkeit fördern und unsere medizintechnische Industrie wettbewerbsfähiger machen. [...] Der von uns vorgeschlagene Regulierungsrahmen wird den Patienten in ganz Europa zugutekommen; gleichzeitig wird er Innovationen fördern, dafür sorgen, dass hochwertige medizintechnische Innovationen auch genutzt werden, und die Gesundheitssysteme in der gesamten EU tragfähiger machen.“⁵⁰

Vorteile eines EU-HTAs

Die wesentlichen Erwartungen an die neue Verordnung aus Sicht der verschiedenen, eine Europaweite EU-HTA-Regelung befürwortenden Stakeholder sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

⁵⁰ Europäische Kommission (2018a).

Abbildung 3: Ziele und Erwartungen der unterschiedlichen Stakeholder

EU-HTA-Verordnung	Pharmazeutische Industrie <ul style="list-style-type: none"> - Schneller Marktzugang - Aufwandsreduktion durch Wegfall nationaler HTA-Bewertungen - Höhere Planungssicherheit
	Patienten <ul style="list-style-type: none"> - Schneller Zugang zu innovativen Gesundheitstechnologien - Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus
	Politik <ul style="list-style-type: none"> - Freier europäischer Binnenmarkt - Verfügbarkeit von Innovationen für EU-Patienten - Konvergenz von HTA-Instrumenten - Vermeidung von Doppelarbeit der HTA-Institutionen und effiziente Ressourcennutzung - Nachhaltigkeit der HTA-Zusammenarbeit in der EU

Quelle: Behring (2019).

1.4.3 Diskussion & Positionen

Aufgrund seiner umfassenden und in diesem Ausmaß nicht erwarteten Eingriffe in die HTA-Kompetenzen der Mitgliedstaaten sorgte der Kommissionsvorschlag im Nachgang seiner Veröffentlichung für rege Diskussionen sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene.

Bedenken gegen ein EU-HTA-Verfahren

Politische Bedenken wurden schnell insbesondere hinsichtlich der Gesetzgebungskompetenz und der Rechtsgrundlage für eine verbindliche europäische HTA-Zusammenarbeit geäußert. Auf Antrag der Fraktionen CDU/CSU, SPD, FDP und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN rügte der Deutsche Bundestag die Kommission im März 2018 für eine Verletzung der Grundsätze der Subsidiarität und der Verhältnismäßigkeit.⁵¹ Da lediglich die nationalen Parlamente der Tschechischen Republik und Frankreichs ebenfalls entsprechende Subsidiaritätsrügen verabschiedeten, wurde das für eine Zurückweisung des Kommissionsvorschlags erforderliche Quorum (ein Drittel der nationalen Parlamente) verfehlt. Dem vom Bundestag verabschiedeten Antrag zufolge, greifen die geplanten Neuregelungen in die rechtlich geschützte Zuständigkeit der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung (Art. 168 Abs. 7 AEUV) ein. Konkret heißt es hierzu: „Die Erstellung von HTA-Berichten und insbesondere die auf dieser Basis getroffenen Bewertungsentscheidungen determinieren in hohem Maße die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit und die Preisbildung. Deshalb wird die Entscheidung über Erstattung/Preisbildung in den Mitgliedstaaten durch das Verbot, eigene HTA-Bewertungen durchzuführen, sofern eine auf EU-Ebene erstellte gemeinsame Bewertung vorliegt, sowie durch die Verpflichtung zur Übernahme dieser

⁵¹ BT-Drs. 19/1296.

Bewertungen [...] beeinträchtigt.“⁵² Der Verordnungsvorschlag stelle einen Eingriff in das bewährte AMNOG-Verfahren dar und begründe die Gefahr einer Abwertung der etablierten Standards der Nutzenbewertung, heißt es weiter. Der Bundestag hielt mit seinem Beschluss allerdings auch fest, dass eine Fortführung der freiwilligen HTA-Zusammenarbeit grundsätzlich zu begrüßen sei. Der Rahmen hierfür müsse allerdings „möglichst flexibel“ ausgestaltet werden.

Die Vertreter der Selbstverwaltung stehen einer engeren Europäischen Zusammenarbeit im HTA-Bereich grundsätzlich offen gegenüber, teilen aber die Befürchtungen hinsichtlich einer möglichen Absenkung der hohen deutschen Bewertungsstandards. Nach Ansicht des unparteiischen Vorsitzenden des G-BA, Josef Hecken, birgt der Verordnungsentwurf der Kommission die Gefahr, dass die Steuerung der Arzneimittelversorgung auf EU-Ebene verlagert werde und die hohe Qualität der Versorgung in Deutschland leide.⁵³ Kritisch sieht er in diesem Zusammenhang insbesondere die Verpflichtung zur Berücksichtigung der Ergebnisse der gemeinsamen Bewertung und stellt fest: „Eine zentralisierte HTA-Bewertung würde den sehr heterogenen nationalen Gesundheitssystemen nicht gerecht.“ Aus Sicht des G-BA bleiben mit dem Verordnungsentwurf wesentliche inhaltliche und prozessuale Fragen der Zusammenarbeit unklar.⁵⁴ Diese sollen erst durch delegierte Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte geregelt werden. Beispielsweise fehle es hinsichtlich der Inhalte der gemeinsamen Bewertung etwa an einer expliziten Trennung zwischen europäischem Assessment und nationalem Appraisal. Auch beim methodischen Rahmen der Bewertung seien weitere Klarstellungen erforderlich. Solange kein einheitlicher Europäischer Standard für die Bewertungsgrundlagen (z. B. Vergleichstherapien und Endpunkte) verfügbar ist, können die Unterschiede in den nationalen Bewertungsverfahren aus Sicht des G-BA nicht ausreichend durch eine zentrale Bewertung berücksichtigt und dementsprechend auch nicht verpflichtend übernommen werden. In ihrer derzeitigen Ausgestaltung stellt die europäische Nutzenbewertung für G-BA-Chef Hecken noch eine „Black Box“ mit vielen Unsicherheiten dar.⁵⁵

Eine vergleichbare Position vertritt der GKV-Spitzenverband (GKV-SV), der im Mai 2018 eine umfassende Stellungnahme zum Verordnungsentwurf der Kommission veröffentlichte.⁵⁶ Darin begrüßt der Verband zwar die Verstärkung der HTA-Zusammenarbeit auf EU-Ebene, konstatiert jedoch, dass der Kommissionsvorschlag über das notwendige Maß weit hinausgehe und in belastender Weise in die bestehenden nationalen Systeme eingreife. Der stellvertretende Vorsitzende des GKV-SV, Johann-Magnus von Stackelberg, erklärte zum Vorstoß der Kommission: „Diesen Schritt können wir nicht gut-

Beibehaltung von Bewertungsstandards?

Verstärkung bestehender Zusammenarbeit

⁵² BT-Drs. 19/1296.

⁵³ Ärzteblatt (2018).

⁵⁴ Behring (2019).

⁵⁵ Ärzteblatt (2019b).

⁵⁶ GKV-SV (2018b).

heißen, denn wir befürchten die Absenkung der hohen Standards, die wir in Deutschland für die Bewertung von neuen Medikamenten haben. Zusammenarbeit der EU-Mitglieder bei der wissenschaftlichen Bewertung von neuen Arzneimitteln ja, aber eine Absenkung des Niveaus durch Vereinheitlichung auf einem niedrigeren Standard nein.⁵⁷ Auch er forderte, es den einzelnen Mitgliedstaaten freizustellen, weiterhin eigene Bewertungen durchzuführen, welche die Besonderheiten ihrer jeweiligen Gesundheitssysteme berücksichtigen. Über die verpflichtende Berücksichtigung der zentralen Bewertungsergebnisse ließe sich erst reden, „wenn Methodik, Ergebnisdarstellung, Transparenz der Datengrundlage, Zeitpläne sowie Qualität der Bewertungen geeint sind“. Kritisch sieht der GKV-SV zudem die starke Rolle der Kommission als „letzte Entscheidungsinstanz“ in dem neuen Organisationskonstrukt. Durch vielfältige Aufgaben und Befugnisse der Exekutive (z. B. Ko-Vorsitz der Koordinierungsgruppe, Erlass spezifischer Vorschriften zu Abläufen und Methoden etc.) werde nicht zuletzt die Unabhängigkeit der gemeinsamen Entscheidungen gefährdet.⁵⁸

Vonseiten der Industrie erntete der Gesetzesvorschlag der Kommission grundsätzlich Zustimmung. Martin Weiser, Hauptgeschäftsführer des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (BAH), begrüßte den Kommissionsentwurf und sagte: „Einheitliche Anforderungen bei der klinischen Bewertung von Arzneimitteln werden den Patientenzugang zu innovativen Arzneimitteln in Europa verbessern und Komplexität und Kosten für Arzneimittelhersteller verringern.“⁵⁹ Aus dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) war zu vernehmen, Deutschland könne von der jetzt beginnenden Debatte über europäische Standards in der Nutzenbewertung profitieren. Zusammen mit weiteren Herstellerverbänden veröffentlichten VfA und BAH im Juli 2018 ein gemeinsames Positionspapier, in dem sie sich für eine einheitliche Nutzenbewertung unter Beibehaltung nationaler Preisverhandlungen aussprechen.⁶⁰ Wie auch von der Selbstverwaltung angemahnt fordert das Papier eine weitere Konkretisierung der methodischen und verfahrenstechnischen Vorgaben ein, um eine verlässliche, transparente und rechtssichere Durchführung der gemeinsamen Bewertungen zu gewährleisten. Der alleinige Verweis auf Durchführungs- und delegierte Rechtsakte sei hierzu nicht ausreichend. Ausdrücklich begrüßt wird die Möglichkeit der gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultation. Es müsse jedoch sichergestellt werden, dass die bislang nicht regelhaft vorgesehene Option einer frühzeitigen Beratung für alle Arzneimittel offensteht, die einer gemeinsamen Bewertung unterzogen werden sollen, und dass die Beratungen eine ausreichende Verbindlichkeit für die spätere Bewertung besitzen. Als oberste Prämisse für den Europäischen HTA-Prozess halten die Verbände fest, dass sich die derzeitige Versor-

⁵⁷ GKV-SV (2018a).

⁵⁸ Haas, Ermisch (2019).

⁵⁹ Korzilius (2018).

⁶⁰ BPI, BAH, BIO Deutschland, VfA (2018).

gungssituation für Patientinnen und Patienten in Deutschland nicht verschlechtern darf.

Die Ärzteschaft beurteilt die Zentralisierung der Nutzenbewertung und die damit verbundene Pflicht zur Übernahme der Bewertungsergebnisse kritisch. Aus Sicht der Bundesärztekammer handelt es sich bei dem Kommissionsvorschlag um eine „eher industrieaffine Regelung“, welche die Arbeit des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA negativ beeinflussen werde.⁶¹ Auf dem 121. Deutschen Ärztetag im Mai 2018 sprachen sich die Delegierten gegen die geplanten Neuregelungen aus, da diese der methodischen und wissenschaftlichen Komplexität der Erstellung von HTAs nicht gerecht werde.⁶² Eine engere freiwillige Zusammenarbeit befürworteten die Ärztevertreter jedoch.

Das BMG reagierte auf die Veröffentlichung des Verordnungsentwurfs zunächst durchaus positiv und stellte fest: „Wir begrüßen grundsätzlich eine Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten bei der Nutzenbewertung.“⁶³ Dabei müsse allerdings den unterschiedlichen Rahmenbedingungen in den Mitgliedstaaten in der Ausgestaltung ihrer sozialen Sicherungssysteme jedoch auch künftig ausreichend Rechnung getragen werden. Gemeinschaftlich solle daher lediglich eine deskriptive, klinische Bewertung erfolgen, ohne gleichzeitig einen Zusatznutzen zu bestimmen. Stephan Pilsinger, Bundestagsabgeordneter der CDU/CSU-Fraktion und Mitglied im Gesundheitsausschuss, formulierte in diesem Zusammenhang das Ziel, möglichst viel des existierenden AMNOG zu erhalten.⁶⁴ Das Ergebnis müsse eine „größtmögliche Planbarkeit“ für die Pharmaunternehmen bieten.

Im September 2018 legte der Gesundheitsausschuss des Europäischen Parlaments insgesamt 199 Änderungsvorschläge zum Kommissionsentwurf vor, die Anfang Oktober vom Parlament übernommen wurden.⁶⁵ Mit den Änderungen kam das Parlament den auch von deutscher Seite vorgetragene Bedenken in vielen Punkten entgegen, indem es beispielsweise die Möglichkeiten zur Durchführung ergänzender, auf den nationalen Versorgungskontext zugeschnittener Bewertungen erweiterte. Um Unterschieden bei den Komparatoren oder dem nationalen spezifischen Behandlungsumfeld Rechnung zu tragen, soll es den Mitgliedstaaten demzufolge doch möglich sein, ergänzende klinische Bewertungen durchzuführen. Unter anderem stellt die Änderungsfassung darüber hinaus noch einmal explizit klar, dass für Fragen des Appraisals weiterhin die nationalen Entscheidungsträger zuständig sind. So heißt es nun einer Passage des Verordnungsentwurfs: „Darüber hinaus bleibt die

Weiterer Verfahrensablauf

⁶¹ Korzilius (2018).

⁶² Bundesärztekammer (2018).

⁶³ Pharmazeutische Zeitung (2018).

⁶⁴ Deutsche Apotheker Zeitung (2018).

⁶⁵ Europäisches Parlament (2018).

ausschließliche nationale Zuständigkeit der Mitgliedstaaten in Bezug auf nationale Entscheidungen über Preisbildung und Erstattung von dieser Verordnung unberührt.“ Im Februar 2019 beschlossen die Abgeordneten im Parlament in erster Lesung, das Gesetzesvorhaben der Kommission in der geänderten Fassung grundsätzlich zu unterstützen. Damit gaben sie dem Parlament ein klares Mandat für die anschließenden Trilogverhandlungen mit Kommission und Rat. Absehbar ist deren Beginn derzeit jedoch noch nicht, da die Mitgliedstaaten des Rats bislang noch keine gemeinsame Position gefunden haben und dementsprechend noch nicht zu Verhandlungen über den finalen Text bereit sind.⁶⁶

Die Beratungen der EU-Gesundheitsministerinnen und -minister im Rat der EU begannen unter bulgarischer Präsidentschaft (Januar bis Juni 2018), wobei eine vollständige Lesung des Gesetzesentwurfs erst unter der anschließenden österreichischen Präsidentschaft (Juli bis Dezember 2018) erfolgte.⁶⁷ Trotz des gemeinsamen Willens zur Weiterentwicklung des Vorschlags wurde deutlich, dass sich die inhaltlichen Auffassungen der Beteiligten, insbesondere hinsichtlich der verpflichtenden Übernahme der gemeinsamen Bewertungen, deutlich unterscheiden.⁶⁸ Während sich vor allem größere Mitgliedstaaten gegen die verbindliche Berücksichtigung der Bewertungen aussprechen, wird der Kommissionsvorschlag gerade von kleineren Staaten ohne eigenes HTA-System im Grundsatz unterstützt. Die Gegner des Kommissionsvorschlags und der Änderungen des Parlaments plädieren für eine freiwillige Zusammenarbeit in der Nutzenbewertung, die jedoch nach Ansicht der Parlamentsmehrheit den Sinn einer Europäischen Nutzenbewertung unterlaufen würde.⁶⁹ Im Herbst 2018 legte die österreichische Präsidentschaft Änderungsvorschläge zum Kommissionsentwurf sowie einen Fortschrittsbericht vor.⁷⁰ Seit Januar 2019 werden die Diskussionen unter rumänischer Ratspräsidentschaft fortgeführt.

1.4.4 Ausblick

Aus Sicht der Autoren verspricht die Förderung und Intensivierung der Europäischen HTA-Zusammenarbeit nicht nur die Hebung von Synergiepotenzialen, sondern ist auch ein klares Bekenntnis zur Europäischen Integration und dem Gemeinschaftsprojekt EU. Der Vorstoß der Kommission steht dabei quasi sinnbildlich für das im Koalitionsvertrag der Bundesregierung festgeschriebene Vorhaben eines „neuen Aufbruchs für Europa“.⁷¹ Die berechtigten Kritikpunkte hinsichtlich der gemeinsamen Bewertung von Arzneimitteln und anderen Gesundheitstechnologien sollten diese Vereinheitlichungsbe-

⁶⁶ APOTHEKE ADHOC (2019).

⁶⁷ Ampelas, Schmitz (2019).

⁶⁸ Haas, Ermisch (2019).

⁶⁹ APOTHEKE ADHOC (2019).

⁷⁰ Council of the European Union (2018).

⁷¹ CDU, CSU, SPD (2018).

strebungen nicht im Keim ersticken. Statt das „Ob“ der engeren Zusammenarbeit grundsätzlich infrage zu stellen, erscheint es vielmehr sinnvoll, das „Wie?“ der Europäischen HTA-Arbeit konstruktiv zu gestalten. Ein Absenken der in Deutschland seit Einführung des AMNOG existierenden Evidenz- und Transparenzniveaus ist hierbei nicht zu erwarten. Die nationalen HTA-Institutionen, welche als Mitglieder der Koordinierungsgruppe die Entwicklung gemeinsamer Methoden und Bewertungsstandards direkt mitgestalten, werden wie bereits im Rahmen von EUnetHTA maßgeblich an den weiteren Methodikentwicklungen auch auf Europäischer Ebene beteiligt sein. Der vielbeschworene Bedeutungsverlust von G-BA und IQWiG (oder der großen Institutionen in Frankreich) erscheint auch deshalb wenig realistisch, weil sich viele andere Europäische Länder aufgrund der bislang fehlenden Kompetenzen und Strukturen an entsprechenden Prozesse auf Europäischer Ebene nicht in benötigtem Umfang beteiligen können. Gleichzeitig ist zu erwarten, dass auch in Deutschland bislang nicht abschließend gelöste Verfahrensfragen, zum Beispiel zur Einbindung von Real-World-Evidenz oder der Bewertung von Surrogaten, ungleich komplexere Kontroversen innerhalb des weiteren Konkretisierungsprozesses auslösen können. Nichtsdestotrotz stellt die gemeinsame Beantwortung dieser Fragen auf Grundlage der Vorarbeiten aus EUnetHTA zweifelsohne auch eine Chance dar.⁷² Zu vermeiden wäre jedoch, dass innerhalb eines ‚one-size-fits-all‘-Ansatzes möglichst viele nationale Besonderheit parallel innerhalb eines Europäischen HTA-Verfahrens Berücksichtigung finden sollen. Im Hinblick auf die engen Zeitfristen eines HTA-Verfahrens nach Zulassung eines Arzneimittels sowie der parallel laufenden Debatte zur Beschleunigung des Patientenzugangs zu potenziell nutzenstiftenden Innovationen ist in der weiteren Verfahrenskonkretisierung eines EU-HTAs darauf zu achten, diesen Prozess nicht zu komplex zu gestalten.

Insgesamt ist es zu begrüßen, dass sich die maßgeblichen Stakeholder im Grundsatz für mehr Europäische Zusammenarbeit im HTA-Bereich aussprechen. Aufgrund der auch in den letzten Jahren durch umfangreiche Verfahrenserfahrung gewachsenen Komplexität des AMNOG-Verfahrens ist davon auszugehen, dass der weitere Verfahrensprozess von kontroversen Diskussionen begleitet werden wird. Die regen Diskussionen der letzten Monate zeigen, dass der Gestaltungsprozess in vollem Gange ist, Zweifel und Vorbehalte mitunter jedoch noch groß sind. Dass der Diskurs offen geführt wird und auch kritische Stimmen Gehör finden, verdeutlichen nicht zuletzt die jüngst durch das Parlament verabschiedeten Änderungen. Es bleibt abzuwarten, wie sich der Konsensprozess im Rahmen der anstehenden Trilogverhandlungen zwischen Kommission, Parlament und Mitgliedstaaten in den kommenden Monaten weiterentwickeln wird. Angesichts der anhaltenden Uneinigkeiten zwischen den Mitgliedstaaten im Rat und vor dem Hintergrund der anstehenden

⁷² Kanavos et al. (2019).

Europawahlen ist kurzfristig jedoch nicht von einer Entscheidung auszugehen. So rechnen Experten nicht vor Antritt der deutschen Ratspräsidentschaft in der zweiten Jahreshälfte 2020 mit dem Abschluss des Gesetzgebungsverfahrens.⁷³

Aktuelles Eine umfassende und laufend aktualisierte Übersicht über den aktuellen Stand des Gesetzgebungsverfahrens samt den relevanten Dokumenten stellt das Legislative Observatory des Europäischen Parlaments bereit.⁷⁴

1.5 Transparenz des Erstattungsbetrages

Preistransparenz auf dem Prüfstand? Ein in Deutschland vereinbarter Erstattungsbetrag für ein nutzenbewertetes Arzneimittel ist transparent. Dies ist im internationalen Vergleich weitestgehend einmalig und auch deshalb in Deutschland fortlaufend auf der gesundheitspolitischen Agenda. Die Diskussion um die Vertraulichkeit von Erstattungsbeträgen geht auf die Anfänge des AMNOG zurück und wurde bereits im Rahmen der 16. AMG-Novelle im Jahr 2012 erörtert.⁷⁵ Zuletzt wurde im Rahmen des AMVSG 2017 kontrovers darüber diskutiert, ob die Vertraulichkeit des Erstattungsbetrages in Deutschland zu weiteren Preisnachlässen führen könnte.⁷⁶ Damals entschied sich der Gesetzgeber, trotz breiter Initiative durch die pharmazeutische Industrie, für eine Beibehaltung der Preistransparenz. Hauptargument für vertrauliche Erstattungsbeträge waren seinerzeit potenziell höhere Preisnachlässe, wenn Hersteller nicht mehr befürchten müssen, dass ein in Deutschland verhandelter Rabatt in eine Vielzahl von auf den deutschen Preis referenzierenden Ländern ausstrahlt. Befürworter der Preistransparenz argumentierten jedoch, dass sich Unternehmen bei vertraulichen Erstattungsbeträgen einer gesellschaftlichen Debatte über die Preise von Innovationen⁷⁷ sowie einem offenen Preiswettbewerb⁷⁸ entziehen können.

In den USA wird nun diskutiert, Preise stärker an das europäische Preisniveau anzupassen. Anlass hierfür gab nicht zuletzt die vor längerer Zeit geäußerte Kritik von US-Präsident Donald Trump an der starken finanziellen Belastung für amerikanische Patienten durch hohe Arzneimittelausgaben. So zahlt jeder US-Bürger einer Analyse des Commonwealth Fund zufolge durchschnittlich mehr als 1.000 US-Dollar pro Jahr für Arzneimittel – Deutsche kommen dagegen auf knapp 700 US-Dollar pro Kopf und in Schweden sind es nicht einmal 400 US-Dollar.⁷⁹

⁷³ Ärzte Zeitung (2019).

⁷⁴ Siehe hierzu: [https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?reference=2018/0018\(COD\)&l=en](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?reference=2018/0018(COD)&l=en).

⁷⁵ Vfa (2011).

⁷⁶ Vgl. ausführlich: Greiner, Witte (2017), S. 29–31.

⁷⁷ AOK (2016).

⁷⁸ Ärzteblatt (2016).

⁷⁹ Sarnak et al. (2017).

Ursächlich hierfür ist insbesondere das im internationalen Vergleich hohe Preisniveau von Arzneimittel im amerikanischen Versorgungssystem. Nach Angaben des US-Gesundheitsministeriums zahlt die staatliche Krankenversicherung Medicare in den USA im Schnitt 180 % dessen, was Versicherungen in anderen Industrienationen für die gleichen Präparate ausgeben. Zurückzuführen sind die internationalen Preisdifferenzen einerseits auf den geringen Regulierungsgrad des amerikanischen Gesundheitssystems und andererseits auf die restriktiveren Preisregulierungen vor allem im europäischen Erstattungskontext, welche dazu führen, dass Arzneimittelhersteller versuchen, ihre Forschungs- und Entwicklungsausgaben insbesondere auf dem amerikanischen Markt zu amortisieren – ein Kernpunkt von Trumps Kritik, der festhält: „Amerikaner bezahlen mehr, damit andere Länder weniger bezahlen müssen“.⁸⁰

Ausgaben- unterschiede

US-Patienten sind von hohen Arzneimittelpreisen in der Regel direkt finanziell betroffen. So gibt es derzeit ca. 28 Millionen Amerikaner ohne Versicherungsschutz. Aber auch diejenigen, die über eine Versicherung verfügen, müssen aufgrund von Zuzahlungen sowie Leistungseinschränkungen durch die Versicherer ggf. einen Großteil der Arzneimittelkosten selbst tragen. Bereits im Wahlkampf hatte US-Präsident Donald Trump das Thema Arzneimittelpreise auf seine Agenda gesetzt und Gesetzesinitiativen angekündigt. Im Oktober 2018 kündigte Trump folglich die Einführung eines internationalen Preisindex (IPI) an. Medicare-Erstattungssummen sollen sich zukünftig nach einem im IPI festgelegten Zielpreis richten, welcher auf Grundlage der Rabatte berechnet wird, die Hersteller in anderen Ländern einräumen. Das angedachte Preisfindungsmodell erntete Kritik sowohl von Seiten der Industrie, welche von den hohen Preisen unter dem bisherigen System profitiert, wie auch aus konservativen Kreisen, die Trump vorwarfen, ausländische Preiskontrollen importieren zu wollen.⁸¹ Je nach konkreter Ausgestaltung der neuen Preisregulierungsmechanismen in den USA ist allerdings von Effekten für den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Insbesondere die Frage der Preistransparenz dürfte dabei in Deutschland wieder in den Fokus der politischen Diskussion rücken.

Auswirkung von Reform in den USA?

1.6 Literatur

Ampelas A, Schmitz J (2019): Stärkung der Zusammenarbeit auf EU-Ebene im HTA-Bereich. In: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung Heft 8, März 2019, Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken, 8–14.

AOK (2016): Pharmadialog zu Ende – alles offen. Pressemitteilung vom 12.04.2016.

⁸⁰ Lau (2018).

⁸¹ Pear (2018).

- Apotheke Adhoc (2019): EU-Parlament stimmt für europäische Nutzenbewertung. Apotheke Adhoc vom 14.02.2019.
- Ärzteblatt (2018): EU-Kommission will einheitliche Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Ärzteblatt online vom 31.01.2018.
- Ärzteblatt (2019a): KBV sieht Regelungsbedarf beim Arztinformati-
onssystem. Ärzteblatt online vom 08.02.2019.
- Ärzteblatt (2019b): Hecken knüpft europäische Nutzenbewertung an
Bedingungen. Ärzteblatt online vom 13.02.2019.
- Ärzte Zeitung (2019): EU-Nutzenbewertung könnte 2020 stehen.
Ärzte Zeitung Online vom 07.01.2019.
- AWMF, DGHO (2018): Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes
für Schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminser-
vice- und Versorgungsgesetz – TSVG) veröffentlicht am 24.
Juli 2018, AZ 221 – 20020. Stellungnahme vom 17.08.2018.
- Behring A (2019): Nationale versus europäische Nutzenbewertung:
Pros & Cons aus Sicht des G-BA. In: Interdisziplinäre Platt-
form zur Nutzenbewertung Heft 8, März 2019, Europäische
Nutzenbewertung – Chancen und Risiken, 42–50.
- BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, BAH – Bun-
desverband der Arzneimittel-Hersteller, BIO Deutschland –
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland, VfA –
Verband forschender Arzneimittelhersteller: EU-HTA – Euro-
päische Evidenz, nationale Entscheidung. Stellungnahme
vom 04.07.2018.
- BT-Drs. 19/1296 (2018): Antrag der Fraktionen CDU/CSU, SPD,
FDP und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN zu dem Vorschlag für
eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Ra-
tes über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und
zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (Health Technology
Assessment – HTA), KOM(2018) 51 endg.; Ratsdok. 5844/18
vom 20.03.2018.
- Bundesärztekammer (2018): 121. Deutscher Ärztetag. Beschluss-
protokoll. Berlin.
- Burgardt C (2018): Der Erstattungsbetrag und insbesondere der
Mischpreis in der Rechtsprechung des BSG. PharmR, 12:
559.
- CDU – Christlich Demokratische Union Deutschlands, CSU – Christ-
lich-Soziale Union in Bayern, SPD – Sozialdemokratische
Partei Deutschlands (2018): Koalitionsvertrag zwischen CDU,
CSU und SPD, 19. Legislaturperiode, vom 12.03.2018. Berlin.
- Council of the European Union (2018): Employment, Social Policy,
Health and Consumer Affairs Council session on 7 December
2018. Proposal for a Regulation on health technology assess-

ment and amending Directive 2011/24/EU – Information from the Presidency vom 30.11.2018. Brüssel.

Deutsche Apotheker Zeitung (2018): EU-Nutzenbewertung: G-BA und Politik haben noch Gesprächsbedarf. DAZ Online vom 06.12.2018.

Kanavos P, Angelis A, Drummond M (2019): An EU-wide approach to HTA: An irrelevant development or an opportunity not to be missed? European Journal of Health Economics, 20: 329-332.

Engelke K (2018a): BSG: Schriftliche Urteilsgründe zum Mischpreis und zur Kompetenz der Schiedsstelle liegen vor. Dierks-Company online vom 4.11.2018.

Engelke K (2018b): Referentenentwurf zum GSAV – wichtige Änderungen für Biopharmazeutika und Orphan Drugs. Dierks+Company online vom 19.11.2018.

Europäische Kommission (2018a): Bewertung von Gesundheitstechnologien in der EU: Kommission schlägt verstärkte Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten vor. Pressemitteilung vom 31.01.2018. Brüssel.

Europäische Kommission (2018b): Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU. Fassung vom 31.01.2018.

Europäisches Parlament (2018): Abänderungen des Europäischen Parlaments vom 3. Oktober 2018 zu dem Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU.

Frick M (2018): Eignet sich die Zusatznutzenbewertung für das Arztfachinformationssystem? Vortrag im Rahmen der Veranstaltung „Brennpunkt Onkologie“, DKG vom 19.04.2018.

Gemeinsamer Bundesausschuss – G-BA (2018a): Stellungnahme der unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 19.11.2018 zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit einer Verordnung über die Mindestanforderungen der Informationen nach § 73 Absatz 9 Satz 2 SGB V in elektronischen Programmen für die Verordnung von Arzneimitteln durch Vertragsärzte und zur Veröffentlichung der Beschlüsse nach § 35a Absatz 3a SGB V (Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung – EAIMV).

Gemeinsamer Bundesausschuss – G-BA (2018b): Künftig auch für Arzneimittel mit ausschließlich stationärem Anwendungsbe-

reich Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Pressemitteilung Nr. 4/2018 vom 23.01.2018.

GKV-SV – GKV-Spitzenverband (2018a): EU will Bewertung von Arzneimitteln an sich ziehen. Pressemitteilung vom 31.01.2018.

GKV-SV – GKV-Spitzenverband (2018b): Vorschlag für eine Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU. Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 08.05.2018.

GKV-Spitzenverband (2018c): Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 16.11.2018 zum Referentenentwurf einer Verordnung über die Mindestanforderungen der Informationen nach § 73 Absatz 9 Satz 2 SGB V in elektronischen Programmen für die Verordnung von Arzneimitteln durch Vertragsärzte und zur Veröffentlichung der Beschlüsse nach § 35a Absatz 3a SGB V (Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung – EAMIV).

GKV-Spitzenverband (2018d): Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 14.12.2018 zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV).

Greiner W, Witte J (2016): AMNOG-Report 2016. Medhochzwei-Verlag, Heidelberg.

Haas A, Tebinka-Olbrich A, Kleinert JM, Rózyńska C (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.

Haas A, Zentner A, Schubert A, Ermisch M (2017): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. Gesundheits- und Sozialpolitik, 6/2017: 16-22.

Haas A, Zentner A, Schubert A, Ermisch M (2018): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. GKV 90 Prozent, 08 Ausgabe, März 2018.

Haas A, Ermisch M (2019): Gemeinsame europäische Nutzenbewertungen – Wege und Irrwege. In: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung Heft 8, März 2019, Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken, S. 28–40.

Huster S (2018): Das Arzteinformationssystem aus juristischer Sicht. Präsentation im Rahmen der DKG vom 19.04.2019.

Kassenärztliche Bundesvereinigung – KBV (2018): Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung – EAMIV. Stellungnahme der KBV zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit vom 15.10.2018. Stellungnahme vom 19.11.2018.

- Korzilius H (2018): Health Technology Assessment: Eine Bewertung für ganz Europa. In: Deutsches Ärzteblatt 115 (7), A-280.
- Lau T (2018): Trump stellt Preisbremse für Arzneimittel vor. Apotheke adhoc online vom 29.10.2018.
- Mrosowsky T, Schönermark M (2017): Gentherapie ante portas – Lösungsansätze für das Erstattungsdilemma. Welt der Krankenversicherung, 10/2017: 231–237.
- Pear R (2018): Trump Officials Say Drug Prices Are Inflated. So Are Some of Their Claims on a Solution. NY Times online vom 16.12.2018.
- Pharmazeutische Zeitung (2018): Nutzenbewertung: BMG betont nationale Rahmenbedingungen. Pharmazeutische Zeitung Online vom 01.02.2018.
- Ruof J (2019): Mehr Europa wagen – auch ein Motto für die Nutzenbewertung? In: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung Heft 8, März 2019, Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken, 6–8.
- Sarnak DO, Squires D, Bishop S (2017): Paying for Prescription Drugs Around the World: Why Is the U.S. an Outlier? The Commonwealth Fund, 05.10.2017. URL: https://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2017/oct/paying-prescription-drugs-around-world-why-us-outlier?redirect_source=/publications/issue-briefs/2017/oct/prescription-drug-costs-us-outlier.
- Schlingensiepen I (2019): Hecken stimmt Hersteller auf härteren Kurs ein. Ärzte Zeitung online vom 28.03.2019.
- Steiner S (2018): Wie können die Informationen einen Mehrwert für die Vertragsärzte darstellen? Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Heft 6 vom Februar 2018: 36–43.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. – vfa (2011): Vertrauliche Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V schaffen Vorteile für alle Beteiligten. Vfa-Positionspapier vom 07.09.2011.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. – vfa (2018a): Stellungnahme zu dem Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit: Verordnung über die Mindestanforderungen der Informationen nach § 73 Absatz 9 Satz 2 SGB V in elektronischen Programmen für die Verordnung von Arzneimitteln durch Vertragsärzte und zur Veröffentlichung der Beschlüsse nach § 35a Absatz 3a SGB V vom 19.11.2018.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. – vfa (2018b): Stellungnahme zum Referentenentwurf des Bundesministeriums der Gesundheit für ein Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 12.12.2018.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. – vfa (2019): Seltene Erkrankungen kommen in aktueller Gesetzgebung unter die Räder. Pressemitteilung vom 09.04.2019.

Windeler J (2018): Register sind für Nutzenfragen nicht geeignet. Monitor Versorgungsforschung, 01/2018: 6–12.

2. Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

2.1 Anzahl und Art der vom G-BA abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren

2.1.1 Beschlussfassungen des G-BA

Bis Ende 2018 haben **224 Arzneimittel** mit neuem Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombinationen in **349 Verfahren** den AMNOG-Prozess durchlaufen (vgl. Tab. 4). Für 74 Wirkstoffe wurde darüber hinaus in insgesamt 121 Verfahren eine erneute Bewertung durchgeführt. Grund dafür waren überwiegend Zulassungserweiterungen auf neue Anwendungsgebiete. Die inzwischen vermehrt auslaufenden befristeten Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA führen ebenfalls zu einer steigenden Anzahl von Nutzenbewertungsverfahren. Dabei hat die Anzahl durch den G-BA abgeschlossener Bewertungsverfahren nach einem bisherigen Höchstwert im Jahr 2016 zuletzt wieder zugenommen. Im Jahr 2018 wurden insgesamt 72 Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA abgeschlossen.

Nutzenbewertung wird zunehmend komplexer

Tabelle 4: Anzahl und Grundlage vom G-BA abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren

Nutzenbewertung	2011–2014	2015	2016	2017	2018	Σ
Erstbewertung	88	41	36	23	40	228
Erneute Nutzenbewertung eines bekannten Wirkstoffes	15	14	34	26	32	121
<i>Neues Anwendungsgebiet</i>	9	10	19	19	22	79
<i>Auf Antrag des G-BA</i>	1	0	0	0	0	1
<i>Auf Antrag des pU</i>	3	1	2	1	5	12
<i>Nach Fristablauf</i>	1	3**	10	5	4	23
<i>Umsatzschwelle Orphan Drugs</i>	1	0	3	1	1***	6
Gesamtzahl	103	55	70	49	72	349
Gesamtzahl mit Dossierbewertung	89	53	69	49	72	332
<p>* Unter den Erstbewertungen sind insgesamt sechs Wirkstoffe, welche unter zwei verschiedenen Handelsnamen (aufgrund verschiedener Anwendungsgebiete) jeweils erstbewertet worden. Dadurch erklärt sich die Abweichung der Anzahl der Erstbewertungen zur oben genannten Anzahl bislang nutzenbewerteter neuer Arzneimittel. Dabei werden jedoch nicht alle neuen Wirkstoffe mit zwei verschiedenen Handelsnamen als Erstbewertung geführt, da der zweite Handelsname ggf. erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt eingeführt wurde.</p> <p>** Im erneuten Nutzenbewertungsverfahren von Eribulin (Beschlussfassung 22.01.2015) wurde eine Änderung des Anwendungsgebietes parallel zur abgelaufenen Beschlussbefristung bewertet. Dieses Verfahren wird in der vorliegenden Zählung als „neues Anwendungsgebiet“ gezählt.</p> <p>*** In drei weiteren Verfahren wurde im Rahmen der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes eine erneute Nutzenbewertung erstmalig nach Überschreiten der für Orphan Drugs geltenden Umsatzschwelle (Daratumumab und Ibrutinib) bzw. der mit Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes verbundenen Aufhebung des Orphan Drug Status (Olaparib) durchgeführt. Beide Verfahren werden in der vorliegenden Zählung als „neues Anwendungsgebiet“ gezählt.</p>						

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Die abweichende Zahl der neuzugelassenen Wirkstoffe zu den durchgeführten Erstbewertungen ergibt sich dadurch, dass vier nutzenbewertete Wirkstoffe unter zwei Handelsnamen geführt werden. Dies wird durch die sogenannte Härtefallregelung im § 130b Abs. 3a SGB V möglich, nach welcher für zwei Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff unterschiedliche Erstattungsbeträge vereinbart werden

können. Hintergrund dieser Regelung ist, dass bei ggf. deutlich abweichenden Preisniveaus in zwei Zulassungsindikationen eines Wirkstoffes die Vereinbarung eines einheitlichen Erstattungsbetrags im Hinblick auf die Versorgung nicht sachgerecht wäre und ggf. eine Marktrücknahme für eine der beiden Indikationen zu erwarten wäre.

Der verpflichtenden Nutzenbewertung des sog. Bestandsmarktes, also von Wirkstoffen, welche vor Einführung der frühen Nutzenbewertung zugelassen wurden, wurde mit dem 14. SGB V Änderungsgesetz 2014 die rechtliche Grundlage entzogen. Mit dem AM-VSG wurde es dem G-BA 2017 wiederum fakultativ möglich (Kann-Regelung), Bestandsmarktpräparaten in solchen Ausnahmen zur Nutzenbewertung aufzurufen, in denen eine Ausweitung des Anwendungsgebietes durch Erweiterung der Zulassung eines vor 2011 erstmalig in den Markt eingeführten Wirkstoffes erfolgt.⁸² Bis Ende 2018 ist ein entsprechendes Verfahren jedoch nicht eröffnet worden.

Bislang keine Bestandsmarkt-bewertungen

2.1.2 Verfahren ohne Herstellerdossier

Umstritten war lange die vom Gesetzgeber zugestandene Möglichkeit, das Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch Nichtvorlage eines Dossiers zu umgehen. Hersteller können die Aufforderung, ein Dossier beim G-BA einzureichen, ignorieren oder dieser nicht rechtzeitig oder vollständig nachkommen. Aufgrund der fehlenden Amtsermittlungspflicht des G-BA gilt ein Zusatznutzen in diesen Fällen als nicht belegt, womit das entsprechende Arzneimittel bislang nach § 35 Abs. 1 SGB V in eine Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln eingeordnet wurde oder ein Preis festgelegt wurde, welcher nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führt (§ 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V).

Mit dem AM-VSG hat der Gesetzgeber den maßgeblichen § 130b Abs. 3 SGB V dahingehend geändert, dass in entsprechenden Fallkonstellationen zukünftig ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren ist, der in angemessenem Umfang zu geringeren Jahrestherapiekosten als die zVT führt. Eine Regelung, die bereits zum Zeitpunkt der gesetzlichen Debatte eher theoretische als praktische Relevanz hatte, wohl aber offenbar zu einer Verhaltensänderung der pharmazeutischen Hersteller geführt hat.⁸³

Preisabschläge bei Umgehung des Verfahrens

Bis Ende 2018 wurde in 17 Verfahren (5 %) kein Dossier für einen von der frühen Nutzenbewertung erfassten Wirkstoff vorgelegt (vgl. Tab. 5). Bis Ende 2015 betrug dieser Anteil noch 10 %. Das letzte Verfahren ohne Herstellerdossier liegt inzwischen mehr als drei Jahre zurück.⁸⁴ In den Jahren 2017 und 2018 gab es kein Nutzenbewer-

⁸² § 35a Abs. 6 SGB V.

⁸³ Vgl. hierzu auch die Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Anfrage der Fraktion DIE LINKE. BT-Drs. 19/916, S. 9.

⁸⁴ Für die herstellereitigen Begründungsmuster hinter in der Vergangenheit nicht vorgelegten Nutzendossiers bzw. der Marktrelevanz dieser Wirkstoffe vgl. Greiner, Witte (2017), S. 55–56.

tungsverfahren mehr, in denen herstellerseitig kein Nutzendossier eingereicht wurde.

Tabelle 5: Verfahren ohne eingereichtes Nutzendossier

Wirkstoff	Beschluss	Status 2018
Kein Dossier eingereicht		
Pitavastatin	18.08.2011	Festbetrag
Bromfenac	19.01.2012	Marktrücknahme
Azilsartan Medoxomil	15.03.2012	Festbetrag
Tegafur, Gimeracil, Oteracil	20.12.2012	Preis zVT
Linagliptin*	16.05.2013	Marktrücknahme
Nepafenac	19.12.2013	Preis zVT
Fluticasonfuroat, Vilanterol	20.03.2014	Festbetrag
Retigabin	03.07.2014	Marktrücknahme
Olodaterol	17.07.2014	Festbetrag
Cobicistat	18.09.2014	Preis zVT
Lebende Larven <i>Lucilia sericata</i>	20.11.2014	Nur zur stationären Anwendung verfügbar
Insulin degludec*	04.12.2014	Marktrücknahme
Regorafenib*	19.02.2015	Marktrücknahme
Ivermectin	27.11.2015	Preis zVT
Gaxilose	04.02.2016	Marktrücknahme
Materiell-unvollständiges Dossier eingereicht		
Regadenoson	29.03.2012	Preis zVT
Lomitapid	05.06.2014	Marktrücknahme
* – neues Anwendungsgebiet; – erneute Nutzenbewertung		

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Erhaltung des hohen Transparenzniveaus

Dass inzwischen für jedes Verfahren ein Herstellerdossier eingereicht wird, ist vermutlich auch darauf zurückzuführen, dass der Gesetzgeber mit dem AMVSG im Jahr 2017 durch die Einführung einer Abschlagsregelung weitere Anreize zur Dossiereinreichung gesetzt hat. Dies hat die Transparenz über den therapeutischen Nutzen neuer Arzneimittel auch in den Konstellationen erhöht, in denen der pharmazeutische Unternehmer keinen Premiumpreis gegenüber dem Bestandsmarkt anstrebt. Unter Berücksichtigung der nach er-

folgt Zulassung unabhängig vom Ergebnis der Nutzenbewertung gewährten unmittelbaren Verkehrs- und Verordnungsfähigkeit erscheint diese Regelung angemessen. In der Vergangenheit wurde zudem die Befürchtung geäußert, dass durch die Nichteinreichung eines Dossiers mit Anwendung eines neuen Arzneimittels potenziell negative Effekte gegenüber der zVT nicht in hinreichendem Ausmaß bekannt gemacht würden.⁸⁵ Gerade neue, hochspezialisiert wirksame Arzneimitteltherapien gehen regelhaft mit patientenrelevanten Nebenwirkungen einher (vgl. hierzu auch Kap. 2.7).

2.1.3 Orphan Drug-Verfahren

Unter den bislang nutzenbewerten Wirkstoffen ist jeder vierte (n=59, 26%) als Orphan Drug zugelassen. Diese Orphan Drugs wurden in 82 Verfahren einer vereinfachten Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Der Anteil der Orphan Drug-Verfahren an der Gesamtanzahl aller Nutzenbewertungen liegt damit weiterhin konstant bei 23%. 15 dieser Orphan Drugs wurden inzwischen in insgesamt 21 Verfahren einer erneuten Nutzenbewertung unterzogen (siehe ausführlich Kap. 2.5).

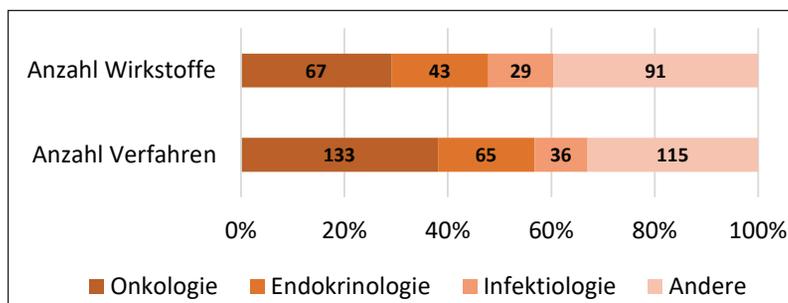
Anteil von Orphan Drugs unverändert hoch

2.1.4 Bewertete Anwendungsgebiete

Die frühe Nutzenbewertung ist Spiegelbild der aktuellen Forschungsbemühungen pharmazeutischer Unternehmer. Anhand der bislang nutzenbewerten Wirkstoffe bzw. durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zeigt sich, dass sich das Innovationsgeschehen im patentgeschützten Marktsegment im Wesentlichen auf drei Anwendungsgebiete konzentriert. Neue Wirkstoffe aus der Onkologie (29%), Endokrinologie (19%) und Infektiologie (13%) machen zusammen 60% der zwischen 2011 und 2018 nutzenbewerten Wirkstoffe aus (vgl. Abb. 4). Dabei entfielen 67% der bislang durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren auf diese drei Anwendungsgebiete.

Neue Onkologika überwiegen

Abbildung 4: Anzahl der Nutzenbewertungen je Anwendungsgebiet



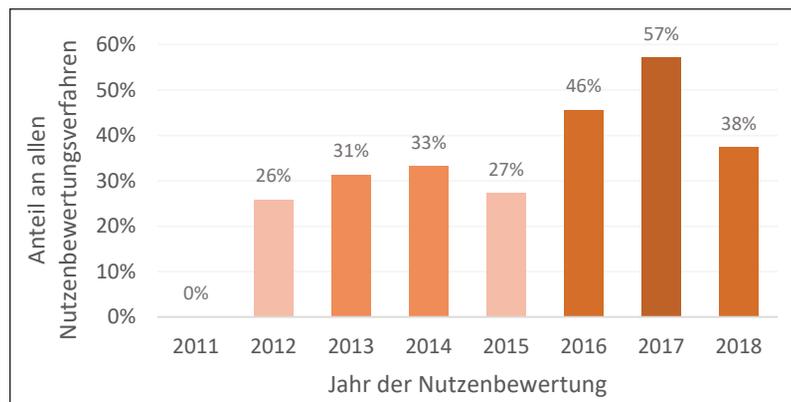
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

⁸⁵ Faber (2014).

Abgeschlossene Verfahren

Dabei ist nach einem Höchstwert im Jahr 2017 der Anteil der Nutzenbewertungsverfahren für onkologische Wirkstoffe im Jahr 2018 wieder rückläufig (vgl. Abb. 5). Dies liegt daran, dass sowohl für Antinfektiva als auch für neue Arzneimittel zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen deutlich mehr Verfahren (n=24) als in 2017 (n=7) durchgeführt wurden. Dies war sowohl auf Neuzulassungen in diesen Therapiegebieten als auch Anwendungsgebietserweiterungen zurückzuführen.

Abbildung 5: Anteil der Nutzenbewertungsverfahren für Onkologika an allen Nutzenbewertungsverfahren



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.2 Ergebnisse in der Bewertung des Zusatznutzens

2.2.1 Zusatznutzen auf Verfahrensebene

Zentrales Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG ist die Quantifizierung des Zusatznutzens sowie eine Einschätzung zur Ergebnissicherheit der bewerteten Evidenz für die je Verfahren relevanten Fragestellungen. Dies geschieht im Wesentlichen zum Zweck der nutzenbasierten Preisbildung. Die Zuerkennung eines Zusatznutzens – unabhängig vom Ausmaß – ist aufgrund der Verfahrenssystematik deshalb ein relevantes Ergebnismaß, weil sie den Ablauf der sich an die Nutzenbewertung anschließenden Erstattungsbeitragsverhandlungen bestimmt.

Zusatznutzenquote: 57 %

Zur Veranschaulichung der Nutzenbewertungsergebnisse lassen sich unterschiedliche Ergebnismaße konstruieren. Zunächst lässt sich auf Ebene der abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren prüfen, ob für wenigstens eine der innerhalb eines Verfahrens bewerteten Fragestellungen bzw. Teilpopulationen ein Zusatznutzen vorlag. In den bis zum 31.12.2018 abgeschlossenen 349 Verfahren wurde in 57 % für wenigstens eine Teilpopulation ein Zusatznutzen vom G-BA festgestellt. Damit hat sich dieser Wert im Vergleich zum Vorjahr nicht verändert. Der Anteil positiv bewerteter Verfahren er-

hört sich, wenn alle aufgrund eines fehlenden Dossiers nicht nutzbewertete Wirkstoffe aus der Betrachtung ausgeschlossen werden bzw. sinkt, wenn nur jene Verfahren mit vollständiger Nutzenbewertung betrachtet werden.

Tabelle 6: Zusatznutzen auf Verfahrensebene

Perspektive	Verfahren	Zusatznutzen
Alle Verfahren (2011–2018)	349	200 (57 %)
Mit Dossierbewertung	332	200 (60 %)
Vollständige Nutzenbewertung*	261	129 (49 %)
* Exklusive Verfahren ohne Herstellerdossier und Orphan Drugs ohne vollständige Nutzenbewertung.		

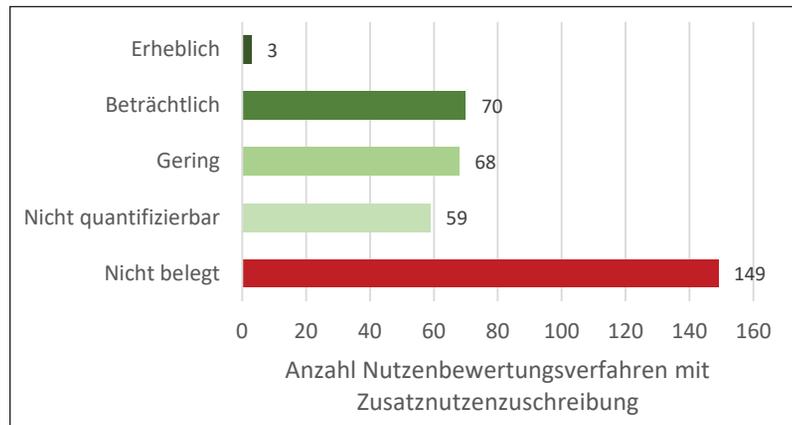
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Bei Vorliegen zumindest eines Anhaltspunktes eines positiven Effektes auf Endpunktebene sind zur Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens folgende quantitative Aussagen möglich:

- erheblich
- beträchtlich
- gering
- nicht quantifizierbar

Innerhalb der 349 bis Ende 2018 durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zeigt sich acht Jahre nach Einführung des AMNOG, dass innerhalb der in wenigstens einer Teilpopulation positiv bewerteten Verfahren am häufigsten ein im Ausmaß beträchtlicher oder geringer Zusatznutzen vergeben wird (vgl. Abb. 6). Das höchstmögliche Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzens wurde bislang erst dreimal erreicht (chronologisch: Propranolol, Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf) und Nusinersen). Ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen wird zudem fast ausschließlich Orphan Drugs zugeschrieben (75 %, 44/59).

Abbildung 6: Bewertungsergebnisse auf Verfahrensebene



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Die häufige Zuschreibung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Orphan Drugs ist unter anderem auch darauf zurück zu führen, dass der Gesetzgeber als Innovationsanreiz Orphan Drugs qua Zulassung einen Zusatznutzen zuspricht, so dass der G-BA im Verfahren lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der verfügbaren Evidenz bewertet. Diese gesetzliche Fiktion wird jedoch getragen durch die europaweit geltenden regulatorischen Anforderungen zur Erlangung eines Orphan-Status im Rahmen der Zulassung. Entsprechend der maßgeblichen EU-Verordnung ist ein Orphan-Status an einen „Zusatznutzen“ in dem Sinne geknüpft, dass der neue Wirkstoff in einem Anwendungsgebiet zugelassen werden soll, in dem bislang keine zufriedenstellende Behandlungsoption verfügbar war oder die neue Therapieoption einen erheblichen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen darstellt.⁸⁶

„Aufgrund gesetzlicher Vorgaben nicht quantifizierbar“

Unabhängig davon gibt es regelhaft Kritik an der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewährten Sonderstellung. Liegt in einem Nicht-Orphan-Verfahren keine (verwertbare) Evidenz vor, so gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. In einem Verfahren zur Bewertung eines Orphan Drugs muss in einer entsprechenden Fallkonstellation jedoch das Bewertungsergebnis „Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar“ lauten. Der G-BA hat in entsprechenden Orphan-Verfahren seine Beschlusspraxis dahingehend verändert, dass er informell eine weitere Zusatznutzenkategorie „aufgrund der gesetzlichen Vorgaben nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ geschaffen hat (vgl. die Verfahren zu Migalastat (Galafold®) oder Cerliponase alfa (Brineura®)). Auf sich daran anknüpfende Diskussion zum Umgang mit „unreifer Evidenz“ hat der Gesetzgeber mit einer im Entwurf des GSAV enthaltenen Neuregelung zur anwendungsbegleitenden Datenge-

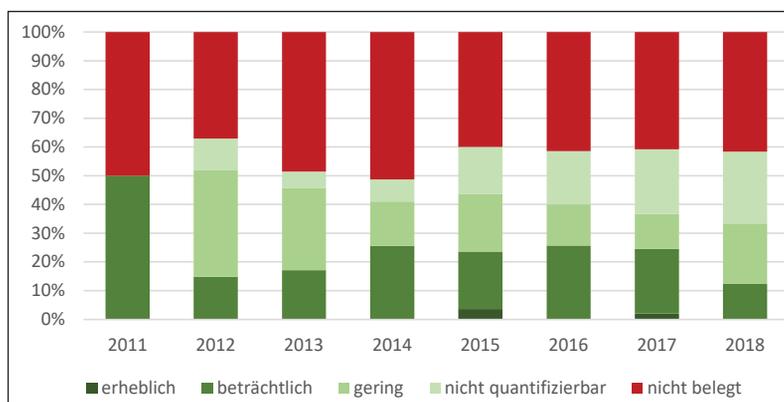
⁸⁶ Artikel 3 Abs. 1b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des EU-Parlamentes und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

nerierung von Orphan Drugs und solchen Arzneimitteln mit alternativem Zulassungsstatus reagiert (vgl. ausführlich Kap 1.2).

Neben den positiv bewerteten Verfahren sind in jedem Jahr auch jene Verfahren von besonderem Interesse, in denen ein Zusatznutzenbeleg nicht gelang. Der Anteil der Verfahren mit nicht belegtem Zusatznutzen liegt dabei in den vergangenen drei Jahren konstant bei knapp 40 % (vgl. Abb. 7). Zu erkennen ist darüber hinaus, dass der Anteil der Verfahren mit einem im Ausmaß „nicht quantifizierbarem“ Zusatznutzen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass insbesondere im Jahr 2018 für deutlich mehr Wirkstoffe ohne Orphan-Zulassung die verfügbare Evidenzgrundlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zuließ (vgl. Kap. 2.7).

Zusatznutzen nicht belegt

Abbildung 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Verfahrensebene



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.2.2 Ebenen eines Nutzenbewertungsbeschlusses

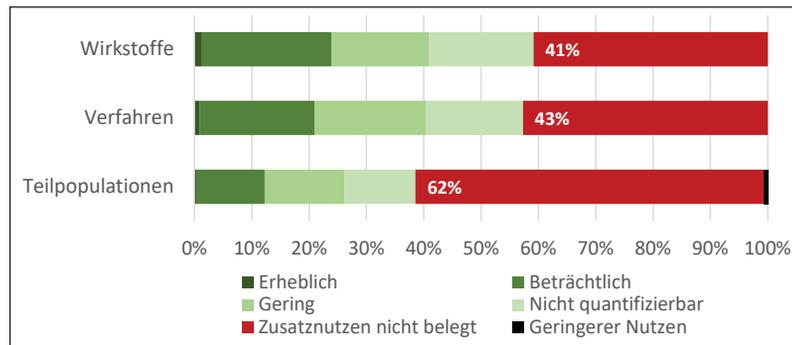
Die Beschlussfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA erfolgt nicht wirkstoffbezogen, sondern auf Ebene des zugelassenen Anwendungsgebietes. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu bestimmen. Dennoch lassen sich auch auf Wirkstoffebene die Bewertungsergebnisse aggregieren. Damit ergeben sich insgesamt vier Bewertungsperspektiven:

1. Wirkstoffebene
2. Verfahrensebene
3. Indikations- oder Teilpopulationsebene
4. Patientenebene

38 % der Teilpopulationen mit Zusatznutzen

Je nach Bewertungsperspektive zeigt sich eine abnehmende Zusatznutzenquote. Während bislang 59 % (n=136) der seit 2011 neu zugelassenen Wirkstoffe ein Zusatznutzennachweis in wenigstens einem bewerteten Anwendungsgebiet gelingt, wurde nur in 57 % (n=200) der dahinter liegenden Nutzenbewertungsverfahren ein Zusatznutzen zugesprochen. Demgegenüber weisen bislang nur 38 % (n=271) der im Rahmen der Bewertung differenzierten Teilpopulationen bzw. Teilindikationen eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff einen Zusatznutzen auf (vgl. Abb. 8 und Tab. 7).

Abbildung 8: Zusatznutzen nach Bewertungsperspektive



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Auf Teilpopulationsebene ist damit ein nicht belegter Zusatznutzen das häufigste Bewertungsergebnis. Auf Verfahrensbzw. Wirkstoffebene schlägt dies jedoch nicht in vollem Umfang durch, da sich entweder zumindest in anderen Teilpopulationen oder Teilindikationen oder auch in späteren erneuten Bewertungsverfahren vielfach noch positive Bewertungskonstellationen ergeben.

Tabelle 7: Zusatznutzenanteile nach Bewertungsperspektive

	Wirkstoffe	Verfahren	Teilpopulationen
Gesamtzahl	230	349	703
Erheblich	3	3	3
Beträchtlich	52	70	83
Gering	39	68	98
Nicht quantifizierbar	42	59	87
Zusatznutzen belegt	136	200	271
Zusatznutzen nicht belegt	94	149	427
Geringerer Nutzen	0	0	5

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Anders als in den Vorjahren wird an dieser Stelle auf eine patientenbezogene Darstellung der Zusatznutzenanteile verzichtet. Aufgrund der zuletzt deutlich gestiegenen Beschlussanzahl innerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete ist es problematisch, sinnvolle Aussagen daraus abzuleiten. Zudem handelt es sich bei der im G-BA-Beschluss dargestellten Größe der Zielpopulation um den theoretischen Zielmarkt des jeweiligen Wirkstoffes. Diese Schätzungen des G-BA sind regelhaft mit Unsicherheit verbunden (vgl. Kap. 2.3.3) und zudem verfahrensübergreifend nicht immer konsistent.

2.2.3 Aussagesicherheit der Nutzenbewertungsbeschlüsse

Neben dem Ausmaß des Zusatznutzens ist die Einstufung der Beleglage ein wesentliches (und preisrelevantes) Ergebnis der frühen Nutzenbewertung. Gemäß § 5 Abs. 4 AM-NutzenV i. V. m. § 5 Abs. 6 des 5. Kapitel der VerfO G-BA ist die Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe darzulegen und damit die Wahrscheinlichkeit, mit welcher ein Zusatznutzen im verschiedenen Ausmaß vorliegt, abzuschätzen.

Beleglage

Innerhalb der bis Ende 2018 durchgeführten Verfahren verteilen sich die Einschätzungen zur Beleglage des G-BA nahezu gleichmäßig auf alle zur Verfügung stehenden Kategorien (vgl. Tab. 8). Gesondert zu berücksichtigen sind Beschlüsse eines „nicht belegten“ Zusatznutzens, welche keine weitere Aufschlüsselung der zugrunde liegenden Entscheidungssicherheit beinhalten. Zudem sind 93% der aufgeführten „Zusatznutzen-Belege“ auf die obligate Einstufung der Orphan Drugs zurückzuführen.

Tabelle 8: Zusatznutzen und Beleglage auf Ebene der Teilpopulationen gem. G-BA-Beschluss

	Anhaltspunkt	Hinweis	Beleg	
			Non-Orphan	Orphan
Erheblich	0	2	0	1
Beträchtlich	30	43	4	6
Gering	50	22	3	23
Nicht quantifizierbar	24	5	0	58
Geringerer Nutzen	2	3	0	0
Gesamt	106	75	7	88

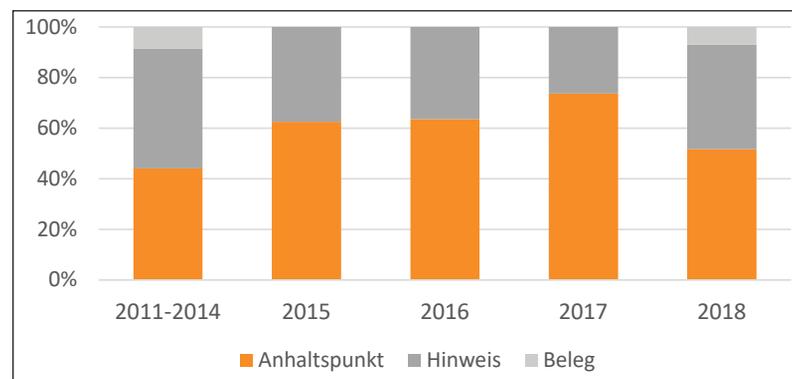
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Die geringwertigste Kategorie „Anhaltspunkt“ drückt der IQWiG-Definition folgend aus, „[...] dass bestimmte Mindestanforderungen an

Häufiger nur Anhaltspunkte für Zusatznutzen

die vorliegenden Studien zwar erfüllt sind, Aussagen zu Nutzen und Schaden aber dennoch nur mit niedriger Sicherheit möglich sind [...]“.⁸⁷ Eine Aufschlüsselung der bislang erteilten Einschätzungen zur Aussagesicherheit gibt demnach indirekt Aufschluss über die zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung zur Verfügung stehenden Evidenz. Auffällig ist, dass es in den im Jahr 2018 bewerteten Dossiers wieder häufiger gelang, Evidenz mit höherer Aussagesicherheit für den Zusatznutzenbeleg vorzulegen. Der Anteil von Teilpopulationen mit lediglich einem „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen lag seit 2016 jeweils über 60 % aller bewerteten Teilpopulationen (exklusive Orphan Drugs, vgl. Abb. 9).

Abbildung 9: Beleglage für Teilpopulationen mit Zusatznutzen, exkl. Orphan Drugs



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Erstmals wieder belegter Zusatznutzen

Im Jahr 2018 wurde hingegen von Seiten des G-BA basierend auf den verfügbaren Daten häufiger als in den vergangenen Jahren ein Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen gesehen. Dabei gelang es erstmals seit 2014, in einem Nicht-Orphan-Verfahren einen Beleg für einen Zusatznutzen zu identifizieren. Sowohl in der Erstbewertung von Guselkumab (Indikation: Plaque-Psoriasis) als auch von Ocrelizumab (Indikation: Multiple Sklerose) konnte aufgrund des Vorliegens jeweils zweier doppelblinder, randomisierter kontrollierter Studien mit ausreichender Größe und methodischer Güte, also geringem Verzerrungspotenzial, eine hohe Aussagesicherheit bescheinigt werden.

2.2.4 Bewertungsergebnisse in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes

Onkologika häufiger mit Zusatznutzen

Die Ergebnisse der Nutzenbewertungen zeigen seit Einführung des AMNOG zum Teil deutliche indikationsspezifische Zusammenhänge. In bislang sieben Therapiegebieten gelang auf Verfahrensebene eine Zusatznutzenquote von über 50 %, in vier davon basierend auf

⁸⁷ IQWiG (2011).

zehn oder mehr abgeschlossenen Verfahren. Insbesondere neuen Onkologika gelingt regelhaft der Nachweis eines therapeutischen Vorteils gegenüber den bereits verfügbaren Alternativen. 75 % aller Verfahren in dieser Indikation wurden positiv bewertet. Neue Medikamente aus den Bereichen Diabetologie und Neurologie, auf welche ein Viertel aller Verfahren, jedoch weniger als ein Fünftel der vergebenen Zusatznutzen entfallen, erreichen deutlich seltener ein positives Bewertungsergebnis (vgl. Abb. 10). Dieser Trend hat sich mit den zuletzt abgeschlossenen Verfahren weiter verstetigt.

Abbildung 10: Nutzenbewertungsverfahren mit belegtem Zusatznutzen nach Anwendungsgebiet



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen zeigt sich jedoch ein anderes Bild (vgl. Tab. 9). Auf Ebene der vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung differenzierten Teilpopulationen bzw. Teilindikationen konnte für lediglich 50 % aller bewerteten Onkologika ein Zusatznutzen identifiziert werden, was allerdings immer noch deutlich oberhalb des AMNOG-Durchschnitts liegt.

Tabelle 9: Bewertung in Teilpopulationen nach Anwendungsgebiet

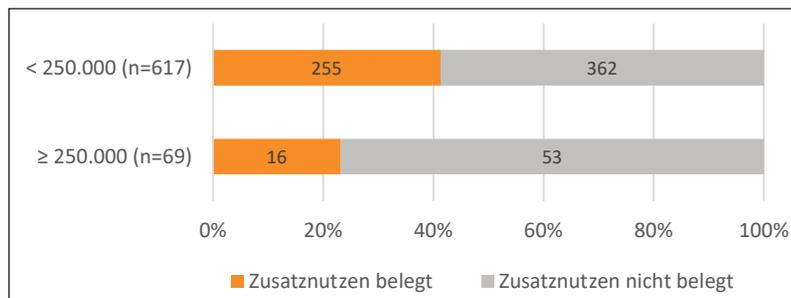
Anwendungsgebiet	Anzahl Teilpopulationen		Anteil Zusatznutzen belegt
	Zusatznutzen belegt	Zusatznutzen nicht belegt	
Onkologie	113	115	50 %
Infektiologie	51	76	40 %
Diabetologie	37	120	24 %
Übrige Anwendungsgebiete	70	121	37 %
AMNOG-Durchschnitt	271	432	39 %

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Zusatznutzen und Größe der GKV-Population

Es ist erkennbar, dass die Wahrscheinlichkeit eines positiven Nutzenbewertungsbeschlusses auch mit der potenziellen Patientenzahl innerhalb der Zulassungsindikation zusammenhängt. So konnte bislang in 41 % aller Teilpopulationen mit einer Zielpopulation von weniger als 250.000 Personen ein Zusatznutzen belegt werden. Dem gegenüber steht lediglich gut ein Viertel (23 %) zusatznutzen-tragender Teilpopulationen in Indikationen mit mehr als 250.000 Personen (vgl. Abb. 11).

Abbildung 11: Nutzenbewertungsergebnisse von Verfahren mit großer bzw. geringer Prävalenz



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.2.5 Bewertungsergebnisse von Orphan Drugs

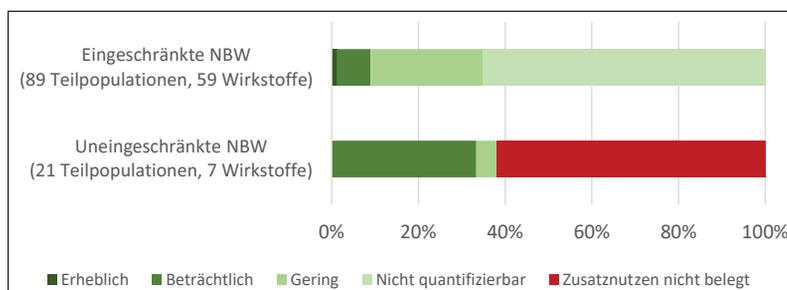
In der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sind für Orphan Drugs besondere Regelungen vorgesehen: Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Ledig-

lich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Solange für das Arzneimittel rechtswirksam eine Zulassung vorliegt, ist demnach – unabhängig von der dem G-BA vorliegenden Daten- und Erkenntnislage – ein Zusatznutzen zu unterstellen. Im Ergebnis seiner Nutzenbewertung kann der G-BA lediglich über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheiden. Erst, wenn der jährliche Umsatz des Arzneimittels in der gesetzlichen Krankenversicherung 50 Millionen EUR übersteigt, wird innerhalb eines uneingeschränkten Verfahrens überprüft, ob sich der bislang rechtlich unterstellte Zusatznutzen durch Studien nachweisen lässt.

Diese Umsatzschwelle wurde bis Ende 2018 von sieben Orphan Drugs überschritten (Carfilzomib, Daratumumab, Ibrutinib, Macitentan, Pomalidomid, Ramucirumab, Ruxolitinib). Im Rahmen der jeweiligen erneuten Verfahren wurden diese sieben Wirkstoffe in zehn Verfahren nach vorliegender Evidenzlage bewertet. Das Ergebnis: In 13 der 21 dabei bewerteten Teilpopulationen (62 %) konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden (vgl. Abb. 12). Diese Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen entfallen auf acht der zehn eben erwähnten Nutzenbewertungsverfahren (vgl. hierzu ausführlich Kap. 2.5.3).

7 Orphan Drugs oberhalb der Umsatzschwelle

Abbildung 12: Nutzenbewertungsergebnisse von Orphan Drugs auf Ebene bewerteter Teilpopulationen



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.2.6 Addenda des IQWiG

Pharmazeutische Unternehmen können während des Stellungnahmeverfahrens zu einer IQWiG-Nutzenbewertung fehlende oder besser aufbereitete Daten beim G-BA nachreichen. Der G-BA beauftragt dann das IQWiG mit der Prüfung der weiteren Unterlagen woraufhin das Institut einen erweiterten Bericht in Form eines Addendums vorlegt.

Insgesamt veröffentlichte das IQWiG bis Ende 2018 für jedes dritte Verfahren ein Addendum (112 Addenda in 332 Verfahren mit Dosisbewertung), wobei für die Nutzenbewertungsverfahren von Ipili-

Jedes dritte Verfahren mit nachgereichten Daten

mumab (Beschlussfassung am 05.06.2014), Nivolumab (Beschlussfassung am 17.11.2017) und Cabozantinib (Beschlussfassung am 05.04.2018) jeweils zwei Addenda vorliegen. Für die Wirkstoffe Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir legte das IQWiG zudem ein gemeinsames Addendum (A15-21) vor, da diese voneinander getrennt bewerteten Wirkstoffe jeweils in Kombination eingesetzt werden und zusammenhängende Fragestellungen behandelt wurden.

**Häufig gelingt
bessere
Bewertung**

Die herstellerseitig jeweils neu vorgelegten Daten oder Auswertungen führten in 29 Verfahren (26 %) zu einer Änderung der vorherigen Nutzenbewertung durch das IQWiG.⁸⁸ Eine Hochstufung des Zusatznutzensausmaßes aufgrund der nachgereichten Daten in wenigstens einer der gegenständlichen Teilpopulationen erfolgte in 24 Verfahren (21 %), eine Abwertung in vier Verfahren (4 %). Im Verfahren zur Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes von Daratumumab (Beschlussfassung vom 15.02.2018) änderte das IQWiG hingegen den Teilpopulationenzuschnitt und kommt folglich auch zu einer anderen Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens. Unabhängig vom Ausgang der Bewertung von im Rahmen der Nutzenbewertung nachgereicherter Daten oder Auswertungen konnte in 42 Verfahren trotz Addendum kein Zusatznutzen durch den G-BA attestiert werden (38 %).

2.3 Definition, Differenzierung und Bestimmung der Größe von Teilpopulationen

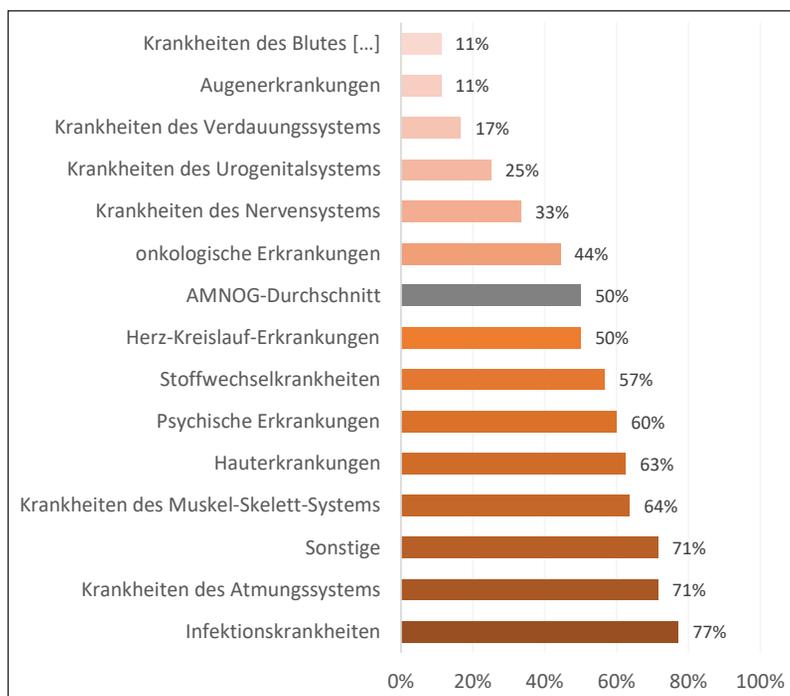
2.3.1 Anzahl durch den G-BA definierte Teilpopulationen

**Teilpopulationen
in jedem
2. Verfahren**

In 166 von 332 Verfahren mit Dossierbewertung (50 %) wird das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA in von zwei oder mehr Teilpopulationen (TP) gebildet. Im Vergleich zum Vorjahr hat dabei die Anzahl der Anwendungsgebiete, in denen der G-BA in wenigstens 50 % aller Verfahren das gegenständliche Anwendungsgebiet in Teilpopulationen differenziert, deutlich zugenommen. Bis Ende 2017 sind lediglich in drei Anwendungsgebieten überproportional viele Teilpopulationen vonseiten des G-BA gebildet worden (Infektiologie, Augen- und Stoffwechselerkrankungen). Inzwischen werden in vier weiteren Anwendungsgebieten häufiger Teilpopulationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes differenziert (vgl. Abb. 13).

⁸⁸ Wobei das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens nicht in jedem Addendum basierend auf neu bewerteten Effekten auf Endpunktebene für das jeweilige Anwendungsgebiet neu zusammenfasst (exemplarisch Addendum zur Nutzenbewertung von Elotuzumab oder der erneuten Nutzenbewertung von Pomalidomid).

Abbildung 13: Anteil der Verfahren mit Differenzierung des Anwendungsgebietes in Teilpopulationen gemäß G-BA-Beschluss



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Indikationsübergreifend wurden bislang durchschnittlich 2,1 Teilindikationen bzw. Teilpopulationen je Verfahren bewertet. Nach einem Höchstwert im Jahr 2015 ist dieser Wert jedoch inzwischen rückläufig. Werden nur jene Verfahren berücksichtigt, in denen den G-BA das bewertete Anwendungsgebiet überhaupt unterteilt hat, wurden durchschnittlich 3,1 Teilpopulationen je Verfahren gebildet (520 Teilpopulationen in 166 Verfahren). Diese Quote ist in den letzten Jahren rückläufig (vgl. Tab. 10). Dies gilt auch für die innerhalb der Nutzenbewertung des IQWiGs gebildeten Teilpopulationen.

Tabelle 10: Anzahl differenzierter Teilpopulationen

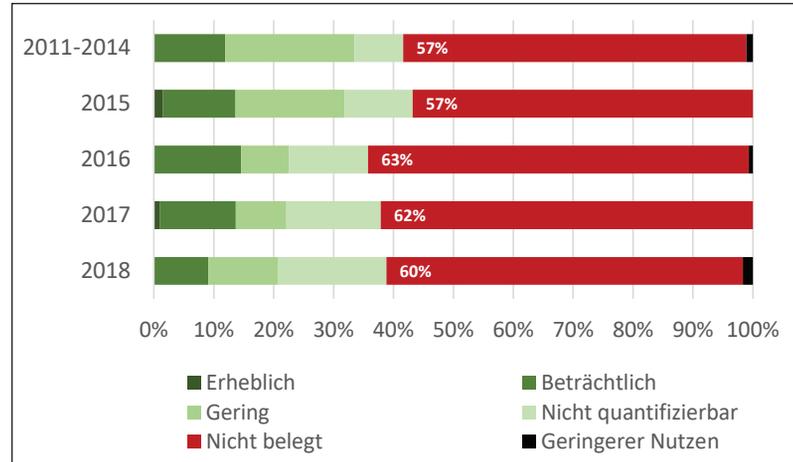
	2011-2014	2015	2016	2017	2018
G-BA-Beschluss	3,2	3,7	3,0	3,0	2,8
IQWiG-Nutzenbewertung	3,7	3,9	3,2	3,2	3,0

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Fraglich ist, ob eine geringere Anzahl gebildeter Teilpopulation mit besseren Bewertungsergebnissen verbunden ist. Im Zeitverlauf ist bislang zu erkennen, dass sich der Anteil zusatznutzentragender Teilpopulationen mit steigender Anzahl abgeschlossener Nutzenbe-

wertungsverfahren bei knapp unter 40 % eingependelt hat (vgl. Abb. 14 bzw. Tab. 11).

Abbildung 14: Zusatznutzen auf Teilpopulationsebene (Verfahren ohne Herstellerdossier nicht berücksichtigt)



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Tabelle 11: Zusatznutzen auf Teilindikations- bzw. Populationsebene (Verfahren ohne Herstellerdossier nicht berücksichtigt)

Zusatznutzen	2011 – 2014	2015	2016	2017	2018
Anzahl TP	186	131	153	95	121
Erheblich	0	2	0	1	0
Beträchtlich	22	16	22	12	11
Gering	40	24	12	8	14
Nicht quantifizierbar	15	15	20	15	22
Nicht belegt	106	75	96	59	72
Geringerer Nutzen	2	0	1	0	2

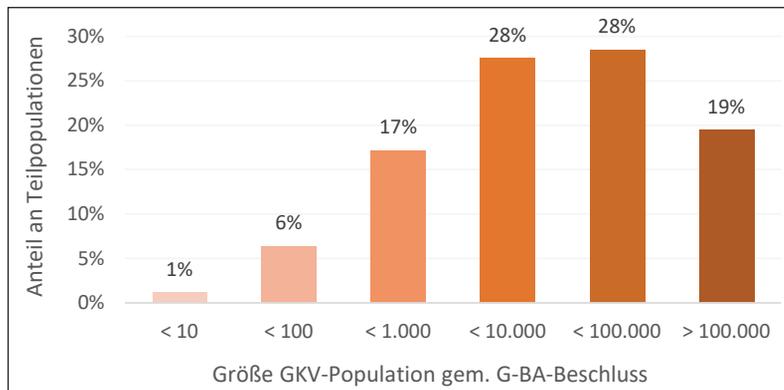
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.3.2 Größe der gebildeten Teilpopulationen

Prävalenzschätzung Im Durchschnitt schätzt der G-BA die Anzahl der prävalenten Fälle innerhalb der GKV auf 109.800 Patienten je Teilindikation bzw. Population. Werden nur jene Verfahren berücksichtigt, in denen der G-BA das jeweilige Anwendungsgebiet in Teilpopulationen differenziert, beträgt die durchschnittliche Gruppengröße 112.600 Patienten. In 25 % der bislang gebildeten Teilpopulationen beträgt die vom G-BA geschätzte Prävalenz dabei weniger als 1.000 Patienten (vgl.

Abb. 15). Fraglich ist, wie sicher die Prävalenz gerade in besonders kleinen Teilpopulationen geschätzt werden kann (vgl. hierzu den nächsten Abschnitt).

Abbildung 15: Anzahl der Personen innerhalb der Teilpopulationen



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Die Größe und Sicherheit der Teilpopulationsschätzung hat innerhalb der Nutzung wiederum einen hervorgehobenen Stellenwert. Diese Angaben werden regelhaft zur Bildung von Mischpreisen herangezogen. Eine hohe Kongruenz zu den im Versorgungsalltag realisierten Verordnungsanteilen ist dann wünschenswert, jedoch nicht immer geben⁸⁹ und zudem häufig schwierig zu monitorieren. Derartige Unsicherheit stellen die Verhandlungspartner und bei deren Nichteinigung die Schiedsstelle vor erhebliche Herausforderungen.⁹⁰

2.3.3 Unsicherheit über die Patientenzahl in den definierten Teilpopulationen

Der G-BA bewertet im Rahmen der Beschlussfassung die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten. In der Quantifizierung der Größe der GKV-Patientenpopulation durch den G-BA sind in Abschnitt 2 des Beschlusstextes grundsätzlich fünf verschiedene Angaben möglich:

- Angabe eines Wertes,
- Angabe eines Wertes übergreifend für mehrere Teilpopulationen,
- Angabe einer Spanne,
- Angabe einer Spanne übergreifend für mehrere Teilpopulationen,
- keine Angabe, da die Anzahl der Patienten nicht quantifizierbar ist.

⁸⁹ Vgl. Greiner, Witte (2018), S. 256–258.

⁹⁰ Laschet (2018).

Der G-BA stellt in der Quantifizierung der dem Beschluss zugrunde liegenden Patientenzahlen in der Regel auf die Dossierbewertung des IQWiGs ab. Auch in Orphan Drug-Verfahren bewertet das IQWiG seit Umstellung der Verfahrenspraxis durch den G-BA noch die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, welche sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.2, des Dossiers befinden. Die Hersteller selbst stützen ihre Angaben wiederum regelhaft auf Daten aus GKV-Routinedatenanalysen.⁹¹

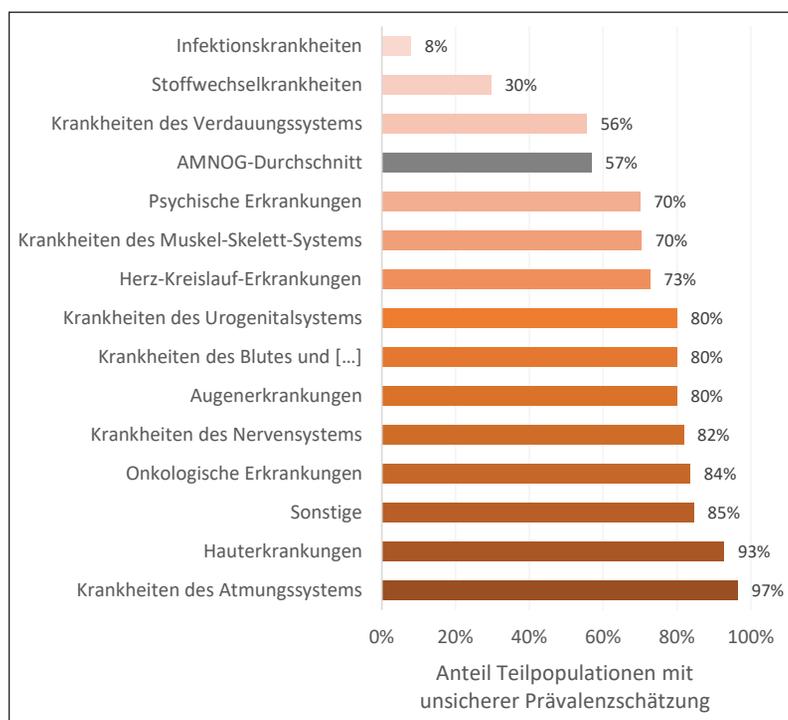
Prävalenzschätzung des G-BA häufig unsicher

Insgesamt gab der G-BA die zugrundeliegende Anzahl der Patienten in 57 % (388/686) der bewerteten Populationen bzw. Teilpopulationen als Spanne an. Für insgesamt 54 Teilpopulationen wurde dabei eine wenigstens zwei Teilpopulationen umfassende Spanne der potenziellen Patientenzahl genannt. Mit einem konkreten Wert beziffert der G-BA die Größe der jeweiligen Patientenzahl in 296 Patienten- bzw. Teilpopulationen (43 %). Einen Wert, der mehrere Teilpopulationen umfasst, wurde davon in 84 Fällen durch den G-BA definiert. In den Verfahren von Eribulin (Beschluss vom 22.01.2015) und Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®, Beschluss vom 19.06.2014), jeweils zugelassen zur Behandlung des Mammakarzinoms, gab der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung an, dass zur Abschätzung der Größe jeweils einer Teilpopulation keine hinreichend genauen Daten vorlagen und die Prävalenz damit nicht quantifizierbar sei.

Hinsichtlich der Sicherheit der vom G-BA vorgenommenen Prävalenzschätzung zeigen sich indes deutliche anwendungsgebietsbezogene Unterschiede (vgl. Abb. 16). Während z. B. in Bewertungsverfahren neuer Onkologika der G-BA aufgrund einer differenzierten Klassifikation der Teilpopulationen auf eine unsichere Schätzung der Prävalenz zurückgreifen muss und in 84 % (189/226) der bewerteten Teilindikationen bzw. Teilpopulationen nur eine Spanne im Rahmen des Beschlusses angeben kann, ist in Verfahren zu neuen Antiinfektiva oder auch neuen Antidiabetika regelhaft die Angabe eines Prävalenzwertes möglich.

⁹¹ Ten Thoren et al. (2016).

Abbildung 16: Anteil der Teilpopulationen mit unsicherer Prävalenzschätzung (Angabe einer Spanne)



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2018.

Um eine möglichst sicherere Quantifizierung der GKV-Zielpopulation im Rahmen der Nutzenbewertung mittels GKV-Routinedaten zu explorieren führt das IQWiG derzeit ein Pilotprojekt in der Indikation des Diabetes mellitus Typ 2 durch (Projektnummer GA16-03).

**Pilotprojekt des
IQWiG**

2.4 Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens

Für einen durch Beschlussfassung des G-BA nicht belegten Zusatznutzen im bewerteten Anwendungsgebiet bzw. den zugrunde liegenden Teilpopulationen gibt es fünf mögliche Gründe:

1. Es wurde kein Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.
2. Es ist keine Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens verfügbar oder die jeweilige Fragestellung (Zusatznutzen im gesamten oder in einem Teilanwendungsgebiet) wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht bearbeitet.
3. Eine Studie ist verfügbar, aber zur Beantwortung der Fragestellung zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

4. Eine Studie ist verfügbar und geeignet, aber die Auswertung der Daten erfolgte nicht sachgerecht oder ist unvollständig.
5. Eine Studie ist verfügbar und geeignet, aber in der Gesamtschau der Daten zeigte sich kein Vorteil gegenüber der definierten Vergleichstherapie.

**Bestmögliche
Evidenz ≠ bestver-
fügbare Evidenz**

Für Diskussionen sorgen dabei regelhaft die Konstellationen drei und vier, also jene, in denen Studiendaten verfügbar sind, jedoch aus unterschiedlichen Gründen durch den G-BA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Denn gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV „[...] sind Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen“, wenn die Durchführung von Studien höchster Evidenzstufe unmöglich oder unangemessen ist. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre wünschenswert, wenn es zukünftig gelänge, den Anteil der Verfahren mit nicht belegtem Zusatznutzen aufgrund nicht geeigneter Evidenz weiter zu reduzieren. Eine engere Kooperation des G-BA mit den relevanten Zulassungsbehörden ist hierzu ein erster Schritt.⁹² Die derzeit geplante europäische Harmonisierung der Nutzenbewertung⁹³ böte Potenzial, Inkongruenzen im Prozess der Evidenzgenerierung durch den pharmazeutischen Unternehmer weiter abzubauen.

In der Klassifikation der Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens lassen sich zwei Konstellationen dahingehend unterscheiden, ob der Beschluss auf einer Auseinandersetzung mit der verfügbaren Evidenz basiert (Gründe vier und fünf) oder ob diese – aus unterschiedlichen Gründen – nicht erfolgt ist. Basierend auf den bislang bewerteten Teilpopulationen ohne belegten Zusatznutzen zeigen sich folgende Begründungsmuster:

Tabelle 12: Begründungsmuster eines nicht belegten Zusatznutzens

Grund eines nicht belegten Zusatznutzens	Häufigkeit
Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen	427
Kein Dossier vorgelegt	17 (4 %)
Keine Studie verfügbar/Fragestellung nicht bearbeitet	171 (40 %)
Studie verfügbar aber nicht geeignet	127 (30 %)
Studie verfügbar und geeignet, aber Analyse/ Darstellung nicht geeignet	46 (11 %)
Studie verfügbar und geeignet, aber in der Gesamtschau kein Vorteil	66 (15 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

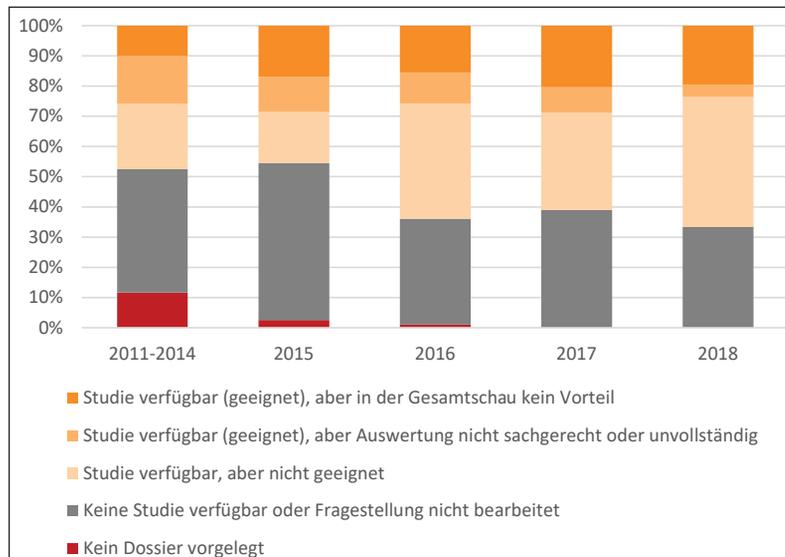
⁹² G-BA (2016).

⁹³ European Commission (2018), BT-Drs. 19/1296.

Abbildung 17 zeigt, dass der Anteil der Teilpopulationen ohne Zusatznutzen, welcher sich aus den verfügbaren Studiendaten und Analysen ableiten lässt, relativ konstant bei ca. 20 % liegt.

Gründe nicht belegten Zusatznutzens

Abbildung 17: Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens auf Ebene bewerteter Teilpopulationen



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2018.

2.5 Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungsverfahren

2.5.1 Verfahrenssystematik

Entscheidungen über das Ausmaß eines Zusatznutzens sind aufgrund der unmittelbar auf die Zulassung folgenden frühen Nutzenbewertung regelhaft auf Basis einer unsicheren Datengrundlage zu treffen. Das Ziel eines zeitnahen Zugangs zu neuen Arzneimitteln⁹⁴ steht nicht immer im Einklang mit der zur Abschätzung des Ausmaßes eines Zusatznutzens verfügbaren Evidenz. Zu diesem Zweck gibt es verschiedene Möglichkeiten, eine erneute Nutzenbewertung durchzuführen. Eine erneute Nutzenbewertung ist dabei grundsätzlich in fünf Fallkonstellationen möglich:

⁹⁴ BT-Drs. 18/10208, S. 1.

Tabelle 13: Konstellationen einer erneuten Nutzenbewertung

Anlass		Rechtsgrundlage
1.	Zulassung eines weiteren Anwendungsgebietes.	§ 35a Abs. 1 S. 3 SGB V § 35a Abs. 6 SGB V
2.	Nach Ablauf einer Befristung des vorangegangenen Beschlusses.	§ 35a Abs. 3 S. 4 SGB V
3.	Überschreitung der 50-Millionen-EUR-Umsatzschwelle für Orphan Drugs.	§ 35a Abs. 1 S. 12 SGB V
4.	Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, frühestens ein Jahr nach Abschluss der vorangegangenen Bewertung	§ 35a Abs. 5 S. 1 SGB V § 35a Abs. 5b SGB V
5.	Auf Antrag des G-BA bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse frühestens ein Jahr nach Abschluss der vorangegangenen Bewertung	§ 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV

Verkürzte Fristen Inzwischen kann der G-BA aus Gründen der Verfahrenseffizienz den pharmazeutischen Unternehmer von der gesetzlichen Fristvorgabe zur Vorlage des Nutzendossiers spätestens vier Wochen nach Zulassung neuer Anwendungsgebiete auf dessen Antrag entbinden. Eine entsprechende Anregung hatte der G-BA zuvor im Gesetzgebungsverfahren des AM-VSG eingebracht. Dies ist seit 2017 dann möglich, wenn innerhalb eines Zeitraums von maximal sechs Monaten die Zulassung von mindestens einem neuen Anwendungsgebiet oder weiteren neuen Anwendungsgebieten zu erwarten ist.⁹⁵ Hintergrund war, dass es für Aflibercept (Eylea®) 2015 bzw. 2016 innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten zur Zulassung drei weiterer Anwendungsgebiete kam. Auch für Nivolumab (Opdivo®) wurden 2016 zw. 2017 innerhalb kurzer Zeit sechs weitere Anwendungsgebiete zugelassen. Insbesondere für die nachgelagerten Erstattungs-betragsverhandlungen kann es deshalb innerhalb des Verhandlungsverfahrens zu sich verändernden Bewertungsgrundlagen kommen, was zukünftig vermieden werden soll.

Verpflichtende späte Nutzenbewertung? Einem befristeten G-BA-Beschluss liegen entweder sachliche Gründe (z.B. fehlende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten) oder eine bedingte Zulassung durch die Europäische Kommission (Conditional Marketing Authorization)⁹⁶ zugrunde. Beide Ausgangspunkt

⁹⁵ 5. Kapitel, § 8 Abs 2 VerfO G-BA.

⁹⁶ Eine bedingte Zulassung gemäß Art. 14 Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i. V. m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 besagt, dass eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich besonderer Bedingungen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, Antragssteller ist voraussichtlich in der Lage, umfassende klinische Daten nachzuliefern, es kann eine medizinische Versorgungs-

te einer Befristung sind insofern mit Unsicherheiten im Evidenzmaterial verbunden. Als sachliche Gründe werden grundsätzlich bestehende Unsicherheiten hinsichtlich zuverlässiger, wissenschaftlich nachprüfbarer Aussagen zum Bestehen und zum Ausmaß eines Zusatznutzens bzw. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, welche die Beurteilung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels einschränken, angeführt. Die AkdÄ empfiehlt deshalb, vor allem bei Onkologika, eine Befristung des G-BA-Beschlusses und eine weitere Nutzenbewertung nach zwei bis drei Jahren.⁹⁷ Auch andere Wissenschaftler haben ihre Position zu einer obligatorischen Spätbewertung zuletzt erneuert.⁹⁸ Nach einer kleinen Anfrage der Fraktion DIE LINKE nahm zudem die Bundesregierung im Februar 2018 unter anderem zu einer verpflichtenden Re-Evaluation aller Nutzenbewertungsbeschlüsse Stellung. Die Bundesregierung verweist in ihrer Antwort auf die gesetzlich geregelten Fristen zur Durchführung erneuter Nutzenbewertungen sowie auf die Möglichkeit des G-BA, Nutzenbewertungsbeschlüsse zu befristen.⁹⁹ Eine gesetzliche Konkretisierung ist insofern zeitnah nicht zu erwarten.

Der GKV-Spitzenverband hat in einem Ende 2017 veröffentlichten Papier Vorschläge zu regulativen Anpassungen der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel vor dem Hintergrund alternativer Zulassungsverfahren gemacht.¹⁰⁰ Kern dieses Papiers waren Vorschläge zur verpflichtenden Re-Evaluation aller neuen Arzneimittel mit alternativer Zulassung innerhalb der frühen Nutzenbewertung. Ein in vielen Aspekten vergleichbares Modell sieht nun das GSAV vor (vgl. hierzu ausführlich Kap. 1.3).

Neuregelung durch GSAV

2.5.2 Anzahl erneuter Nutzenbewertungsverfahren

35 % (121/349) aller bis Ende 2018 durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren entfallen inzwischen auf einen bereits erstbewerteten Wirkstoff. Im Jahr 2018 lag der Anteil bei 46 % und damit auf zum Vorjahr vergleichbarem Niveau (vgl. Abb. 18).

Erneute Bewertungsverfahren

lücke geschlossen werden, der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegt potenzielle Risiken) erteilt werden kann, die jährlich von der EMA neu beurteilt werden.

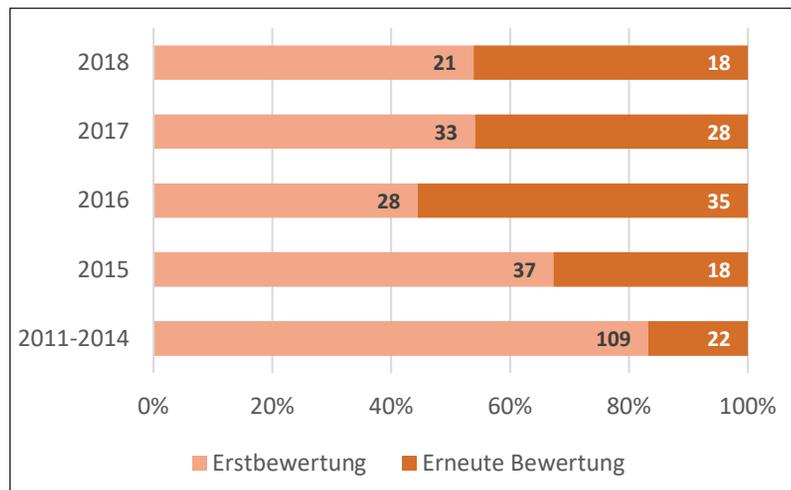
⁹⁷ Osterloh (2016).

⁹⁸ Glaeske et al. (2017).

⁹⁹ BT-Drs. 19/916, S. 13.

¹⁰⁰ Haas et al. (2017).

Abbildung 18: Anteil erneuter Nutzenbewertungsverfahren an allen abgeschlossenen Verfahren

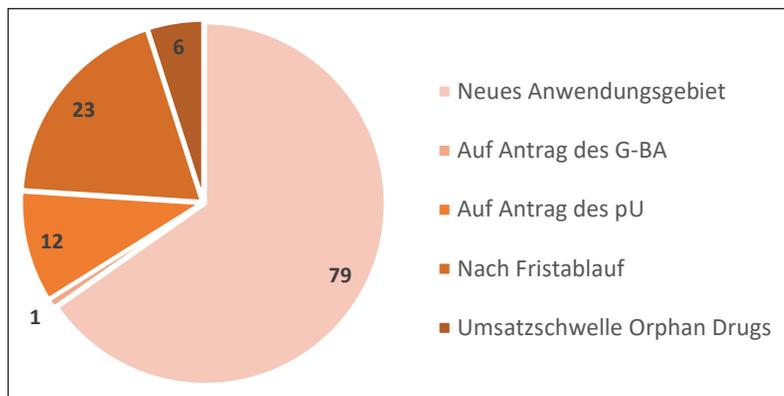


Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2018.

Häufig neue Anwendungsgebiete

Bislang lag einer erneuten Nutzenbewertung am häufigsten die Bewertung eines neuzugelassenen Anwendungsgebietes zugrunde (65 %, vgl. Abb. 19). Lediglich 11 % der bisherigen erneuten Bewertungsverfahren wurden aktiv durch den G-BA oder den pharmazeutischen Unternehmer aufgrund des Vorliegens neuer Evidenz initiiert. Dies zeigt, dass sich die frühe Nutzenbewertung selbst in bestimmten Fallkonstellationen bereits zu einer „späteren“ Nutzenbewertung entwickelt hat. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer etwaigen Aktualisierung von Beschlussinformationen in einem Arzteinformationssystem (vgl. hierzu Kap. 1.2) von Bedeutung. Gleichzeitig dürfte es als großer Gewinn betrachtet werden, dass es mit der Nutzenbewertung selbst, als auch mit der Einführung des AIS gelingen könnte, das sich permanent verändernde Wissen über den Nutzen neuer Arzneimittel konzentriert zu bündeln und zusammenzufassen.

Abbildung 19: Konstellationen erneuter Nutzenbewertungsverfahren



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018

Die unter 2.5.1 genannten Konstellationen für eine erneute Nutzenbewertung können potenziell auch für Orphan Drugs eintreten. Bis Ende 2018 wurden für 15 Orphan Drugs insgesamt 23 erneute Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (vgl. Tab. 14). Am häufigsten wurden dabei weitere Anwendungsgebiete bewertet. Zu berücksichtigen ist aber, dass von den genannten 14 Bewertungsverfahren für neue Anwendungsgebiete in fünf Verfahren die für eine eingeschränkte Nutzenbewertung geltende Umsatzschwelle bereits überschritten wurde, so dass eine uneingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde. In der tabellarischen Darstellung wurde jedoch auf eine Doppelzählung verzichtet.

Erneute Bewertung von Orphan Drugs

Tabelle 14: Erneute Nutzenbewertungsverfahren von Orphan Drugs

Anlass	Anzahl Verfahren
Erneute Nutzenbewertungen von Orphan Drugs	23
Nach Ablauf der Beschlussbefristung	2 (9 %)
Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers	1 (4 %)
Neues Anwendungsgebiet	14 (61 %)
Nach Überschreiten der 50-Millionen-EUR-Umsatzgrenze ¹⁰¹	6 (26 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

¹⁰¹ Für die Wirkstoffe Daratumumab und Ibrutinib wurde im Rahmen der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes ebenfalls eine erneute Nutzenbewertung nach Überschreiten der für Orphan Drugs geltenden Umsatzschwelle durchgeführt. Insofern ergeben sich Abweichungen zur Gesamtanzahl der erneuten Nutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs.

2.5.3 Erneute Nutzenbewertungen nach Fristablauf

Den Beschlussdokumenten des G-BA ist zu entnehmen, dass dieser bis Ende 2018 den Beschluss jedes fünften Verfahrens (18 %, 59/332) zeitlich befristet hat. Dabei ist der Anteil befristeter Verfahren in 2018 gegenüber 2017 wieder rückläufig (2017: 29 %, 14/49 gegenüber 2018: 10 %, 7/72). Der G-BA kann dabei den Beschluss für das gesamte Anwendungsgebiet oder nur für einzelne bewertete Teilpopulationen befristen, wie er es aufgrund der zum Teil unzureichenden Evidenzlage zum Beispiel im Verfahren von Osimertinib beschlossen hat. Zudem kann der G-BA die Geltungsdauer der Befristung verlängern, wenn hierfür sachgerechte Gründe vorliegen. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Gleichzeitig kann eine Beschlussbefristung auch aufgehoben werden, wenn zum Beispiel aufgrund von veränderten Bewertungsgrundlagen innerhalb eines Anwendungsgebietes (z. B. Änderung der zVT) eine erneute Nutzenbewertung nicht mehr adäquat wäre.

Erneute Nutzenbewertung durchschnittlich nach 2,5 Jahren

Die durchschnittliche Befristungsdauer beträgt 33 Monate (Spanne: 5 bis 84 Monate). Die sehr kurze Befristung eines Beschlusses zum Beispiel im Verfahren von Blinatumomab (Blinicyto®, 6 Monate) ist in der Verpflichtung des Herstellers seitens der EMA begründet, weitere Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit aus einer laufenden Studie vorzulegen. Die Erwartung auf zeitnahe neue Evidenz, welche auch durch die Vorlage weiterer Auswertungen bereits verfügbarer Daten möglich ist, ist in der Regel begründend für eine kurze Beschlussbefristung. Die mit sieben Jahren längste Beschlussbefristung liegt für Vandetanib (Caprelsa®) vor. Aufgrund der verzögerten Patientenrekrutierung wurde eine Fristverlängerung von drei auf sieben Jahre analog zum Fälligkeitsdatum zur Vorlage bei der EMA durch den G-BA beschlossen.¹⁰²

Verschiedene Nachforderungen durch den G-BA

Bis Ende 2018 liegen für 24 Wirkstoffe erneute Nutzenbewertungen nach Ablauf der Beschlussbefristung vor. Dabei zeigt sich, dass in allen Verfahren erfolgreich Daten nachgeliefert werden konnten (vgl. Tab. 15). In knapp der Hälfte der Verfahren liegen dabei inzwischen neue Studien zur Bewertung vor.

¹⁰² Tragende Gründe zum Beschluss über den Antrag auf Verlängerung der Befristung vom 04.08.2016.

Tabelle 15: Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen nach Fristablauf

Wirkstoff	Erneuter Beschluss	Dauer Befristung	Neue Daten?	Ergebnis Zusatznutzen
Vemurafenib	06.03.2014	1 Jahr	Ja (B)	Keine Änderung
Eribulin	22.01.2015	2,5 Jahre	Ja (B)	Aufwertung
Fingolimod	01.10.2015	3 Jahre	Ja (C)	Aufwertung
Afatinib	05.11.2015	1 Jahr	Ja (B)	Aufwertung, Abwertung
Lomitapid	27.11.2015	1 Jahr	Ja**	Keine Änderung
Belatacept	07.01.2016	3 Jahre	Ja (B)	Aufwertung
Regorafenib	17.03.2016	1,5 Jahre	Ja (A) (C)	Abwertung
Vismodegib	04.08.2016	2 Jahre	Ja (B)	Keine Änderung
Idelalisib	15.09.2016	1 Jahr	-*	Keine Änderung
Ataluren	01.12.2016	1 Jahr	Ja (A)	Keine Änderung
Crizotinib	15.12.2016	2 Jahre	Ja (B)	Keine Änderung
Sitagliptin	15.12.2016	3 Jahre	Ja (A)	Keine Änderung
Saxagliptin	15.12.2016	3 Jahre	Ja (A)	Abwertung
Saxagliptin/ Metformin	15.12.2016	3 Jahre	Ja (A)	Abwertung
Sitagliptin/ Metformin	15.12.2016	3 Jahre	Ja (A)	Abwertung
Ceritinib	16.03.2017	0,75 Jahre	Ja (A)	Aufwertung
Axitinib	21.09.2017	4 Jahre	Ja (A)	Keine Änderung
Osimertinib	19.10.2017	0,5 Jahre	Ja (A)	Aufwertung
Blinatumomab	07.12.2017	1 Jahre	Ja (A)	Aufwertung
Nivolumab	07.12.2017	0,5 Jahre	Ja (B) (C)	Keine Änderung
Cabozantinib	05.04.2018	0,5 Jahre	Ja (B) (C)	Aufwertung
Extrakt aus Cannabis Sativa	01.11.2018	6 Jahre	Ja (A)	Keine Änderung
Tofacitinib	01.11.2018	0,5 Jahre	Ja (C)	Keine Änderung
Nivolumab	20.12.2018	0,5 Jahre	Ja (C)	Abwertung

(A) Neue Studie; (B) Neuer Datenschnitt; (C) Neue Auswertungen bereits vorgelegter Studien.
* Im Verfahren von Idelalisib ergab sich aufgrund einer Änderung der Zulassung eine neue Bewertungssituation, welche nur eingeschränkt mit der Erstbewertung vergleichbar ist; ** In der erneuten Nutzenbewertung von Lomitapid wurde das Dossier erstmals einer vollständigen inhaltlichen Bewertung unterzogen.

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

In acht Verfahren führte die erneute Nutzenbewertung zu einer höheren Einschätzung über das Ausmaß des Zusatznutzens. Dabei gelang es in drei Verfahren, einen Zusatznutzen zu belegen, nachdem zuvor noch ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wor-

Achtmal besseres Ergebnis im zweiten Verfahren

den war (Ceritinib, Fingolimod, Osimertinib¹⁰³). Sowohl Auf- als auch Abwertungen auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen gab es im erneuten Verfahren von Afatinib. Während im Rahmen der Erstbewertung noch für zwei Teilpopulationen ein Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen gesehen werden konnte, bestätigte sich dieser in der erneuten Nutzenbewertung nur noch in einer Teilpopulation, dort jedoch auf höherem Niveau. Zudem bestätigte sich der Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen in einer weiteren Teilpopulation im Rahmen der Re-Evaluation nicht.

**Schlechtere
Bewertung
möglich**

In insgesamt elf Verfahren ergab sich auf Ebene der Bewertung des Zusatznutzens keine Änderung im erneuten Nutzenbewertungsbeschluss. In sechs weiteren Verfahren ergab sich eine Abwertung des vorherigen Bewertungsergebnisses. So zum Beispiel für Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab in der Behandlung des Melanoms, Beschluss vom 20.12.2018). Bereits das vorangegangene Verfahren hatte eine erneute Bewertung der Patientenpopulation nicht vorbehandelter Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor vorgenommen, welche mit Beschluss vom 15.06.2017 erstmalig bewertet worden ist. Kam der G-BA im Rahmen der Erstbewertung sowie der ersten erneuten Nutzenbewertung noch zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen auf Basis der verfügbaren Evidenzgrundlage nicht belegt ist, lautete das Ergebnis im Rahmen der zweiten erneuten Nutzenbewertung, dass aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungspotenzials bei gleichzeitiger Abwesenheit positiver Effekte die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-wildtyp-Melanom einen geringeren Nutzen aufweist als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Nivolumab war bereits vorher, aufgrund zahlreicher Indikationserweiterungen mit nur zum Teil belegtem Zusatznutzen, ein Mischpreis verhandelt worden. Neuverhandlungen zur Höhe des Erstattungsbetrages basierend auf der erneuten Nutzenbewertung standen zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses noch aus. Der Anteil dieser nun negativ bewerteten Teilpopulation beträgt in Relation zur potenziellen Gesamtpopulation gemäß G-BA-Schätzung allerdings nur 1,5%.

2.5.4 Erneute Nutzenbewertungen nach Überschreitung der Umsatzschwelle von Orphan Drugs

Eine erneute Bewertung nach Überschreiten der 50-Millionen-EUR-Umsatzgrenze gem. § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V wurde inzwischen für sieben Orphan Drugs in neun Verfahren abgeschlossen. Dabei konnte für sechs dieser Wirkstoffe zumindest in einem Verfahren bzw. in einer Teilpopulation im Rahmen eines uneingeschränkten

¹⁰³ Die Befristung bezog sich nur auf die Teilpopulation mit Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.

Verfahrens der zuvor qua Gesetz belegte Zusatznutzen bestätigt werden (vgl. Tab. 16).

Tabelle 16: Erneute Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Millionen-EUR-Schwelle

Wirkstoff / Beschluss	Teilpopulation	Eingeschränkte Bewertung	Uneingeschränkte Bewertung
Carfilzomib 15.02.2018	Teilpopulation 1	Beleg, nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt, beträchtlich
	Teilpopulation 2	Beleg, gering	Anhaltspunkt, beträchtlich
Daratumumab 15.02.2018	Teilpopulation 1	Beleg, nicht quantifizierbar	Hinweis, beträchtlich
	Teilpopulation 2	-	ZN nicht belegt
Ibrutinib 21.07.2016	Teilpopulation 1	Beleg, nicht quantifizierbar	ZN nicht belegt
	Teilpopulation 2		Anhaltspunkt, nicht quantifizierbar
	Teilpopulation 3	Beleg, nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt, nicht quantifizierbar
	Teilpopulation 4	Beleg, nicht quantifizierbar	Hinweis, beträchtlich
	Teilpopulation 5		ZN nicht belegt
	Teilpopulation 6	-*	ZN nicht belegt
Ibrutinib, 1. neue AWG	Teilpopulation 1	-**	ZN nicht belegt
	Teilpopulation 2	-**	ZN nicht belegt
	Teilpopulation 3	-**	ZN nicht belegt
Ibrutinib, 2. neue AWG	Teilpopulation 1	-**	ZN nicht belegt
	Teilpopulation 2	-**	ZN nicht belegt
Macitentan 06.04.2017	Keine Unterteilung des AWG	Beleg, gering	ZN nicht belegt
Pomalidomid 17.03.2016	Teilpopulation 1	Beleg, beträchtlich	Anhaltspunkt, beträchtlich
	Teilpopulation 2		ZN nicht belegt
Ramucirumab 20.10.2016	Teilpopulation 1	Beleg, gering	Anhaltspunkt, gering
	Teilpopulation 2	Beleg, gering	ZN nicht belegt
Ruxolitinib 06.11.2014	Keine Unterteilung des AWG	Beleg, gering	Anhaltspunkt, beträchtlich
AWG – Anwendungsgebiet; * Teilpopulation war nicht Gegenstand der Erstbewertung. ** Für Ibrutinib wurden nach Überschreiten der Umsatzschwelle weitere Anwendungsgebiete zugelassen, welche der gesetzlichen Systematik folgend ebenfalls einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterzogen wurden. Für diese Verfahren liegt folglich kein „Erstbeschluss“ aus einer eingeschränkten Nutzenbewertung durch den G-BA vor.			

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.5.5 Erneute Nutzenbewertungen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers

Anträge für erneute Bewertung Für elf Wirkstoffe liegt inzwischen eine erneute Nutzenbewertung auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers vor. In zwei Verfahren stützt sich diese Bewertung auf eine Übergangsregelung zur Einführung des AMNOG („erneute Nutzenbewertung nach Absatz 5b“). Nach § 35a Abs. 5b SGB V (inzwischen ersetzt, da gegenstandslos) konnte ein pharmazeutischer Unternehmer nach einem bis zum 31.12.2012 veröffentlichten Beschluss abweichend von Absatz 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt galt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden.

Ausgangspunkt aller auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers erneut durchgeführten Bewertungen war ein vorangegangener negativer Beschluss des G-BA im Erstverfahren. Ausnahme ist hierbei die erneute Nutzenbewertung von Elosulfase alfa. Mit Beschluss vom 20.11.2014 hatte der G-BA als Ergebnis der Erstbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft. Im Rahmen der erneuten Bewertung gelang dem pharmazeutischen Unternehmer, welcher selbst einen beträchtlichen Zusatznutzen beanspruchte, durch Vorlage der offenen, unkontrollierten Phase III-Extensionsstudie allerdings kein besseres Bewertungsergebnis (vgl. Tab. 17). In insgesamt vier Verfahren stellte der G-BA andererseits in wenigstens einer der bewerteten Teilpopulationen nach Initiative durch den pharmazeutischen Unternehmer einen Zusatznutzen fest.

Tabelle 17: Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers

Wirkstoff	Beschluss	Ergebnis Erstbewertung	Ergebnis erneute Bewertung
Linagliptin (Abs. 5b)	21.02.2013	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
Vandetanib (Abs. 5b)	05.09.2013	ZN nicht belegt	Gering
Perampanel	06.11.2014	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
Vildagliptin	21.05.2015	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
Acridiniumbromid	07.04.2016	ZN nicht belegt	Beträchtlich
Empagliflozin	01.09.2016	ZN nicht belegt	Beträchtlich
Secukinumab	17.08.2017	ZN nicht belegt*	Beträchtlich
Elosulfase alfa	16.03.2018	Gering	Gering
Dapagliflozin	21.06.2018	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
Dapagliflozin/Metformin	21.06.2018	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt
Evolocumab	06.09.2018	ZN nicht belegt	ZN nicht belegt

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.6 Unterschiede in den Bewertungsergebnissen

2.6.1 Wie bewerten G-BA und IQWiG im Vergleich?

Im Rahmen der Nutzenbewertung führt das IQWiG mit Ausnahme der Orphan Drugs für alle neuen Wirkstoffe eine formale Bewertung der verfügbaren Evidenz durch, quantifiziert das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene und saldiert die Ergebnisse zu einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen je Fragestellung. Die Verantwortung für die Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt dabei ausschließlich beim IQWiG. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt anschließend auch unter Berücksichtigung eines Stellungnahmeverfahrens der G-BA. Er ist dabei nicht an die Beschlussinhalte oder das Beschlussergebnis des IQWiGs gebunden. Abweichungen sind insofern hinsichtlich

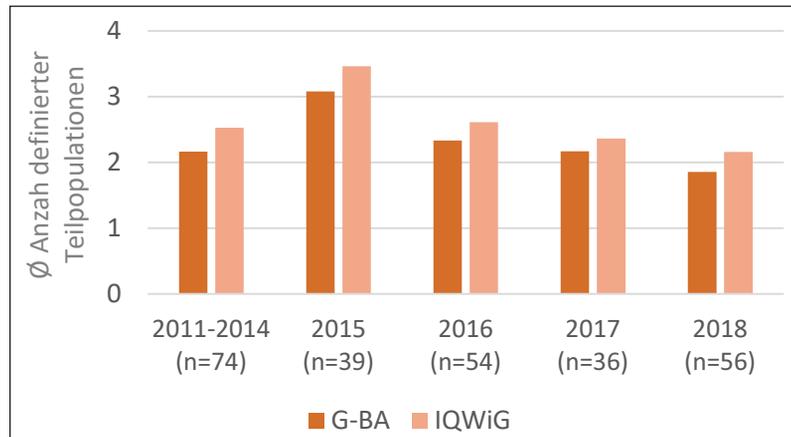
- der Art und Anzahl bewerteter Teilpopulationen bzw. Fragestellungen
- sowie dem Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

möglich. Entsprechende Abweichungen in der Beschlusspraxis des G-BA sind inzwischen deutlich darstellbar. Berücksichtigt man nur jene Verfahren, in denen sowohl der G-BA als auch das IQWiG eine Nutzenbewertung durchgeführt haben (exkl. Orphan Drugs und jene Verfahren ohne Herstellerdossier), differenziert der G-BA mit durchschnittlich 2,3 weniger Teilpopulationen je Verfahren als das IQWiG mit 2,6.¹⁰⁴ Institutionenübergreifend zeigt sich dabei in den vergangenen Jahren ein leichter Trend zu weniger Teilpopulationen (vgl. Abb. 20).

**Zahl der
Teilpopulationen
sinkt weiter**

¹⁰⁴ Nach Ausschluss der beiden Verfahren, in denen das IQWiG mit 13 (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) bzw. 16 (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) ungewöhnlich viele Teilpopulationen betrachtet hat, ergeben sich für den G-BA durchschnittlich 2,3 und für das IQWiG im Schnitt 2,5 Teilpopulationen pro Verfahren.

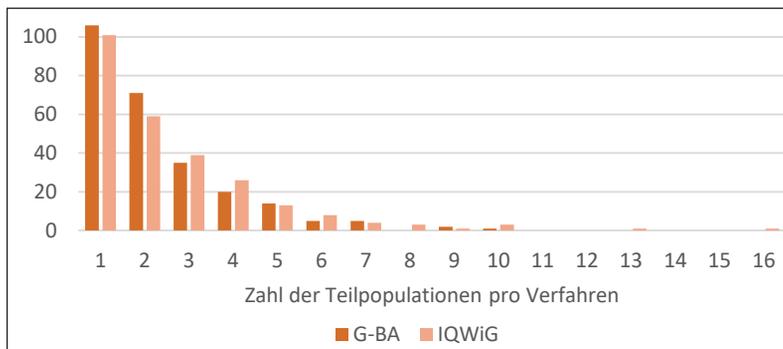
Abbildung 20: Durchschnittliche Anzahl der vom G-BA und IQWiG definierten Teilpopulationen (Verfahrensanzahl in Klammern)



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Der G-BA differenziert in 59 % (153/259) der Verfahren das zugelassene Anwendungsgebiet in wenigstens zwei Teilpopulationen, das IQWiG in 61 % (158/259). In 18 % (47/259) bzw. 23 % (60/259) der Verfahren unterscheiden G-BA und IQWiG sogar vier oder mehr Teilpopulationen. Die maximale Zahl der Teilpopulationen für ein Verfahren liegt für den G-BA bei 10 und für das IQWiG bei 16 (vgl. Abb. 21). Setzt man die einzelnen Verfahren in direkten Vergleich, so differenzieren G-BA und IQWiG in insgesamt 174 Fällen (67 %) gleich viele Teilpopulationen. Bei den übrigen 85 Verfahren, in denen G-BA und IQWiG hinsichtlich einer weitergehenden Differenzierung des jeweiligen Anwendungsgebietes nicht übereinstimmen, differenziert in 20 Fällen (8 %) der G-BA und in 65 Fällen (25 %) das IQWiG häufiger Teilpopulationen innerhalb der Zulassungsindikation.

Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der von G-BA und IQWiG definierten Teilpopulationen



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Differenziert nach Anwendungsgebieten werden durchschnittlich die meisten Teilpopulationen im Bereich der Infektionskrankheiten (G-BA 3,7 Teilpopulationen/Verfahren, IQWiG 4,9 Teilpopulationen/Verfahren) gebildet, gefolgt von den Stoffwechselkrankheiten (G-BA 3,2 Teilpopulationen/Verfahren, IQWiG 3,3 Teilpopulationen/Verfahren) und Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems (G-BA 2,8 Teilpopulationen/Verfahren, IQWiG 3,0 Teilpopulationen/Verfahren). Absolut sind die mit Abstand größten Unterschiede zwischen G-BA und IQWiG in zwei Anwendungsgebieten festzustellen: Onkologische Erkrankungen (G-BA 184 Teilpopulationen, IQWiG 215 Teilpopulationen) sowie Infektionskrankheiten (G-BA 123 Teilpopulationen, IQWiG 161 Teilpopulationen). Setzt man die Zahl der gebildeten Teilpopulationen in Relation zur Zahl der Verfahren im Indikationsgebiet, so ergeben sich die größten Differenzen bei neuen Antiinfektiva (G-BA 3,7 Teilpopulationen/Verfahren, IQWiG 4,9 Teilpopulationen/Verfahren) und Medikamenten gegen Krankheiten des Verdauungssystems (G-BA 2,5 Teilpopulationen/Verfahren, IQWiG 1,5 Teilpopulationen/Verfahren), wobei bei letztere lediglich zwei Verfahren umfassen.

Auch hinsichtlich der Zusatznutzenzuschreibung unterscheiden sich die Verfahrensergebnisse von G-BA und IQWiG (vgl. Tab. 18). So blieb das IQWiG auch in 2018 seiner bisherigen Bewertungspraxis treu und vergab insgesamt drei weitere Male den höchstmöglichen Zusatznutzen. Gleichzeitig attestierte es jedoch auch vier Präparaten einen im Vergleich zu zVT geringeren Nutzen – ein Ergebnis, zu dem der G-BA bislang in der Gesamtschau noch nie gekommen ist. Auch die Vergabe eines „erheblichen Zusatznutzens“ durch den G-BA bleibt die Ausnahme. Das insgesamt und auch im Jahr 2018 häufigste Ergebnis ist weiterhin ein nicht belegter Zusatznutzen (in 2018: G-BA 29x, IQWiG 32x).

Erheblicher Zusatznutzen bleibt Ausnahme beim G-BA

Tabelle 18: Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrensebene (berücksichtigt sind Verfahren mit uneingeschränkter Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG, n=259)

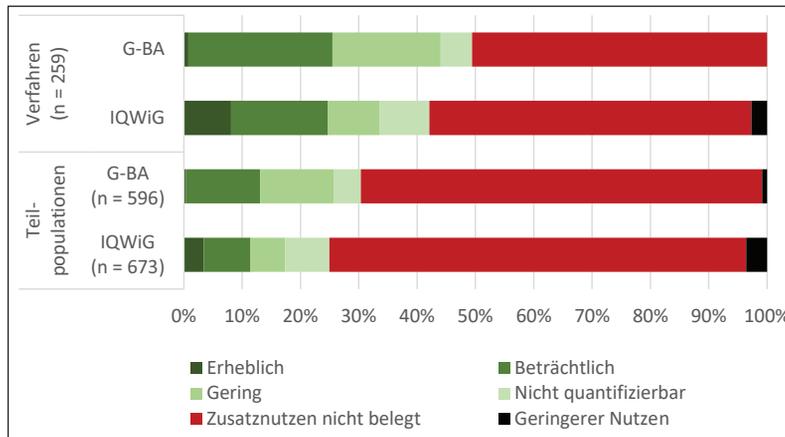
Zusatznutzen	G-BA	IQWiG
Erheblich	2 (1 %)	21 (8 %)
Beträchtlich	64 (25 %)	43 (17 %)
Gering	48 (18 %)	23 (9 %)
Nicht quantifizierbar	14 (5 %)	22 (9 %)
Nicht belegt	131 (51 %)	143 (55 %)
Geringerer Nutzen	-	7 (3 %)

Aus Gründen der Konsistenz nicht berücksichtigt wurde das erste Orphan Drug-Verfahren zu Pirfenidon, in welchem das IQWiG noch eine vollständige Nutzenbewertung durchgeführt hat. Darüber hinaus wird die Bewertung des neuen Anwendungsgebietes von Idelalisib (in Kombination mit Ofatumumab bzw. Rituximab) beim G-BA als zwei getrennte Verfahren gewertet, beim IQWiG als ein Verfahren.

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Die auf Verfahrensebene festgestellten Unterschiede sind in vergleichbarer Form auch zu erkennen, wenn die Zusatznutzenzuschreibungen auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen betrachtet werden (vgl. Abb. 22). Auffällig ist, dass der G-BA sowohl auf Verfahrensebene als auch auf Teilpopulationsebene insgesamt häufiger einen Zusatznutzen attestiert als das IQWiG. So liegt der Anteil der Verfahren mit festgestelltem Zusatznutzen beim G-BA bei 49 % (128/259) und beim IQWiG bei 42 % (109/259). Auf Ebene der Teilpopulationen sieht der G-BA bei 30 % (181/596) der Teilpopulationen einen Zusatznutzen, wohingegen das IQWiG nur auf einen Anteil von 25 % (168/673) kommt.

Abbildung 22: Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrens- und Teilpopulationsebene



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Betrachtet man den festgestellten Zusatznutzen im Zusammenhang mit der Zahl der differenzierten Teilpopulationen, so zeigt sich, dass der Anteil von Verfahren ohne belegten Zusatznutzen in jener Gruppe von Verfahren größer, für die keine Differenzierung vorgenommen wurde (vgl. Tab. 19). Eine höhere Zahl an Teilpopulationen führt auf Verfahrensebene somit keineswegs zwingend zu einem schlechteren Nutzenbewertungsergebnis.

Mehr Teilpopulationen = bessere Bewertung?

Tabelle 19: Anteil von Verfahren ohne belegten Zusatznutzen in Abhängigkeit der Teilpopulationsbildung

	Teilpopulationen	
	Nicht differenziert	Differenziert
G-BA (n = 259)	64 von 106 (60 %)	67 von 153 (44 %)
IQWiG (n = 259)	71 von 102 (70 %)	72 von 157 (46 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Verdeutlicht wird dies auch beim Blick auf die 85 Verfahren, in denen G-BA und IQWiG die Zahl der Teilpopulationen unterschiedlich festgelegt haben (vgl. Tab 20). Für die 20 Verfahren, in denen der G-BA mehr Teilpopulationen definiert als das IQWiG, fällt das Bewertungsergebnis des G-BA in 45 % der Fälle besser aus als die Bewertung des IQWiG. Umgekehrt kommt das IQWiG in den 65 Verfahren, in denen es mehr Teilpopulationen differenziert als der G-BA, in 52 % der Fälle zu einem höheren Zusatznutzen.

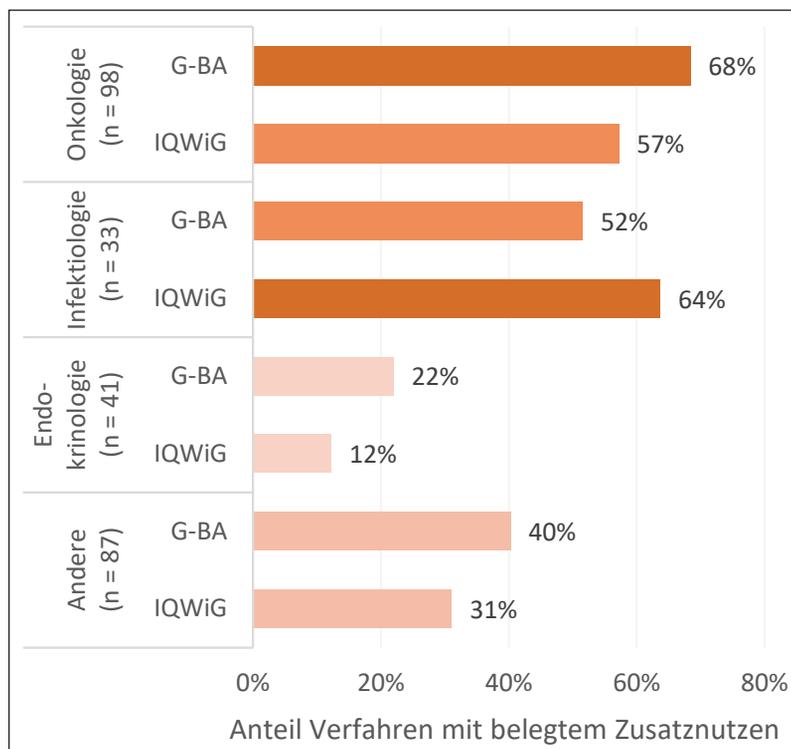
Tabelle 20: Vergleich der Bewertungsergebnisse in Abhängigkeit der Teilpopulationsbildung

Teilpopulationen: G-BA > IQWiG (n = 20)		
Gleicher Zusatznutzen	G-BA besser	IQWiG besser
11 (55 %)	9 (45 %)	0
Teilpopulationen: G-BA < IQWiG (n = 65)		
Gleicher Zusatznutzen	G-BA besser	IQWiG besser
21 (32 %)	10 (15 %)	34 (52 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Die festgestellte Diskrepanz bei den Bewertungsergebnissen zeigt sich relativ stabil über die verschiedenen Anwendungsgebiete hinweg (vgl. Abb. 23). Hinsichtlich der Bewertung neuer Antiinfektiva ist allerdings festzustellen, dass das IQWiG entgegen dem Gesamttrend besser bewertet als der G-BA. Auffällig sind zudem weiterhin die verhältnismäßig schlechten Verfahrensergebnisse im Bereich der Endokrinologie. Der G-BA attestiert hier nur in 22 % (9/41) der Verfahren einen Zusatznutzen, das IQWiG sogar nur in 12 % (5/41).

Abbildung 23: Zusatznutzen auf Verfahrensebene nach Anwendungsgebiet



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

2.6.2 Einschätzungen durch Fachgesellschaften

Die Verfahrensergebnisse sind nicht nur unter den direkten Verfahrensbeteiligten regelmäßig umstritten. Auch Fachgesellschaften beteiligen sich in hohem Maße mit Stellungnahmen am Prozess der frühen Nutzenbewertung und sollen zukünftig noch stärker eingebunden werden.¹⁰⁵ Im Jahr 2017 gaben die Fachgesellschaften beispielsweise in 43 von 48 Verfahren Stellungnahmen ab und beteiligten sich durch Teilnahme an den Anhörungen aktiv an der frühen Nutzenbewertung.¹⁰⁶

Beteiligung der Fachgesellschaften

Zu 106 der 332 bis Ende 2018 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren mit vorliegendem Nutzendossier hat beispielsweise die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Stellungnahme und damit in der Regel eine eigene Einschätzung zum Zusatznutzenausmaß abgegeben (vgl. Abb. 24). Dabei kommen die Experten nicht selten zu kritischeren Ergebnissen als der G-BA. In insgesamt 35 Verfahren weicht die Einschätzung der AkdÄ vom späteren Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA ab.

In 39 Verfahren unterschieden sich die Bewertungen von AkdÄ und G-BA. Die AkdÄ bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens in 12 Verfahren höher, in 27 Verfahren niedriger. Unter diesen 27 Verfahren mit schlechterer Bewertung durch die AKdÄ sind 16 Verfahren, in denen die AkdÄ keinen Zusatznutzen gerechtfertigt sieht, der G-BA diesen jedoch später vergibt.¹⁰⁷ In vier Verfahren war es wiederum anders herum, die AkdÄ sprach sich im Rahmen der Stellungnahme für einen Zusatznutzen aus, der G-BA kam jedoch später zu einem negativen Bewertungsergebnis.¹⁰⁸ Zu sechs weiteren Verfahren gibt die AkdÄ eine Stellungnahme ab, macht jedoch keine genaue Angabe zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Bewertungen der AkdÄ kritischer

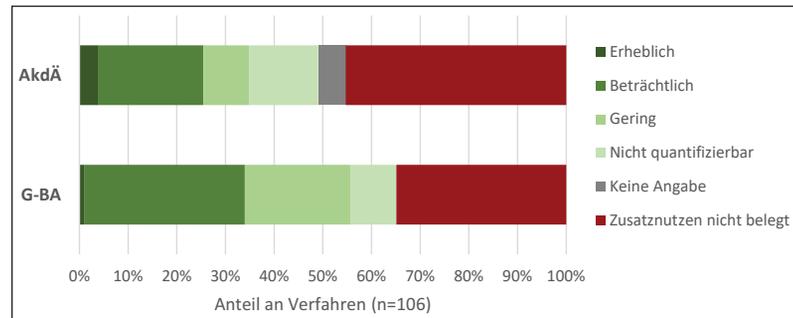
¹⁰⁵ Laut Entwurf des GSAV vom 15.11.2018 sollen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zukünftig bei jeder Auskunft über die zweckmäßige Vergleichstherapie schriftlich beteiligt werden.

¹⁰⁶ Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung (2018), S. 27.

¹⁰⁷ Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf), Crizotinib, Daclastavir, Eribulin, Ertugliflozin/Sitagliptin, Ipilimumab, Lumacaftor/Ivacaftor, Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet), Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung), Pomalidomid (erneute Nutzenbewertung), Regorafenib, Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin (Neubewertung nach Fristablauf), Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet).

¹⁰⁸ Dimethylfumarat, Empagliflozin/Metformin, Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf), Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet NSCLC).

Abbildung 24: Einschätzungen der AkdÄ zum Zusatznutzen auf Verfahrensebene



Quelle: Eigene Auswertung basierend auf Stellungnahmen der AkdÄ, Stand: 31.12.2018.

2.7 Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung

2.7.1 Zusatznutzentragende Endpunkte

Für die Nutzenbewertung in Deutschland sind die relevanten Endpunkte in der AM-NutzenV definiert als patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Abgeleitet werden patientenrelevante Endpunkte aus der Erkrankung und der mit dieser verbundenen Symptomatik und Folgen sowie den Therapiezielen. Die Festlegung und Gewichtung geeigneter Endpunkte sind insofern zentrale Themen einer Nutzenbewertung. Um den Stellenwert der vier relevanten Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Lebensqualität) in den bisherigen Beschlüssen abzubilden, werden alle Teilpopulationen, in denen der G-BA eine inhaltliche Bewertung der Evidenz auf Endpunktebene vorgenommen hat¹⁰⁹, anhand der Begründung über das Ausmaß des Zusatznutzens in den jeweils Tragenden Gründen eines Beschlusses betrachtet (Tab. 21).

Häufig Morbiditätsvorteile

In der Gesamtschau zeigt sich, dass ein vom G-BA vergebener und im Ausmaß quantifizierbarer Zusatznutzen in 41 % aller bewerteten Teilpopulationen auf Vorteilen in Morbiditätsempunkten basiert. Vergleichsweise selten sind Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Teil eines Nutzenbewertungsbeschlusses. In lediglich 23 % aller Teilpopulationen, in denen der G-BA die verfügbaren und geeigneten Studiendaten auswertete, zeigte sich ein Zusatznutzenrelevanter Vorteil.

¹⁰⁹ Dies umfasst die Verfahren bzw. Teilpopulationen mit belegtem Zusatznutzen bzw. jene, deren Zusatznutzen „in der Gesamtschau nicht belegt“ ist.

Tabelle 21: Zusatznutzentragende Endpunkte auf Ebene bewerteter Teilpopulationen

Endpunkt	Daten verfügbar und vom G-BA herangezogen	In Teilpopulation für Zusatznutzen begründend*	Geringerer Nutzen
Mortalität	291	67 / 291 (23 %)	1 / 291 (0,3 %)
Morbidität	323	132 / 323 (41 %)	6 / 323 (2 %)
Nebenwirkungen	321	74 / 321 (23 %)	33 / 321 (10 %)
Lebensqualität	205	48 / 205 (23 %)	4 / 205 (2 %)
* Verfahren bzw. Teilpopulationen mit einem im Ausmaß nicht quantifizierbarem Zusatznutzen wurden im Rahmen der vorliegenden Analyse aufgrund der vielfach unsicheren bzw. unvollständigen Evidenzlage nicht berücksichtigt.			

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2018.

In 44 Teilpopulationen identifizierte der G-BA bislang in einem Endpunkt einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen. Ein geringerer Nutzen in einem Endpunkt kann bei fehlenden Vorteilen in anderen Endpunkten auch auf Ebene der bewerteten Teilpopulation zu einem entsprechenden Ergebnis führen. Wie in Kap. 2.2 dargestellt, war dies bislang in fünf Teilpopulationen in fünf verschiedenen Verfahren der Fall.¹¹⁰

2.7.2 Saldierung eines positiven Effektes

Im Fall eines nicht belegten Zusatznutzens, welcher auf einer Auswertung der verfügbaren Daten basiert, sind zwei Konstellationen möglich:

Saldierungen

1. Auf Basis der verfügbaren Endpunktdaten zeigen sich weder positive noch negative Effekte: Bislang in 58 Teilpopulationen (50 Verfahren).
2. In einzelnen, zur Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkten gezeigte Vorteile werden durch negative Effekte in anderen Endpunkten (z. B. Nebenwirkungen) aufgehoben: Bislang in acht Teilpopulationen (sechs Verfahren).

2.7.3 Therapeutische Effekte neuer Onkologika

In 67 der bis Ende 2018 vom G-BA abgeschlossenen Bewertungsverfahren betrachteten Teilpopulationen (23 %) lagen einem vergebenen Zusatznutzen auch Überlebensvorteile zugrunde. 58 dieser

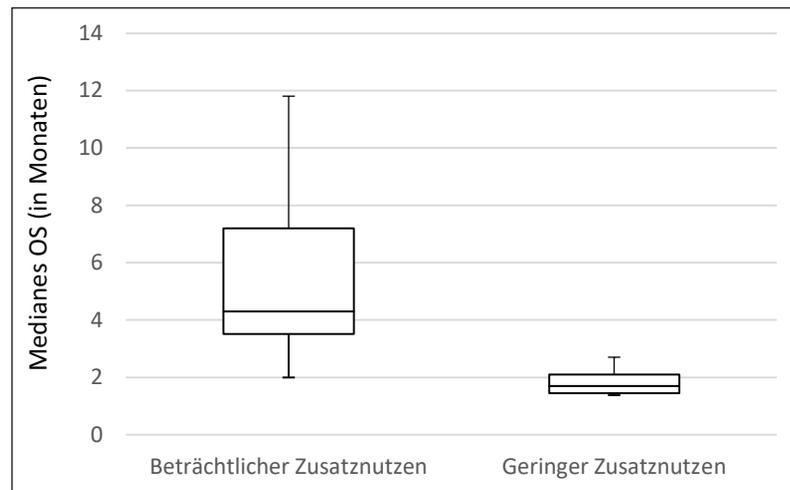
¹¹⁰ Afatinib (Beschluss vom 08.05.2014), Eribulin (19.04.2012), Ipilimumab (20.12.2018), Nivolumab (20.12.2018) und Tiotropium/Olodaterol (04.02.2016).

Teilpopulationen mit positiven Mortalitätsdaten (87 %) entfallen auf onkologische Wirkstoffe.

Verlängertes Gesamtüberleben

Insgesamt bewertete der G-BA den Zusatznutzen neuer Onkologika in 226 Teilindikation bzw. Teilpopulationen. Ausgangspunkt dieser Bewertungen waren 132 Nutzenbewertungsverfahren. Damit zeigten neue Onkologika bislang in 26 % aller bewerteten Teilpopulationen einen Vorteil im Gesamtüberleben. Dieser führte von Seiten des G-BA in Abhängigkeit des absoluten Überlebenszeitvorteils entweder zur Vergabe eines im Ausmaß beträchtlichen (42 Teilpopulationen) oder geringen Zusatznutzens (15 Teilpopulationen). Dabei zeigt sich, dass der Vergabe eines beträchtlichen Zusatznutzens eine deutliche größere Spanne im beobachteten Gesamtüberleben zugrunde lag als zur Quantifizierung eines geringen Zusatznutzens (vgl. Abb. 25). In der Abbildung nicht gezeigt wird indes das Ergebnis der erneuten Nutzenbewertung von Afatinib nach Fristablauf (Beschlussfassung vom 05.11.2015), in welcher vonseiten des G-BA auf Basis eines medianen Überlebenszeitvorteils von 12,2 Monaten ein im Ausmaß erheblicher Morbiditätsvorteil vergeben wurde.

Abbildung 25: Verteilung des medianen Überlebenszeitvorteils neuer Onkologika



Quelle: Eigene Auswertung auf Basis der G-BA-Beschlüsse, Stand: 31.12.2018.

2.8 Literatur

- Ad-hoch-Kommission Nutzenbewertung (2018): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011 – 2017. Status und Tendenzen. April 2018.
- BT-Drs. – Bundestags-Drucksache 18/10208: Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) vom 07.11.2016.
- BT-Drs. 19/916: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Sylvia Gabelmann, Sabine Zimmermann (Zwickau), Dr. Achim Kessler, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. – Drucksache 19/688 – Preisanstieg bei neuen Arzneimitteln und mögliche Gegenmaßnahmen vom 26.02.2018.
- European Commission (2018): Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on health technology assessment and amending Directive 011/24/EU vom 31.01.2018.
- Faber U (2014): Drei Jahre frühe Nutzenbewertung aus Patientensicht. Vortrag im Rahmen der AMNOG-Fachtagung des G-BA am 30.04.2014.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): G-BA, BfArM und PEI vereinbaren strukturierte Zusammenarbeit. Pressemitteilung vom 12.04.2016.
- Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017): Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Deutsches Ärzteblatt; 114 (45): 2086-2092.
- Greiner W, Witte J (2017): AMNOG-Report 2017. medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Greiner W, Witte J (2018): AMNOG-Report 2018. medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Haas A, Zentner A, Schubert A, Ermisch M (2017): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. G+S, 6/2017: 16–22.
- IQWiG (2011): IQWiG publiziert neue Version seiner Allgemeinen Methoden. Pressemitteilung vom 23.09.2011.
- Laschet H (2018): Zurück in die Lebenswirklichkeit — und zur Versorgungssicherheit. Ärzte Zeitung online vom 06.07.2018.
- Osterloh F (2016): Nutzenbewertung: G-BA folgt oft der Ansicht der Ärzteschaft. Deutsches Ärzteblatt; 113 (17): A-810.
- Ten Thoren C, Mostardt S, Schwalm A, Zhou M, Gerber-Grote A (2016): Auf der Suche nach der unbekanntem Zahl: Bestimmung der Patientenpopulation für die frühe Nutzenbewertung am Beispiel Diabetes mellitus Typ 2. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement; 18 (7): A620.

3. Schwerpunkt: Lebensqualität

3.1 Daten zur Lebensqualität in der Nutzenbewertung

3.1.1 Wie häufig sind die verfügbaren Lebensqualitätsdaten zum Nutznachweis geeignet?

Während in den ersten Jahren nach Einführung der frühen Nutzenbewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vielen Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer fehlten, da diese häufig im Rahmen der klinischen Studien nicht erhoben wurden, beinhalten inzwischen knapp drei Viertel aller vorgelegten Dossiers in wenigstens einer bewertungsrelevanten Teilpopulation entsprechende Daten. Dies ist aus Patienten- ebenso wie aus wissenschaftlicher Perspektive sehr zu begrüßen, da nur mit diesen ein vollständiges Bild des Nutzens und Schades neuer Arzneimittel darstellbar ist. Die nun vorliegenden Daten deuten damit auf eine Verstärkung des bereits in den AMNOG-Reporten 2017 und 2018 beobachteten Trends hin. Auch der G-BA wies positiv auf die gestiegene Anzahl verfügbarer Daten zur Lebensqualität hin, was unter anderem auf entsprechende Initiativen der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden zurückzuführen sei.¹¹¹

73 % der Dossiers mit Lebensqualitätsdaten

Aktuelle Versorgungs- und Zulassungstrends, zum Beispiel die Zunahme chronischer Erkrankungen, erhöhen die Anforderungen an patientenberichtete Endpunkte, da Aussagen zum Effekt auf das Gesamtüberleben alleine heute nur noch in seltenen Fällen aussagekräftig genug sind und die Verbesserung der Lebensqualität selbst zum bedeutenden Therapieziel wird. Dabei stellt der G-BA im Wesentlichen vier Anforderungen an die Lebensqualitätsdaten erhebenden Studien:

1. Validität des Erhebungsinstrumentes (krankheitsspezifische Instrumente sind zu bevorzugen).
2. Response (Fragebogenrücklauf) von $\geq 70\%$, Gruppenunterschied von < 15 Prozentpunkten
3. Begründung für fehlende Werte und Anwendung geeigneter Imputationsverfahren
4. Nicht-Unterschreiten der Irrelevanzschwelle¹¹²

Entsprechende Vorgaben haben inzwischen auch weitestgehend Eingang in Empfehlungen zur Einbindung von PRO-Instrumenten in klini-

¹¹¹ Kolbeck (2018). Gleichzeitig kritisieren aktuelle Untersuchungen die immer noch zu geringen Anforderungen an die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte seitens EMA und FDA. Vgl. hierzu Davis et al. (2017).

¹¹² Schmidt et al. (2018).

schen Studienprotokollen gefunden.¹¹³ Allerdings sind Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus hinreichend diskutierten Gründen (schlechte Response¹¹⁴, fehlende Validierung von Responsekriterium oder Instrument, fehlende statistische Signifikanz)¹¹⁵ trotz gegenseitiger Bemühungen der Industrie und der HTA-Organisationen nach wie vor zu häufig nicht von ausreichender Qualität, um daraus einen Zusatznutzen ableiten zu können. Das sehen auch die Hersteller so. Denn nur in 50 % der eingereichten Dossiers werden die vorgelegten Daten zur Lebensqualität vom pharmazeutischen Unternehmer selbst als Zusatznutzenrelevant eingestuft (vgl. Tab. 22). Dies weicht dennoch deutlich von der Einschätzung durch den G-BA ab (vgl. hier den nächsten Abschnitt). In lediglich 65 % der Dossiers mit Lebensqualitätsdaten waren diese in einer Form aufbereitet, dass diese aus Sicht des G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Dies hat sowohl endpunktspezifische, z. B. eine zu geringe Response als auch allgemeine Gründe, z. B. die Ablehnung der vorgelegten Studien aus anderen methodischen Gründen.

Tabelle 22: Angaben zum Endpunkt Lebensqualität in Herstellerdossiers und Verwertung dieser Daten durch den G-BA

Dossiers	N (%)
Verfahren mit eingereichtem Dossier	349 (-)
Dossiers mit Daten zur Lebensqualität	260 (74)
Dossiers mit indikationsspezifischem Fragebogen	191 (73)
Dossiers mit generischem Fragebogen	145 (56)
EQ-5D-3L/EQ-5D-5L*	114 (44)
SF-36/SF-36v2/SF-12	48 (18)
Dossiers mit indikationsspezifischem und generischem Instrument	103 (40)
Dossiers mit Zusatznutzen aus Sicht des pU	130 (50)
Dossiers mit aus Sicht des G-BA verwertbaren Lebensqualitätsdaten	168 (65)
* Berücksichtigt sind hier alle Verfahren, in denen der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Daten aus dem EQ-5D zum Zusatznutzennachweis im Endpunkt Lebensqualität anführt.	

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

¹¹³ Calvert et al. (2018).

¹¹⁴ Allerdings hat zum Beispiel das erneute Bewertungsverfahren nach Überschreitung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs von Ruxolitinib (Beschluss vom 06.11.2014) gezeigt, dass sich auch im Stellungnahmeverfahren nachgereichte imputierte Daten zur Lebensqualität positiv im Nutzenbewertungsbeschluss niederschlagen können.

¹¹⁵ Bender, Dintsios (2018), Müller (2017).

Hinsichtlich der Sensitivität der Erhebung sind grundsätzlich indikationsspezifische Erfassungsinstrumente zu bevorzugen. Als generisches Instrument empfiehlt der G-BA den SF-36, in jedem Fall aber eine frühzeitige Studienberatung.¹¹⁶ Der international verbreitetere EQ-5D wird zur Erfassung der Lebensqualität in Deutschland nach wie vor nicht akzeptiert¹¹⁷, die visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) als Morbiditätspunkt bewertet. Begründet wird dies damit, dass der EQ-5D im Vergleich zu anderen generischen Instrumenten eher in Bewertungssystemen mit Kosten-Nutzen-Bewertungen geeignet sei, was allerdings der internationalen Praxis nicht entspricht. Der EQ-5D wird mittlerweile in einer Vielzahl von Ländern auch außerhalb von Kosten-Nutzen-Analysen verwendet.

EQ-5D weiterhin abgelehnt

Die Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt Lebensqualität basieren auch in Folge dessen zu über 90 % auf indikationsspezifischen Messinstrumenten. In sechs Verfahren waren aus Sicht des G-BA auch Daten generischer Fragebögen zum Zusatznutzennachweis geeignet.¹¹⁸ Die am häufigsten in Nutzendossiers zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität eingesetzten Einzelinstrumente sind der EQ-5D und EORTC QLQ. Aufgrund der Ablehnung des EQ-5D zieht der G-BA in 45 % aller Nutzendossiers mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität demnach potenziell nützliche Daten zum Patientennutzen nicht zur Nutzenbewertung heran. Der Umgang des G-BA mit den Ergebnissen eines international etablierten und als Standardinstrument geltenden EQ-5D ist insofern nach wie vor unverständlich.

Mit dem EQ-5D-5L steht inzwischen eine erweiterte Fassung dieses präferenzbasierten Lebensqualitätsinstrumentes zur Verfügung, die auch im deutschen Versorgungskontext anwendbar ist.¹¹⁹ Im Rahmen der EQ-5D-5L Valuationsstudie wurden theoretische Lebensqualitätsabschläge für einzelne Gesundheitszustände auf Basis einer für die deutsche Allgemeinbevölkerung repräsentativen Stichprobe ermittelt – ein für das IQWiG wesentlicher Kritikpunkt am EQ-5D. Untersucht werden soll deshalb zukünftig, inwiefern eine Erhebung von Patientenpräferenzen in Deutschland andere Präferenzabschläge für die beschriebenen Gesundheitszustände liefert. Sollten sich die Präferenzen von Patienten in bestimmten Indikationen stark von den Präferenzen der Allgemeinbevölkerung unterscheiden, wäre es ggf. notwendig, bei Nutzenbewertungen in bestimmten Indikationen krankheitsspezifische Value Sets heranzuziehen.

EQ-5D-5L

¹¹⁶ Müller (2017).

¹¹⁷ Siehe hierzu die zusammenfassende Diskussion bei Greiner, Witte (2016), S. 87–89.

¹¹⁸ Baricitinib (SF-36), Dasabuvir (SF-36), Ivacaftor (EQ-5D), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (SF-36), SARilumab (SF-36) Siltuximab (SF-36).

¹¹⁹ Ludwig et al. (2018).

3.1.2 Negative Effekte im Endpunkt Lebensqualität

Hoher Stellenwert der Lebensqualität

Unabhängig von der Bewertung des EQ-5D haben Daten zur Lebensqualität zur Quantifizierung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels einen hohen Stellenwert und werden auch vom G-BA seit einigen Jahren explizit als „gleichrangiges“ Kriterium bewertet.¹²⁰ Dies spiegelt sich auch in der jüngeren Verfahrenspraxis wider, in welcher der G-BA das Fehlen von Lebensqualitätsdaten zum Teil kritisch diskutierte. Im Verfahren von Necitumumab führten zum Beispiel fehlende Lebensqualitätsdaten im Rahmen der Saldierungsentscheidung zu einer Abwertung des Gesamtergebnisses. Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wog in diesem Verfahren aus Sicht des G-BAs schwer, dass bei zu berücksichtigenden Nachteilen hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden konnten.¹²¹ Auch im Verfahren von Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) wurde vonseiten des G-BA bemängelt, dass keine der im Dossier eingeschlossenen Studien Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhob, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA bedeutsam sind. Informationen zu diesem Endpunkt seien insbesondere wichtig, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- und Nachteile bei weiteren Endpunkten tatsächlich auf die Lebensqualität des Patienten auswirken.¹²²

In gleicher Form können Nachteile im Endpunkt Lebensqualität im Rahmen einer Saldierungsentscheidung auch zu einer Abwertung des Zusatznutzens für das jeweilige (Teil-) Anwendungsgebiet führen (so geschehen in den Verfahren von Ramucirumab und Regorafenib) oder, bei fehlendem Nutzenbeleg in weiteren Endpunkten, auch zur Einschätzung eines gegenüber der zVT geringeren Nutzens führen (vgl. Tab. 23). Bei allen vier Wirkstoffen handelt es sich um Onkologika, welche Daten auf Basis des krankheitsspezifischen EORTC-QLQ-C30 vorlegten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in allen vier genannten Verfahren neben negativen Effekten im Endpunkt Lebensqualität auch in den Endpunktdaten zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen negative Effekte beobachtet wurden.

¹²⁰ Müller (2017).

¹²¹ Tragende Gründe zum Verfahren von Necitumumab (Beschluss vom 15.09.2016).

¹²² Tragende Gründe zum Verfahren von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16.06.2016).

Tabelle 23: Verfahren mit negativen Effekten im Endpunkt Lebensqualität

Wirkstoff	Beschlussfassung	MORT	MORB	UE	QOL	Zusatznutzen in Teilpopulation
Ipilimumab*	20.12.2018	O	-	-	-	geringerer Nutzen
Nivolumab	20.12.2018	O	-	-	-	geringerer Nutzen
Ramucirumab	01.09.2016	+	-	-	-	nicht belegt
Regorafenib	17.03.2016	+	-	-	-	nicht belegt

* Angaben beziehen sich auf die Teilpopulation 1b) „Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp“.
 „-“, negativer Effekt, „+“ positiver Effekt, „o“ Zusatznutzen nicht belegt. MORT – Mortalität, MORB – Morbidität, UE – unerwünschte Ereignisse, QOL – Lebensqualität („quality of life“)

Quelle: Eigene Auswertung. Stand: 31.12.2018

In einem weiteren Verfahren, der Erstbewertung von Baricitinib, lag zwar ein positiver Effekt im Endpunkt Lebensqualität basierend auf Daten des SF-36 vor, welcher auch entscheidungsrelevant war. Aufgrund von Nachteilen auf Ebene unerwünschter Ereignisse wurde jedoch im Rahmen einer Saldierung ein nicht belegter Zusatznutzen ausgesprochen.¹²³

3.1.3 Positive Effekte im Endpunkt Lebensqualität

In 41 Verfahren sah der G-BA bislang einen Zusatznutzen in wenigstens einer Teilpopulation im Endpunkt Lebensqualität. Dies entspricht 32 % aller Verfahren, in denen der Ersteller selbst einen Zusatznutzen beanspruchte. In 39 dieser Verfahren hatte auch der pharmazeutische Unternehmer zuvor in seinem Dossier einen Zusatznutzen beansprucht, in zwei Verfahren allerdings nicht. Sowohl im Verfahren von Enzalutamid (Beschlussfassung vom 18.06.2015) als auch im Verfahren von Pertuzumab (Beschluss vom 20.12.2018) zog der G-BA die Ergebnisse im Endpunkt Lebensqualität begründend bzw. unterstützend für die Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Betrachtet man die Bewertung der bislang im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegten Daten zur Lebensqualität auf Teilpopulationsebene, so zeigt sich eine etwas geringere ‚Erfolgsquote‘. Insgesamt lagen in 62 % aller bislang durch den G-BA bewerteten Teilpopulationen verwertbare Daten zur Lebensqualität vor; ein Wert, der in den letzten Jahren konstant angestiegen ist (vgl. Tab. 24). Allerdings ist erkennbar, dass diese Daten nur in wenigen Fällen zum Zusatznutzennachweis geeignet sind. Im Jahr 2018 traf dies auf ins-

Zusatznutzen

¹²³ Tragende Gründe zum Verfahren von Baricitinib (Beschluss vom 21.09.2017).

gesamt acht bewertete Teilpopulationen aus insgesamt fünf Nutzenbewertungsverfahren (Abirateron [Beschluss vom 07.06.2018], Carfilizomib [Beschluss vom 15.02.2018], Dupilumab [Beschluss vom 17.05.2018], Guselkumab [Beschluss vom 17.05.2018] und Sarilumab [Beschluss vom 15.02.2018]) zu. Dies entspricht 24 % aller Teilpopulationen, in denen aus Sicht des G-BA zum Zweck der Nutzenbewertung verwertbare Daten zur Lebensqualität vorlagen. Dieser Wert ist seit 2016 wieder rückläufig. In 2016 wurden noch in mehr als einem Drittel aller Teilpopulationen die vorgelegten Daten zur Lebensqualität auch zum Zusatznutzennachweis herangezogen.

Tabelle 24: Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität auf Ebene bewerteter Teilpopulationen

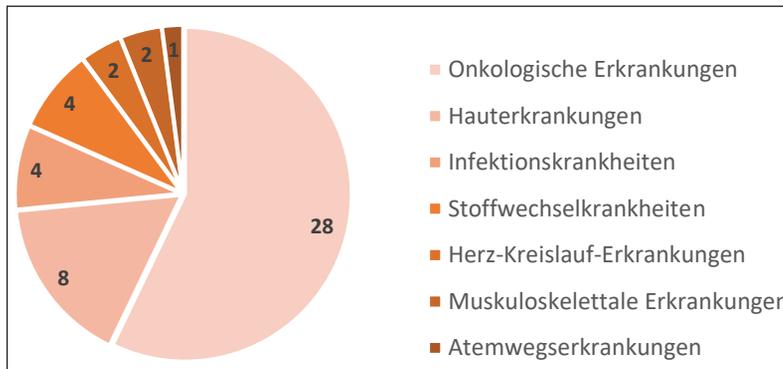
	2011-2014	2015	2016	2017	2018	Σ
Bewertete Teilpopulationen (TP)*	91	69	71	44	57	332
TP mit Daten zur QoL	53	36	41	30	45	205
<i>Anteil TP mit Daten zur QoL</i>	58 %	52 %	58 %	68 %	79 %	62 %
TP mit Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität	5	12	15	9	8	49
<i>Anteil ZN an TP mit QoL-Daten</i>	9 %	33 %	37 %	30 %	18 %	24 %
<i>Anteil ZN an allen TP</i>	5 %	17 %	21 %	20 %	14 %	15 %
* Berücksichtigt sind nur Teilpopulationen, in denen der G-BA das verfügbare Evidenzmaterial zur Nutzenbewertung heranzog. QoL – Lebensqualität („quality of life“), TP – Teilpopulationen, ZN – Zusatznutzen						

Quelle: Eigene Auswertung. Stand: 31.12.2018

Onkologika häufig mit QoL-Daten

Insgesamt lagen aus Sicht des G-BA bislang in 49 Teilpopulationen ein Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität vor. Diese positiven Bewertungsergebnisse verteilen sich unterschiedlich auf die bislang bewerteten Anwendungsgebiete. Erfreulich erscheint dabei, dass unter den positiv bewerteten Teilpopulationen 57 % auf onkologische Indikationen entfallen (vgl. Abb. 26). Auch die Quote der Teilpopulationen, in denen überhaupt verwertbare Lebensqualitätsdaten vorlagen, ist bei neuen Onkologika inzwischen vergleichsweise hoch. Im AMNOG-Durchschnitt liegen in 48 % aller durch den G-BA bewerteten Teilpopulationen bzw. -indikationen Daten zur Lebensqualität vor, bei neuen Onkologika beträgt dieser Anteil 58 %.

Abbildung 26: Zugelassenes Anwendungsgebiet der Teilpopulationen mit Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität



Quelle: Eigene Auswertung. Stand: 31.12.2018

In der Bewertung der ‚positiven‘ Bewertungsergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nicht nur die Verbesserung der Lebensqualität an sich einen therapierelevanten Nutzen darstellen kann, sondern auch ein gegenüber der Vergleichstherapie vergleichbares Niveau, sollten sich zeitlich in anderen Endpunkten therapeutische Vorteile manifestieren.

3.1.4 Übersicht über die Gastbeiträge

Konsens ist, und das zeigen auch die vorliegenden Daten aus den bislang abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren, dass es nach wie vor erhebliches Verbesserungspotenzial in der Erfassung, Messung und Aufbereitung von Lebensqualitätsdaten gibt. Gleichzeitig erschweren immer spezifischer wirkende und zugeschnittene Arzneimittelinnovationen die belastbare Erhebung von Lebensqualitätsdaten.

In den nachfolgenden Beiträgen ordnet deshalb zunächst Prof. Hecken vom G-BA die bisherige Beschlusspraxis des G-BA insbesondere unter Berücksichtigung der verfügbaren Datenlage aus unterschiedlichen Erhebungsinstrumenten ein. Autoren vom IQWiG geben im Anschluss einen strukturierten Überblick über die methodischen Anforderungen an Lebensqualitätsdaten aus Sicht der Nutzenbewertung. Aus Herstellersicht besteht innerhalb der Dossiererstellung wiederum regelhaft die Herausforderung, das verfügbare Datenmaterial, auch zu patientenberichteten Endpunkten wie Lebensqualität, bestmöglich zur Ableitung eines Zusatznutzens zu verwenden. Autoren eines Beratungsunternehmens, welches in der Vergangenheit in zahlreiche Dossierstellungsprozesse involviert war, diskutieren deshalb in einem weiteren Gastbeitrag Herausforderungen und Verbesserungsmöglichkeiten zur Erhebung, Aufbereitung und Bewertung von Lebensqualitätsdaten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Gastbeiträge

3.1.5 Literatur

- Bender H, Dintsios CM (2018): Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Ein Endpunkt mit vielen Herausforderungen für alle beteiligten Akteure. *Gesundheitswesen*; 80 (2): 132–143.
- Calvert M et al. (2018): Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA*, 319(5):483–494.
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A (2017): Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*; 359: j4530.
- Greiner W, Witte J (2017): AMNOG-Report 2017. medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Kolbeck C (2018): Nutzenbewertung: Mehr aufs Patientenwohl achten. *Medical Tribune* vom 15.03.2018.
- Ludwig K, von der Schulenburg J-MG, Greiner W (2018): German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*; 36 (6): 663–674.
- Müller T (2017): „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA. Vortrag vom 02.02.2017.
- Schmidt K, Bien L, Pütz C (2018): Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung: Zwischen G-BA-Kriterien, Wissenschaft und Realität. Vortrag im Rahmen der 63. GDS-Jahrestagung vom 04.09.2018.

3.2 Der Stellenwert von Daten zur Lebensqualität bei der Bemessung des Zusatznutzens durch den G-BA

Ein Gastbeitrag von: Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

3.2.1 Einleitung¹²⁴

Mit der Einführung der frühen Nutzenbewertung, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seinem gesetzlichen Auftrag entsprechend durchführt, sind neue Arzneimittel gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich ihres Zusatznutzens in patientenrelevanten Endpunkten zu bewerten. Dabei ist gemäß § 35a SGB V die Lebensqualität gleichermaßen neben Mortalität, Morbidi-

¹²⁴ Die im Folgenden entweder in Fußnoten oder als hochgestellt formatierten Dosiernummern D-XYZ können in die Suchmaske der G-BA Website eingegeben werden, der oberste Treffer ist das betreffende Nutzenbewertungsverfahren.

tät und Nebenwirkungen als Endpunktkategorie zu berücksichtigen. Nach der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV § 2) ist als Zusatznutzen eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder eine **Verbesserung der Lebensqualität** zu werten.

Während es mittlerweile selbstverständlich ist, Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen beizubringen, werden Informationen zur patientenrelevanten Morbidität und insbesondere zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht regelhaft in allen Studien erhoben.

Häufig ist festzustellen, dass auf Basis anderer erhobener Endpunkte und abstrakter Annahmen (z.B. Verringerung der Infusionsfrequenz) eine Verbesserung der Lebensqualität vermutet wird. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird jedoch eine konkrete Messung der Lebensqualität erwartet, sodass ein Analogieschluss und die Vermutung, dass sich bestimmte Ergebnisse auf die Lebensqualität auswirken, für einen Zusatznutzen in der Regel nicht ausreichend sind.

Vor diesem Hintergrund muss die tatsächliche Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung kontinuierlich eingefordert werden. Gerade aufgrund dieser stetigen Forderung des G-BA, weiterer HTA-Organisationen sowie der Patientenvertretungen erlangt dieser Endpunkt auch bei den Zulassungsbehörden einen zunehmenden Stellenwert.

In diesem Bereich erscheint es notwendig, entsprechende Weiterentwicklung zu befördern, um methodische Standards und verlässliche Messmethoden zu schaffen. Es sind sensitive Instrumente zu entwickeln, die eine konsistente Bewertung der Lebensqualität, auch bei seltenen Erkrankungen ermöglichen; die Messung muss sich für Erkrankungen und Patientengruppen, bei denen Lebensqualität schwierig zu messen ist, eignen.

3.2.2 Endpunkt Lebensqualität in den Nutzenbewertungsverfahren des G-BA 2018

Im Jahr 2018 wurden 72 Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel nach § 35a SGB V getroffen. Dabei wurde in nur 57 (79 %) Dossiers der Endpunkt Lebensqualität dargestellt. In den 260 Dossiers bis 2018 waren es 76 % (inkl. Messungen ausschließlich mit dem EQ-5D). Bemerkenswert ist, dass sich dieser Anteil in Abhängigkeit von den Erkrankungsgruppen erheblich unterscheidet (Tabelle 25).

Ergebnisse 2018

Tabelle 25: Darstellung der Lebensqualität nach Therapiegebiet

Therapiegebiete (N)	Anteil mit Darstellung Lebensqualität
onkologische Erkrankungen (27)	85 %
Stoffwechselkrankheiten (13)	69 %
Infektionskrankheiten (11)	45 %
Hauterkrankungen (5)	100 %
Krankheiten des Nervensystems (4)	100 %
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe (3)	100 %
Krankheiten des Atmungssystems (3)	100 %

Quelle: Eigene Auswertung.

Daten auf Ebene der Anwendungsgebiete

Es ist bedauerlich, dass die Lebensqualität bei Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten so lückenhaft erfasst wird. Möglicherweise hängt dies mit den Spezifika dieser Erkrankungen und der jeweiligen Studien zusammen. In den meisten Studien zu Infektionskrankheiten ist die Follow-up-Zeit kurz, aufgrund der Remission bzw. Heilung der jeweiligen Erkrankungen. Dazu kommt, dass die Beschlüsse 2018 oft eine Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Kinder und Jugendliche betrafen¹²⁵, was allerdings keineswegs eine Messung der Lebensqualität ausschließt. Die relativ hohe Rate der Lebensqualitäts-Messungen in der Onkologie könnte durch die Empfehlungen von internationalen Organisationen, wie z. B. der ESMO (European Society of Medical Oncology),¹²⁶ und das Vorliegen von standardisierten Instrumenten begründet sein. Für onkologische Erkrankungen dienen als Instrumente zur Messung der Lebensqualität der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire C-30)¹²⁷ oder der FACT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)¹²⁸, die beide speziell für diese Erkrankungen entwickelt wurden und gleichermaßen infrage kommen.¹²⁹ Für onkologische, wie auch für alle anderen Krankheiten mit einer schlechten Prognose gilt, dass insbesondere in der letzten Lebensphase der Patienten und Patientinnen auf die Lebensqualität ein besonderes Augenmerk gelegt wird, nicht nur auf eine oft nur minimale Verlängerung der Lebenszeit. Denn ob und wie der Nutzen des Überlebensvorteils mit dem Schaden, z. B. aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen, ins Verhältnis gesetzt werden kann, lässt sich nur aufgrund der vom betroffenen Patienten/der be-

¹²⁵ D-304 Ledipasvir/Sofosbuvir, D-312 Sofosbuvir, D- 324 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und D-334 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid.

¹²⁶ Cherny (2017).

¹²⁷ Aronson (1993).

¹²⁸ Cella (1995).

¹²⁹ Luckett (2011).

troffenen Patientin beurteilten individuellen Lebensqualität ermes-
sen.¹³⁰

3.2.3 Generische und krankheitsspezifische Instrumente

Für die Lebensqualitäts-Messung sind validierte, in klinischen Studien erprobte Instrumente erforderlich. Diese sollen sowohl standardisiert und international akzeptiert als auch der klinischen Situation der jeweiligen Studienpatienten und -patientinnen angepasst sein.

Instrumente

Sogenannte generische Instrumente beanspruchen für sich, die Lebensqualität über verschiedene Erkrankungen und Behandlungsmethoden (chirurgische, medikamentöse, physikalische) hinweg zu erfassen. In den Dossiers wird der generische SF-36 (Short Form Health Survey 36) u. a. für Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems (5 Beschlüsse), des Nervensystems (4), für Stoffwechsel- (4) und für Infektionskrankheiten (3) verwendet.

Eines der am häufigsten in klinischen Studien eingesetzten generischen Messinstrumente ist der EQ-5D (EURQoL-5D). Im Jahr 2018 wurde er in 56 % der Dossiers dargestellt. Er ist ein weit verbreitetes Instrument für die Messung des Gesundheitszustandes, wird aber auch sehr häufig als Messinstrument für die Lebensqualität angesehen und auch unter dieser Kategorie in Dossiers zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Die Entwicklung des Instruments war jedoch teilweise durch gesundheitsökonomische Gründe motiviert, und wird heute regelhaft in Ländern mit vorwiegend Kosten-Nutzen-basierten Bewertungen angewendet, um Entscheidungen über die Ressourcenallokation zu treffen. Für die Gesundheitsökonomie ist es wünschenswert, den Nutzen einer Intervention in einer einzigen Zahl auszudrücken. In der Systematik des G-BA ist der EQ-5D nicht geeignet, das komplexe Bild der Lebensqualität mit seinen unterschiedlichen Dimensionen abzubilden, um einen klinischen Zusatznutzen daraus ableiten zu können. Lediglich die visuelle Analogskala, mittels der der Patient/die Patientin seinen/ihren Gesundheitszustand einschätzt, wird in der Kategorie Morbidität akzeptiert. Die pharmazeutischen Unternehmen haben dies erkannt und präsentierten folglich in keinem einzigen Dossier ausschließlich den EQ-5D als Maß der Lebensqualität.

Die methodische Diskussion, ob und wie die qualitative Zielgröße Lebensqualität quantitativ ausgedrückt werden kann, ist nicht abgeschlossen. Die große Bedeutung der Lebensqualitätsmessung für klinische Studien wird aber davon nicht berührt.

Seitens der Zulassungsbehörden, wie auch des G-BA, wird als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität auf den SF-36¹³¹ verwiesen. In unterschiedlichen Guidelines zur klinischen Untersuchung

¹³⁰ Hecken (2016).

¹³¹ McHorney (1993).

von Arzneimitteln finden sich Empfehlungen zur Verwendung des SF-36.¹³² Dennoch spielen die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht die entscheidende Rolle im Zulassungsprozess, sondern werden als optionales Extra ergänzend betrachtet: „*HRQL assessment is optional. In some cases, it might provide insight in the interpretation of the observed effect on the primary endpoint in terms of consequences for the daily life and social functioning. In any case, HRQL goes beyond the efficacy and safety assessments, which are the basis for approval.*“¹³³

Damit ein Instrument wesentliche, durch die Erkrankung beeinflusste und für Patienten der Zielgruppe bedeutsame Aspekte der Lebensqualität erfassen kann, wurden inzwischen hunderte krankheitsspezifische Maße entwickelt, welche beispielsweise die Lebensqualität bei Asthma/COPD^{D-344} oder zystischer Fibrose^{D-339} messen. Fragen nach persönlich schwer belastenden Folgen können in den Items eines krankheitsspezifischen Instruments adressiert werden, Beispiele aus den Nutzenbewertungsverfahren¹³⁴ sind Rollstuhlpflicht bei Muskeldystrophie oder entstellende Defekte im Gesichtsbereich durch Basaliome.

Wird ein generisches und zusätzlich ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität eingesetzt, können die Vorteile beider Methoden kombiniert werden.

Verwendete Instrumente

In den 57 Verfahren mit Ergebnissen zur Lebensqualität wurde bei 18 ausschließlich ein generisches, in 19 ein spezifisches und in 10 die Kombination beider Methoden angewendet. In den 10 verbleibenden Nutzenbewertungen wurde ein für onkologische Erkrankungen entwickeltes generisches Kerninstrument durch ein krankheitsspezifisches Modul ergänzt.¹³⁵ Diese Module fügen dem Kerninstrument Fragen hinzu, die für spezifische Krankheiten bzw. Symptomkomplexe relevant sind. FACT war 6-mal generisches Kerninstrument eines Moduls, QLQ-C30 4-mal. Spezifische QLQ-C30 Module der Dossiers liegen beispielsweise für Brustkrebs (QLQ-BR23), gastrointestinale Malignome (QLQ-GI.Net21) und für Lungenkrebs (QLQ-LC13) vor.¹³⁶ Die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Module werden im Rahmen der Nutzenbewertung der Dimension Morbidität zugeordnet.

¹³² Z. B.: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf.

¹³³ EMA (2005).

¹³⁴ D-239 Ataluren, D-338 Sonidegib.

¹³⁵ Kohlmann (2014).

¹³⁶ BR-23: D-307 Ribociclib; GI.Net21: D-318 Telocristalethyl; BC13: D-369 Osimertinib/D-302 Carfilzomib.

3.2.4 Würdigung der Lebensqualitätsmessung in der Nutzenbewertung

Die Validität der Messung der Lebensqualität ist generell eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass deren Ergebnisse anerkannt werden können. Fehlende Validität ist Ausschlusskriterium für ein Instrument zur Messung von patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzenbewertung. Lebensqualitätsmessungen müssen für die Erkrankung wesentliche Aspekte erfassen und sollten von einem Panel von Experten für die zu behandelnde Erkrankung und unter Einbindung von betroffenen Patienten und Patientinnen entwickelt werden. Alle relevanten Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten umfasst sein: eine physische Dimension (Schmerz, somatische Symptome, Behinderung), eine psychische (Stimmung, Intellekt, Wahrnehmung) und eine soziale (Alltagsfähigkeiten, Teilnahme am Gemeinschaftsleben). Nicht alle in Dossiers als Maße der Lebensqualität deklarierten PRO (Patient-reported Outcomes) werden vom G-BA auch als patientenrelevante Endpunkte anerkannt, wenn sie andere Aspekte messen, etwa die Zufriedenheit mit der Behandlung¹³⁷, die Belastung von Pflegenden oder die Lebensqualität von Angehörigen.

Validität

Lebensqualität ist ein prinzipiell subjektiv bewerteter Endpunkt. Es ist daher erforderlich, dass die Patienten und Patientinnen der Zielgruppe die Fragebögen selbstständig ausfüllen und ihren individuellen Zustand bewerten.

Bei manchen Zielgruppen ist die Validität der Selbstbeurteilung der Lebensqualität fraglich, z. B. bei Kindern oder Patienten und Patientinnen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen. Hier kann eine ergänzende Fremdbeurteilung, z. B. bei Kindern durch den PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) oder für schwere psychische Erkrankungen wie Schizophrenie^{D-354} durch den SQLS-RE (Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4), sinnvoll sein. Auf die Selbstbeurteilung sollte aber auf keinen Fall verzichtet werden, Instrumente ohne ausdrückliche Validierung der Fremdbeurteilungen wurden in der Vergangenheit bereits abgelehnt.¹³⁸

Nicht selten werden Lebensqualitäts-Messungen aufgrund einer zu geringen Rücklaufquote im Rahmen der Nutzenbewertung nicht akzeptiert. Bei der Erhebung von PRO, insbesondere für die Lebensqualität, sollten verstärkte Anstrengungen unternommen werden, eine möglichst hohe Rücklaufquote (mehr als 70 %) zu erzielen.

Rücklauf

Eine hohe Rücklaufquote kann gewährleisten, dass auch Ergebnisse von Patienten und Patientinnen ohne günstigen Krankheitsverlauf und damit oft fehlender Motivation zur Selbstbeurteilung erhoben und in die Beurteilung einbezogen werden.

¹³⁷ HIVTSQ D-362 Dolutegravir.

¹³⁸ D-349 Burosumab.

Schließlich ist die Größe eines Effekts der Behandlung auf die Lebensqualität wesentlich. Auch geringe Therapieerfolge einer neuartigen Therapie können signifikant werden, wenn nur der Umfang der Studienpopulation groß genug ist. Die **klinische Relevanz** bedeutet, dass sich Veränderungen im Score des Instruments bzw. von Subskalen auch in einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Verbesserung der Lebensqualität manifestieren. Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung ist, die Größe des Effekts zu kennen, ab welcher Veränderung des Lebensqualitäts-Maßes Patienten und Patientinnen eine Verbesserung ihres Zustandes bemerken.

Wird die Veränderung des Scores mit einer Einschätzung des Patienten/der Patientin von der Veränderung seines/ihrer Zustandes, beispielsweise durch eine einfache Frage, ob es ihm/ihr besser, unverändert oder schlechter geht, ins Verhältnis gesetzt, kann eine sogenannte minimal klinisch bedeutsame Differenz (MID) ermittelt werden („Anker“-basierter Ansatz). Diese MID ist für die Beurteilung von Mittelwertsunterschieden, mehr aber noch für Response-Kriterien maßgeblich. Die Relevanz einer Änderung unterhalb der MID ist fraglich.

3.2.5 Orphan Drugs

Lebensqualität bei Orphan Drugs

Seltene Erkrankungen erfordern nicht ohne Grund unsere besondere Aufmerksamkeit. Es sind oft erbliche, Krankheiten; die schon in frühem Kindesalter zum Tod oder zu schwerster Behinderung führen können. Ihre Seltenheit ist Grund dafür, dass sie oft erst durch Spezialisten und zu spät erkannt werden und damit für eine adäquate Therapie wertvolle Zeit verloren geht. Es fehlen Behandlungsleitlinien und die Therapie der Patienten und Patientinnen im Kinder- und Kleinkind-Alter ist extrem aufwändig.

Es ist prinzipiell zu begrüßen, dass die pharmazeutische Industrie in letzter Zeit vermehrt Arzneimittel zur Behandlung dieser seltenen Erkrankungen entwickelt und auf den Markt bringt, allerdings zu oft exorbitant hohen Preisen. Unverständlich ist dabei, dass die Frage, ob das neue Arzneimittel zur Verbesserung der Lebensqualität des Patienten/der Patientin beiträgt, unbeantwortet bleibt.

Zwar sind die klinische Forschung und auch die Entwicklung von PRO-Instrumenten für Patienten und Patientinnen mit seltenen Erkrankungen eine Herausforderung, dennoch sollte gerade diese Dimension für die Zusatznutzenbeurteilung nicht einfach wegfallen. Die Validierung eines Fragebogens für diese Erkrankungen ist fast unmöglich, schon eine Stichprobe von 30 Patienten zu rekrutieren ist eine ggf. unlösbare Aufgabe. In den „Orphan-Dossiers“ im Jahr 2018 werden teilweise Prävalenzzahlen von nur 20 bis 100 bezogen auf die gesamte (!) deutsche Bevölkerung¹³⁹ angegeben. Allerdings ist die Messung mit nicht validierten Instrumenten auch nicht zu ver-

¹³⁹ D-320 Mucopolysaccharidose Typ IVA.

werten, da das Ergebnis nicht eingeordnet und der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels so nicht sicher zu quantifizieren ist. Wesentliche Grundsätze der Nutzenbewertung müssen aber auch für Orphan Drugs gelten.

In klinischen Studien sollten mit Blick auf jeden in eine Studie eingeschlossenen Patienten alle Anstrengungen unternommen werden, schon in der Studienplanung PRO-Instrumente zu berücksichtigen, die für die Nutzenbewertung akzeptabel sind, ggf. durch die Verwendung von generischen Instrumenten.

Vor dem Beginn klinischer Studien ist zu bedenken, ob validierte Fragebögen für zumindest vergleichbare Erkrankungen existieren und ob fremdsprachliche Instrumente professionell übersetzt und auf die deutschen Rahmenbedingungen adaptiert werden könnten. Der G-BA bietet hierzu Beratung zur Studienplanung an, um die PRO-Erhebung zu optimieren. Auch bei der Entwicklung von Orphan Drugs sind die Forderungen nach einem ausreichenden Rücklauf, nach geeigneten Messzeitpunkten und nach einem längeren Follow-up zu berücksichtigen.

Optionen, die Validität der Lebensqualität-Messung zu ermöglichen, können im kombinierten Einsatz von generischen und spezifischen Instrumenten liegen, in der Schwerpunktsetzung auf PRO und der engen Kooperation der im Rahmen der Nutzenbewertung involvierten Parteien.

3.2.6 Fazit

Die Messung der Lebensqualität in Studien scheint zuzunehmen. Auch die Anzahl der verwendeten Messinstrumente hat sich gegenüber dem Beginn der Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V deutlich gesteigert. Allerdings ist die Methode zur Erhebung noch nicht in einer Art und Weise zufriedenstellend, dass der G-BA diese Messungen im erforderlichen Umfang für die Bewertung heranziehen kann. In 51 der 57 Dossiers mit Messung der Lebensqualität wurde ein Zusatznutzen durch die pharmazeutischen Unternehmer beansprucht, dabei wurde bei 45 Verfahren (das sind 88 %) eine konkrete Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens mit Bezug auf die Lebensqualität getroffen. Bei den weiteren 6 Verfahren wurde die Lebensqualität ohne direkten Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens geschildert oder mit anderen Endpunkten zusammen betrachtet. Der Anspruch auf einen Zusatznutzen beruhte allerdings nur in den 20 Dossiers mit diesbezüglich signifikanten Ergebnissen, explizit auch auf der Lebensqualität. Ausschließlich mit der Lebensqualität wird in keinem Dossier der beanspruchte Zusatznutzen begründet.

Die Lebensqualität wurde vom G-BA bei allen 32 Verfahren, in denen eine Messung erfolgte und die nicht aufgrund methodischer Mängel (meist aufgrund falscher zweckmäßiger Vergleichstherapie)

**Zusatznutzen im
Endpunkt
Lebensqualität**

ausgeschlossen wurden, für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der Lebensqualität für das vom G-BA beurteilte Ausmaß des Zusatznutzens.

Um die Akzeptanz von Lebensqualitäts-Messungen zu erhöhen – auch bei Ärzten und Ärztinnen – wäre es wünschenswert, dass diesen auch in der klinischen Praxis eine größere Bedeutung beigegeben wird, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität in Behandlungsempfehlungen und Leitlinien Niederschlag finden und dass die Therapieentscheidung auch danach getroffen wird, was die ausgewählte Therapie an Lebensqualitätsverbesserungen für den Patienten/die Patientin birgt. Sehr häufig scheint es, dass behandelnde Ärzte und Ärztinnen auch aufgrund fehlender Informationen zu patientenzentrierten Lebensqualität anhand von Surrogat-Parametern Therapieentscheidungen treffen müssen. Es steht jedoch ein breites Repertoire an Verfahren für Erwachsene und für Kinder zur Verfügung, welches mehr genutzt werden sollte, um den Mehrwert einer Therapie darzustellen, die Informationen nachvollziehbar verfügbar zu machen und tatsächliche Lebensqualitätsverbesserungen zum Wohle der Patienten und Patientinnen in den Vordergrund zu stellen.

Tabelle 26: Ausgewählte Maße der Lebensqualität; in den Dossiers 2018 dargestellte Instrumente

CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised)	Lebensqualität bei cystischer Fibrose, Beurteilung jeweils durch Kinder und Eltern, beides vom G-BA anerkannt ^{D-339}
CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)	Fragebogen zur Erfassung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, Morbidität, nicht Lebensqualität ^{D-365}
CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire Hepatitis C Version)	für HCV nicht validiert, nicht vom G-BA anerkannt ^{D-300}
DLQI (Dermatology Life Quality Index)	validierter Fragebogen, Einfluss dermatologischer Erkrankungen auf die Lebensqualität, vom G-BA anerkannt ^{D-343, 330, 328, 316, 309}
EQ-5D (EURQoL-5 Dimension Questionnaire)	je eine Frage zu den Bereichen 1. Mobilität, 2. der Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, 3. Aktivitäten des täglichen Lebens, 4. Schmerzen und Beschwerden und 5. psychische Probleme, Standardinstrument für Gesundheitsökonomie, numerisches LQ Gesamturteil aufgrund von Bevölkerungsbasierten Nutzwerten, vom G-BA nicht anerkannt

FACT-G	Fragebogen für Onkologie, 4 Subskalen körperliches, emotionales, soziales und funktionales Wohlbefinden, generisches Kerninstrument ^{D-368, 355, 342, 340, 337, 323, 308, 305, 300} , etliche krankheitsspezifische Module, für viele Anwendungsgebiete vom G-BA anerkannt
IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ^{D-366}	Die erfassten Bereiche sind für ein LQ Instrument nicht ausreichend
MSAS (Memorial Symptom Assessment Scale)	Maß der Morbidität, 32 physische und psychische Symptome und dadurch bedingte Belastung für die Betroffenen
NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25)	generisches Maß der LQ für das Anwendungsgebiet Makula-Atrophie ausreichend ^{D-052}
PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)	Generisches Maß der Lebensqualität für Kinder ^{D-239} , Module für Kleinkinder, Kinder und für Betreuer ermöglichen die Beurteilung aus mehreren Perspektiven
PODCI (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument)	Selbst- und Fremdbeurteilung der Lebensqualität, Schwerpunkt körperliche Funktion, durch G-BA anerkannt ^{D-239}
QLQ-C30 bzw EORTC QLQ-C30 (Core Quality of Life Questionnaire)	für onkologische Erkrankungen konzipiertes generisches Instrument, Subskalen zu physischer, sozialer, kognitiver, Rollen und emotionaler Funktion. Die Symptomskalen zu Schmerzen, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen werden in der Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.
QLQ-MY20 ^{D-302} ; QLQ-BR23 ^{D-307} ; GI.NET21 ^{D-318}	krankheitsspezifische Ergänzungen des QLQ C30
SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	Die drei Subskalen des SGRQ umfassen die Bereiche ‚Krankheitssymptome‘, ‚Aktivitäten‘ und ‚Belastung‘. Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores um mindestens 4 Skalenpunkte gewertet. ^{D-344}
SF-36 (Short-Form Health Survey 36)	generisches Instrument, 8 Bereiche, zusammenfassende Kategorien psychische und körperliche Lebensqualität
SF-15 (Short-Form Health Survey 15)	Kurzform mit 15 Items auf Basis des SF-36, fehlende Informationen zu Testgütekriterien ^{D-303}
SF-10 (Short-Form Health Survey 10)	Kurzform mit 10 Items auf Basis des SF-36, Version für Fremdbeurteilung nicht ausreichend validiert ^{D-349}

SDM (Symptom Distress Module)	20 Items, welche die Belastung durch Symptome der HIV-Infektion messen
VF-14	18 Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens bei Sehschärfe-Verlust, als Proxy für Lebensqualität anerkannt ^{D-191}

Quelle: Eigene Auswertung.

3.2.7 Literatur

Aaronson NK et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85 (5): 365–76.

Cella DF et al. (1995): Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer*, 12 (3): 199–220.

Cherny NI et al. (2017): ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*, 28 (10): 2340–2366.

Luckett T et al. (2011): Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol*, 22 (10): 2179–2190.

Hecken J (2016): Lebensqualität und Patientennutzen – Konsequenzen für die Nutzenbewertung. *Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V.*, 14: 28–37.

McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*, 31 (3): 247–263.

EMA (2005): Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health-related quality of life measures (HRQL) in the evaluation of medicinal products, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf.

Kohlmann T (2014): Measuring quality of life: as simple as possible and as detailed as necessary. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 108 (2-3): 104–110.

3.3 Lebensqualität in der Nutzenbewertung: Die Kunst des Lösbaren

Ein Gastbeitrag von: Dr. Stefanie Thomas, Dr. Christoph Schürmann, Dr. Sascha Abbas und Dr. Anja Schwalm, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

„Wenn die Politik die Kunst des Möglichen ist, ist die Wissenschaft – in einem noch viel entschiedeneren Sinn – die Kunst des Lösbaren. Man muss bei beiden ungeheuer praktisch denken.“
Peter B. Medawar

3.3.1 Einleitung und Motivation

Lebensqualität ist in der Medizin seit Mitte des letzten Jahrhunderts ein Thema. Handelt es sich bei „Lebensqualität“ um einen schillernden Begriff schon im alltäglichen Sprachgebrauch, so gilt auch die grundlegende ethisch-normative Konzeptualisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL; englisch: Health-Related Quality of Life), auf die bei der Bewertung medizinischer Maßnahmen fokussiert wird, als nicht abgeschlossen.¹⁴⁰ Trotzdem hat sich für die Betrachtung von HRQoL in der Medizin seit gut zwei Jahrzehnten ein Konsens bezüglich ihrer Operationalisierung entwickelt und entsprechende Standards zur Messung von HRQoL sind etabliert.

Auf der Grundlage dieser Standards wird HRQoL regelhaft auch in die frühe Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)¹⁴¹ einbezogen, wobei in der Vergangenheit häufig Mängel in den eingereichten Unterlagen festgestellt wurden und Klärungsbedarf zutage trat. Dieser betraf sowohl die Standards geeigneter Messinstrumente als auch Aspekte rund um die Erhebung und angemessene Auswertung von HRQoL-Daten.

In diesem Artikel werden daher die aus Sicht des IQWiG wesentlichen Anforderungen an HRQoL-Messung und die Datenauswertung für die Nutzenbewertung erläutert. Dabei wird deutlich gemacht, dass sämtliche Anforderungen – bereits gelöste sowie noch zu diskutierende – aus dem eigentlichen Ziel der Nutzenbewertung erwachsen und immer in diesem Sinn zu lösen sind: Um eine patientenorientierte und gut informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

3.3.2 HRQoL-Messungen für die Nutzenbewertung

Der Begriff „Lebensqualität“ wurde insbesondere nach dem Zweiten Weltkrieg als Reformbegriff in der Politik geprägt im Sinne eines

**Begriffs-
bestimmung**

¹⁴⁰ Bullinger (2016).

¹⁴¹ BMG (2010).

„obersten“ Ziels allen politischen Bemühens.¹⁴² Dieses Verständnis und seine entsprechende Operationalisierung in Politik bzw. Sozialwissenschaften hatten wesentlich Einfluss auf die zeitlich parallelen Entwicklungen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) in der Medizin.¹⁴³ Jedoch ist für das Verständnis der HRQoL in der Medizin wichtig, diese beiden Begriffe voneinander abzugrenzen. Zwar markierte das Interesse an HRQoL in der Medizin wiederum eine Wende zur verstärkten Ausrichtung gesundheitsbezogener Maßnahmen am Erleben des einzelnen Menschen bzw. der Patienten. Im Unterschied zur Lebensqualität im reformpolitischen Kontext wird die HRQoL in der Medizin üblicherweise jedoch nicht als der „oberste“, d. h. vollständig integrierende Endpunkt verstanden. Stattdessen wird sie, auch für die Nutzenbewertung, als ein Zielkriterium neben Krankheitsdauer, Gesundheitszustand, Überleben und Nebenwirkungen dargestellt, um in dieser Funktion „neben den objektiven wissenschaftlichen Kriterien“ auch „das Erleben des Patienten diskursfähig und für Entscheidungen operationalisierbar zu machen“.¹⁴⁴

Unter anderem diese einordnende Sichtweise des Endpunktes HRQoL, wie er für Nutzenbewertungen erhoben wird, steht im Kontrast zur Methodik der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) in der Gesundheitsökonomie, die durch Verknüpfung allein der geschätzten Lebenserwartung und entsprechend gesundheitsökonomischem Modell ermittelter HRQoL schließlich einen Kennwert ableiten lässt, u. a. mit dem Ziel, die Komplexität der Entscheidungssituation zu reduzieren.¹⁴⁵

Dem in der Medizin bzw. zur Nutzenbewertung etablierten HRQoL-Verständnis entsprechend, würdigten bereits die ersten allgemeinen Methoden des IQWiG HRQoL als einen patientenrelevanten Parameter neben anderen.¹⁴⁶ Analog wird Lebensqualität vom Gesetzgeber seit 2006 im Zusammenhang mit den Arzneimittel-Festbetragsregelungen im SGB V als patientenrelevanter Endpunkt neben Mortalität und Morbidität beschrieben und ist ebenso mit der Neuformulierung des § 35b SGB V gemäß AMNOG¹⁴⁷ im Jahr 2010 bzw. Arzneimittelbewertungsnutzenverordnung (AM-NutzenV)¹⁴⁸ den Kategorien Gesundheitszustand, Krankheitsdauer, Überleben und Nebenwirkungen zur Seite gestellt. Diese Setzungen unterstreichen einerseits die Bedeutung von HRQoL bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien, andererseits seine Eigenschaft als Studienendpunkt, der mit derselben methodischen Stringenz wie andere patientenrelevante Endpunkte zu erheben und auszuwerten ist.

¹⁴² Kovács, Kipke, Lutz (2016).

¹⁴³ Prutkin, Feinstein (2002).

¹⁴⁴ Kovács et al. (2016).

¹⁴⁵ Schöffski, Greiner (2012).

¹⁴⁶ IQWiG (2005).

¹⁴⁷ BMG (2010).

¹⁴⁸ BMG (2017).

3.3.3 Nutzen-Aussagen zur HRQoL in Dossierbewertungen

Knapp zwei Jahre nach dem AMNOG stellte das IQWiG sein Herbstsymposium unter das Motto: „Lebensqualität im Gesundheitswesen: Wissen wir, was wir tun?“. Anlass dieser öffentlichen Diskussion mit Teilnehmern aus verschiedenen relevanten Forschungsbereichen und der Pharmaindustrie war die damals wahrgenommene „ausgeprägte, auffällige, interessante Diskrepanz“ zwischen der allgemeinen oder allgemein vorgetragenen Wertschätzung der Lebensqualität und der Praxis, wie sie sich in den im IQWiG zu bewertenden Studien darstellte.¹⁴⁹ Die entsprechenden eher ernüchternden Erfahrungen mit HRQoL-Daten in den vorgelegten Dossiers wurden auch in den AMNOG-Reporten der letzten Jahre festgestellt.¹⁵⁰ Sie betrafen sowohl fehlende Erhebungen als auch methodische Mängel eingereicherter Daten, v. a. in Hinblick auf eingesetzte Messinstrumente, Responsekriterien oder viele fehlende Werte. Auf die Mängel bzw. begründende Anforderungen an aussagekräftige HRQoL-Messungen wird in den Abschnitten 3 und 4 näher eingegangen.

Eine Auswertung der Nutzenbewertungen von 2011, dem Beginn des AMNOG, bis zum Jahr 2017 bestätigt: Akzeptable Nutzensausagen zur HRQoL sind möglich. Ausgewertet wurde der Anteil an Dossierbewertungen mit statistisch signifikanten Effekten in der Endpunktkategorie HRQoL zu solchen Studien, die vom IQWiG als relevant für die jeweilige Bewertung eingeschätzt wurden. Im genannten Zeitraum wurden in insgesamt 17 % der Projekte (22/127) statistisch signifikante Effekte auf Basis von Daten zu HRQoL abgeleitet. Auffallend ist dabei die Dominanz von HRQoL-Effekten im Bereich onkologischer Indikationen: 15 der 22 Effekte wurden in onkologischen Studien beobachtet. Darüber hinaus zeigt sich in den Auswertungen ein zeitlicher Trend hin zu vermehrten Nutzensausagen anhand von HRQoL-Daten. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit Analysen der vergangenen AMNOG-Reports, in denen seit 2011 bis 2016 ein Anstieg der AMNOG-Verfahren festgestellt wurde, in denen – insbesondere in onkologischen Indikationen – auf Basis der HRQoL-Messung „ein Nachweis eines Zusatznutzens gelingt“.¹⁵¹

Zwei Aspekte sollen jedoch ergänzend erläutert werden, die einen Aspekt der weiteren dargestellten Anforderungen an aussagekräftige HRQoL-Daten illustrieren sollen.

Positive und negative HRQoL-Effekte sind in gleicher Weise relevant!

Die Erfassung der HRQoL ist wichtig für das Aufdecken von HRQoL-Effekten – im Sinne der Verbesserung, aber (insbesondere im Bereich der Onkologie) auch dem einer Verschlechterung.

Bisherige Daten zur Lebensqualität

Positive und negative Effekte

¹⁴⁹ Windeler, Lange (2014).

¹⁵⁰ Greiner, Witte (2018).

¹⁵¹ Greiner, Witte (2018).

Dass die HRQoL-Erfassung auch in Hinblick auf höheren Schaden neuer Arzneimittel relevant ist, verdeutlichte bereits der im AMNOG-Report 2017 ausführlich beschriebene Fall der mehrfachen Bewertung von Regorafenib bei Patienten mit Dickdarmkarzinom: Hier führte allein „das Beharren von IQWiG und G-BA“ durch Nachforderung entsprechender Daten dazu, erst Jahre nach Erstbewertung den Nachteil des neuen Medikamentes wegen HRQoL-Verminde- rung gegenüber der damaligen Standardtherapie in schlussendlich angemessen eingereichten Daten aufzuzeigen.¹⁵² Ein aktuelleres – und vom Verfahren erfreulicherweise klareres – Beispiel stellt die Ipilimumab-Bewertung bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom dar.¹⁵³ In den eingereichten Daten waren für eine Teilpopulation ausschließlich negative HRQoL-Effekte im Bereich der kognitiven Funktion zu beobachten. In Kombination mit den erheblichen negativen Effekten bei Nebenwirkungen wurde aus den Daten zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ipilimumab + Nivolumab im Vergleich zu Nivolumab allein abgeleitet.

HRQoL: Mangelware bei Nicht-Onkologika?

Das Übergewicht von HRQoL-Effekten in Dossierbewertungen in onkologischen gegenüber nicht-onkologischen Indikationen spiegelt die Vorreiterrolle der Lebensqualitätsforschung in der Onkologie wider, die vergleichsweise früh begann und zur Entwicklung von spezifischen Standards führte.¹⁵⁴ In anderen Bereichen schwerwiegender Erkrankungen, in denen die HRQoL ebenfalls von hoher Bedeutung für Nutzenbewertungen wäre, ist dies nur bedingt der Fall. Abgesehen von etablierten Messinstrumenten in der Rheumatologie und Pneumologie, die in vergangenen Dossierbewertungen herangezogen wurden, kamen – wenn HRQoL überhaupt erhoben wurde – nur generische Instrumente zum Einsatz, da vermutlich keine krankheitsspezifischen zur Verfügung standen. Die damit einhergehende Kritik der nur geringen Sensitivität generischer Erhebungsinstrumente für die Aufdeckung von Therapieeffekten ist bekannt.¹⁵⁵ Die mangelnde Erhebung von patientenberichteten Endpunkten (Patient reported outcomes; PRO) wird aktuell insbesondere im Bereich chronischer Stoffwechselerkrankungen festgestellt.¹⁵⁶ Einen positiven „Ausreißer“ in den Dossiers stellten dagegen mehrere Bewertungen von Arzneimitteln bei Psoriasis im Jahr 2017 dar, in denen Daten des etablierten krankheitsspezifischen HRQoL-Fragebogens DLQI (Dermatology Life Quality Index) für Nutzensaussagen herangezogen werden konnten.

¹⁵² Kaiser (2017).

¹⁵³ IQWiG (Dossierbewertung Ipilimumab (Melanom) 2018).

¹⁵⁴ Bullinger (2014).

¹⁵⁵ Greiner, Witte (2016); Greiner, Witte (2018).

¹⁵⁶ Dorsey-Trevino et al. (2019).

3.3.4 Messen, was man messen möchte: Anforderungen an HRQoL-Skalen

Trotz der etablierten Standards zur HRQoL-Messung wurde in Dossiers wiederholt die Validität bzw. Validierung hierfür angewandter Skalen bemängelt. Dahinter verbargen sich die grundsätzlichen Anforderungen an die Messung von HRQoL in der Medizin, nämlich die Berücksichtigung der subjektiven Patientensicht und der explizite Einbezug der für die HRQoL relevanten Dimensionen. Die Prüfungen, denen Skalen in Dossierbewertungen unterzogen werden, lassen sich direkt aus dem zugrundeliegenden HRQoL-Modell ableiten.

Skalen

Grundsätzlich lassen sich verschiedene HRQoL-Modelle unterscheiden, die mit prinzipiell unterschiedlichen Messverfahren einhergehen. Ein erstes Modell orientiert sich an den Vorstellungen und Zielen des Einzelnen, da die Facetten von HRQoL und deren Gewichtung interindividuell so stark variierten, dass per se keine vergleichenden Messungen über Personen hinweg sinnvoll möglich seien.¹⁵⁷ Die evaluative Erhebung von HRQoL erfolgt stattdessen über das sogenannte Goal Attainment Scaling, für das mit Betroffenen zunächst individuelle (HRQoL-) Ziele definiert und anschließend deren Erfüllung nach Intervention gemessen werden. Eingesetzt findet man das Verfahren primär im Kontext von Rehabilitation, Geriatrie und Psychiatrie, allerdings insgesamt nur selten in klinischen Studien.¹⁵⁸ Auch in den eingereichten Unterlagen zur Dossierbewertung kam es bisher nicht zur Anwendung. Ein zweites, in der Gesundheitsökonomie etabliertes HRQoL-Modell beruht auf der Annahme, dass HRQoL gar nicht explizit, sondern nur implizit zu messen ist. Entsprechend werden aus der vergleichenden Bewertung mehrerer (hypothetischer) Gesundheitszustände präferenzbasierte Nutzwerte abgeleitet. In die Nutzenbewertung einfließen konnten entsprechende (sehr selten) eingereichte Nutzwert-Daten nicht, da sie, wie regelhaft in der Gesundheitsökonomie, anhand von Bewertungen durch Allgemeinbevölkerungen und nicht durch Patienten im interessierenden Kontext ermittelt worden waren. Da sie somit nicht die subjektive Sicht der Betroffenen abbilden, können sie keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellen, jedenfalls, solange nicht dargelegt werden kann, dass die Bewertungen von Gesundheitszuständen durch Patienten und Dritte nicht voneinander abweichen.¹⁵⁹

In der Medizin – und auch in der Nutzenbewertung etabliert – ist schließlich das Modell, das HRQoL als multidimensionales Konstrukt versteht und dies über die subjektive, aber standardisierte Einschätzung aller relevanten Dimensionen durch die betroffenen Patienten operationalisiert. Hierfür können grundsätzlich eine körperliche, eine emotionale, eine mentale, eine soziale und eine all-

¹⁵⁷ Bullinger (2002).

¹⁵⁸ King (1994); Smith, Cardillo, Smith, Amezaga (1998); Stolee, Rockwood, Fox, Streiner (1992).

¹⁵⁹ Peeters, Stiggelbout (2010).

tagsfunktionale Komponente differenziert werden.¹⁶⁰ Als Minimum wird in Nutzenbewertungen die Abbildung physischer, psychischer und emotionaler Funktion bzw. Wohlbefinden gefordert¹⁶¹.

In den letzten Jahrzehnten wurden sowohl einige international bekannte etablierte Messinstrumente, wie der SF-36¹⁶² oder der EORTC QLQ-C30¹⁶³ entwickelt als auch die methodischen Standards zur Instrumentenentwicklung, wie sie zwischenzeitlich in einschlägigen Standardwerken publiziert sind.¹⁶⁴ Diese Standardsetzungen spiegeln auch die behördlichen Normen zur Arzneimittelbewertung wider,¹⁶⁵ bis hin zu den heutigen konkreten Anforderungen in den Dossievorlagen, „Angaben zur Validität des Endpunktes (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebogen)“ zu machen.

HRQoL ist ein besonderes PRO

Die methodischen Anforderungen an HRQoL-Messinstrumente in der Medizin leiten sich direkt aus den beiden der HRQoL-Messung zugrundeliegenden Prinzipien ab, also der Berücksichtigung der subjektiven Patientensicht und dem expliziten Einbezug der für die HRQoL relevanten Dimensionen.

Die Vernachlässigung des ersten Prinzips stellt eher selten einen Kritikpunkt dar; allein wird nicht immer beachtet, dass der Einbezug der Patientensicht nicht nur bei Erhebung der HRQoL in der Studie stattfinden muss, sondern auch bei Entwicklung entsprechender Skalen zwecks Selektion relevanter Dimensionen und Items sowie ggf. zur Findung aussagekräftiger Responsekriterien (siehe unten).

Operationalisierung

Das zweite Prinzip, also die Operationalisierung der HRQoL als umfassendes multidimensionales Konstrukt, wird dagegen häufiger nicht angemessen anerkannt. Jedoch ist wichtig zu bedenken, dass sich das PRO „HRQoL“ gerade erst durch die Abbildung aller für die Patienten relevanten Dimensionen von anderen PROs abhebt, insbesondere solchen, die zwar Aspekte von HRQoL abbilden, aber nur einen (mehr oder weniger großen) Ausschnitt davon. Um der Besonderheit des PROs „HRQoL“ gegenüber anderen, nicht die HRQoL abdeckenden PROs gerecht zu werden, findet für den Teilschritt endpunktbezogener Zusatznutzen-Aussagen zunächst die explizite Differenzierung zwischen HRQoL- und anderen Endpunktergebnissen statt. Dies erlaubt erst eine angemessene Würdigung der Daten (u. a. durch Anwendung der Ausmaß-Schwelle für HRQoL, die der „schwerwiegenden Morbidität“ entspricht). Für die Nutzenbewertung werden alle Informationen transparent dargestellt

¹⁶⁰ Bullinger (2014).

¹⁶¹ WHOQOL (1995).

¹⁶² Ware (2011).

¹⁶³ Aaronson et al. (1993).

¹⁶⁴ de Vet, Terwee, Mokkink, Knol (2011); Fayers, Machin (2016); Streiner, Norman, Cairney (2015).

¹⁶⁵ BMG (2010); EMA (2005); FDA (2009).

und auf dieser Grundlage schließlich ein Vorschlag zum Zusatznutzen formuliert.

Dem Prinzip der Abbildung aller relevanten Dimensionen entsprechend, wurden in der Vergangenheit wiederholt als HRQoL eingereichte Daten seitens des IQWiG zurückgewiesen bzw. der Bewertungsdimension Morbidität zugeordnet. Ein Beispiel stellt die Personal and Social Performance (PSP)-Skala dar, die im Dossier zur Bewertung von Cariprazin zur Langzeitbehandlung erwachsener Schizophrenie-Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik als HRQoL-Endpunkt eingereicht worden war.¹⁶⁶ Die Betrachtung der Subskalen und ihrer Entwicklung zeigte dagegen, dass das Instrument nur Aspekte des psychosozialen Funktionsniveaus erfasst, sodass die Skalenergebnisse für die Dossierbewertung unter der Kategorie Morbidität subsummiert wurden.

Eine besondere praktische Herausforderung stellte grundsätzlich die angemessene Zuordnung des EORTC QLQ-C30 in der Nutzenbewertung dar, da das Instrument keinen zusammenfassenden Index ableiten lässt und nicht alle separat berichteten Ergebnisse der 15 Subskalen gleichermaßen als Abbild von HRQoL-Dimensionen angesehen werden können. Praktisch werden in den Dossierbewertungen daher die Ergebnisse der Symptom-Subskalen, in Analogie zur Betrachtung entsprechender PRO, der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, und in Anlehnung an das etablierte Verständnis von HRQoL-Dimensionen die sechs Subskalen zur physischen, emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion sowie zur Rollenerfüllung und zum globalen Gesundheitszustand der Endpunktkategorie HRQoL. Dabei ist von Bedeutung, dass die Gesamtheit der relevanten Subskalen präsentiert wird. Werden dagegen stattdessen, wie beispielsweise in der Bewertung von Carfilzomib bei multiplem Myelom,¹⁶⁷ nur die Ergebnisse dreier ausgewählter Subskalen präsentiert, entspricht dies nicht dem Abbild der umfassend zu messenden HRQoL, und es muss zudem eine ergebnisabhängige Berichterstattung befürchtet werden.

Und was bedeutet das dann, was man misst?

Abgesehen von der zumeist gut lösbaren Frage, ob ein Instrument tatsächlich HRQoL abbildet, ist eine bis heute für die Anwendung teils ungelöste und kontrovers diskutierte Frage, was ein konkreter Effekt in einer Studie oder eine Vorher-Nachher-Veränderung bei einem Patienten bedeutet. In der Literatur wird der Aspekt heutzutage unter dem Begriff „Interpretierbarkeit“ von Skalen subsummiert.¹⁶⁸ Insbesondere, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert, sehen die Methoden des IQWiG eine Relevanzbewertung vor, die auf Basis von

¹⁶⁶ IQWiG (Addendum Cariprazin (Schizophrenie) 2018).

¹⁶⁷ IQWiG (Dossierbewertung Carfilzomib (multiples Myelom) 2017).

¹⁶⁸ de Vet et al. (2011).

Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden kann.¹⁶⁹

Interpretation Grundsätzlich hilfreich für die Interpretation der Skalenwerte bzw. Veränderungen derselben sind Normwerte aus spezifischen Populationen, wie sie insbesondere für etablierte Instrumente wie den SF-36¹⁷⁰ und EORTC¹⁷¹ vorliegen. Benötigt werden jedoch für die Relevanzbewertung konkrete skalenspezifische Irrelevanzschwellen oder Responsekriterien. In diesem Zusammenhang hat in den vergangenen Jahren ein pragmatischer Verfahrensvorschlag große Aufmerksamkeit und Verbreitung erfahren, nämlich die empirische Ermittlung sogenannter minimaler relevanter Differenzen (englisch: Minimal Important Difference, MID; eigentlich richtig: Minimal Important Change; MIC). Das Verfahren beruht auf der Korrelation patientenindividuell erhobener Vorher-Nachher-Veränderungen und Patientenbefragungen zur Relevanz derselben.¹⁷² Trotz zahlreicher Anwendungen des Konzeptes erweisen sich allerdings die konkreten Studiendesigns bis heute als nicht standardisiert¹⁷³ und fallen MIDs für ein Instrument je nach Studie unterschiedlich aus bzw. sind methodisch zweifelhaft.¹⁷⁴ Da zudem auch konzeptionell nicht zwingend von „der“ MID eines Instrumentes ausgegangen wird,¹⁷⁵ bieten entsprechende Untersuchungen neben anderen Verfahren zwar gute Anhaltspunkte für die Operationalisierung von Response zwecks Interpretation von Studienergebnissen, doch sind entsprechende Responsekriterien nicht als feste Instrumenteneigenschaft anzusehen. Umso dringlicher ist es, für die praktische Durchführung und Interpretation von Responderanalysen in der Nutzenbewertung eine ergebnisgesteuerte Analyse auszuschließen. Gewährleistet werden kann dies durch die A priori-Definition der Auswertestrategie samt Begründung des zu verwendenden Responsekriteriums. Wenn dies nicht erfolgt, muss in den entsprechenden Dossierbewertungen regelhaft anstelle der Responderanalysen auf die stetigen HRQoL-Werte und eine generische Relevanzbewertung (mittels Hedges' g) zurückgegriffen werden.

Ergebnisgesteuerte Auswertung Die Gefahren ergebnisgesteuerter Auswertungen von HRQoL kann an der Bewertung des Wirkstoffes Palbociclib bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs illustriert werden. Im statistischen Analyseplan war ein Responsekriterium für den brustkrebspezifischen Fragebogen FACT-B prädefiniert.¹⁷⁶ In den publizierten Ergebnissen in der Fachzeitschrift *Annals of Oncology* wurde dagegen eine abweichende, post hoc definierte Operationalisierung verwendet.¹⁷⁷

¹⁶⁹ IQWiG (*Allgemeine Methoden: Version 5.0* 2017).

¹⁷⁰ Ware (2011).

¹⁷¹ Nolte et al. (2019); Waldmann, Schubert, & Katalinic (2013).

¹⁷² de Vet et al. (2011); Jaeschke, Singer, & Guyatt (1989).

¹⁷³ Coon, Cook (2018); Thomas (2009).

¹⁷⁴ Carrasco-Labra, Devji, Lytvyn (2017); Devji et al. (2017); Olsen et al. (2018).

¹⁷⁵ de Vet et al. (2010).

¹⁷⁶ Finn et al. (2016).

¹⁷⁷ Rugo et al. (2018).

Auf Basis der in der Fachzeitschrift präsentierten Auswertestrategie ergab sich ein Hazard Ratio (HR) von <1 für die HRQoL zum Vorteil von Palbociclib (HR [95 % KI]: 0,88 [0,67-1,16]), woraus die Autoren einen „positiven Trend“ schlussfolgerten. Im Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Palbociclib aus dem Jahr 2016¹⁷⁸ hatte der pharmazeutische Unternehmer dagegen die ursprünglich geplanten Auswertungen berichtet:¹⁷⁹ In diesen Analysen lag das HR über 1, womit allenfalls ein „negativer Trend“ ableitbar wäre (HR [95 % KI]: 1,06 [0,85-1,31]). Somit wurde aus einer post hoc Auswertung ein „positiver Trend“ zum Vorteil von Palbociclib durch die Publikation in der Fachzeitschrift kommuniziert, der sich in der primär geplanten Analyse nicht zeigte – ganz abgesehen davon, dass sich aus keiner der beiden Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ableiten ließ.

Die Durchführung der im Studienprotokoll bzw. statistischen Analyseplan präspezifizierten Auswertungen ist bei Daten zu HRQoL somit für eine ergebnisunabhängige Berichterstattung essenziell. Eine post hoc – also bereits nach Einsicht in die Daten – vorgenommene Auswertung kann im Vergleich zur ursprünglich vorgesehenen Auswertung zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Post hoc durchgeführte Analysen können in bestimmten Situationen, beispielsweise im Sinne einer Sensitivitätsanalyse, durchaus sinnvoll sein, problematisch ist es jedoch insbesondere, wenn selektiv nur eine Analyse berichtet wird und nur auf Basis dieser Analyse Schlussfolgerungen getroffen werden.

Und wenn man nichts misst? Sensitivität von HRQoL-Instrumenten

Nicht selten lassen sich trotz „adäquat“ erhobener, also technisch einwandfreier HRQoL-Messungen, keine Nutzensaussagen ableiten, da die Effekte nicht signifikant bzw. unterhalb der Relevanzschwelle ausfallen. Das ist trivial – selbstverständlich kann nicht jede Intervention zu patientenrelevanten Effekten in der HRQoL führen – hier ist zunächst kein Mangel zu erkennen. Allerdings trifft auch für HRQoL-Messungen zu, dass „Absence of Evidence“ nicht „Evidence of Absence“ bedeutet.

Sensitivität

Rein konzeptionell kann die übliche HRQoL-Operationalisierung als „distal“ von der physiologischen bzw. behandlungsspezifischen Wirkungen auf die Morbidität angesehen werden¹⁸⁰, womit gemeint ist, dass HRQoL mehr als andere Endpunkte nicht nur vom Gesundheitszustand bzw. Behandlungen beeinflusst wird, sondern auch von anderen Charakteristika der Person (wie Persönlichkeitsmerkmalen und Verarbeitungsstrategien) sowie strukturellen Merkmalen (wie Lebensbedingungen und Schichtzugehörigkeit).¹⁸¹ Damit einhergehend könnten bei der Beurteilung therapeutischer Interventio-

¹⁷⁸ Pfizer Pharma (2016).

¹⁷⁹ IQWiG (Dossierbewertung Palbociclib (Mammakarzinom) 2017).

¹⁸⁰ Kluetz et al. (2016); Wilson, Cleary (1995).

¹⁸¹ Bullinger (2014).

nen HRQoL-Erhebungen weniger empfindlich reagieren als andere Endpunkte. Als besonders wenig sensitiv gelten bekanntermaßen generische HRQoL-Instrumente. Aus entsprechenden Überlegungen resultiert ein aktueller Vorschlag der Food and Drug Administration (FDA), die Patientenorientierung in onkologischen Studien weniger über die umfassende HRQoL-Messung, sondern fokussierter über „proximalere“ PRO-Endpunkte zur physischen Funktion, Symptomatik und unerwünschten Ereignissen zu realisieren.¹⁸² Verzichtet werden würde also auf Erhebungen zur Kognition, Emotion und sozialer Funktion bzw. Wohlbefinden und damit würden jene Aspekte, die HRQoL als „Brückenbegriff“¹⁸³ zwischen Gesundheit und gutem Leben ausmachen, verloren gehen.

3.3.5 Herausforderungen an die Auswertung von HRQoL/PRO-Daten

Auswertungszeiträume

Im Gegensatz zu Endpunkten, die das Resultat eines individuellen Verlaufs zum Ende der Studiendauer abbilden, ist die HRQoL eine Zielgröße, die für Patienten während der gesamten Therapie oder Nachtherapiezeit als Teil ihrer Lebenszeit von Bedeutung ist. Da systematische bzw. vorhersagbare Verlaufsformen, die mathematisch in Form von beispielsweise Monotonie oder Krümmungsverhalten beschreibbar wären, nicht im Voraus angenommen werden können, ist eine wiederholte Messung der HRQoL über die gesamte, in beiden Behandlungsgruppen gleichlange Beobachtungszeit notwendig. Diese darf also nicht von möglichen zwischenzeitlichen Ereignissen wie z.B. Progression oder Behandlungsende abhängen, was bezogen auf das Konzept der Estimands die Umsetzung einer „treatment policy strategy“ bedeutet.¹⁸⁴ Die Notwendigkeit der gleichlangen Beobachtung wurde bereits in früheren Arbeiten betont.¹⁸⁵ Dadurch erst kann die HRQoL ganzheitlich erhoben, zwischen zwei Gruppen verglichen und damit auch bewertet werden.

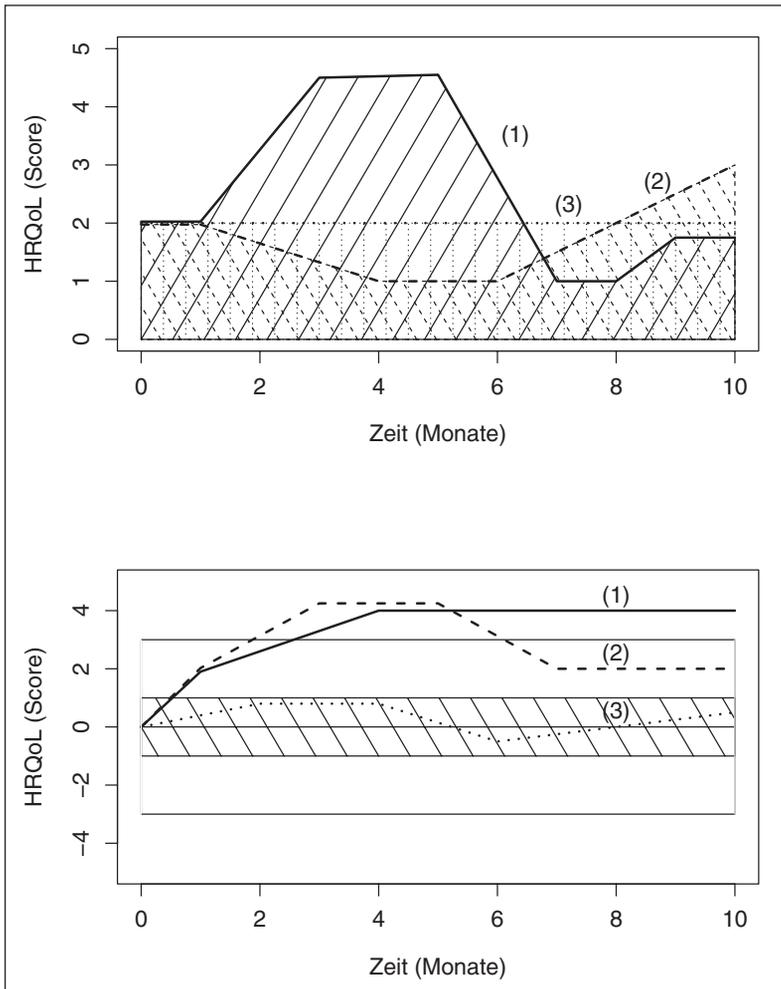
¹⁸² Kluetz et al. (2016).

¹⁸³ Kipke (2016).

¹⁸⁴ EMA (2017).

¹⁸⁵ Kaiser (2017).

Abbildung 27: Exemplarische Verläufe von HRQoL bei der wiederholten Messung an verschiedenen hypothetischen Patienten (1–3). Oben: Schraffiert sind die Flächen unter der Kurve als Maß zur Erfassung der Gesamtbelastung. Unten: Schraffiert ist ein möglicher Bereich der Beibehaltung von HRQoL unter Berücksichtigung von Responseschwellen (Bereich von -1–1). Darüber hinaus sind weitere Responseschwellen eingezeichnet für Verbesserung (oberhalb 3) und Verschlechterung (unterhalb -3)



Quelle: Eigene Darstellung.

Endpunktoptimalisierung und Responsekriterien

Wegen verschiedener Verlaufsformen der HRQoL mag eine Beurteilung zunächst schwierig erscheinen. Von den in Abbildung 27 (oben) schematisch gezeigten Verläufen für individuelle Patienten erweist sich je nach Wahl der Operationalisierung eine andere der

Behandlungen als überlegen gegenüber den übrigen: Patient 1 (durchgezogene Linie) erreicht vorübergehend eine HRQoL, die die übrigen Patienten nicht erreichen. Außerdem ist die HRQoL insgesamt die höchste, wenn man sie mathematisch als Integral über die Zeit bzw. Fläche unter der Kurve beschreibt (schraffierte Fläche). Dagegen erreicht Patient 2 (gestrichelte Linie) zu Studienende die beste HRQoL. Patient 3 (gepunktete Linie) zeigt zwar keine Verbesserung, aber auch im gesamten Verlauf keine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangszustand und im Vergleich zu den übrigen damit auch die beste minimale HRQoL. Zur Operationalisierung können in den letztgenannten Fällen Responderanalysen verwendet werden, also die Zählung der Patienten mit einer jeweiligen Eigenschaft wie „Verbesserung der HRQoL gegenüber Studienbeginn“ oder „keine Verschlechterung im Studienverlauf“. Allen Operationalisierungen ist gemeinsam, dass sie im mathematischen Sinn einer Funktion aus einer Menge von Beobachtungen einen eindimensionalen Zielwert abbilden. Die damit einhergehende Komplexitätsreduktion ist daher zunächst als großer Informationsverlust anzusehen.

Das Beispiel zeigt eindrücklich, dass eine vollumfängliche Bewertung von HRQoL nur gelingen kann, wenn die Messung mehrfach über den gesamten Beobachtungszeitraum erfolgt, wenn sie in allen Behandlungsgruppen gleichermaßen durchgeführt wird, d.h. zu denselben Zeitpunkten und bis zum Ende der Studienzeit, und diese Daten auch vollumfänglich berichtet werden.

Responsekriterium Bei der Wahl von Responsekriterien sind neben der Festlegung des jeweiligen Response-Schwellenwertes auch weitere Bewertungskriterien festzulegen. Häufig wird ein nur kurzzeitiges Erreichen einer bestimmten Verbesserung bzw. Verschlechterung nicht als geeignete Response anzusehen sein. Vielmehr ist relevant, ob der erreichte Status dauerhaft, z. B. bis zum Studienende, aufrechterhalten wird. Eine derartige Anforderung kann als Bestandteil des Responsekriteriums definiert werden, dessen Beurteilung aber ebenfalls wiederholte und häufige Messungen während der Studienlaufzeit erfordert.

Sofern der Behandlungseffekt weniger in Unterschieden hinsichtlich der Anteile von Patienten mit erreichtem Responsekriterium, sondern vor allem in dessen unterschiedlich frühen Erreichen beurteilt wird, ist statt der Auswertung der Häufigkeiten zu Studienende eine Ereigniszeitanalyse sinnvoll. Auch um diese durchzuführen, ist die wiederholte, möglichst häufige Messung über den gesamten Studienverlauf notwendig. In Ereigniszeitanalysen geht insofern mehr Information ein als in einer Auswertung nur zu Studienende, weil neben dem Erreichen des Responsekriteriums auch eine zeitliche Komponente berücksichtigt wird. Ereigniszeitanalysen sind Auswertungen der Häufigkeiten zu Studienende gegenüber jedoch nicht regelhaft überlegen, als in manchen Situationen allein das langfristige Erreichen des Endpunkts interessieren mag. Bei einer Ereigniszeitanalyse verdecken zwischenzeitliche Änderungen im individuel-

len Verlauf das Erkennen möglicher Gruppenunterschiede zu Studierendende. Beispielhafte Ergebnisse für den Verlauf einer wiederholten Messung über die Zeit sind Abbildung 27 (unten) zu entnehmen: Patient 1 erfüllt die Kriterien für anhaltende Verbesserung, wenn der Wert 3 als Responsekriterium gewählt ist. Patient 2 erfüllt diesen nicht, da der Schwellenwert zu Studierendende unterschritten ist. Patient 3 erfüllt das Kriterium für Beibehaltung des Zustandes, wenn dieser definiert wird als maximale Änderung des Scores um betragsmäßig 1. In einer Ereigniszeitanalyse mit dem Responsekriterium Schwellenwert 3 wäre Patient 2 den beiden anderen Patienten überlegen, da er als erstes den Schwellenwert von 3 erreicht. Die weiteren Verlaufsdaten werden bei dieser Analyse aber ignoriert.

Diese Überlegungen zeigen, dass für eine umfassende Bewertung der HRQoL über insbesondere längere Zeiträume eine Berücksichtigung der gesamten Informationen notwendig ist. Sofern der Beobachtungszeitraum in verschiedene Therapieabschnitte unterteilbar ist, können dafür abschnittsweise Auswertungen erfolgen, wie am folgenden Beispiel zur Bewertung von Pertuzumab illustriert ist. Alternativ bietet sich eine übergreifende Bewertung an, wie sie durch die weiter unten folgenden statistischen Verfahren ermöglicht wird.

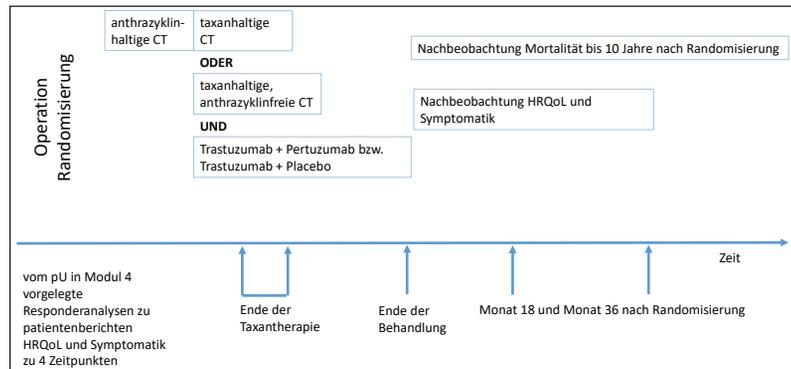
Notwendigkeit wiederholter Messungen und Auswertungszeitpunkte, das Beispiel der Bewertung Pertuzumab (Auftrag A18-41)

Dass eine kontinuierliche Erhebung über den kompletten Studienzeitraum, zumindest über das Therapieende hinaus möglich und vor allem zur Bewertung der Gesamtbelastung des Patienten wichtig ist, zeigt das Beispiel Pertuzumab in der adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebses.¹⁸⁶

In der Studie APHINITY erhielten alle Patienten nach einer Operation eine adjuvante, anthracyklinhaltige (mit anschließender Taxantherapie) oder anthracyklinfreie Chemotherapie. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine anti-HER2-Therapie bestehend aus Pertuzumab und Trastuzumab im Interventionsarm und Placebo und Trastuzumab im Vergleichsarm. Während in der Studie der Endpunkt Mortalität bis 10 Jahre nach Randomisierung nachbeobachtet wurde, erfolgte die Erhebung der HRQoL (und Symptomatik) zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, aber immerhin bis 3 Jahre nach Randomisierung und damit bis zu 2 Jahre über das Behandlungsende hinaus (siehe Abbildung 28). Die HRQoL (und Symptomatik) wurde mit dem indikationsübergreifenden krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und dem brustkrebsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR 23 erhoben.

¹⁸⁶ IQWiG (Dossierbewertung Pertuzumab (Mammakarzinom) 2018).

Abbildung 28: Design und Nachbeobachtung der Studie APHINITY (CT: Chemotherapie)



Quelle: Eigene Darstellung.

Der pU legte in seinem Dossier Analysen mit dem Anteil der Patienten mit einer klinischen relevanten Verschlechterung, definiert als Abnahme der jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (Responder) zu 4 verschiedenen Zeitpunkten vor:

- Ende der Taxan-Therapie
- Ende der anti-HER2-Therapie
- 18 Monate nach Randomisierung
- 36 Monate nach Randomisierung

Im vorliegenden Beispiel mit einem kurativen Therapieansatz kann, anders als in palliativen Therapiesituationen, nicht von einer progredienten Verschlechterung von Symptomatik und HRQoL ausgegangen werden, zumal der Tumor vor Beginn der systemischen Therapie operativ entfernt wurde. Sowohl Symptome als auch Veränderungen der HRQoL können in dieser Therapiesituation auf Folgen der Operation und Nebenwirkungen der systemischen Therapien zurückzuführen sein. Daher reicht hier die Betrachtung der Responderanteile nur zu einem einzelnen Zeitpunkt nicht aus. Vielmehr ist es in dieser Situation sinnvoll, die Therapiephase und die Follow-up-Phase getrennt zu betrachten.

Daher wurden in der Dossierbewertung die Auswertungen zu den Zeitpunkten Ende der anti-HER2-Therapie und zum letzten Erhebungszeitpunkt, 36 Monate nach Randomisierung betrachtet, um den Verlauf von Symptomen und HRQoL im Studienzeitraum darzustellen (siehe Abbildung 28).¹⁸⁷

Dass die wiederholte und über das Behandlungsende hinausgehende Erhebung für die Betrachtung der Gesamtbelastung des Patienten notwendig ist, bestätigen die Ergebnisse: Erst durch die Erhe-

¹⁸⁷ IQWiG (Dossierbewertung Pertuzumab (Mammakarzinom) 2018).

bung der HRQoL über das Behandlungsende hinaus konnten in der Studie beispielsweise für Patienten unter 65 Jahren nach 36 Monaten positive Effekte der Intervention in den einzelnen Bereichen emotionale Funktion und Rollenfunktion aufgezeigt werden, die sich zu Behandlungsende nach 12 Monaten nicht gezeigt hatten.

Dagegen gab es für diese Patienten zu einem früheren Zeitpunkt im Studienverlauf, nämlich am Ende der Behandlung, negative Effekte in der patientenberichteten Symptomatik (Diarrhö), die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt nicht mehr zeigten.

Statistische Verfahren zur Auswertung von wiederholten Messungen und Umgang mit fehlenden Werten

Als Alternative gegenüber Auswertungen zu mehreren Messzeitpunkten können Modelle, in denen alle zeitlich erhobenen Messungen (in ihrer idealerweise stetigen Form) direkt eingehen, die Gesamtinformation vollständig berücksichtigen. Ziel solcher Modelle ist es, die Erfahrung des Patienten über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen. Beispiele für solche Effekte sind Differenzen der mittleren Scorewerte über die Zeit oder der Flächen unter der Score-Kurve (area under the curve, AUC). Im Idealfall einer ständigen Messung zu jedem denkbaren Zeitpunkt lassen sich die Ergebnisse beider Maße ineinander überführen, sodass sie letztlich dieselbe Information enthalten. Die umfassende Bewertung eines Endpunktes sollte dabei nicht unter alleiniger Berücksichtigung eines einzelnen Effekts, sondern gemeinsam mit ergänzenden Auswertungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und einer grafischen Darstellung mittlerer oder auch individueller Verläufe erfolgen.

Für die Berechnung von Effekten, die aus wiederholten Messungen geschätzt werden, sind geeignete statistische Verfahren zu verwenden. Gemischte Modelle mit Messwiederholungen (mixed models for repeated measures) sind dafür grundsätzlich geeignet.¹⁸⁸ Eine ihrer vorteilhaften Eigenschaften ist, dass ggf. auftretende fehlende Werte nicht ersetzt werden müssen, da ihre Ergebnisse unter bestimmten Annahmen unverzerrt sind. Alternativ kann der Einfluss fehlender Beobachtungen durch Ersetzungsverfahren wie das multiple Ersetzen (multiple imputation) angemessen berücksichtigt werden.¹⁸⁹ Nicht sinnvoll ist die Ersetzung fehlender Werte durch vorhergehende Beobachtungen (last observation carried forward, LOCF).¹⁹⁰

Da bei fehlenden Werten eine nicht auf Annahmen basierende, unverzerrte Schätzung naturgemäß unmöglich ist, besteht nach wie vor der Anspruch an die Studiendurchführung und begleitende Datenerhebung, die Daten möglichst vollständig zu erfassen. Zu fehlenden Daten müssen Angaben gemacht werden, aus denen die Ursachen oder wenigstens die Zusammenhänge zu möglichen Fak-

¹⁸⁸ Cnaan, Laird, Slasor (1997); Mallinckrodt, Clark, David (2001).

¹⁸⁹ Little, Rubin (2002).

¹⁹⁰ Lane (2008); Siddiqui, Hung, O'Neill (2009).

toren für das Fehlen eines Wertes hervorgehen. Ebenfalls müssen zeitliche Angaben erfolgen, z. B. über die Häufigkeit fehlender Werte zu einem jeweiligen Zeitpunkt oder die Angabe, für wie viele Patienten zu einem Zeitpunkt letztmalig eine Beobachtung vorlag.

In Ergänzung zur ausführlichen Dokumentation über die fehlenden Werte sind Sensitivitätsanalysen notwendig, mit denen die typischerweise mit steigendem Anteil fehlender Werte wachsende Unsicherheit des Ergebnisses abgeschätzt werden kann.

3.3.6 Fazit

Für die Bewertung medizinischer Verfahren besitzt die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen hohen Stellenwert. Erst ihre gemeinsame Betrachtung mit den übrigen Endpunktkategorien gewährleistet die umfassende Nutzenbewertung einer therapeutischen Intervention. Um die zielgerechte Bewertung von HRQoL zu ermöglichen, sind der Einsatz valider Instrumente und der Bericht der vollständigen Information über den Zeitverlauf notwendig.

3.3.7 Literatur

- Aaronson N K, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N J, Takeda F. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
- BMG. (2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). *Bundesgesetzblatt Teil 1(67)*, 2262–2277.
- BMG. (04.05.2017): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>
- Bullinger M (2002): Assessing health related quality of life in medicine: An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restorative Neurology & Neuroscience*, 20(3-4), 93–101.
- Bullinger M (2014): Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin: Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 108(2-3), 97–103. doi:10.1016/j.zefq.2014.02.006

- Bullinger M (2016): Zur Messbarkeit von Lebensqualität. In Kovács L, Kipke R, Lutz R (Eds.), *Lebensqualität in der Medizin* (pp. 175-188). Wiesbaden: Springer VS.
- Carrasco-Labra A, Devji T, Lytvyn L (2017): Minimally important difference estimates and assessment of their credibility for patient-reported outcomes in adults: A systematic survey. Abstracts of the Global Evidence Summit, Cape Town, South Africa. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(Suppl 1), 59–60. doi:10.1002/14651858.CD201702
- Cnaan A, Laird N M, Slasor P. (1997): Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in Medicine*, 16(20), 2349-2380. doi:10.1002/(Sici)1097-0258(19971030)16:20<2349::Aid-Sim667>3.0.Co;2-E
- Coon C D, Cook K F (2018): Moving from significance to real-world meaning: Methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Quality of Life Research*, 27(1), 33–40. doi:10.1007/s11136-017-1616-3
- de Vet H, Terwee C B, Mokkink L B, Knol D L (2011): *Measurement in medicine*. Cambridge: Cambridge University Press.
- de Vet H C W, Terluin B, Knol D L, Roorda L D, Mokkink L B, Ostelo R W J G, Terwee C B (2010): Three ways to quantify uncertainty in individually applied “minimally important change” values. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(1), 37–45. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.03.011
- Devji T, Guyatt G H, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B, Vandvik P O (2017). Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: A systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open*, 7(5), e015587. doi:10.1136/bmjopen-2016-015587
- Dorsey-Trevino E G, Alvarez-Villalobos N, Gonzalez-Gonzalez J G, Gonzalez-Colmenero A D, Barrera-Flores F J, McCoy R G, Rodriguez-Gutierrez, R (2019): Outcomes that patients perceive and value are systematically unassessed in randomized clinical trials of endocrine-related illnesses: A systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*, 106, 140–143. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.09.009
- EMA (27.07.2005): Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQOL) measures in the evaluation of medicinal products. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf
- EMA (30.08.2017): ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical

principles for clinical trials. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical_en.pdf

Fayers P M, Machin D (2016): Quality of life: The assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes (3rd ed.). Chichester: Wiley Blackwell.

FDA (12.2009): Guidance for industry: Patient-reported outcome measures; Use in medical product development to support labeling claims. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>

Finn R S, Martin M, Rugo H S, Jones S Im, Gelmon S A , Slamon D J (2016): Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303

Greiner W, Witte J (2016): AMNOG-Report 2016: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Heidelberg: medhochzwei Verlag.

Greiner W, Witte J (2018): AMNOG-Report 2018: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Heidelberg: medhochzwei Verlag.

IQWiG (2005): Methoden: Version 1.0. Köln: IQWiG.

IQWiG (2017): Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG.

IQWiG (13.11.2017): Carfilzomib (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-38; IQWiG-Bericht 560. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-38_Carfilzomib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

IQWiG (23.02.2017): Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74; IQWiG-Bericht 491. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

IQWiG. (12.09.2018): Cariprazin (Schizophrenie): Addendum zum Auftrag A18-25; Auftrag A18-50; IQWiG-Bericht 662. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-50_Cariprazin_Addendum-zum-Auftrag-A18-25_V1-0.pdf

IQWiG (27.09.2018): Ipilimumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-44; IQWiG-Bericht 671. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-44_Ipilimumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

IQWiG (27.09.2018): Pertuzumab (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-41; IQWiG-Bericht 669. URL: <https://www.iqwig.de/>

download/A18-41_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

- Jaeschke R, Singer J, Guyatt G H (1989): Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clinical Trials*, 10(4), 407–415. doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6
- Kaiser T (2017): Zulassungsstudien in der Nutzenbewertung: Stärkere Orientierung an Versorgung und Patientenbedürfnissen erforderlich. In A. Storm (Ed.), *AMNOG-Report 2017: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland* (pp. 100–113). Heidelberg: medhochzwei Verlag.
- King I M (1994): Quality of life and goal attainment. *Nursing Science Quarterly*, 7(1), 29–32. doi:10.1177/089431849400700110
- Kipke R (2016): Was ist Lebensqualität in der Medizin? Zur Klärung ihres Verhältnisses zu Gesundheit und gutem Leben. In L. Kovács L, R. Kipke R, Lutz R (Eds.): *Lebensqualität in der Medizin* (pp. 63–74). Wiesbaden: Springer VS.
- Kluetz P G, Slagle A, Papadopoulos E J, Johnson L L, Donoghue M, Kwitkowski V E, Pazdur R (2016): Focusing on core patient-reported outcomes in cancer clinical trials: Symptomatic adverse events, physical function, and disease-related symptoms. *Clinical Cancer Research*, 22(7), 1553–1558. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2035
- Kovács L, Kipke R, Lutz R (2016): Einleitung. In: Kovács L, R. Kipke R, Lutz R (Eds.): *Lebensqualität in der Medizin* (pp. 1–7). Wiesbaden: Springer VS.
- Lane P (2008): Handling drop-out in longitudinal clinical trials: A comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharmaceutical Statistics*, 7(2), 93–106. doi:10.1002/pst.267
- Little, R. J. A., & Rubin, D. B. (2002). *Statistical analysis with missing data* (2nd ed.). Hoboken, New Jersey: Wiley.
- Mallinckrodt C H, Clark W S, David S R (2001): Accounting for drop-out bias using mixed-effects models. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 11(1-2), 9-21. doi:10.1081/BIP-100104194
- Medawar, P B (1972): *Die Kunst des Lösbaren: Reflexionen eines Biologen*. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht.
- Nolte S, Liegl G, Petersen M A, Aaronson N K, Costantini A, Fayers P M, Rose M (2019): General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *European Journal of Cancer*, 107, 153–163. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.024

- Olsen M F, Bjerre E, Hansen M D, Tendal B, Hilden J, Hrobjartsson A (2018): Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerably by baseline pain and methodological factors: Systematic review of empirical studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 101, 87–106. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.05.007
- Peeters Y, Stiggelbout A M (2010): Health state valuations of patients and the general public analytically compared: A meta-analytical comparison of patient and population health state utilities. *Value in Health*, 13(2), 306–309. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00610.x
- Pfizer Pharma. (22.11.2016). Palbociclib (IBRANCE): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/tab/dossier>
- Prutkin J M, Feinstein A R (2002). Quality-of-life measurements: Origin and pathogenesis. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 75(2), 79–93.
- Rugo H S, Dieras, Gelmon K A, Finn R S, Slamon D J, Martin M, Harbeck N (2018): Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: Results from the PALOMA-2 trial. *Annals of Oncology*, 29(4), 888–894. doi:10.1093/annonc/mdy012
- Schöffski O, Greiner, W (2012): Das QALY-Konzept als prominentester Vertreter der Kosten-Nutzwert-Analyse. In O. Schöffski & J.M. Graf von der Schulenburg (Eds.), *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (pp. 71–110). Heidelberg: Springer.
- Siddiqui O, Hung H M, O'Neill R (2009): MMRM vs. LOCF: A comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 19(2), 227–246. doi:10.1080/10543400802609797
- Smith A, Cardillo J E, Smith S C, Amezaga A M Jr. (1998): Improvement scaling (rehabilitation version): A new approach to measuring progress of patients in achieving their individual rehabilitation goals. *Medical Care*, 36(3), 333–347.
- Stolee P, Rockwood K, Fox R A, Streiner D L (1992): The use of goal attainment scaling in a geriatric care setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(6), 574–578. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb02105.x
- Streiner D L, Norman G R, Cairney J (2015): *Health measurement scales: A practical guide to their development and use* (5th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Thomas S (2009): *Klinische Relevanz von Therapieeffekten: Systematische Sichtung, Klassifizierung und Bewertung methodischer Konzepte* [Dissertation]. Duisburg/Essen: Universität.

- Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013): Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: A population-based survey. PLoS One, 8(9), e74149. doi:10.1371/journal.pone.0074149
- Ware J E (2011): User's manual for the SF-36v2 health survey (3rd ed.). Lincoln: QualityMetric Inc.
- WHOQOL (1995): The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med, 41(10), 1403–1409.
- Wilson I B, Cleary P D (1995): Linking clinical variables with health-related quality of life: A conceptual model of patient outcomes. JAMA, 273(1), 59–65. doi:10.1001/jama.1995.03520250075037
- Windeler J, Lange S (2014): Lebensqualität: Wissen wir, was wir tun? Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 108(2-3), 95–96. doi:10.1016/j.zefq.2014.03.014

3.4 Lebensqualitätsmessung in der frühen Nutzenbewertung – Zwischen Theorie und Praxis

Ein Gastbeitrag von: Dr. Katharina Schmidt, Dr. Claudia Pütz, Ecker + Ecker GmbH

3.4.1 Bedeutung der Lebensqualitätsmessung im Arzneimittelsektor

Die Lebensqualität wird von der Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization, WHO) definiert als „die Wahrnehmung von Individuen bzgl. ihrer Position im Leben im Kontext der Kultur und der Wertsysteme, in denen sie leben und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Interessen.“¹⁹¹ (*eigene Übersetzung der Autoren*). Eine Teilmenge der Lebensqualität ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wobei zwischen diesen zwei Begrifflichkeiten häufig nicht unterschieden wird. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezieht sich jedoch nur auf die Aspekte, die die Position im Leben, Ziele, Erwartungen, Standards und Interessen in Bezug auf die Gesundheit betreffen. Dennoch beeinflusst die gesundheitsbezogene Lebensqualität natürlich auch umgekehrt alle weiteren Aspekte des Lebens und der Lebensqualität. Im Folgenden beziehen wir uns hier auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die im Weiteren zur einfacheren Lesbarkeit mit „LQ“ abgekürzt wird.

**Begriffs-
bestimmung**

¹⁹¹ World Health Organization Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse (Hrsg.) (1997).

Die LQ ist ein mehrdimensionales und hochkomplexes Konstrukt. Daher gibt es auch keine abschließende Aufzählung, welche Aspekte die LQ tatsächlich beeinflussen, gerade weil die Einflussfaktoren von Person zu Person unterschiedlich sein können. Es ist an dieser Stelle sehr wichtig zu erwähnen, dass die LQ somit immer subjektiv beurteilt wird – auch wenn es Ansätze gibt, die LQ durch sogenannte Fremdbewerter (engl.: Proxy), wie z. B. nahe Angehörige, beurteilen zu lassen.

Relevanz Dadurch, dass die LQ in engem Zusammenhang mit Gesundheit und Krankheit steht, ist sie ein wichtiger Endpunkt in klinischen Studien. Insbesondere fordern daher die Zulassungsbehörden (u. a. EMA, FDA, BfArM) im Rahmen der Arzneimittelzulassung regelhaft diese Daten, um nicht nur die Wirksamkeit und die Sicherheit zu beurteilen, sondern auch um Erkenntnisse zu erlangen, wie die Medikation die LQ der Patienten beeinflusst. Auch das deutsche Sozialgesetzbuch V (SGB V) sieht die LQ als einen patientenrelevanten Endpunkt an (§ 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beurteilt den therapeutischen Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in Deutschland und bezieht hierbei ebenfalls maßgeblich neben Mortalität und Morbidität die LQ mit ein (4. Kapitel § 6 Abs. 2 VerfO). Über die Gewichtung der drei Endpunktkategorien untereinander entscheidet der G-BA von Fall zu Fall. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das vom G-BA mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln beauftragt werden kann, schreibt dazu in seinem aktuellen Methodenpapier etwas konkreter: „Bei besonders schwerwiegenden oder gar lebensbedrohlichen Erkrankungen ist es beispielsweise in der Regel nicht allein ausreichend, eine Verbesserung der LQ durch die Anwendung einer zu bewertenden Intervention nachzuweisen, wenn nicht gleichzeitig mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass die schwerwiegende Morbidität oder gar Mortalität in einem nicht mehr akzeptablen Ausmaß ungünstig beeinflusst wird“.¹⁹²

LQ-Erhebungen sind somit sowohl für die Zulassung und Nutzenbewertung als auch für den Therapiefortschritt und den Versorgungsalltag von hoher Relevanz. Chronische Erkrankungen nehmen anteilig im Vergleich zu Infektionskrankheiten weiter zu,¹⁹³ sodass klassische Mortalitätsendpunkte oder eine Heilung als Endpunkt erst deutlich später oder gar nicht erreicht werden. Somit wird bei vielen Erkrankungen heutzutage eine verbesserte LQ des Patienten als relevanter Therapiefortschritt gewertet.

Ein weiterer Aspekt, der die Relevanz von LQ-Daten herausstellt, ist das gesellschaftliche Bestreben nach selbstbestimmten Patienten (engl.: empowerment), die über ihre Therapiealternativen informiert sind und selbst mitentscheiden können und sollen. Patienten kön-

¹⁹² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017a)

¹⁹³ Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2016)

nen jedoch leichter über Therapiealternativen entscheiden, die merkliche Auswirkungen auf ihren Alltag mit der Erkrankung und eben ihre LQ haben, als über Laborparameter oder durch Bildgebung gewonnene Befunde, die sie nicht unmittelbar spüren.

Es wird demnach deutlich, dass LQ-Daten relevant für den Therapiefortschritt und den Versorgungsalltag sind. Daher befassen wir uns im Folgenden mit der Frage, wie die LQ-Daten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland erhoben und aufbereitet sein sollten.

Fragestellung

Als erstes werden wir einige Statistiken hinsichtlich LQ bezogen auf Entscheidungen des G-BA in der frühen Nutzenbewertung vorstellen und darauffolgend Ablehnungsgründe für einen Zusatznutzen sowie die Anforderungen des G-BA zusammenfassen. Im Anschluss daran führen wir einen Vergleich mit den Anforderungen aus der internationalen LQ-Forschung durch. Abschließend ziehen wir ein Fazit und skizzieren die zukünftigen Herausforderungen.

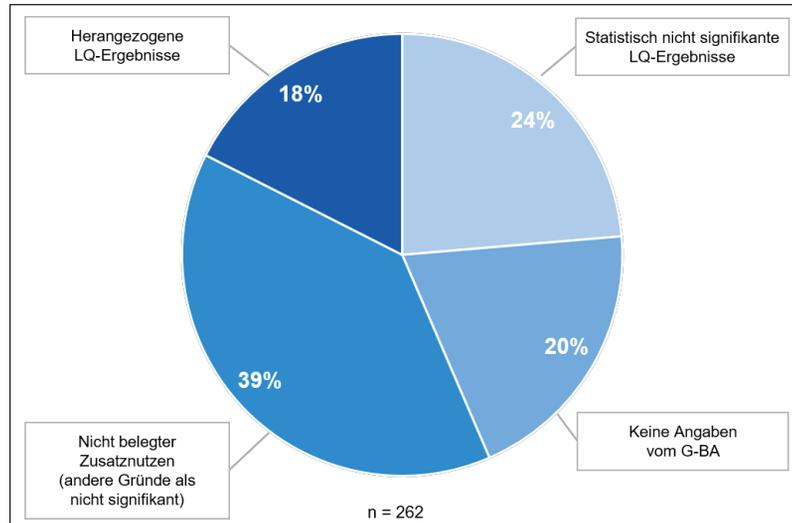
Vorgehen

3.4.2 Zahlen zur Lebensqualitätsmessung in der frühen Nutzenbewertung

Insgesamt liegen 345 abgeschlossene Verfahren mit Beschluss des G-BA vor (Stand: 15.01.2019), die in die Datenanalyse einbezogen werden. Von diesen hat der jeweilige pharmazeutische Unternehmer in insgesamt 262 Verfahren in seinen Dossiers angegeben, dass LQ-Daten erhoben wurden. Darunter werden letztendlich bei 46 Verfahren (18% der Verfahren mit LQ-Erhebungen) die LQ-Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA herangezogen. Hierzu zählen auch nachteilige Effekte aus dem Bereich der LQ, die der G-BA berücksichtigt hat. Eine grafische Darstellung dieser Angaben findet sich in Abbildung 29.

Daten und Fakten

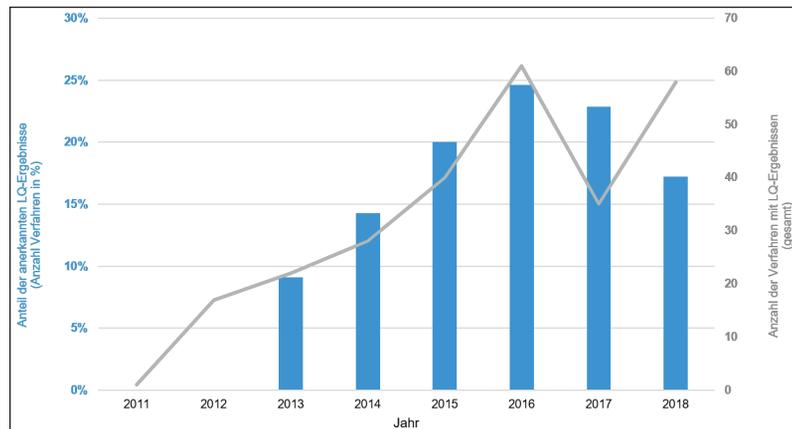
Abbildung 29: Übersicht der Verfahren mit LQ-Erhebungen



Quelle: Eigene Darstellung.

Im Zeitverlauf von 2011 bis 2018 ist eine Zunahme an Verfahren mit LQ-Erhebungen zu erkennen (siehe Abbildung 30). Während 2016 und 2018 die Anzahl der Verfahren mit LQ-Erhebungen besonders hoch war (61 bzw. 58 Verfahren), gab es in 2017 einen kleinen Einbruch mit nur 35 Verfahren.

Abbildung 30: Übersicht der Verfahren mit LQ-Erhebungen im Zeitverlauf



Quelle: Eigene Darstellung.

Betrachtet man jedoch, wie erfolgreich die LQ-Ergebnisse im Rahmen der Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA waren, zeigen sich lediglich Erfolgsquoten von um die 20 % in den vergangenen 4 Jahren.

Bei einer Betrachtung der Verfahren nach Indikationsgebiet zeigt sich, dass mit 109 von 262 Verfahren (42 %) besonders viele LQ-Erhebungen in den Dossiers aus den onkologischen Bereichen berichtet werden. Die größte Erfolgswahrscheinlichkeit von Verfahren, die die LQ erhoben haben, fand sich jedoch bei den Hauterkrankungen (LQ anerkannt in 6 von 8 Verfahren).

Dennoch sagen die bisher dargestellten Statistiken noch nicht viel über die Gründe von Anerkennung oder Ablehnung der LQ-Ergebnisse durch den G-BA aus. Dies soll in den folgenden Abschnitten näher beleuchtet werden.

3.4.3 Gründe für eine Ablehnung der Lebensqualitätsergebnisse

Abgesehen von nicht signifikanten Ergebnissen aus LQ-Erhebungen gibt es einige weitere Aspekte, die häufig in den Nutzenbewertungen, Beschlussdokumenten oder Tragenden Gründen des G-BA zu finden sind und zu einem nicht belegten Zusatznutzen führen.

Diese Kritikpunkte des G-BA und des IQWiG lassen sich in drei verschiedene Phasen des Studienprozesses beim pharmazeutischen Unternehmer einordnen:

Kritik des IQWiG und G-BA

a. Planungsphase

b. Auswertungsphase

c. Berichtsphase

- a. In der Planungsphase wird ein wichtiger Grundstein für die erfolgreiche Bewertung gelegt. Hier ist es wichtig, dass ein validierter LQ-Fragebogen ausgewählt und angewendet wird. Nach dem IQWiG und auch nach dem G-BA sollte möglichst sowohl ein generischer als auch ein krankheitsspezifischer Fragebogen genutzt werden.¹⁹⁴ Unter den verwendeten Fragebögen, die nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wurden, waren beispielsweise Fragebögen, die lediglich bestimmte Symptome oder Gesundheitszustände erhoben haben und keine LQ und stattdessen als Morbiditätsendpunkte anerkannt wurden (z. B. EQ-5D VAS, melanomspezifische Subskala des FACT-M, LCSS).¹⁹⁵ Andere Fragebögen waren nicht für die jeweilige (Sub-)Population der Erkrankung validiert und wurden daher vom G-BA nicht anerkannt (EORTC QLQ-C30 für Myelofibrose-Patienten¹⁹⁶ oder Patienten mit CLL¹⁹⁷; IWQoL-Lite bei Diabetes mellitus

¹⁹⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b); Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017a).

¹⁹⁵ Beispielsweise: Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c, 2018a); Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017b).

¹⁹⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a).

¹⁹⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a).

Typ 2¹⁹⁸). Ebenfalls erkennt der G-BA auch keine Nutzwerte (z. B. vom EQ-5D) an, da diese nicht auf Basis der betroffenen Studienpopulation ermittelt wurden, sondern in Bezug auf eine Referenzbevölkerung.¹⁹⁹

Des Weiteren spielt in der Planungsphase das Studiendesign eine relevante Rolle. Da dieser Punkt jedoch nicht spezifisch für LQ-Erhebungen gilt, erfolgt an dieser Stelle keine weitere Ausführung dieses Aspektes.

- b. Bei der Auswertung von LQ-Daten lehnt der G-BA Studien ab, die eine Fragebogen-Rücklaufquote von weniger als 70 % aufweisen oder bei denen sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe die Rücklaufquote um mehr als 15 %-Punkte unterscheidet.²⁰⁰

Des Weiteren werden LQ-Ergebnisse vom G-BA nicht herangezogen, wenn die gezeigten Unterschiede nicht klinisch relevant sind²⁰¹. Hierfür gibt es für die meisten gängigen LQ-Fragebögen in Studien ermittelte Irrelevanzschwellen (engl.: minimal important difference, MID), die aufzeigen, wie viele Punkte Unterschied auf einer Skala für den Patienten einen merklichen Unterschied für die LQ darstellen.²⁰²

- c. In der letzten Phase des Berichtes der Ergebnisse im Nutzendossier können wiederum Fehler unterlaufen, die zu einer Nicht-Anerkennung eines Zusatznutzens im Endpunkt LQ führen können. Wenn beispielsweise statistische Tests so angewendet werden, dass die Interpretation der Ergebnisse nicht eindeutig ist, kann der G-BA diese aufgrund des Verzerrungspotenzials nicht heranziehen.²⁰³ Der G-BA wünscht außerdem die vollständige Darstellung der Ergebnisse und vermutet hohes Verzerrungspotenzial, wenn nicht alle Daten vollständig ausgeführt werden – beispielsweise wenn mehrere LQ-Fragebögen eingesetzt wurden, aber nur die Ergebnisse von einem berichtet werden.²⁰⁴ Auch wenn die Ergebnisse selektiv dargestellt werden – z. B. nur einzelne Subgruppen – vermutet der G-BA Unsicherheiten und zieht die Erkenntnisse nicht in vollem Maße heran.

Aus diesen angesprochenen „Ablehnungskriterien“ lassen sich Anforderungen des G-BA ableiten, die im Folgenden dargestellt werden.

¹⁹⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss (2018d).

¹⁹⁹ Beispielsweise Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016a).

²⁰⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c, 2016b).

²⁰¹ Beispielsweise Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a, 2016d).

²⁰² King (2011).

²⁰³ Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b).

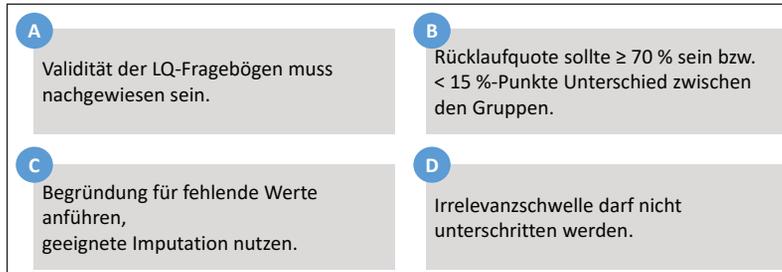
²⁰⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016b).

3.4.4 Anforderungen des G-BA an Lebensqualitätsmessungen

Aus der Analyse der vorliegenden Beschlussunterlagen können vorrangig 4 Anforderungen des G-BA (A bis D) für LQ-Erhebungen identifiziert werden (siehe Abbildung 31).

Übersicht

Abbildung 31: Anforderungen des G-BA an LQ-Erhebungen



Quelle: Eigene Darstellung.

- A. Die eingesetzten LQ-Fragebögen sollten in der jeweiligen Indikation, in der das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist, validiert sein. Die Validierung von Fragebögen zieht nach sich, dass keine Veränderungen mehr an ihnen vorgenommen werden dürfen; es dürfen auch keine Fragen entfernt oder ergänzt werden. Es sollte also ausschließlich die validierte Version genutzt werden, keine Vorgängerversion, Folgeversion, gekürzte oder ergänzte Version.
- B. Als zweiter Anforderungspunkt sollen die Rücklaufquoten bei mindestens 70 % liegen, da sonst Verzerrungen erwartet werden können. Diese könnten beispielsweise dadurch zustande kommen, dass die besonders kranken Patienten nicht geantwortet haben und somit deren sehr schlechte LQ-Ergebnisse nicht einbezogen werden. Ebenfalls könnten deutlich unterschiedliche Rücklaufquoten ($>15\%$ -Punkte) in Interventions- und Kontrollarm zu Verzerrungen der Ergebnisse führen. Der Grund hierfür ist, dass unterstellt werden könnte, dass nur die „gewünschten“ Fragebögen in die Auswertung eingeflossen sind und sich die Ergebnisse unvollständig darstellen.
- C. Ein weiterer Aspekt, den der G-BA als Anforderung stellt, ist, dass Begründungen ausfindig gemacht und angegeben werden sollten, wenn eine Häufung von fehlenden Werten zu erkennen ist. Es sollte hierbei auch eine geeignete Methode der Ersetzung von fehlenden Werten (Imputation) angewendet werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren.
- D. Als letzte Anforderung ist vom G-BA häufig zu lesen, dass die Irrelevanzschwelle dargestellt und nicht unterschritten werden sollte. Wichtig ist, dass eine geeignete Irrelevanzschwelle für den jeweiligen Fragebogen genutzt wird, da diese je nach Skala

unterschiedlich ausfallen kann. Es sollte daher die jeweilige MID für die Berechnungen der Effekte angewendet werden.

Zudem verlangt der G-BA in der letzten Zeit vermehrt, dass LQ-Erhebungen auch über den Krankheitsprogress und die Behandlungsphase der Arzneimittelstudie hinaus erhoben werden, da auch hier die weitere Entwicklung der LQ der Patienten von Bedeutung ist.

Nachdem die Anforderungen, die wir aus den vorliegenden G-BA-Beschlüssen ableiten konnten, nun zusammengefasst sind, widmen wir uns im Anschluss einem Abgleich der Erkenntnisse mit dem aktuellen wissenschaftlichen Standard.

3.4.5 Abgleich mit dem wissenschaftlichen Stand zur LQ-Erhebung

Internationale Empfehlungen

Für den Abgleich der Anforderungen des G-BA zu LQ-Erhebungen mit den Anforderungen aus der Forschung ziehen wir aktuelle Leitlinien bzw. Empfehlungen heran. Da speziell für Deutschland keine Leitlinien zur LQ-Erhebung existieren, werden internationale Empfehlungen der SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) Group²⁰⁵ und der ISOQOL (International Society for Quality of Life Research) Group²⁰⁶ herangezogen. Die SPIRIT-Gruppe setzt sich aus internationalen Experten von angesehenen Universitäten und Einrichtungen zusammen und veröffentlicht Empfehlungen, um die Vollständigkeit sowie Qualität von Studienprotokollen zu verbessern und hat mit der Erweiterung des SPIRIT-Statements einen zusätzlichen Schwerpunkt auf patientenberichtete Endpunkte gelegt (SPIRIT-PRO-Extension). Die ISOQOL-Gruppe ist multidisziplinär und ebenfalls international ausgestaltet (u. a. Ärzte, Patienten, Forscher, Professoren und Regierungsvertreter) und fördert qualitativ hochwertige Forschung in Bezug auf LQ und patientenberichtete Endpunkte (engl.: patient reported outcomes, PRO), u. a. mit jährlichen Konferenzen und Leitlinien. Im Folgenden werden die 4 Anforderungen des G-BA mit den internationalen Leitlinien verglichen.

Zu A. Die Forderung des G-BA nach der Nutzung von validierten Fragebögen lässt sich in den Empfehlungen der SPIRIT-PRO Group und der ISOQOL Group nicht auf diese Weise wiederfinden. Sie sprechen sich dafür aus, dass begründete Instrumente gewählt werden sollten, die nach Möglichkeit evidenzbasiert sind, idealerweise in der interessierenden Population.²⁰⁷ Allerdings wird empfohlen, die Fragebögen anhand spezifischer Reliabilitäts- und Validitätskriterien selbst zu beurteilen²⁰⁸. Diese Abweichung von den G-BA-

²⁰⁵ Calvert et al. (2018).

²⁰⁶ Reeve et al. (2013).

²⁰⁷ Calvert et al. (2018).

²⁰⁸ Reeve et al. (2013).

Anforderungen hängt mit der Perspektive zusammen, die in Kapitel 3.4.6 noch diskutiert wird.

- Zu B. Für die Rücklaufquoten wird im Gegensatz zu den G-BA-Anforderungen in den Leitlinien kein konkreter Schwellenwert genannt. Es wird jedoch angemerkt, dass fehlende Rückläufer ein spezielles Problem von Erhebungen zu patientenberichteten Endpunkten sind.²⁰⁹ Die SPIRIT-Gruppe begründet dies damit, dass Patienten, denen es besonders schlecht geht, nicht zu geplanten Assessments kommen und die LQ-Erhebungen dann nicht nachgetragen werden können, da sie zeitpunktabhängig individuell berichtet werden müssen. Die Autoren beschreiben weiter, dass einige fehlende Werte auch nicht vermieden werden können, weil es das Recht jedes Patienten ist, die Befragung nicht (vollständig) abzuschließen.²¹⁰ Um diese Fälle zu reduzieren, sollten die Fragebögen die Patienten möglichst wenig belasten²¹¹. Daher sollten die Fragebögen möglichst kurz sein und in einer Sprache, die von 11- bis 12-jährigen Kindern verstanden werden kann, verfasst sein.²¹² Es sollen außerdem die vermeidbaren fehlenden Rückläufer minimiert werden, die aufgrund organisatorischer Probleme im Studienablauf entstehen.²¹³
- Zu C. Die Anforderungen zu fehlenden Werten in Studien aus den wissenschaftlichen Empfehlungen sind gleichzusetzen mit denen des G-BA. Hier wird ebenfalls gefordert, dass fehlende Werte begründet und mithilfe geeigneter statistischer Methoden (Imputation, Sensitivitätsanalysen) analysiert werden.²¹⁴
- Zu D. Die Wissenschaft sieht das Kriterium des Nachweises von relevanten Veränderungen auf den Skalen ebenfalls als wichtig an.²¹⁵ Soweit verfügbar, ist es wünschenswert, hierfür die MID zu nutzen.²¹⁶ Es wird in spezifischen Veröffentlichungen darauf hingewiesen, dass es nicht die eine universelle MID gibt, sondern die MID vom klinischen Kontext, dem Erhebungsinstrument und dem Startpunkt der Patienten auf der Bewertungsskala abhängt.²¹⁷ Ein ergänzender Artikel der ISOQOL-Gruppe zu ihrer Leitlinie empfiehlt einen möglichst validen Wert durch zusätzliche Befragungen zu

²⁰⁹ Calvert et al. (2018).

²¹⁰ Calvert et al. (2018).

²¹¹ Reeve et al. (2013).

²¹² Reeve et al. (2013).

²¹³ Calvert et al. (2018).

²¹⁴ Calvert et al. (2018).

²¹⁵ Calvert et al. (2018); Chan, Edwards, Haywood, Mikles, and Newton (2018).

²¹⁶ Reeve et al. (2013).

²¹⁷ King (2011).

ermitteln, falls keine MID für den jeweiligen Fragebogen veröffentlicht ist.²¹⁸

Zusammenfassend lässt sich zu den Anforderungen des G-BA und der Wissenschaft sagen, dass der G-BA die Anforderungen strenger auslegt als die Forschung zur LQ und PROs.

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Empfehlungen aus der Forschung zum Teil einen anderen Fokus haben als die des G-BA. Die Leitlinien sollen (klinische) Studiendurchführungen im Bereich der patientenberichteten Endpunkte unterstützen und sowohl Studienplaner als auch Investigatoren informieren. Auch sollen Fragebögen anhand der wissenschaftlichen Empfehlungen weiterentwickelt werden. Dahingegen zielt die frühe Nutzenbewertung auf evidenzbasierte Bewertungen im Vergleich zum medizinischen State of the Art im Indikationsgebiet ab, die die Basis für Erstattungsfragen durch die GKV bilden. Die Zuverlässigkeit der Instrumente spielt somit bei der Nutzenbewertung eine größere Rolle als bei LQ-Studien, die mitunter einen explorativen Charakter haben (sollen).

Es stellt sich nun jedoch die Frage, warum die Arzneimittelhersteller die Anforderungen des G-BA in der frühen Nutzenbewertung nicht vollumfänglich erfüllen (können). Der Grund ist ein Spannungsfeld, in dem sich die Pharmaunternehmen mit ihren LQ-Erhebungen befinden, das im folgenden Abschnitt vertiefend dargestellt wird. Außerdem werden Lösungsansätze präsentiert.

3.4.6 Lebensqualitätserhebungen im multidimensionalen Spannungsfeld

Anforderungen der Zulassungsbehörden

Die primäre Schwierigkeit bei der Erfüllung der G-BA-Anforderungen ergibt sich dadurch, dass die Bewertungsgrundlage für die frühe Nutzenbewertung die Daten der Zulassungsstudien sind. Noch bevor die frühe Nutzenbewertung in Deutschland startet, nehmen für die international tätigen pharmazeutischen Hersteller somit die Zulassungsregulierungen und -anforderungen der amerikanischen Arzneimittelbehörde (engl.: Food and Drug Administration, FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (engl.: European Medicines Agency, EMA) bei der Studienplanung eine hochrelevante Rolle ein. Da die Studien der Hersteller sowohl die Anforderungen der Zulassungsbehörden als auch die des G-BA erfüllen müssen, entsteht hier ein potenzielles Spannungsfeld.

Die EMA sieht LQ-Endpunkte – genau wie der G-BA – als wichtige Ergänzung zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten an²¹⁹. Sie sagt, dass die LQ-Ergebnisse vorrangig relevant werden, wenn bei der Wirksamkeit und Sicherheit keine Unterschiede zwischen dem neuen Produkt und dem bisherigen Therapiestandard zu erkennen

²¹⁸ Chan et al. (2018).

²¹⁹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Hrsg.) (2005).

sind.²²⁰ Die FDA warnt davor, LQ-Indexwerte konfirmatorisch zu benutzen, wenn in einzelnen Komponenten der LQ-Erhebung große Unterschiede erwartet werden.²²¹ Hier wird demnach ein großes Verzerrungspotenzial gesehen, wenn einzelne Komponenten der LQ losgelöst betrachtet werden.

Die EMA und die FDA verlangen ebenso wie der G-BA den Einsatz von validierten Messinstrumenten und die Vorab-Definition des Umgangs mit fehlenden Werten.²²²

Sowohl die EMA als auch die Leitlinie für die Industrie der FDA besagen, dass unterschiedliche Response-Kriterien in Abhängigkeit des Instrumentes und des Kontextes der klinischen Studie berücksichtigt werden sollten.²²³

Trotz der Einigkeit der Zulassungsbehörden mit dem G-BA in vielen der Anforderungen, gibt es abweichende Empfehlungen, welche LQ-Fragebögen vorrangig genutzt werden sollten. Ein Spannungsfeld aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmer ist es daher, dass sie meistens international agieren und sich an den jeweiligen Empfehlungen der Länder zu LQ-Fragebögen orientieren müssen. Als klassisches Beispiel ist hier sicherlich der EQ-5D zu nennen, der in England vom NICE als Messinstrument für die LQ präferiert wird,²²⁴ vom G-BA als LQ-Fragebogen jedoch nicht akzeptiert, sondern nur die EQ-5D VAS als Morbiditätspunkt herangezogen wird. Hier muss ein Kompromiss gefunden bzw. eine Abwägung getroffen werden, auch vor dem Hintergrund, dass die Patienten nicht mehr als nötig durch zusätzlichen Aufwand durch eine Vielzahl an Fragebögen belastet werden.

Erhebungen mit dem primären Ziel der LQ-Erfassung werden weit- aus aufwendiger konzipiert und sind umfangreicher als in Zulassungsstudien üblich, da sie (wie oben erwähnt) andere Ziele verfolgen. LQ-Studien setzen einen hohen zeitlichen Aufwand auf allen Seiten (u. a. pharmazeutischer Unternehmer, Patient, Arzt) und große Motivationsfähigkeit der Studienärzte und -schwestern sowie der Befragten voraus. Es handelt sich bei den meisten (vor allem krankheitsspezifischen) Fragebögen um mehrere Seiten mit zum Teil sehr persönlichen Fragen. Die Beantwortung eines Fragebogens setzt voraus, dass sich der Befragte mit seiner tagesaktuellen LQ auseinandersetzt und sich die Zeit nimmt, alle Fragen zu beantworten – auch wenn sie manchmal ähnlich klingen. Durch diesen Aspekt ergibt sich noch eine weitere Schwierigkeit: Der Patient muss sich

Explorative LQ-Studien

²²⁰ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Hrsg.) (2005).

²²¹ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), and Center for Devices and Radiological Health (CDRH) (2009).

²²² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Hrsg.) (2005); U.S. Department of Health and Human Services et al. (2009).

²²³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Hrsg.) (2005); U.S. Department of Health and Human Services et al. (2009).

²²⁴ National Institute for Health and Care Excellence (2013).

über den gesamten Umfang des Fragebogens sehr stark mit seiner Gesundheit konfrontieren und sich konzentrieren. Und das obwohl die Patienten unter starken Beeinträchtigungen, Nebenwirkungen und ebenso psychischen und sozialen Folgen ihrer Krankheit leiden.

Lösungsansätze Daher ist in der Wissenschaft durchaus bekannt, dass z. T. niedrigere Rücklaufquoten auftreten können und dies auch nicht verhindert werden kann. Selbstverständlich ist aber auch der Wunsch nach Vollständigkeit der Daten (nicht nur vom G-BA) in Hinblick auf Verzerrungen nachvollziehbar. Es entsteht hier ein weiteres Spannungsfeld, das nicht aufzulösen ist. Es wäre ggf. eine praktikable Möglichkeit, dass vermehrt Begründungen für fehlende Werte beim Patienten erfragt und in das Nutzendossier eingebracht werden. Dann könnte der G-BA besser beurteilen, ob die fehlenden Werte die Ergebnisse systematisch verzerren oder kein erhöhtes Risiko für Verzerrungen bieten.

Aus Sicht der Arzneimittelhersteller ist prospektiv nur in den seltensten Fällen ersichtlich, wie erfolgsversprechend die jeweiligen LQ-Daten beim G-BA sein werden. Somit findet beim pharmazeutischen Unternehmer die Abwägung statt, wie viel Aufwand in die Planung, Auswertung und den Bericht von LQ-Daten eines jeden zu bewertenden Arzneimittels gelegt werden sollte. Unsere Analyse hat gezeigt, dass mit positiven LQ-Ergebnissen bisher in allen Fällen auch eine Verbesserung von weiteren Endpunkten einhergegangen ist, sodass kein Zusatznutzen allein aufgrund der LQ-Ergebnisse erreicht wurde.²²⁵ Das ist auch nachvollziehbar, da LQ – wie eingangs beschrieben – ein multidimensionales Konstrukt, das mit Morbiditätsparametern korreliert, ist.

Aus unserer Analyse geht jedoch hervor, dass in bestimmten Indikationsgebieten LQ-Ergebnisse eine größere Rolle spielen als in anderen. Eingangs haben wir in Abschnitt 3.4.2 den hohen Anteil der LQ-Erhebungen im Bereich der Onkologie und die hohen Erfolgsaussichten zur Anerkennung der LQ bei den Hauterkrankungen erwähnt. Es ist plausibel, dass gerade bei diesen Erkrankungen die Nebenwirkungen für die Patienten große Einschränkung im Alltag und Sozialleben bedeuten (z. B. Haarausfall und Übelkeit/Erbrechen bei Chemotherapien oder starke Ausschläge bei Hauterkrankungen, die zu Schamgefühlen und sozialem Rückzug führen können). Somit gibt es zumindest Anhaltspunkte für den Hersteller, welche Relevanz LQ-Ergebnisse in dem jeweiligen Indikationsgebiet einnehmen, wenn bereits ein Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet bewertet wurde. Daher sollte in diesen Anwendungsgebieten darauf vermehrt Wert gelegt werden, bereits bei der Studienplanung neben den Zulassungsanforderungen auch die Anforderungen des G-BA zu berücksichtigen, wenn ebenfalls ein Produkt-Launch in Deutschland geplant ist.

²²⁵ U. a. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015, 2018b, 2018c).

3.4.7 Fazit

Unsere Untersuchung zeigt, dass die Anforderungen des G-BA im Vergleich zur LQ-Forschung streng interpretiert werden.

Zusammenfassung

Der G-BA fordert den Einsatz von ausschließlich validierten LQ-Instrumenten (A), Rücklaufquoten von mindestens 70 % (B), Begründungen und Lösungsansätze für fehlende Werte (C) und erkennt LQ-Ergebnisse nur an, wenn sie oberhalb der Irrelevanzschwelle liegen (D).

Bisher haben die LQ-Ergebnisse eher einen unterstützenden Charakter in der frühen Nutzenbewertung. Das liegt einerseits daran, dass sich die Ergebnisse nur unter gewissen Unsicherheiten interpretieren lassen und andererseits daran, dass der G-BA Mortali-tätsendpunkten scheinbar ein höheres Gewicht zuspricht. Ob das gerechtfertigt ist, lässt sich nicht pauschal sagen. Definitiv sollte LQ immer im Kontext der Erkrankung interpretiert und die Belastung durch die Einschränkungen vorzugsweise von Patienten oder ihren Ärzten beurteilt werden. Alternativ lässt sich auch diskutieren, ob die Gesellschaft über die Gewichtung der Endpunkte gegeneinander diskutieren sollte, da sie die Kosten der Therapien über die GKV trägt. Die Gewichtung der Endpunkte (Mortalität, Morbidität, LQ) sollte jedoch auf jeden Fall transparent und nachvollziehbar erfolgen.

Es gilt aber auch an die pharmazeutischen Unternehmer zu appellieren, vollständigere LQ-Daten zu erheben (wo sinnvoll und verhältnismäßig) und vermeidbare Fehler in LQ-Erhebungen zu unterlassen sowie die vorliegenden Daten bestmöglich einzubringen. Die LQ-Daten sind nämlich ergänzend zu Mortalitäts- und Morbiditätsdaten unverzichtbar – besonders im Kontext von chronischen Erkrankungen oder Erkrankungen, die den Alltag der Patienten stark beeinträchtigen.

Empfehlung

Des Weiteren sollte bedacht werden, dass die heute vorliegenden LQ-Ergebnisse auf Basis der Bedingungen und Anforderungen der Vergangenheit geplant wurden, da die Zulassungsstudien lange Vorlauf- und Rekrutierungszeit benötigen. Es bleibt daher abzuwarten, ob die hier zusammengefassten Anforderungen des G-BA in zukünftigen Studien besser umgesetzt werden und die Ergebnisse zur LQ in der frühen Nutzenbewertung entsprechend einen höheren Stellenwert erhalten.

Ausblick

3.4.8 Literatur

Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, Slade A, Chan AW, King MT, Groves T (2018). Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *Jama*, 319(5), 483–494. doi:10.1001/jama.2017.21903

- Chan EKH, Edwards TC, Haywood K, Mikles SP, Newton L (2018). Implementing patient-reported outcome measures in clinical practice: a companion guide to the ISOQOL user's guide. Qual Life Res. doi:10.1007/s11136-018-2048-4
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Hrsg.). (2005). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQoL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/EWP/139391/04. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2012a). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/tab/nutzenbewertung>
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2012b). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/tab/nutzenbewertung>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2014a). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Obinutuzumab. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/tab/nutzenbewertung>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2014b). 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 – Radium-223-dichlorid. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/338/tab/beschluesse>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2014c). 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 – Ruxolitinib. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/tab/beschluesse>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2015). 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 – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/167/tab/beschluesse>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016a). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Panobinostat. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/193/tab/nutzenbewertung>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016b). 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/186/tab/beschluesse>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016c). 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 – Trametinib. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/197/tab/beschluesse>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016d). 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 – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/233/tab/beschluesse>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018a). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Velmanase alfa. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/374/tab/nutzenbewertung>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018b). 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 – Dupilumab. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/333/tab/beschluesse>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018c). 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 – Guselkumab. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/332/tab/beschluesse>

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018d). 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 – Insulin glargin/Lixisenatid. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/353/tab/beschluesse>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2016a). IQWiG-Berichte – Nr. 379. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/213/tab/nutzenbewertung>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2016b). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Idebnon. Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/192/tab/nutzenbewertung>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2017a). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. Retrieved from https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2017b). IQWiG-Berichte – Nr. 471. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Retrieved from <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/tab/nutzenbewertung>

King MT (2011). A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods AU – King, Madeleine T. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 11(2), 171-184. doi:10.1586/erp.11.9

National Institute for Health and Care Excellence. (2013). Guide to the methods of technology appraisal 2013. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/>

Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, Butt Z (2013). ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered

outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*, 22(8), 1889-1905. doi:10.1007/s11136-012-0344-y

- Robert Koch-Institut (Hrsg.). (2016). *Gesundheit in Deutschland – die wichtigsten Entwicklungen*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Retrieved from https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads-GiD/2015/kurzfassung_gesundheit_in_deutschland.html?nn=2379316
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), & Center for Devices and Radiological Health (CDRH). (2009). *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>
- World Health Organization Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse (Hrsg.). (1997). *WHOQOL: Measuring Quality of Life*. Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/63482>

4. Ergebnisse der § 130b-Erstattungsbetragsverhandlungen

4.1 Rabatte und Preisaufläge

4.1.1 Wie werden Preise für neue Arzneimittel gebildet?

Im Anschluss an die frühe Nutzenbewertung wird zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband ein Erstattungsbetrag als Rabatt auf den ursprünglichen Listenpreis des pharmazeutischen Unternehmers verhandelt. Nach § 6 der Rahmenvereinbarung nach § 130b Absatz 9 SGB V sind zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages insbesondere die folgenden Kriterien heranzuziehen:

- der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung mit den darin getroffenen Feststellungen
 - zum Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zVT,
 - zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen,
 - zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und
 - zu den Therapiekosten auch im Vergleich zur zVT;
- das vom pharmazeutischen Unternehmer erstellte Dossier einschließlich nachgereichter und vom G-BA berücksichtigter Unterlagen;
- die von dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilten tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern und
- die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel.

Die europäischen Abgabepreise sowie die Jahrestherapiekosten werden dabei nur auf Anwendungsgebiete bzw. Teilpopulationen mit Zusatznutzen bezogen. Dabei sind o. g. Kriterien nur bedingt deterministisch, sondern unterliegen regelhaft einer Verhandlungseini-gung.²²⁶

Entscheidet sich der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von vier Wochen nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses, die Verhandlung mit dem GKV-Spitzenverband nicht durchzuführen, verpflichtet er sich damit, sein neues Arzneimittel in Deutschland aus dem Verkehr zu nehmen. Dieses Vorgehen wird als „opt-out“ bezeichnet und hat zur Folge, dass kein Erstattungsbetrag in Deutschland gelistet ist. Damit können andere Länder ihren Arzneimittelpreis

„Opt-out“-Regel

²²⁶ König, Penske (2017).

nicht auf einen ermäßigten deutschen Erstattungsbetrag referenzieren.

Die Verhandlungen sind vertraulich. Am Ende einer abgeschlossenen Verhandlung wird lediglich der verhandelte Erstattungsbetrag in dem Preisverzeichnis (Lauer-Taxe®) veröffentlicht. Der verhandelte Erstattungsbetrag gilt spätestens ab dem 13. Monat nach erstmaligem Inverkehrbringen für alle Arzneimittel, die den betreffenden Wirkstoff enthalten. Das 14. SGB V Änderungsgesetz präzisierte dies, indem die Phase der freien Preisbildung nur einmalig je Wirkstoff gewährt wird. Dies soll unterbinden, dass pharmazeutische Unternehmer durch einen verzögerten Markteintritt oder eine strategische Aufteilung der Anwendungsgebiete die Phase der freien Preisbildung erneut auslösen oder verlängern können. Davon abweichende Vereinbarungen zu Gunsten der GKV sind möglich. Zudem können gestaffelte Preisabschläge vereinbart werden. Der vereinbarte Erstattungsbetrag gilt auch für die private Krankenversicherung, Beihilfeträger und Selbstzahler. Bringt ein Re-Importeur ein Arzneimittel erstmalig auf den deutschen Markt, gelten der Nutzenbeschluss und der verhandelte Erstattungsbetrag des Originalpräparates auch für das Reimport-Arzneimittel.

Vertragslaufzeiten

Die Mindestvertragslaufzeit eines Vertrags nach § 130b SGB V beträgt ein Jahr. Im Falle eines neuen Beschlusses einer weiteren Nutzenbewertung oder Kosten-Nutzenbewertung oder der Voraussetzung zur Bildung einer Festbetragsgruppe kann vor Ablauf der Frist gekündigt werden. Damit unterscheiden sich Verträge nach § 130b maßgeblich von denen nach § 130a Abs. 8 SGB V. Die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 haben eine empfohlene Laufzeit von zwei Jahren und bringen so ein höheres Maß an Planungssicherheit für den pharmazeutischen Unternehmer.

Nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen können zudem selektive, also kassenindividuelle § 130c-Verträge zur Generierung zusätzlicher Rabatte für die vertragsschließende Krankenkasse vereinbart werden. Für den pharmazeutischen Unternehmer ergeben sich nach zentralen Preisverhandlungen allerdings nur geringfügige Anreize zur selektiven Nachsteuerung. Diese können zum Beispiel in einer beschleunigten Marktdurchdringung und der Absatzstärkung liegen.

4.1.2 Erstattungsbeträge

Nachfolgend aufgelistete Rabatte ergeben sich aus der zum 15.03.2019 in der Lauer-Taxe gelisteten Differenz des Netto-Herstellerabgabepreises (ApU) und dem Netto-Rabattwert nach § 130b SGB V. Die Berechnungen erfolgten auf Basis der im GBA-Beschluss zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten angegebenen Packung. Berücksichtigt wurden Wirkstoffe, die sich zum 15.03.2019 in Deutschland noch im Vertrieb befanden und für die ein vereinbarter

Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V vorlag. Vom Markt genommene Wirkstoffe wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Es ließe sich argumentieren, z. B. die Erstattungsbeträge der HCV-Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir, welche im Jahr 2016 aufgrund gravierender therapeutischer Fortschritte im Anwendungsgebiet vom Markt genommen wurden, noch zu berücksichtigen. Aus Gründen der Verfahrenskonsistenz wird darauf jedoch verzichtet.

Für drei Viertel aller seit 2011 neu eingeführten Wirkstoffe konnte bis zum 15.03.2019 erfolgreich ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, zu welchem sich das jeweilige Arzneimittel zum Zeitpunkt der Analyse auch noch im Vertrieb befindet (vgl. Tab. 27).²²⁷ 20 weitere Wirkstoffe sind mit einem durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag zum 15.03.2019 verfügbar. Für 17 bis Ende 2018 nutzenbewerteten Wirkstoffe lag zum 15.03.2019 noch kein Erstattungsbetrag vor. Die übrigen Wirkstoffe sind heute nicht mehr in Deutschland verfügbar (vgl. Kap. 4.4).

**Erstattungs-
betrags-
verhandlungen
häufig erfolgreich**

Tabelle 27: Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen

Erstattungsbetrag	Anzahl
Anzahl bewerteter Wirkstoffe	230
Marktrücknahme	28 (12 %)
Im Handel	202 (88 %)
Davon vereinbart	160 (79 %)
Davon festgesetzt	20 (10 %)
Erstattungsbetrag offen	17 (8 %)
Festbetrag	5 (3 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes ist der Anteil verhandelter Erstattungsbeträge ein Indiz dafür, dass auf Basis der Verfahrenssystematik grundsätzlich ein Interessensausgleich zwischen Industrie und Kostenträgern möglich ist.²²⁸ Dem widersprechen jedoch Autoren der AOK Baden-Württemberg in einem aktuellen Beitrag, da ungeachtet der vereinbarten Abschläge auf den Markteintrittspreis des Herstellers das Ausgabenvolumen im AMNOG-regulierten Marktsegment weiterhin überproportional steigt.²²⁹

4.1.3 Nutzenbewertungsrabatte

Die von den Vertragsparteien vereinbarten Nutzenbewertungsrabatte liegen bei durchschnittlich 23,6 % (Spanne: 0,2 % bis 90,1 %; Me-

**Rabatte auf Listen-
preis**

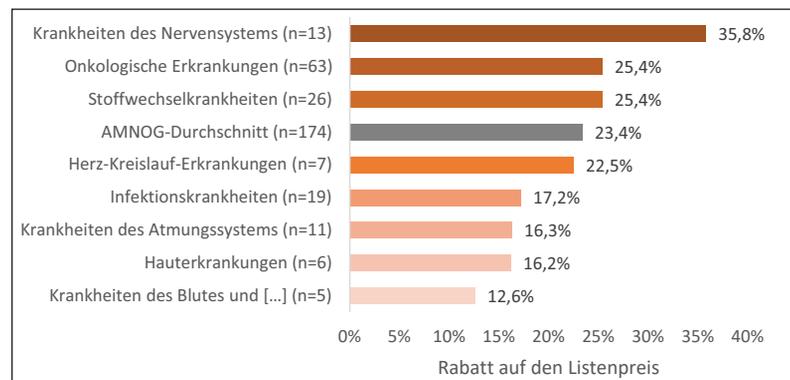
²²⁷ Preisänderungen durch erneute Nutzenbewertungen sind berücksichtigt.

²²⁸ GKV-Spitzenverband (2017), S. 26.

²²⁹ Braun, Brüderl (2018), S. 47–48.

dian: 20,3 %).²³⁰ Damit ist das durchschnittliche Rabattniveau im Vergleich zum Vorjahr weitestgehend stabil. Für weniger als die Hälfte aller bislang vereinbarten oder festgesetzten Erstattungsbeträge (44 %, n=65) liegt zudem eine Vereinbarung zur Ablösung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V vor. Entsprechende Abschläge sind auf den in der Lauer-Taxe angegebenen Nutzenbewertungsrabatt anzurechnen. Dabei zeigt sich erwartungsgemäß, dass das durchschnittliche Rabattniveau stark nach therapeutischem Anwendungsgebiet variiert (vgl. Abb. 32).

Abbildung 32: Durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatte in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt)



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 15.03.2019.

Im Sinne des Konzeptes der nutzenbasierten Preisbildung von hervorgehobenem Interesse ist zudem der Effekt der Nutzenbewertungsergebnisse auf die Erstattungsbetragsverhandlungen. Dabei ergeben sich in Kombination mit dem Grad der Ergebnissicherheit bei einem Zusatznutzen 18 Kombinationsmöglichkeiten. Aufgrund der nach wie vor für den Zweck statistischer Analysen geringen Anzahl verhandelter Erstattungsbeträge erscheint lediglich eine nach Zusatznutzenausmaß differenzierte Betrachtung sinnvoll möglich.

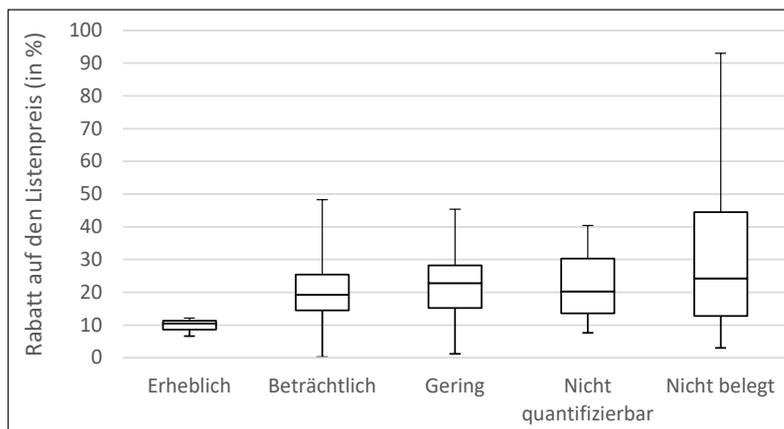
Rabatt und Zusatznutzen

Bei Betrachtung der mittleren Abschläge der Wirkstoffe, welche sich zum 15.03.2019 noch im Vertrieb befanden und für die bis zu diesem Datum ein Erstattungsbetrag vereinbart oder festgesetzt wurde, ist eine grundsätzliche Tendenz erkennbar: Der durchschnittliche Herstellerrabatt beträgt für Wirkstoffe mit beträchtlichem Zusatznutzen 20,4 % (vgl. Tab. 28). Erwartungsgemäß liegen die durchschnittlichen Nutzenbewertungsrabatte für die Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen mit 21,6 % bzw. für Wirkstoffe mit nicht be-

²³⁰ Preisänderungen nach Bewertung weiterer Anwendungsgebiete oder erneuter Nutzenbewertung sind berücksichtigt. Nicht berücksichtigt werden konnte Glybera® (Wirkstoff: Alipogentiparvovec), da im Rahmen der Erstattungsbetragsvereinbarungen vereinbart wurde, die Anwendung auf die stationäre Behandlung zu beschränken und insofern kein Erstattungsbetrag in der Lauer Taxe ausgewiesen wird. Gleiches gilt für Darvadstrocel.

legtem Zusatznutzen mit 28,6 % über diesem Wert. Auch die Streuung der vereinbarten bzw. festgesetzten Nutzenbewertungsrabatte ist bei Wirkstoffen mit nicht belegtem Zusatznutzen größer (vgl. Abb. 33).

Abbildung 33: Boxplots zur Verteilung der Nutzenbewertungsrabatte je Zusatznutzenkategorie



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

Tabelle 28: Nutzenbewertungsrabatte nach Zusatznutzenausmaß (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt)

Zusatznutzen	Ø-Rabatt	Median	Spanne
Erheblich (n=3)	–	–	6,6 % – 12,1 %
Beträchtlich (n=48)	20,4 %	19,3 %	0,2 % – 49,3 %
Gering (n=34)	21,6 %	22,8 %	1,2 % – 45,3 %
Nicht quantifizierbar (n=29)	22,3 %	20,3 %	7,6 % – 40,5 %
Zusatznutzen nicht belegt (n=61)	28,6 %	24,2 %	3,0 % – 90,1 %

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 15.03.2019.

Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt für Wirkstoffe, für die ein Premiumpreis aufgrund eines Zusatznutzens im gesamten Anwendungsgebiet vereinbart wurde (n=60), liegt bei 21,6 %. Durchschnittliche Abschläge für Wirkstoffe mit Mischpreis liegen mit 20,4 % etwas darunter (n=54). Zudem sind inzwischen deutliche Unterschiede in der Rabatthöhe zu beobachten, wenn dahingehend unterschieden wird, ob der Erstattungsbetrag zwischen den Vertragsparteien verhandelt (Ø 22,1 %), oder durch die Schiedsstelle festgesetzt wurde (Ø 36,6 %). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Stichproben jeweils stark selektiert sind, da vornehmlich Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen in Schiedsverfahren behandelt werden.

Rabatt bei Mischpreisen

4.1.4 Preisauflschläge auf die zVT

Die absolute Höhe des Rabattes ist nur begrenzt als Erfolgskriterium für die Verhandlungen nach § 130b SGB V geeignet, da der Rabatt umso höher ausfällt, je höher der pharmazeutische Unternehmer den Abgabepreis nach § 78 Abs. 3 AMG (Listenpreis) beim erstmaligen Inverkehrbringen festlegt hat. Praktisch ist der Erstattungsbetrag eines neuen Arzneimittels ein Aufschlag auf die Kosten der zVT („Bottom-Up-Prinzip“). Ausgenommen davon sind Orphan Drugs (bis zur Überschreitung einer Umsatzschwelle).²³¹

Hohe Preisauflschläge möglich

Zur Berechnung des durchschnittlichen Aufschlages auf die Jahrestherapiekosten der zVT wurde wie folgt verfahren: Die Jahrestherapiekosten des bewerteten Arzneimittels wurden basierend auf den Dosierungsangaben in den G-BA-Beschlüssen sowie den Erstattungsbeträgen (Quelle: Lauer Taxe) berechnet. Die Jahrestherapiekosten der zVT wurden den G-BA-Beschlüssen entnommen. Der G-BA legt für viele Arzneimittel mehr als eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Es kann verschiedene Patientengruppen und innerhalb einer Patientengruppe mehrere Behandlungsalternativen geben. Manche Arzneimittel müssen patientenindividuell unterschiedlich dosiert werden, woraus sich Dosierungs- und damit letztlich auch Kostenspannen ergeben. Es ist also anhand der Angaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht eine eindeutig exakte Kostenangabe der gesamten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Lagen verschiedene Therapieoptionen als zVT vor, wurden diese entsprechend den in den G-BA-Beschlüssen genannten Patientenanteilen gewichtet. Lag ein nicht belegter Zusatznutzen vor, wurde die zVT mit den geringsten Jahrestherapiekosten berücksichtigt.²³² Für eine Vielzahl der Wirkstoffe konnte aufgrund „patientenindividueller Therapien“ das Preisniveau der zVT nicht bestimmt werden. In einigen Verfahren trifft das lediglich auf einzelne Teilpopulationen zu. In diesen Fällen wurden die entsprechenden Patientengruppen aus der Bildung der gewichteten Jahrestherapiekosten ausgeschlossen.²³³ Vom Markt genommene Wirkstoffe wurden analog zum Vorgehen zur Ermittlung der Preisabschlätze auf die Listenpreise nicht berücksichtigt.

Aufschlag auf die zVT

Der durchschnittliche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT beträgt bislang 209 % (Spanne: -69 % bis +3.835 %²³⁴). Werden auch jene Wirkstoffe berücksichtigt, welche nach Abschluss des

²³¹ Für diese beschließt der G-BA über das Ausmaß des Zusatznutzens ohne Festlegung einer zVT. Das „Bottom-Up-Prinzip“ ist für Orphan Drugs deshalb nicht anwendbar. Stattdessen erfolgt die Preisbildung hier im „Top-Down-Prinzip“ ausgehend vom frei festgelegten Listenpreis.

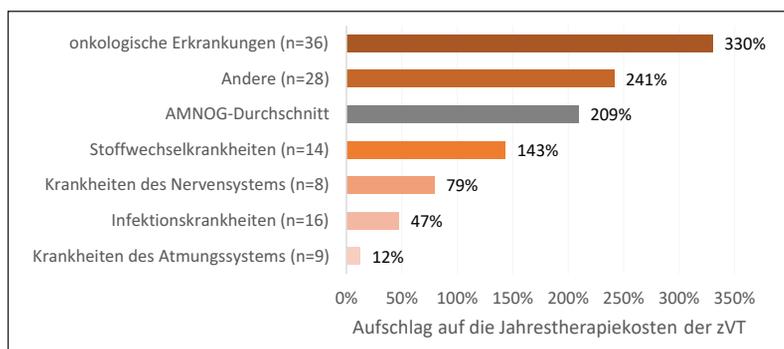
²³² Obwohl in der Praxis ein hiervon abweichendes Vorgehen möglich ist.

²³³ Vgl. für diesen Ansatz auch das Vorgehen der Schiedsstelle im Schiedsverfahren zu Vortioxetin vom 29.06.2016, S. 14.

²³⁴ Im Rahmen weiterer Sensitivitätsanalysen lassen sich auch die Aufschläge der bewerteten Arzneimittel auf die Unter- bzw. Obergrenzen der Jahrestherapiekosten der zVT errechnen. Diese liegen basierend auf den 120 berücksichtigten Wirkstoffen im Durchschnitt zwischen +114 % und +936 %.

Preisbildungsverfahrens vom Markt genommen wurden, liegt der bisherige Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT bei 198 %. Dabei zeigt sich eine deutliche Beziehung zum therapeutischen Anwendungsgebiet (vgl. Abb. 34).

Abbildung 34: Durchschnittliche (ungewichtete) Preisaufschläge auf die zVT in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt)



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 15.03.2019.

Betrachtet man den durchschnittlichen Aufschlag auf die mittleren Jahrestherapiekosten der zVT differenziert nach den Ergebnissen der Nutzenbewertung, zeigt sich ein klarer Trend in Abhängigkeit des Nutzen- bzw. Preisbildungsergebnisses. Demnach erhalten Wirkstoffe mit beträchtlichem Zusatznutzen nach Abschluss des Preisbildungsverfahrens bislang im Durchschnitt deutlich höhere Aufschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT (+402 %, Spanne: +250 % bis +3.835 %) als Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen (+227 %, Spanne: +136 % bis +1.452 %). Wird basierend auf einem Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet ein Premiumpreis vereinbart, so liegt dieser bislang durchschnittlich 686 % (Spanne: +370 % bis +3.835 %) oberhalb der Jahrestherapiekosten der zVT. Ein vereinbarter Mischpreis führte hingegen zu geringeren mittleren Aufschlägen in Höhe von 193 % (Spanne: -27 % bis +1.757 %). Im Vergleich zu den Zahlen in Tabelle 19 zeigt sich an diesen Ergebnissen auch die geringe Aussagekraft einer allein auf der Rabatthöhe basierenden Betrachtung: Das Ausmaß des Zusatznutzens hat zwar wenig Einfluss auf die Rabatthöhe, sehr wohl aber tendenziell auf den Preis aufschlag zur zVT.

Aufschlag und Zusatznutzen

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass hier angegebene Werte nur eine Näherung darstellen. So ergeben sich für Wirkstoffe ohne Zusatznutzen basierend auf den vorliegenden Berechnungen im Vergleich zur zVT nicht immer geringere oder vergleichbare Jahrestherapiekosten. Der Gesetzgeber sieht für diese Wirkstoffe jedoch vor, dass ein Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führen darf. Die Differenz ist hier wahrscheinlich auf abweichende Gewichtungen der zVT-Kosten über Teilpopulationen zurückzuführen.

Limitationen

4.1.5 Festbeträge

Keine weiteren Festbeträge

Gegenüber dem Vorjahr unverändert ist die Anzahl von Wirkstoffen mit Festbetrag. Lediglich fünf der bislang nutzenbewerteten neuen Arzneimittel sind in eine bestehende Festbetragsgruppe aufgenommen worden (Azilsartan/Medoxomil, Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat, Olodaterol, Pitavastatin unmittelbar nach Abschluss der Nutzenbewertung, Safinamid anderthalb Jahre nach Abschluss der Nutzenbewertung). Das heißt, dass für die übrigen Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen aufgrund fehlender Festbetragsgruppen ein Erstattungsbetrag verhandelt wurde. Vier dieser Festbetragsgruppierungen ging indes nur ein verkürztes Verfahren voraus, da herstellerseitig auf eine Dossiereinreichung verzichtet wurde. Pitavastatin (Livazo®) wurde einer Festbetragsgruppe zugeordnet, ging jedoch von Februar 2013 bis Januar 2016 außer Vertrieb. Zum 15. Januar 2016 wurden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pitavastatin erneut auf den Markt gebracht.

Für den Wirkstoff Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenat hat der pharmazeutische Unternehmer im November 2017 eine erneute Nutzenbewertung aufgrund des Vorliegens neuer Daten beantragt, welche im August 2018 mit Beschluss des G-BA abgeschlossen wurde. In der Gesamtbetrachtung aller Studienergebnisse kam der G-BA dabei zu dem Ergebnis, dass keine therapeutische Verbesserung gegenüber den vergleichbaren Arzneimitteln vorliegt. Die bis dahin gültige Festbetragsgruppierung bleibt also bestehen. Zudem wurde die Höhe des Festbetrages zum 01.07.2018 um 3 % gesenkt.

4.1.6 Praxisbesonderheiten

Mehr Praxisbesonderheiten

Für Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen war mit Einführung des AMNOG in § 130b Abs. SGB V vorgesehen, im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen bundeseinheitliche Anerkennungen als Praxisbesonderheit zu vereinbaren. Von dieser Kann-Regelung wurde bis dato bei 30 Wirkstoffen (13 %), darunter 14 Orphan Drugs, Gebrauch gemacht.²³⁵ Der Anteil der Wirkstoffe mit einem Status als Praxisbesonderheit steigt damit weiter, was insbesondere 2017 auf die Beschlusspraxis der Schiedsstelle zurückzuführen war. In acht Schiedssprüchen legte die Schiedsstelle eine Praxisbesonderheit zumindest für einen Teil des gegenständlichen Anwendungsgebietes fest. 40 % der bislang vereinbarten bzw. festgesetzten Praxisbesonderheiten betrafen zudem neue Onkologika.

²³⁵ Entsprechende Vereinbarungen sind auf der Homepage des GKV-Spitzenverbandes abrufbar.

4.2 Mischpreise

4.2.1 Konstellationen der Mischpreisbildung

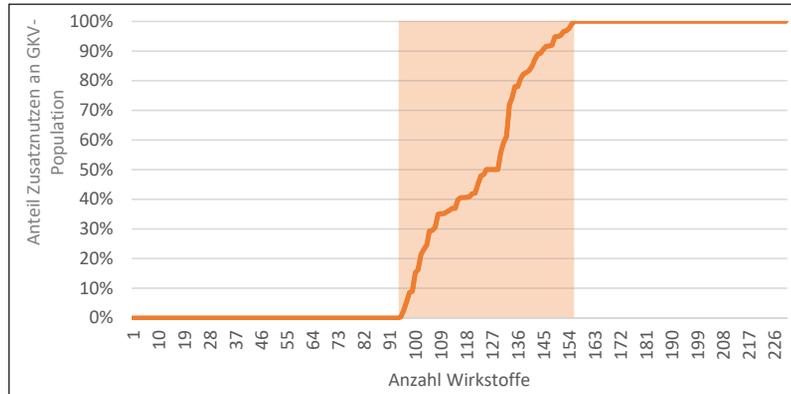
Erstattungsbeträge für neue Medikamente werden zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer verhandelt. Sie orientieren sich am Zusatznutzen für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Dabei wird ein einheitlicher Erstattungsbetrag für das gesamte Anwendungsgebiet vereinbart. Die gesetzliche Systematik der nutzenbasierten Preisbildung gibt vor, dass der zu verhandelnde Erstattungsbetrag das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung in der Form abbilden muss, als dass nur dann ein Preis, welcher gegenüber der zVT zu höheren Jahrestherapiekosten führt, vereinbart werden darf, wenn ein Zusatznutzen belegt ist. Der Zusatznutzen für verschiedene Patientengruppen kann aber unterschiedlich sein. Dies umfasst nicht nur Konstellationen, in denen sowohl ein belegter als auch ein nicht belegter Zusatznutzen für Teilpopulationen innerhalb eines Anwendungsgebietes identifiziert wurden. Eine Mischpreisbildung erfolgt faktisch auch dann, wenn in wenigstens zwei Teilpopulationen unterschiedliche Zusatznutzenausmaße festgestellt wurden oder wenn verschiedene zVTs mit jeweils unterschiedlich hohen Jahrestherapiekosten in den Teilanwendungsgebieten als Preisreferenz heranzuziehen sind.

Die Bildung eines Mischpreises, welcher entweder unterschiedliche Zusatznutzenniveaus oder Preisniveaus der zVT reflektiert, ist erforderlich, da § 78 Abs. AMG keine Preisdifferenzierung je Pharmazentralnummer (PZN) vorsieht. Eine dem § 130b SGB V entsprechende nutzenbasierte Preisbildung ist insofern nur bei neuen Wirkstoffen mit einer zugelassenen Indikation und homogener Zielpopulation sicher möglich. Im Umkehrschluss ist die Bildung eines mengengewichteten Mischpreises bis heute gelebte Verfahrenspraxis und in dieser Form gerichtlich inzwischen auch bestätigt (vgl. ausführlich Kap. 1.1). Darüber hinaus haben entsprechende Arzneimittel innerhalb des AMNOG-Marktes eine herausgehobene Stellung. Knapp 70 % des DDD-Absatzes sowie knapp 46 % des monatlichen Bruttoumsatzes aller bislang nutzenbewerteten Arzneimittel entfielen bis Ende 2017 auf jene Arzneimittel mit Mischpreis.²³⁶ Der Anteil der Arzneimittel mit Mischpreis an allen bislang nutzenbewerteten Arzneimitteln ist hingegen kleiner. Bis Ende 2018 wurden für 26 % aller nutzenbewertete Arzneimittel (n=60) aufgrund eines nur zum Teil belegten Zusatznutzens ein Mischpreis gebildet (vgl. Abb. 35). Damit hat mehr als jeder vierte nutzenbewertete Wirkstoff einen Mischpreis, ein Anteil, welcher inzwischen im Zeitverlauf weitestgehend stabil ist. Von den 39 im Jahr 2018 erstbewerteten Arzneimitteln musste für 18 % (n=7) bereits im Rahmen der ersten Erstattungsbetragsverhandlungen ein Mischpreis gebildet werden. Im Jahr 2017 lag dieser Anteil mit 14 % (3/22) etwas niedriger.

60 Arzneimittel mit Mischpreis

²³⁶ Angaben geschätzt auf Basis von v. Stackelberg et al. (2018), S. 221.

Abbildung 35: Anteil der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe mit Mischpreis



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Mischpreis-konstellationen

Dabei wurde die Mischpreisbildung nach unterschiedlichen Verfahrensschritten erforderlich (vgl. Tab. 29):

- Für 45 Wirkstoffe war die Bildung eines Mischpreises aufgrund nur zum Teil Zusatznutzentragender Teilpopulationen innerhalb der Erstbewertung erforderlich.
- Für sechs Wirkstoffe erfolgte die Mischpreisbildung nach einer erneuten Nutzenbewertung.
- In neun Fällen wurde die Bildung eines Mischpreises nach Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes erforderlich.

Tabelle 29: Konstellationen zur Bildung eines Mischpreises

Konstellation	Anzahl
Arzneimittel mit Mischpreis	60
Nach Erstbewertung	45 (75%)
Nach erneuter Bewertung	6 (10%)
Antrag des pharmazeutischen Unternehmers	2
Umsatzschwelle Orphan Drugs	2
Fristablauf	2
Nach Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes	9 (15%)
Ausgehend von Niedrigpreis-Niveau	1
Ausgehend von Premiumpreis-Niveau	8

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2018.

Aus Herstellerperspektive erfreulich dürfte dabei die Fallkonstellation eines zu bildenden Mischpreises ausgehend vom Niedrigpreisni-

veau nach Erstbewertung sein. In diesem Fall ermöglicht die Bewertung des weiteren Anwendungsgebietes den Einstieg in die Erstattungsbetragsverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband. Eine entsprechende Fallkonstellation ergab sich bislang einmal, in der Bewertung und Preisbildung von Dabrafenib. Im Rahmen der Erstbewertung konnte für Pateinten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib nicht belegt werden. In der ca. zwei Jahre später erfolgten Erweiterung der Zulassung von Dabrafenib als Kombinationstherapie mit Trametinib in derselben Indikation konnte gegenüber Vermurafenib dann ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen identifiziert werden.

Aus Herstellersicht negativ kann die Konstellation gelten, in welcher auf einen Premiumpreis nach einer Erstbewertung durch die Zulassung weiterer Anwendungsgebiete die Bildung eines Mischpreises erforderlich wird, weil in der Folgeindikation bzw. den Folgeindikationen ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann. Dies war bislang achtmal der Fall. Im Jahr 2018 traf dies zum Beispiel auf den Wirkstoff Cabozantinib zu.

Mischpreise ausgehend vom Niedrigpreisniveau

Mischpreis bei Zulassung weiterer Anwendungsgebiete

4.2.2 Mischpreise nach Zulassung neuer Anwendungsgebiete

Zunächst erscheint die Zulassung weiterer Anwendungsgebiete aus Herstellersicht uneingeschränkt positiv, da sich durch die vergrößerte potenzielle Patientengruppe auch das Absatz- und damit das Umsatzpotenzial erhöht. Potenziell nachteilig für den pharmazeutischen Unternehmer können dabei jedoch zwei Aspekte sein:

1. Aufgrund des therapeutischen Wettbewerbs könnte die zusätzliche Absatzerwartung der weiteren (negativ bewerteten) Zulassungsindikation einen potenziell negativen Effekt auf den Erstattungsbetrag nicht kompensieren.
2. Im Rahmen der internationalen Preisreferenzierung könnten Preisnachlässe durch negativ bewertete Folgeindikationen Auswirkungen auf das Preisniveau in anderen Ländern haben.²³⁷

Sollte der pharmazeutische Unternehmer zu der Einsicht gelangen, dass ein Mischpreis-basierter Erstattungsbetrag für ihn nachteilig ist, könnte er sich zum Marktaustritt für den gesamten Wirkstoff und damit auch für die positiv bewerteten Anwendungsgebiete entscheiden. Sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die GKV-Versichertengemeinschaft haben jedoch ein grundsätzliches Interesse daran, Wirkstoffe, die eine therapeutische Verbesserung gegenüber der bisherigen Regelversorgung darstellen, im Markt zu halten.

Um diesen Problemen zu begegnen, wurde in den letzten zwei Jahren kritisch diskutiert, inwiefern in einem möglichst allgemein gülti-

²³⁷ Vgl. für diese Argumentation auch Huster et al. (2017).

gen Modell eine optimale Preisbildung in Mischpreiskonstellationen auch nach Zulassung weiterer Anwendungsgebiete erreicht werden kann.²³⁸ Diskutiert wurden dabei im Wesentlichen die bereits bekannten Modelle zur Anpassung eines Mischpreises:²³⁹

- A. Adjustierung des Mischpreises auf Basis monitorierter Mengen
- B. Indikationsspezifische Preise
- C. Selektiver Teilausschluss

Durch die Klarstellung des BSG hat sich die Stellung der Mischpreisbildung grundsätzlich verbessert. Gleichwohl ist zu erwarten, dass vor dem Hintergrund der sich derzeit im Gesetzgebungsverfahren befindenden Initiative zur anwendungsbegleitenden Datengenerierung im GSAV (vgl. ausführlich Kap. 1.3) sowie den absehbaren Erstattungsherausforderungen durch neue Hochpreistherapien (vgl. die Gastbeiträge in Kap. 5) die Verbesserung der Datengrundlage zur Arzneimittelpreisbildung zukünftig verstärkt Gegenstand politischer Diskussionen sein wird.

Nutzung der Härtefallregelung?

Eine obligatorische Nutzung der in § 130b Abs. 3a S. 4 definierten Härtefallregelung, also die indikationsspezifische Vereinbarung unterschiedlicher Erstattungsbeträge für einen neuen Wirkstoff, ist unter Berücksichtigung der arzneimittelrechtlichen Verpflichtung zur Sicherstellung eines einheitlichen Abgabepreises für ein Fertigarzneimittel und den engen Vorgaben des europäischen Zulassungsrechts indes kein regelmäßig umsetzbares Modell.²⁴⁰

Perspektive eines Teilausschlusses

Insbesondere indikationsspezifische Preise und Teilerstattungsmodelle werden auch im internationalen Kontext diskutiert, um vor dem Hintergrund hochpreisiger Multi-Indikationen-Produkte eine „optimierte Erstattung“²⁴¹ zu ermöglichen.²⁴² Anders als in vielen anderen Ländern setzt die Preisfindung im AMNOG jedoch auf Ebene der vom G-BA innerhalb einer Zulassungsindikation gebildeten Teilpopulationen und nicht an der Zulassungsindikation selbst an. Im Rahmen eines Teilausschlusses wäre sicherzustellen, dass das jeweilige Arzneimittel auch nur in den nicht ausgeschlossenen Teilpopulationen verordnet wird. Problematisch ist jedoch, dass zwar ca. 95 % aller Wirkstoffe auf Ebene der Zulassungsindikationen in GVK-Abrechnungsdaten potenziell abbildbar sind, jedoch nur knapp 45 % der bislang gebildeten Teilpopulationen.

²³⁸ Bauer, May (2017).

²³⁹ Vgl. zur Funktionalität dieser Modelle auch Greiner, Witte (2018), S. 116–118.

²⁴⁰ Huster et al. (2017).

²⁴¹ Für die Umsetzung in UK: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/types-of-recommendation>.

²⁴² Exemplarisch: Flume et al. (2016).

4.2.3 Umsetzbarkeit eines Teilausschluss-Modells

Fraglich ist deshalb, ob Teilverordnungsausschlüsse eine sinnvolle und praktikable Alternative darstellen und auf wessen Initiative hin ein solches Modell initiiert werden könnte. Denn die häufig synonym verwendete Formulierung des ‚Teil-Opt-out-Modells‘ suggeriert, dass es ein alleiniges Antragsrecht für den pharmazeutischen Unternehmer geben sollte. Genau dies dürfte jedoch umstritten sein, auch wenn es zumindest grundsätzlich aus juristischer Perspektive den Grundrechten des pharmazeutischen Unternehmers entsprechen würde, frei über die Vermarktung seines Produktes zu entscheiden.²⁴³ Problematisch gestaltet sich jedoch die Ebene des Ausschlusses. Wie bereits dargestellt, wäre ein Ausschluss auf Ebene der im Rahmen der Zulassung formulierten Anwendungsgebiete vergleichsweise einfach umsetz- und auch monitorierbar. Problematisch erscheint eine Umsetzung auf Ebene bewerteter Teilpopulationen.

Antragsrecht für Teilausschluss

Von den 60 bislang mischbepreisten Arzneimitteln wurde für knapp die Hälfte (n=28) wenigstens zwei Anwendungsgebiete zugelassen und bewertet. Dabei trat die Konstellation, dass das Nutzenbewertungsergebnis zwar zwischen den Zulassungsindikationen verschieden ist, innerhalb der Indikation selbst aber homogen, etwas häufiger auf (vgl. Tab. 30).

Potenzielle Fälle für Teilausschlüsse

Tabelle 30: Potenzielle Fallkonstellationen für einen Teilverordnungsausschluss

Konstellation	Anzahl
Arzneimittel mit Mischpreis	60
Arzneimittel mit Mischpreis und >1 Anwendungsgebiet	28 (47 %)
Anwendungsgebiet potenziell geeignet für Teilausschluss (Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet nicht belegt)	17 (61 %)
Anwendungsgebiet nicht geeignet für Teilausschluss (Zusatznutzen nur in Teilpopulation des Anwendungsgebietes nicht belegt)	11 (39 %)

Quelle: Eigene Darstellung.

Bei bislang elf Wirkstoffen mit Mischpreis und mehr als einem zugelassenen Anwendungsgebiet müsste der pharmazeutische Unternehmer bei einem Teilausschluss auf Indikationsebene also auch auf Zusatznutzentragende Teilpopulationen verzichten. Dies widerspricht jedoch den Interessen der Versicherungsgemeinschaft und erscheint auch aufgrund der genannten Monitorierungsprobleme nicht umsetzbar.

²⁴³ Huster et al. (2017).

Demnach verbleibt ein kleiner Teil an Wirkstoffen ($n=17$), bei denen aus Herstellersicht abzuwägen wäre, ob ein kompletter Verzicht auf die Indikation ohne belegten Zusatznutzen ökonomisch vorteilhaft ist. Ein Teilausschlussmodell bezogen auf Teilindikationen mit geringerem Nutzen erscheint ebenfalls sowohl aus unternehmerischer als auch gesellschaftlicher Perspektive vorteilhaft und im Benehmen mit dem G-BA sicherlich auch umsetzbar.

Ein einseitiges Teilausschlussmodell für Hersteller auf Indikations-ebene bei nicht belegtem Zusatznutzen bzw. großen Preisunterschieden der zVT wäre zwar für den pharmazeutischen Unternehmer vorteilhaft, aus gesellschaftlicher Perspektive, zum Beispiel hinsichtlich der Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen oder einem langfristigen Preiswettbewerb, jedoch potenziell nachteilig (vgl. hierzu Tab. 31).

Tabelle 31: Argumente für und gegen ein Teilausschluss-Modell

	G-BA	pU
Für Ausschluss-Antrag	„Schiefer Mischpreis“ „Unreife Evidenz“	Mischpreisproblematik
Gegen Ausschluss-Antrag	Versorgungsqualität (Verfügbarkeit von Therapiealternativen)	Umsatzinteresse

Quelle: Eigene Darstellung.

Teilverordnungsausschluss umsetzbar?

Sinnvoller umsetzbar erscheint deshalb ein unter den bestehenden gesetzlichen Normen gemeinsam angestrebter Teilverordnungsausschluss. Denn bereits heute kann der G-BA zur Klarstellung die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels in Bereichen ohne Zusatznutzen auf der Grundlage von § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V einschränken oder ausschließen oder mit einem Therapiehinweis belegen. Für die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab hat der G-BA für die Teilgebiete ohne Zusatznutzen Verordnungsaußchlüsse gemäß § 92 Abs. 1 SGB V ausgesprochen. Dadurch wurde die Bildung eines Mischpreises vermieden, welcher aufgrund des geringen Anteils der Patientenpopulation und der preisgünstigen zVT möglicherweise zur Marktrücknahme geführt hätte. Selektive Teilerstattungsaußchlüsse auf Antrag bzw. im Einvernehmen mit dem pharmazeutischen Unternehmer erscheinen insofern zukünftig als ein Instrument neben anderen gut begründbar und umsetzbar²⁴⁴, dürften aufgrund ihrer weitreichenden Versorgungskonsequenz jedoch nur in wenigen Konstellationen die zu bevorzugenden Lösungsoption darstellen. Auch politisch ist hierzu keine zeitnahe Initiative zu erwarten, da der Gesetzgeber bereits im Rahmen des AM-VSG 2017 auf eine Stärkung des Ausschlussmodells verzichtete.

²⁴⁴ Vgl. hierzu Wasem (2018).

4.3 Schiedsverfahren

4.3.1 Gestaltungsspielraum der Schiedsstelle

Es ist Aufgabe des GKV-Spitzenverbandes und des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers, auf Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses einen nutzenadäquaten Erstattungsbetrag zu vereinbaren. Für den Fall, dass die Vertragsparteien sich nicht einigen, wird der Erstattungsbetrag durch die Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V festgesetzt. Die Schiedsstelle wurde vom GKV-Spitzenverband und den maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Industrie gebildet und verhandelt ausschließlich die Sachverhalte, bei denen bislang keine Einigung besteht. Auch ein festgesetzter Erstattungsbetrag gilt rückwirkend ab dem 13. Monat nach dem Inverkehrbringen des neuen Arzneimittels. Verfahren vor der Schiedsstelle sind im Sinne des § 8 SGB X Verwaltungsverfahren, d. h. es besteht die Verpflichtung zur Anhörung aller relevanten Beteiligten.²⁴⁵ Die Schiedssprüche können von jedermann bei der Schiedsstelle vor Ort eingesehen werden. Eine Veröffentlichung, z. B. auf einer Homepage, erfolgt allerdings nicht.

Das Preisbildungsverfahren in der frühen Nutzenbewertung ist nach acht Jahren der Anwendungserfahrung etabliert. Ziel der Preisverhandlungen zwischen dem Hersteller und dem GKV-Spitzenverband ist es, einen Preis zu finden, welcher sich an die nicht explizit formulierte bzw. quantifizierte Zahlungsbereitschaft der GKV annähert. Grundlage der Ermittlung eben jener Zahlungsbereitschaft sind die in 4.1.1 vage definierten Kriterien der Preisbildung nach § 130b SGB V sowie das Geschick der Verhandlungspartner. Einen Algorithmus zur Bestimmung eines fixen Aufschlages auf ein etabliertes Preisniveau gibt es für ein neues Arzneimittel insofern nicht. Dies hat das BSG in seinem Mitte 2018 ergangenen Urteil zu den Schiedssprüchen für Albiglutid und Idelalisib festgestellt (vgl. ausführlich Kap 1.1). Gemäß BSG haben Schiedsstellenentscheidungen per se Kompromisscharakter und unterliegen nur eingeschränkt gerichtlicher Kontrolle. Aus den zur Bildung bzw. Festsetzung eines Erstattungsbetrags geltenden Normvorgaben im SGB V und AMG folge keine bestimmte Alogrithmik, nach welcher die Schiedsstelle einen Erstattungsbetrag festzusetzen habe.

Mit diesem nun gerichtlich definierten weitreichenden Gestaltungsspielraum der Schiedsstelle dürfte die Planbarkeit des Ausgangs eines Schiedsverfahrens zur Festsetzung des Erstattungsbetrages weiter eingeschränkt sein. Es bleibt abzuwarten, wie die Vertragsparteien die Aussicht auf einen Schiedsspruch zukünftig bewertet, es also ggf. häufiger oder seltener als heute zu Schiedsverfahren kommt.

Schiedsverfahren

Gestaltungsspielraum der Schiedsstelle

²⁴⁵ Huster (2017).

4.3.2 Schiedsverfahren und Schiedssprüche

Einigung ohne Schiedsspruch

Bis Ende 2018 wurden 82 Schiedsverfahren zur Festsetzung eines Erstattungsbetrags durch die Vertragsparteien eröffnet. Beide Vertragsparteien haben dabei die Möglichkeit, auf die konkretisierenden Anträge der Gegenseite schon vor der mündlichen Verhandlung bei der Schiedsstelle oder im laufenden Verfahren einzugehen. Insgesamt 37 bis Anfang 2019 initiierte Schiedsverfahren wurden bislang durch Einigung der Vertragsparteien oder nach Antragsrücknahme²⁴⁶ und ohne Schiedsspruch beendet.

Bis zum 15.03.2019 lagen 42 Schiedssprüche zur Festsetzung eines Erstattungsbetrages für 35 Wirkstoffe vor (Tab. 32).²⁴⁷ Damit konnte bislang für knapp jeden sechsten neuen Wirkstoff eine Einigung über den Erstattungspreis nicht auf dem Verhandlungsweg, sondern erst durch die Schiedsstelle erzielt werden. Allerdings hatten Vertreter des GKV-Spitzenverbandes ursprünglich mit einer deutlich häufigeren Anrufung der Schiedsstelle gerechnet.²⁴⁸

Tabelle 32: Schiedssprüche zur Festsetzung eines Erstattungsbetrages

	2011-2014	2015	2016	2017	2018	Σ
Schiedssprüche zur Festsetzung des Erstattungsbetrages	13	9	10	7	3	42

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

Schiedssprüche

Im Jahr 2018 kamen lediglich drei weitere Schiedssprüche hinzu. Die übrigen Schiedsverfahren ruhen derzeit.

Tabelle 33: Schiedsverfahren mit Festsetzung eines Erstattungsbetrages im Jahr 2018

Wirkstoff	AZ	Datum	Zusatznutzen	Status
Teriflunomid	10-18	08.06.2018	N. q.	Im Handel
Rolapitant	16-18	19.09.2018	Nicht belegt	Im Handel
Dimethylfumart	12-18	14.02.2019	Nicht belegt	Im Handel
AZ – Aktenzeichen; n. q. – Zusatznutzen nicht quantifizierbar				

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019. Vgl. für ältere Schiedssprüche Greiner, Witte (2018), S. 123–125.

²⁴⁶ Rücknahme des Schiedsantrages durch den GKV-Spitzenverband nach Marktrücknahme von Regorafenib.

²⁴⁷ Nicht berücksichtigt werden die Verhandlungen der Schiedsstelle mit den Importeuren von Perampanel.

²⁴⁸ Apotheke adhoc (2015).

Drei, hier nicht aufgeführte bzw. gezählte Schiedsstellenentscheidungen beziehen sich auf die Festsetzung der Rahmenvereinbarung bzw. notwendiger Ergänzungen dieser.

Die herstellerseitigen Reaktionen auf ergangene Schiedssprüche haben sich in den vergangenen zwei Jahren verändert. In Folge strittiger Schiedsstellenentscheidungen sind von den Wirkstoffen mit festgesetztem Erstattungsbetrag bis Mitte 2016 knapp zwei Drittel in Deutschland vom Markt genommen worden. Seitdem sind lediglich drei weitere Wirkstoffe als Reaktion auf einen durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag nicht mehr verfügbar. Mit einer Marktrücknahmequote von inzwischen „nur“ noch 22 % hat sich der bereits im vergangenen Jahr beobachtete Trend zunehmender, erfolgreicher Schiedsverfahren bzw. zum Teil wieder eingeführter Wirkstoffe weiter bestätigt. Dies ist aber auch der Tatsache geschuldet, dass inzwischen deutlich weniger Wirkstoffe erfolglos aus den Erstattungsbetragsverhandlungen gehen.

Ein Indiz dafür, dass es nach wie vor nicht konsensfähige Verfahrensergebnisse auch nach Schiedssprüchen gibt, ist die Quote beklagter Schiedssprüche. Gegen einen Schiedsspruch kann durch die Vertragsparteien innerhalb eines Monats nach Abschluss eines Schiedsverfahrens Klage beim LSG Berlin-Brandenburg erhoben werden. Zwar ist die gerichtliche Überprüfung einer nach § 130b Abs. 4 SGB V ergangenen Schiedsentscheidung nur eingeschränkt möglich. Der Beklagten ist für ihren Schiedsspruch eine Entscheidungsprärogative einzuräumen, so dass sich die gerichtliche Kontrolle darauf reduziert, ob die Interessen der am Schiedsverfahren Beteiligten sowie alle für die Abwägung maßgeblichen Umstände ermittelt worden sind, ob die Entscheidung in einem fairen und willkürfreien Verfahren getroffen worden ist und ob die materiellen gesetzlichen Vorgaben bei der Entscheidungsfindung beachtet worden sind.²⁴⁹

Bis Anfang 2019 ist in 20 Fällen Klage gegen einen Schiedsspruch erhoben worden. Dem liegen zum Beispiel vier Schiedssprüche aus dem Jahr 2017 zugrunde. Aus dem Jahr 2018 wird derzeit ein Schiedsspruch beklagt (Teriflunomid).

Weniger Marktrücknahmen nach Schiedssprüchen

Klageverfahren gegen Schiedsstellenentscheidungen

4.4 Marktrücknahmen

4.4.1 Häufigkeit von Marktrücknahmen

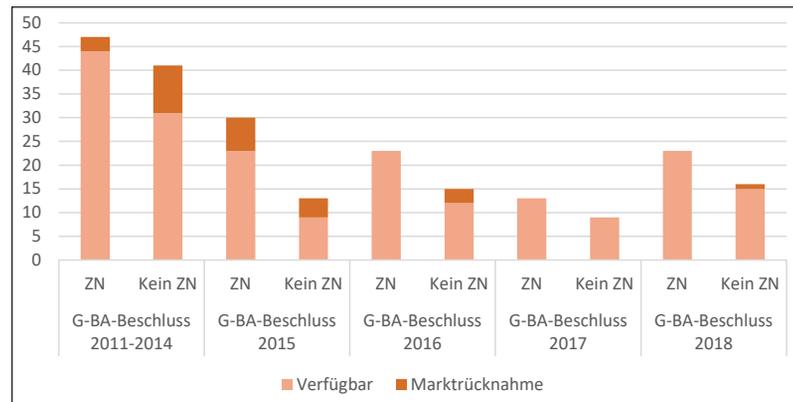
Neben den zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband verhandelten Erstattungsbeträgen ist die Anzahl der nach Abschluss der Nutzenbewertung wieder vom Markt genommenen Wirkstoffe ein häufig diskutierter Ergebnisparameter des AMNOG-Verfahrens. Auch nach 349 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zeigt

Marktrücknahmen

²⁴⁹ Huster (2017).

sich, dass negative Bewertungsergebnisse oder gescheiterte Preisverhandlungen deutlich häufiger zu Marktrücknahmen führen. Von den bis Ende 2018 nutzenbewerteten Wirkstoffen sind Anfang 2019 die Erstattungsbetragsverhandlungen von 212 Arzneimitteln abgeschlossen. 28 dieser Wirkstoffe und damit jeder fünfte seit 2011 neu eingeführte Wirkstoff ist Anfang 2019 allerdings nicht mehr in Deutschland verfügbar. Der Anteil der vom Markt genommenen Wirkstoffe ist dabei zuletzt rückläufig (vgl. Abb. 36).

Abbildung 36: Anteil der verfügbaren Wirkstoffe in Relation zum Nutzenbewertungsergebnis²⁵⁰ und dem Datum der Erstbewertung



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

Hohe Chance für Marktrücknahmen bei nicht belegtem Zusatznutzen

64 % aller bisherigen Marktrücknahmen gehen auf Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen zurück. Die Chance, als Wirkstoff ohne belegten Zusatznutzen vom Markt genommen zu werden, liegt damit dreimal höher als bei Wirkstoffen mit wenigstens einer Teilindikation oder Teilpopulation belegtem Zusatznutzen.

Nach Marktrücknahme wieder verfügbar

Die Zahl der seit 2011 zumindest temporär vom Markt genommenen nutzenbewerteten Arzneimittel ist indes höher. Insgesamt wurden 37 nutzenbewertete Arzneimittel vom Markt genommen. Insgesamt neun dieser Arzneimittel wurden inzwischen in Deutschland wieder verfügbar gemacht (vgl. Tab. 34).

²⁵⁰ Im Fall einer erneuten Nutzenbewertung oder bewerteter neuer Anwendungsgebiete wird das bestmögliche Bewertungsergebnis in der Zusatznutzenzuschreibung je Wirkstoff berücksichtigt. Der G-BA-Beschluss bezieht sich im Fall weiterer Bewertungsverfahren auf das Datum der Erstbewertung.

Tabelle 34: Nach Marktrücknahme wieder eingeführte nutzenbewertete Wirkstoffe

Wirkstoff	Ergebnis Erstbewertung	Datum Marktrücknahme	Datum Wiederinvertriebnahme
Linaclotid	ZN nicht belegt	01.05.2014	15.02.2017
Insulin degludec	ZN nicht belegt	15.01.2016	01.12.2018
Mirabegron	ZN nicht belegt	01.06.2015	15.08.2017
Osimertinib	ZN nicht belegt	02.11.2016	01.11.2017
Perampanel	ZN nicht belegt	01.07.2013	01.12.2017
Pitavastatin	ZN nicht belegt	15.02.2013	15.01.2016
Tafloprost/Timolol	ZN nicht belegt	31.07.2015	01.01.2019
Vildagliptin	ZN nicht belegt	01.07.2014	15.10.2018
Vildagliptin/Metformin	ZN nicht belegt	01.07.2014	15.10.2018

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

4.4.2 Art und Grund der Marktrücknahmen

Die bisherigen Marktrücknahmen sind hinsichtlich der Art und des Zeitpunktes des Marktaustrittes zu unterscheiden. Dem pharmazeutischen Unternehmer stehen grundsätzlich zwei verschiedene Optionen zum Marktaustritt zur Verfügung: Er kann dem GKV-Spitzenverband innerhalb von vier Wochen nach G-BA-Beschluss anzeigen, dass er mit Bezug auf § 4 Abs. 7 der Rahmenvereinbarung sein Präparat zurückzieht (sog. „Opt-out“). Daraufhin finden keine Preisverhandlungen mit dem GKV-SV mehr statt, das Medikament verliert seine Pharmazentralnummer, wird nach drei Monaten automatisch als „zurückgezogen“ gelöscht und ist in Deutschland dauerhaft nicht mehr verfügbar.²⁵¹ Es kann jedoch auf Rezept von Auslandsapotheken importiert und auf Antrag des Patienten, Arztes oder Apothekers von den Krankenkassen erstattet werden. Das Präparat kann zudem zu einem späteren Zeitpunkt erneut in Verkehr gebracht werden. Hierzu bedarf es dann einer neuen PZN.

Alternativ kann der pharmazeutische Unternehmer – insbesondere nach Scheitern der Preisverhandlungen bzw. nach erfolgtem Schiedsspruch – das Arzneimittel „außer Vertrieb“ setzen. Nimmt der Hersteller das Medikament außer Vertrieb, wird es ebenfalls dauerhaft nicht mehr in Deutschland angeboten und kann ohne neue PZN nicht reaktiviert werden. Für den pharmazeutischen Un-

²⁵¹ IFA (2015).

ternehmer besteht der Unterschied beider Optionen darin, dass beim „Opt-out“ der bis dahin herstellerseitig festgesetzte und von den Kostenträgern erstattete Listenpreis (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) unangetastet bleibt und im Hinblick auf internationale Preisreferenzierungen weiter als deutscher Referenzpreis gilt. Im Fall einer „Außer-Vertriebnahme“ wird der verhandelte Erstattungsbetrag als Differenz von Listenpreis und Nutzenbewertungsrabatt zwar nach sechs Monaten in der Lauer-Taxe® gelöscht, ist aber öffentlich bekannt und damit referenzierbar.

Marktrücknahmen Insgesamt wurde zwölfmal von der Opt-out-Lösung Gebrauch gemacht, also das neue Präparat unmittelbar nach Abschluss der Nutzenbewertung vom Markt genommen (vgl. Tab. 35). In 15 weiteren Fällen erfolgte eine Rücknahme als Reaktion auf das Ergebnis des sich anschließenden Preisbildungsverfahrens. Für Sipuleucel-T wurde im Mai 2015 herstellerseitig die Zulassung zurückgezogen, da der pharmazeutische Unternehmer insolvent ging. Ob die zuletzt deutlich geringer gewordene Quote von Arzneimitteln, die mittels Opt-out nicht einmal ins Verhandlungsverfahren eintraten, auf die durch mehrere Reformgesetze flexibilisierte Preisbildung, z. B. in Form des flexibilisierten Preisankers, zurückzuführen ist, kann an dieser Stelle nur spekuliert werden.

Tabelle 35: Marktrücknahmen nutzenbewerteter Wirkstoffe (nach Marktrücknahme erneut verfügbare Wirkstoffe nicht berücksichtigt)

Wirkstoff	Zusatznutzen	Erstbewertung	Status	Marktrücknahme
Aliskiren/Amlodipin	Nein	03.05.2012	Opt-out	01.09.2011
Linagliptin	Nein	29.03.2012	Opt-out	01.01.2012
Mikrobielle Collagenase	Nein	19.04.2012	Opt-out	16.05.2012
Retigabin	Nein	03.05.2012	Opt-out	01.07.2012
Lixisenatid	Nein	05.09.2013	Außer Vertrieb	01.04.2014
Bromfenac	Nein	19.01.2012	Außer Vertrieb	01.05.2014
Lomitapid	Nein	05.06.2014	Opt-out	01.08.2014
Canagliflozin	Nein	04.09.2014	Opt-out	15.10.2014
Canagliflozin/Metformin	Nein	05.02.2015	Opt-out	17.02.2015
Lurasidon	Nein	16.04.2015	Opt-out	01.03.2015
Colestilan	Nein	01.10.2013	Außer Vertrieb	01.04.2015
Gaxilose	Nein	04.02.2016	Opt-out	01.03.2016
Ataluren	Ja	21.05.2015	Außer Vertrieb	01.04.2016
Regorafenib	Nein*	17.03.2016	Opt-out	15.05.2016

Wirkstoff	Zusatznutzen	Erstbewertung	Status	Marktrücknahme
Boceprevir	Ja	01.03.2012	Außer Vertrieb	15.07.2016
Insulin degludec/Liraglutid	Nein	15.10.2015	Außer Vertrieb	01.08.2016
Vortioxetin	Nein	15.10.2015	Außer Vertrieb	15.08.2016
Telaprevir	Ja	29.03.2012	Außer Vertrieb	01.09.2016
Empagliflozin/Metformin	Nein	01.09.2016	Opt-out	15.11.2016
Ospemifen	Nein	20.10.2016	Opt-out	01.01.2017
Dasabuvir	Ja	16.07.2015	Außer Vertrieb	01.09.2017
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	Ja	16.07.2015	Außer Vertrieb	01.09.2017
Alipogentiparvovec	Ja	21.05.2015	Außer Vertrieb	01.01.2018
Daclatasvir	Ja	19.02.2015	Außer Vertrieb	01.12.2017
Insulin glargin/Lixisenatid	Nein	16.08.2018	Außer Vertrieb	15.03.2018
Simeprevir	Ja	20.11.2014	Außer Vertrieb	01.05.2018
Albiglutid	Ja	19.03.2015	Außer Vertrieb	01.07.2018
Sipuleucel-T	Ja	19.03.2015	EU-Zulassung zurückgezogen	
* Der Hersteller von Regorafenib ging nach der erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Beschlussbefristung aufgrund eines nicht belegten Zusatznutzens und der damit erforderlichen Absenkung des zuvor verhandelten Erstattungsbetrages „Opt-out“.				

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

Mögliche Gründe für Marktrücknahmen können vielfältig sein. Wahrscheinlich ist jedoch, dass in der Regel preisbezogene Argumente für die Marktrücknahme eines Arzneimittels sprechen. Ein Indiz dafür ist, dass 64 % der bisherigen Marktrücknahmen für Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen erfolgten. Zwischen 2016 und 2017 wurden jedoch auch sieben Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen vom Markt genommen. In 2018 kamen indes drei weitere Marktrücknahmen hinzu. Dabei ist bei Daclatasvir und Simeprevir davon auszugehen, dass diese wie bereits andere Hepatitis-C-Präparate dem Innovationswettbewerb in diesem Anwendungsgebiet zum Opfer fielen.

Andere Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen, wie z. B. Colestilan, sind hingegen aus wettbewerblichen Erwägungen nicht mehr in Deutschland verfügbar. Im Fall von Colestilan hat beispielsweise ein Mitbewerber ein vergleichbares Nachfolgeprodukt (Sucroferric Oxyhydroxide, Velporo®) besser im Markt platziert.²⁵²

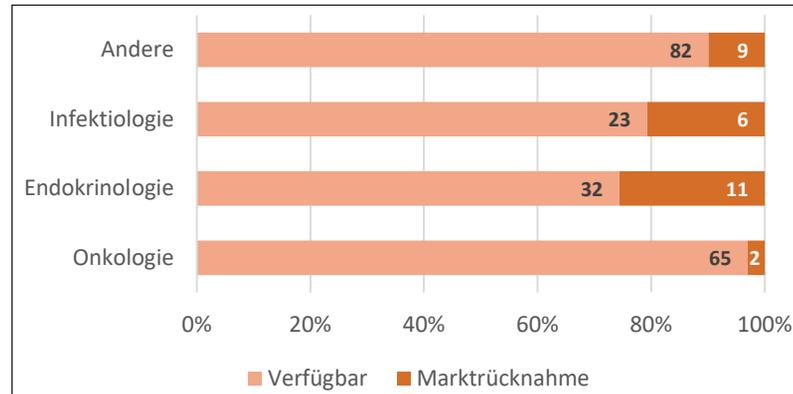
Marktrücknahmen nach Innovationswettbewerb

²⁵² Haas, Pietsch (2018), S. 52.

Viele neue Antidiabetika nicht mehr verfügbar

Auffällig ist jedoch nach wie vor der vergleichsweise hohe Anteil an Marktrücknahmen von Wirkstoffen zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Typ 2-Diabetes (vgl. Abb. 37).

Abbildung 37: Vom Markt genommene nutzenbewertete Wirkstoffe in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 15.03.2019.

4.5 Einsparungen in Folge der Nutzenbewertungsrabatte

Das AMNOG wurde initial als Kostendämpfungsgesetz konzipiert, welches eine nutzenbasierte Preisfindung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland einführen sollte. Ausgewiesenes Ziel des Gesetzes war es, Einsparungen im patentgeschützten Arzneimittelsegment zu generieren. Den Ausgangspunkt hierfür bildeten rege Diskussionen um starke Ausgabenzuwächse in ebendiesem Marktsegment.²⁵³ Durch die Bewertung des Zusatznutzens und die darauffolgende Verhandlung eines Erstattungsbetrages sollte – so die Idee im Jahr 2010 – das Erstattungsbetragsniveau für neu zugelassene Arzneimittel ebenso wie für patentgeschützte Präparate des Bestandsmarktes an ein zum damaligen Zeitpunkt niedrigeres europäisches Preisniveau angeglichen werden. Der Gesetzgeber bezifferte dieses Preissenkungspotenzial in der Gesetzesbegründung des AMNOG auf durchschnittlich 16%.²⁵⁴ Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt liegt seit 2012 relativ stabil bei knapp über 20%. Diese Rabatte realisieren ein in den vergangenen Jahren konstant wachsendes Einsparvolumen für die GKV-Versorgung.

Einsparungen aus Rabatten

Zu dem bislang aus § 130b-Erstattungsbeträgen erzielten Einsparvolumen innerhalb der GKV-Versorgung liegen unterschiedliche, jedoch hinsichtlich der Größenordnung vergleichbare Angaben vor. Je nach Quelle belief sich das Einsparvolumen im Jahr 2017 auf 1,6 bis 1,8 Milliarden EUR. Für 2018 wurde ein weiterer Anstieg um 47% auf 2,3 Milliarden EUR berichtet (vgl. Tab. 35).

²⁵³ BT-Drs. 17/2413, S. 1.

²⁵⁴ BT-Drs. 17/2413, S. 39.

Tabelle 36: Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge

Quelle	2011 – 2014	2015	2016	2017	2018
GKV-Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge in Mio. EUR					
AVR ²⁵⁵	618	925*	1.350*	1.750*	n. a.
Atlas ²⁵⁶	561	960	n. a.	n. a.	n. a.
GKV-SV ²⁵⁷	630	925	1.350	n. a.	n. a.
IQVIA ²⁵⁸	513	771	1.150	1.577	2.319
* Umfasst auch Einsparungen aus individuellen parenteralen Zubereitungen.					

Quelle: Eigene Darstellung, Datenquellen sind in Tabelle angegeben.

Da Einsparungen aus § 130b-Erstattungsbeträgen auch für die PKV gelten, sind Einsparungen in dieser Versichertenpopulation ebenfalls zu berücksichtigen. Für das Jahr 2018 wurden diese mit 303 Millionen EUR quantifiziert, ein Plus von 43 % gegenüber dem Vorjahr.²⁵⁹

Das im Gesetzesentwurf genannte jährliche Einsparziel von zwei Milliarden EUR wurde demnach auch ohne Berücksichtigung der PKV-seitigen Effekte spätestens im Jahr 2018 erreicht. Die bis dato als verfehlt bezeichneten Einsparergebnisse des AMNOG relativieren sich in mehrerer Hinsicht. Eine simple Gegenüberstellung des vom Gesetzgeber 2010 antizipierten Einsparvolumens mit den bislang realisierten Einsparungen in einer einfachen Summenrechnung, wie sie im Arzneiverordnungs-Report 2018 angebracht wird, wird der Komplexität der Sachlage daher nicht gerecht.²⁶⁰

	5 Jahre AMNOG-Erstattungsbeträge (2012-2017)
x	2 Mrd. EUR jährliches Einsparziel
=	12 Mrd. EUR Gesamteinsparungen (2012-2017)
-	4,6 Mrd. EUR realisierte Einsparungen (2012-2017)
=	7,4 Mrd. EUR entgangene Einsparungen (2012-2017)²⁶⁰

Vielmehr hat auch der Gesetzgeber mit der genannten Größenordnung eher eine Prognose („[...] bei vollständiger Umsetzung des Vertragsmodells [...]“)²⁶¹ der erzielbaren Einsparungen formuliert. Die dargestellte Verrechnung negiert insofern eine Vielzahl von Markteffekten, welche potenziell dazu führen können, dass das realisierte Einsparvolumen unterhalb der Erwartungen liegt. Dazu zählt

Keine entgangenen Einsparungen

²⁵⁵ Schwabe, Ludwig (2018), S. 22.

²⁵⁶ Häussler (2016).

²⁵⁷ BT-DRS 19/916.

²⁵⁸ IQVIA (2019).

²⁵⁹ IQVIA (2019).

²⁶⁰ Vgl. für diese Argumentation: Schwabe, Ludwig (2018), S. 24.

²⁶¹ BT.-Drs. 17/2413, S. 38.

zum Beispiel, dass der Gesetzgeber Einsparpotenziale im Bestandsmarkt mit einberechnet hat. Diese sind seit Aufhebung der Bestandsmarkt看wertung 2013 aus der Bewertung der Zielerreichung herauszurechnen. Zur Abbildung der vollständigen AMNOG-induzierten Einsparungen sollten zudem weitere Kompensationsmaßnahmen – etwa der seinerzeit von 6 % auf 7 % erhöhte Herstellerrabatt – berücksichtigt werden. Wenngleich die bislang vorliegenden Versorgungsdaten nicht darauf hindeuten, könnten ausbleibende Einsparungen theoretisch auch auf eine unterdurchschnittliche Marktdurchdringung AMNOG-bewerteter Arzneimittel zurückzuführen sein. Ebenso wäre es jedoch auch möglich, dass ein niedrigeres Einsparvolumen ein Indikator für eine hohe Innovationsaktivität mit vielen therapeutisch erfolgreichen Markteintritten ist, in deren Folge sich der Spielraum für Rabattverhandlungen verringert.

4.6 Literatur

- Apotheke adhoc (2015): Neues AMNOG in 2016. Apotheke adhoc online vom 31.12.2015.
- Bauer C, May U (2017): Adäquate Preisbildung bei neuen Anwendungsgebieten AMNOG-bewerteter Arzneimittel Projektbericht für die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. IBES Diskussionsbeitrag Nr. 222, September 2017.
- Braun A, Brüderl K (2018): AMNOG – gut gedacht, schlecht gemacht? AMNOG-Verfahren und regionale Ebene. G+S; 1/2018: 44-49.
- Flume M, Bardou M, Capri S, Sola-Morales O, Cunningham D, Levin LA, Touchot N; Payers' Insight (2016): Feasibility and attractiveness of indication value-based pricing in key EU countries. J Mark Access Health Policy. 10: 4.
- GKV-Spitzenverband (2017): Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes für die 19. Legislaturperiode 2017–2021. 20.07.2017, Berlin. Greiner, Witte (2018): AMNOG-Report 2018. medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Haas A, Pietsch K (2018): Der „AMNOG-Check 2017“ – Alter Wein in neuen Schläuchen. G+S; 1/2018: 50–53.
- Huster S, Gaßner M, Grotjahn J, Nitz G (2017): Preisbildungsfreiheit und „Teil-Opt-out“. Zur verfassungsrechtlichen Problematik des Mischpreises im AMNOG-Verfahren. PharmR, 7: 273–316.
- Huster S (2017): Mischpreis und Nutzenmonetarisierung. NZS 2017, 681.
- König M, Penske M (2017): Wirtschaftliche Erstattungsbeträge sind verhandelbar. Monitor Versorgungsforschung; 06/2017: 40–46.

- v. Stackelber JM, Haas A; Tebinka-Olbrich A, Zentner A, Ermisch M, Schubert A, Erdmann D (2018): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens, in: Schwabe U et al., Arzneiverordnungs-Report 2018. Springer, Heidelberg.
- Wasem J (2018): Auswirkungen der AMNOG-Verfahren auf die Patientenversorgung. Abwägungen innerhalb der Schiedsstelle. Vortrag im Rahmen des DGHO Frühjahrssymposium, 23.03.2018, Berlin.

5. Schwerpunkt: Erstattungsmodelle

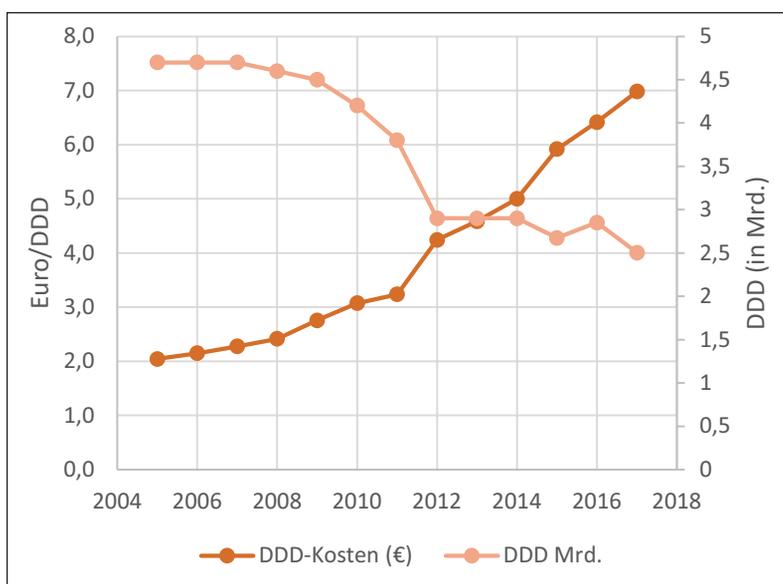
5.1 Derzeitige und zukünftige Regulierungsoptionen für Hochpreistherapien

5.1.1 Wann ist ein Preis hoch?

Im Jahr 2017 betragen die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Arzneimittel insgesamt 41,5 Mrd. EUR, ein Plus von 3,5 % gegenüber dem Vorjahr bei leicht rückläufigem Verordnungsvolumen.²⁶² Damit setzt sich ein seit einigen Jahren anhaltender Trend fort: Innerhalb der letzten zehn Jahre ist das Verordnungsvolumen um knapp 12 % gestiegen. Die zu Lasten der GKV erstattungsfähigen Umsätze stiegen im gleichen Zeitraum um 65 %.²⁶³ Dies ist im Wesentlichen auf die Zulassung einer Vielzahl neuer Arzneimittel mit hohem Markteintrittspreis zurückzuführen. So ist in den vergangenen zehn Jahren der Preis patentgeschützter Arzneimittel von 2,2 EUR/DDD im Jahr 2007 auf 7,0 EUR/DDD im Durchschnitt jährlich um 11,5 % gestiegen (vgl. Abb. 38).

Preis- und Ausgabenentwicklung

Abbildung 38: Durchschnittliche Preise und abgesetzte Mengen aller patentgeschützten Arzneimittel



Quelle: Eigene Darstellung. Daten aus: Schwabe, Ludwig (2018), S. 4 und vorangegangene Auflagen des AVR.

²⁶² Schwabe, Ludwig (2018), S. 5.

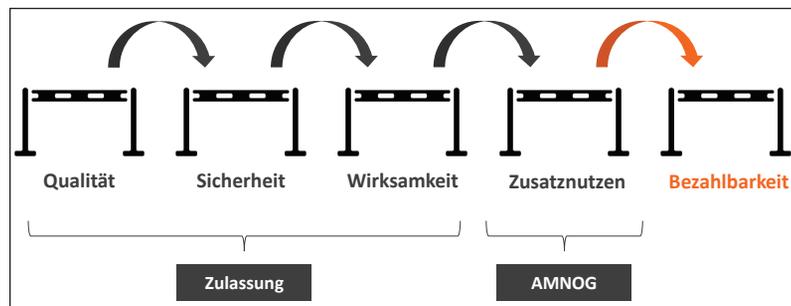
²⁶³ Schwabe, Ludwig (2018), S. 5.

Die Erwartungshaltung eines unmittelbaren und uneingeschränkten Zugangs zu neuen (innovativen) Arzneimitteln ist bei Patienten, Leistungserbringern und Kostenträgern gleichermaßen vorhanden. Der Gesetzgeber hat diesen Anspruch in der jüngeren Arzneimittelgesetzgebung untermauert. Ein HTA- und Preisbildungsprozess wie die frühe Nutzenbewertung bewegt sich damit zwangsläufig im Spannungsfeld dieser Erwartungshaltung einerseits und der Sicherstellung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung andererseits. Dazu hat sich das AMNOG in den letzten Jahren auch deshalb als tragfähiges Konstrukt erwiesen, weil es sich vonseiten aller am Verfahren beteiligten Parteien als lernfähig und anpassbar dargestellt hat.

5.1.2 Genügt das AMNOG zur Regulierung von Hochpreistherapien?

- 5. Hürde?** Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien hat sich auch international ein Diskurs um die Bezahlbarkeit (sog. „affordability challenge“)²⁶⁴ neuer Therapieverfahren entwickelt. Diskutiert wird dabei, ob es zukünftig ggf. einer weiteren Marktzugangshürde bedarf, um die Bezahlbarkeit hochpreisiger Arzneimitteltherapien sicherzustellen. Gleichwohl ist derzeit offen, wie eine solche „5. Hürde“ ausgestaltet werden könnte.

Abbildung 39: Hürden im Marktzugangsprozess neuer Arzneimittel



Quelle: Eigene Darstellung.

Hochpreis-konstellationen

Basierend auf den bislang abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sowie den verfahrensbegleitenden Diskussionen können inzwischen jedoch vier Konstellationen identifiziert werden, in denen die Preisbildung nach den Kriterien des § 130b SGB V potenziell nicht ausreichend sein könnte, um sowohl den Erwartungen der pharmazeutischen Industrie als auch denen der Versicherungsgemeinschaft gerecht zu werden.²⁶⁵ Dazu zählen:

- 1. Die Zulassung therapeutischer Solisten ohne relevante Therapiealternative.** Bei therapeutischen Solisten ist der kompara-

²⁶⁴ Exemplarisch: Hampson et al. (2018).

²⁶⁵ Vergleiche hierzu auch Danzon (2018).

tive Ansatz des AMNOG in der Preisfindung nicht wirksam. Die Zulassung therapeutischer Solisten vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv. Trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrages entsteht ein hoher Budgeteffekt, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit rein additiv an. Allerdings nutzt das AMNOG bislang auch nicht alle Instrumente, vorrangig die Kosten-Nutzen-Bewertung, aus, um ein möglichst vollständiges Bild der Effekte eines neuen Arzneimittels in der Preisfindung zu berücksichtigen.

2. **„Diskontinuierliche Therapien“.** Die Umsetzung einer nutzenbasierten Preisfindung bei sog. „one-shot“-Therapien ist mit hoher Unsicherheit verbunden. Die überwiegende Anwendung vieler dieser Arzneimittel im stationären Sektor erschwert zudem das Mengenmonitoring sowie eine datengestützte Preisbildung. Das ggf. große zeitliche Auseinanderfallen von Kosten und Nutzen macht zudem z.T. aufwändige Nachbeobachtungen erforderlich.
3. **Kombinationstherapien.** Die Anzahl der auch in Kombination eingesetzten Arzneimittel, u.a. in der Onkologie, nimmt zuletzt deutlich zu. Die Kritik: Es besteht seitens der GKV keine Möglichkeit zur Preisdiskriminierung zwischen Mono- und Kombinationstherapie eines Arzneimittels. Zudem steht in der Regel ein linearer Preisanstieg einem nicht-proportionalen Nutzenzuwachs gegenüber.²⁶⁶
4. **Besondere therapeutische Effekte: Chronifizierung/Dauertherapie/Volumenausweitung.** Besonders erfolgreiche neue Therapien haben in der Regel für das GKV-Budget einen doppelt „negativen“ Effekt: die Erhöhung des Preisniveaus innerhalb einer Indikation. Hinzu kommt, bei fehlender Heilung, eine Erhöhung der jährlichen potenziellen Patientenzahl mit damit verbundenen Auswirkungen auf das GKV-Budget. Bislang fällt es dem System der nutzenbasierten Preisfindung schwer, Instrumente zur Anpassung des Erstattungsniveaus an chronische Behandlungssituationen zu entwickeln. Denkbare Instrumente wären Kosten-Nutzen-Analysen sowie degressive Preis-Volumen-Verträge, und damit Instrumente, welche im bisherigen AMNOG-Kontext auf wenig Akzeptanz stießen.²⁶⁷

5.1.3 Passen alternative Preisbildungskonzepte ins AMNOG?

Fraglich ist, inwiefern Lösungsstrategien für die definierten Hochpreiskonstellationen innerhalb des AMNOGs entwickelt und implementiert werden können bzw. ob es solche überhaupt braucht.

²⁶⁶ Vgl. hierzu ausführlich v. Stackelberg et al. (2018).

²⁶⁷ AOK-Bundesverband via Handelsblatt (2018).

Denkbar und derzeit diskutiert wird eine Vielzahl von Modellen (vgl. Tab. 37).

Tabelle 37: Praxistauglichkeit alternativer Regulierungsoptionen.

Hochpreis-konstellationen	Lösungs- optionen	Im AMNOG umsetzbar?	Zusätzlicher Datenbedarf?
Solisten ohne re- levante Therapie- alternative	Kosten-Nutzen- Analysen	Ja	Nein
	Europäischer Einheitspreis	Nein	–
Diskontinuierliche Therapien	Kosten-Nutzen- Analysen	Ja	Nein
	Risk-Sharing- Modelle	Ja	Ja
	Ratenzahlungs- Modelle	Ja	Ja
	Risikopole im Morbi-RSA	✓	–
	„Super-NUB“ ²⁶⁸	Ja	Nein
Kombinations- therapien	Erhöhter Herstel- lerabschlag	Potenziell	–
	Preisdiskriminie- rung	Nein	–
	Capping-Verträge	Ja	Ja
Chronifizierung/ Dauertherapie/ Volumenauswei- tung	Kosten-Nutzen- Analysen	Ja	Nein
	Preis-Volumen- Verträge	Ja	Ja

Quelle: Eigene Darstellung.

Gastbeiträge Eine Einordnung alternative Preisbildungsstrategien für neue Hochpreistherapien nehmen in den nachfolgenden Kapiteln verschiedene Gastautoren vor. Autoren vom GKV-Spitzenverband entwickeln und diskutieren hierzu zehn Thesen zur wertorientierten Preisbildung neuer Arzneimittel. Darauf folgt eine praktische Perspektive auf alternative Erstattungsmodelle aus Sicht eines pharmazeutischen Unternehmers. Gleichwohl bringen alternative Preisbildungsinstrumente abseits des klassischen § 130b-Erstattungsbetrages auch juristische Herausforderungen mit sich. Der dritte Gastbeitrag ordnet deshalb alternative Preisbildungsstrategien aus rechtlicher Perspektive ein. Darüber hinaus lohnt zu diesem Thema ein Blick über den Tellerrand. Autoren aus Frankreich beleuchten aktuelle

²⁶⁸ Bruns (2019).

Preisbildungsmodelle in dem Land, das 2011 in vielerlei Hinsicht als Blaupause für das AMNOG diene.

5.1.4 Literatur

- Bruns J (2019): Warum wir ein Super-NUB-Verfahren brauchen. OPG-Infodienst vom 17.01.2019.
- Danzon PM (2018): Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures. *Value in Health*, 21 (3): 252–257.
- Hampson G, Towse A, Pearson SD, Dreitlein WB, Henshall C (2018): Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *J Comp Eff Res*; 7 (1): 15–28.
- Handelsblatt (2018): Teure Arzneimittel- Merck-Chef Oschmann fordert eine Preisrevolution für Medizin. *Handesblatt online* vom 07.08.2018.
- Schwabe U, Ludwig WD (2018): Arzneiverordnungen 2017 im Überblick, in: Schwabe U et al., *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Heidelberg.
- v. Stackelber JM, Haas A; Tebinka-Olbrich A, Zentner A, Ermisch M, Schubert A, Erdmann D (2018): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens, in: Schwabe U et al., *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Heidelberg.

5.2 Zehn Thesen zur wertorientierten Preisbildung im § 130b SGB V

Ein Gastbeitrag von: Dr. Antje Haas, Dr. Anja Tebinka-Olbrich, Dr. Anne Sophie Geier, Dr. Daniel Erdmann, Dr. Kerstin Pietsch, Andreas Nickel und Dr. Michael Ermisch, Abteilung Arznei- und Heilmittel im GKV-Spitzenverband

These 1: Wiederherstellung des Preisdeckels bei fehlendem Zusatznutzen notwendig

Mit der Einführung des AMNOG sollte sichergestellt werden, dass für die Höhe des Erstattungsbetrages das Prinzip „Das Geld folgt der Leistung“ gilt. Für Arzneimittel ohne Zusatznutzen bedeutete dies, dass keine Mehrkosten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen durften. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie bildeten ursprünglich die verbindliche gesetzliche Obergrenze für die Erstattung. Mit der Verabschiedung des Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) im Mai 2017 wurde die gesetzliche Grundlage für den Erstattungsbetrag von Arzneimitteln ohne Zusatznutzen nun dahingehend aufgeweicht, dass der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahres-

Preisdeckel bei fehlendem Zusatznutzen

therapiekosten als die (wirtschaftlichste Alternative der) zweckmäßige(n) Vergleichstherapie führen *soll*. Diese Regelung wurde nach dem Willen des Gesetzgebers dazu geschaffen, um den Verhandlungsspielraum zu erweitern. Laut der Gesetzesbegründung ist durch die „Soll“-Formulierung klargestellt, „dass diese Flexibilisierung nur im begründeten Einzelfall zum Tragen kommt und im Regelfall die Bindung an den Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterbesteht“. Die Abgrenzung eines „begründeten Einzelfalls“ vom Regelfall mittels konkreter Kriterien lässt das Gesetz jedoch unbestimmt. Bisher haben sich auch keine expliziten Ausnahmekriterien etabliert. In den Verhandlungen werden Ausnahmen von der „Soll“-Regelung dennoch gelebt. Auch in Entscheidungen der Schiedsstelle sowie des Landessozialgerichts (LSG Berlin-Brandenburg) finden sich inzwischen Lösungen, welche die ursprünglich strenge Bindung an die wirtschaftlichste, zweckmäßige Vergleichstherapie verlassen:

Stribild: Zurückweisen der Rationale des unteren Preisdrittels als Operationalisierung wirtschaftlichsten, zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen patientenindividueller Therapie (Verfahren 130b-SSt. 6 – 14, Schiedsspruch vom 08.09.2014) durch das LSG Berlin-Brandenburg (L 1 KR 376/14 KL, 22.02.2018).

Mirabegron: Festlegung eines Erstattungsbetrages in Höhe der höchsten Dosierung der wirtschaftlichsten Alternative der zweckmäßigen Vergleichstherapien zulässig (L 9 KR 513/15 ER, 10.05.2016).

Opicapon: Verordnungsgewichtung der wirtschaftlichsten Alternativen der einzelnen Wirkstoffklassen auch bei einer „oder“-Verknüpfung der drei Wirkstoffklassen der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Verfahren 130b-SSt. 16-17, Schiedsspruch vom 10.01.2018).

Diese Entscheidungen wiederum haben Rückwirkungen auf die Erstattungsbetragsverhandlungen. Es bleibt weiterhin festzustellen, dass die Vereinbarung oder Festsetzung eines Erstattungsbetrages für Arzneimittel ohne Zusatznutzen im Rahmen des „begründeten Einzelfalls“ weitere preissteigernde und damit ausgabensteigernde Zweit- und Drittrundeneffekte nach sich zieht. Dies hat beispielsweise auch für Arzneimittel mit Zusatznutzen Folgen. Denn wenn das Prinzip gelten soll, dass ein Zusatznutzen preislich adäquat zu honorieren ist, dann fordern Hersteller von Arzneimitteln mit Zusatznutzen (zu Recht) höhere Erstattungsbeträge zur Wahrung eines Preisabstandes. Diese Effekte werden dann in immer weitere Verhandlungsverfahren hineingetragen, in denen entsprechend höher bepreiste Arzneimittel die Rolle der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder die von vergleichbaren Arzneimitteln einnehmen. Die Konsequenzen für die Ärzteschaft liegen in der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer Verordnung aufgrund des Preissignals. Seit dem AMVSG können sie nicht mehr sicher davon ausgehen, dass der

Erstattungsbetrag bei fehlendem Zusatznutzen zumindest im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wirtschaftlich ist.

Zur Vermeidung der dargestellten Verwerfungen ist es notwendig, bei fehlendem Zusatznutzen die ursprünglich strenge Bindung an die wirtschaftliche Obergrenze gesetzlich wiederherzustellen.

These 2: BSG bahnt Weg von der Epidemiologie zur Empirie

Das Bundessozialgericht bestätigt in seinem Urteil zu Albiglutid (Az: B 3 KR 20/17 R) die Rechtmäßigkeit von Mischpreisen bei Wirkstoffen mit differenzierter Nutzenbewertung. Die seit der Einführung des AMNOG bewährte Praxis der Mischpreisbildung kann somit auch in Zukunft fortgeführt werden.

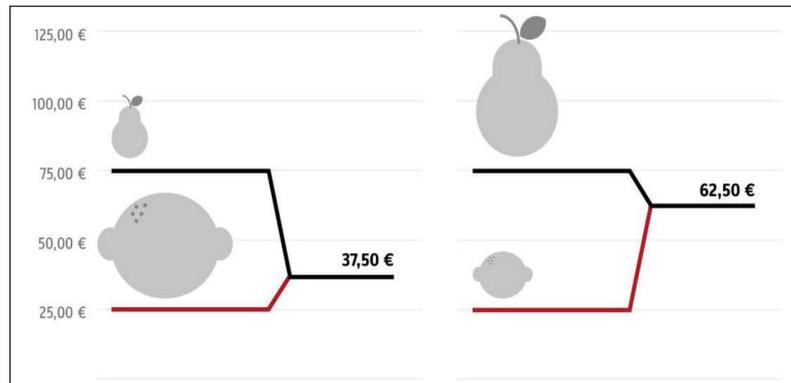
Von der Epidemiologie zur Empirie

Ein Grundproblem der derzeitigen Mischpreisbildung besteht jedoch darin, dass die für die Erstattungsbetragsverhandlungen zur Verfügung stehenden GKV-Abrechnungsdaten oftmals keine Information zur tatsächlichen Marktverteilung der G-BA-Patientengruppen enthalten. Diese Datenlücke ist problematisch, da die Zahlungsbereitschaft für Patientengruppen mit Zusatznutzen regelmäßig höher ausfällt als für Patientengruppen ohne Zusatznutzen. Somit kann der vereinbarte Erstattungsbetrag ungerechtfertigter Weise zu hoch oder zu niedrig ausfallen, wenn in der Realität mehr Versicherte aus der Patientengruppe ohne bzw. mit Zusatznutzen als ursprünglich angenommen behandelt werden.²⁶⁹

Derzeit kommt den durch den G-BA veröffentlichten epidemiologischen Erkenntnissen zur Patientengruppenverteilung in den AMNOG-Verhandlungen eine große Bedeutung zu. Dieses Vorgehen erscheint mangels geeigneter Versorgungsdaten übergangsweise sachgerecht. In Zukunft wäre hingegen eine Orientierung des Mischpreises am tatsächlichen Versorgungsgeschehen zu bevorzugen. Ein solches System würde den Anreiz für pharmazeutische Unternehmer verstärken, besonders werthaltige Arzneimittel zu entwickeln, was sich wiederum positiv auf die Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten auswirken könnte. Es böte den Krankenkassen eine höhere Sicherheit, dass die durch sie bereitgestellten finanziellen Mittel effizient eingesetzt werden. Zudem könnte der Ärzteschaft in einem solchen System die wirtschaftliche Verordnungsweise erleichtert werden.

²⁶⁹ Zu bestehenden Herausforderungen des Mischpreises vgl. GKV-Spitzenverband (2017).

Abbildung 40: Abhängigkeit des Mischpreises von der Größe der Patientengruppen



Quelle: Eigene Darstellung.

Eine Voraussetzung für die Etablierung des empirischen Mischpreismodells ist die Umwandlung der durch den G-BA bereitgestellten Informationen zu den Patientengruppen in einen eindeutigen Code (bspw. in eine Alpha-ID). Anbieter von Praxisverwaltungs-Programmen bzw. von Krankenhaus-Informationssystemen müssten diesen Code dann in ihre Software integrieren, so dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte aufwandsarm während des Verordnungsvorgangs die Patientinnen und Patienten der jeweils zutreffenden Patientengruppe zuordnen könnten.²⁷⁰

Die für die Verhandlungen nach § 130b SGB V notwendigen Informationen könnten dann in anonymisierter Form den Verhandlungspartnern zur Verfügung gestellt werden. Dies kann bspw. durch eine entsprechende verschlüsselte Kodierung auf dem (elektronischen) Rezept oder durch eine Weiterleitung der Information über die Arztabrechnung oder durch einen neuen (direkten) Datenweg aus dem Praxisverwaltungssystem an eine neutrale Datenstelle erfolgen. Aufgrund der Geltung des Erstattungsbetrags im ambulanten wie auch im stationären Sektor wäre zudem sicherzustellen, dass die Daten zur Patientengruppe sektorenunabhängig erfasst und den Vertragspartnern nach § 130b SGB V übermittelt werden.

These 3: Alle Daten für alle – mehr Transparenz ist nötig!

Mehr Transparenz Um sachgerechte Verträge nach § 130b SGB V abschließen zu können, bedarf es zwischen den Vertragspartnern eines inhaltlichen Austauschs auf Augenhöhe. Dies macht es erforderlich, dass beide Parteien über symmetrische Datenauswertungsmöglichkeiten von anonymisierten Register- und Abrechnungsdaten verfügen. Dies betrifft u. a. die unter These 2 besprochene Ermittlung der tatsächlichen Patientengruppengrößen sowie die unter These 7 diskutierte Erfolgsmessung bei neuartigen Therapien oder beschleunigt zuge-

²⁷⁰ GKV-Spitzenverband (2018a).

lassenen Arzneimitteln, deren Wert für die Versorgung noch unsicher ist.

Derzeit besteht lediglich für die Daten nach § 217f SGB V eine explizit geregelte Nutzungserlaubnis für Verhandlungen nach § 130b SGB V. Diese Daten ermöglichen beiden Vertragspartnern eine Analyse der Morbi-RSA-Daten in anonymisierter Form und ohne Krankenkassenbezug. Damit können bspw. Behandlungsverläufe mit Arzneimitteln im ambulanten Sektor nachvollzogen werden. Weiterhin können die dokumentierten ICD-10-Codes, Krankenhauseinweisungen und Todesfälle abgefragt werden. Aufgrund des Zeitverzugs zwischen einer Behandlung und der entsprechenden Sichtbarkeit der Behandlung in den Daten von 9–21 Monaten eignen sich die 217f-Daten jedoch eher weniger für die erstmaligen Verhandlungen von neu auf den Markt gekommenen Arzneimitteln.

Auch der kurze zusammenhängende Beobachtungszeitraum der Patientinnen und Patienten von gerade einmal zwei Jahren stellt eine Herausforderung dar, da für viele Fragestellungen bzgl. des Erfolgs einer Therapie ein längerer Beobachtungszeitraum vonnöten wäre. Die Daten lassen zudem mangels hinterlegter OPS-Codes sowie aufgrund fehlender Informationen bzgl. der stationär abgerechneten Zusatzentgelte keine Identifikation von Arzneimittelverordnungen im stationären Sektor und somit auch keine sektorenübergreifende Analyse der Behandlungsverläufe zu. Genau dieses Informationsspektrum ist jedoch bspw. für erfolgsabhängige Vergütungsverträge unerlässlich, da ansonsten die verabredeten Erfolgskriterien nicht gesichert überprüft werden können. Theoretisch wäre auch eine Nutzung der Morbi-RSA-Daten im Zuge der Datentransparenz-Regelung nach § 303a-e SGB V denkbar. Allerdings sind diese derzeit nur bis einschließlich 2015 analysierbar, sodass diese Option für die AMNOG-Preisverhandlungen momentan nicht in Betracht gezogen werden kann.

Während der Gesetzgeber also gewisse Datenanalyserechte auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten für beide Vertragspartner explizit vorgesehen hat, braucht es für die Etablierung von symmetrischen Zugriffsrechten auf die Registerdaten für die ersten ATMP-Arzneimittel wiederum den Gesetzgeber. Andernfalls werden wie bspw. im ersten Jahr des EBMT-Registers nur die jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer auf die Daten zugreifen dürfen. Da auch die pharmazeutische Industrie grundsätzlich ein Interesse an erfolgsorientierten Vertragsabschlüssen bekundet²⁷¹, sollte dem Thema Transparenz und Symmetrie auch in Bezug auf Registerdaten oberste Priorität zukommen.

Selbst losgelöst von der sich abzeichnenden Notwendigkeit, erfolgsorientierte Verträge zu vereinbaren, bedarf es einer Erweiterung der Datenanalysemöglichkeiten für die Vertragspartner nach § 130b SGB V. So enthielt das GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsge-

²⁷¹ Spiegel Online (2019).

setz (AMVSG) aus dem Jahr 2017 einerseits die Klarstellung, dass der Erstattungsbetrag im stationären Sektor gilt und andererseits ergänzte der Gesetzgeber den § 130b SGB V um den Absatz 1a. Dieser neue Absatz soll bezwecken, dass der GKV-Spitzenverband gemeinsam mit dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer „mengenbezogene Aspekte, wie eine mengenbezogene Staffelung oder ein jährliches Gesamtvolumen...“ verabreden kann. Zusammengefasst bedeutet dies, dass auch für Arzneimittel, die vollständig oder teilweise im stationären Sektor abgegeben werden, Preis-Mengen-Vereinbarungen im Rahmen von Erstattungsbetragsvereinbarungen abgeschlossen werden sollen. Grundsätzlich liegen dem GKV-Spitzenverband auch die Krankenhaus-Abrechnungsdaten nach § 21 KHEntgG bereits vor. Gegenwärtig wird allerdings diskutiert, ob diese Daten für AMNOG-Verhandlungen verwendet werden dürfen. Hier ist ggf. ebenfalls der Gesetzgeber gefragt, den Vertragspartnern eine entsprechende Nutzungsmöglichkeit (analog zur Regelung in § 217f SGB V) für die Abrechnungsdaten explizit einzuräumen. Darüber hinaus wäre es erforderlich, in den stationären Daten einen anonymisierten Patientenbezug zuzulassen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, darauf zu achten, dass die Daten aus dem stationären mit jenen Informationen aus dem ambulanten Sektor verknüpfbar sind. Hierfür bedürfte es einer Zusammenführung der Daten durch eine Vertrauensstelle (bspw. der ITSG) und eine Weitergabe dieser Daten in pseudonymisierter Form an die Verhandlungspartner nach § 130b SGB V. Eine Blaupause für ein entsprechendes Vorgehen stellt die Qualitätssicherung im Krankenhausbereich gemäß § 299 SGB V dar.

These 4: Gesetzgeber beauftragt per GSAV verbesserte Evidenzgrundlagen für Sonderzulassungsarzneimittel

Sonderzulassungsarzneimittel

Über die oftmals limitierte, unreife Datenlage und die damit einhergehenden Herausforderungen von Arzneimitteln mit Sonderzulassungen²⁷² wurde in jüngster Zeit vielfach diskutiert²⁷³. So wird Sonderzulassungs-Arzneimitteln häufig ein früher Markteintritt gewährt, um Patientinnen und Patienten einen schnellen Zugang zu ermöglichen. Die Kehrseite ist eine Evidenzlücke zum Nutzen dieser neuen Therapien für die Gesundheitsversorgung von Patientinnen und Patienten, die auch nach Markteintritt häufig nicht ausreichend gefüllt wird.²⁷⁴ Im Rahmen des GSAV (Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung) hat der Gesetzgeber nun auf diese Entwicklung reagiert: Für Arzneimittel mit Sonderzulassungen kann der (G-BA) vom pharmazeutischen Unternehmer zum Zwecke der Zusatznutzenbewertung die Vorlage von „anwendungs-begleitenden Datenerhebungen oder Auswertungen“ innerhalb einer angemessenen

²⁷² Kabinettsbeschluss zum GSAV

²⁷³ Stackelberg et al. (2018).

²⁷⁴ Pease et al. (2017), Naci et al. (2017), Banzi et al. (2015), Banzi et al. (2017), Joppi et al. (2016).

nen Frist verlangen. Die Befugnis zur Verordnung dieser neuen Therapien zu Lasten der GKV kann der G-BA zudem auf die Vertragsärzte und Krankenhäuser beschränken, die an der „anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ mitwirken.

Der Gesetzgeber fordert explizit „anwendungsbegleitende“ Datenerhebung und nennt als Beispiele im Entwurf der Gesetzesbegründung „Anwendungsbeobachtungen“, „Fall-Kontroll-Studien“ oder „Registerstudien“. Der G-BA, dem die Ausgestaltung der näheren Vorgaben an Art und Umfang der Datenerhebung obliegt, wird sich nun der Frage widmen, wie hierdurch im konkreten Fall eine bessere Datenbasis zur Bewertung des Zusatznutzens generiert werden kann. Denn eine bessere und ausreichende Datenbasis liegt nur dann vor, wenn die neue Therapie in patientenrelevanten Endpunkten, d. h. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber dem bisherigen Therapiestandard verglichen wird. Solche vergleichenden Daten aus der Routineversorgung liegen bislang im deutschen Versorgungskontext nur sehr begrenzt vor. Lebensqualitätsdaten werden beispielsweise in Abrechnungsdaten der Krankenkassen nie und in Registern nur sehr selten erfasst (wie z. B. im RABBIT Register für Rheumatoide Arthritis). Eine Lösung zur Generierung einer besseren Datengrundlage könnten indikationsübergreifende Register sein, in denen sowohl patientenrelevante Endpunkte als auch die zweckmäßige(n) Vergleichstherapie(n) in einer Indikation erfasst werden. Diese sollten zudem so früh wie möglich initiiert werden, d. h. schon vor Marktzulassung, da der Aufbau eines qualitativ hochwertigen Registers bzw. das Hinzufügen von Modulen zu einem bestehenden Register eine längere Vorlaufzeit erfordert. Eine enge Abstimmung zwischen G-BA und den Zulassungsbehörden ist dabei unabdingbar, um Synergien zu nutzen und Aufwände zu minimieren.

Ein großer Nachteil von prospektiven Beobachtungsstudien gegenüber randomisierten verblindeten Studien liegt aufgrund der fehlenden Randomisierung in der Vergleichbarkeit der Behandlungs- und Kontrollgruppe einer Studie. Um valide Aussagen aus prospektiven Beobachtungsstudien ableiten zu können, müssen eine Vielzahl von Qualitätskriterien eingehalten werden, die zum einen die Datenquellen selber (z. B. Register, Abrechnungsdaten) als auch die nachfolgenden Studiendesign – und Auswertungsmethoden betreffen. So sollten die Datenquellen potenzielle (Stör)variablen (u. a. Komorbiditäten, Begleit- und Vortherapien) enthalten, eine möglichst vollständige Erfassung des Patientenkollektivs ermöglichen sowie den deutschen Versorgungskontext ausreichend berücksichtigen. Die gewählte Auswertungsmethodik muss im Anschluss hohen methodischen Anforderungen gerecht werden und u. a. die Prüfung auf Strukturgleichheit der Patientengruppen, die Verwendung adäquater Adjustierungsmethoden und eine Validierung der erhobenen Daten (z. B. Diagnosen) beinhalten. Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird hierbei neben

dem G-BA bei der Ausgestaltung und Einhaltung dieser methodischen Anforderung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eine zentrale Rolle zukommen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese neue Regelung im besten Fall zum Wohle der Patienten und der Versichertengemeinschaft, bei Sonderzulassungsarzneimitteln die Spreu vom Weizen zu trennen: einerseits diejenigen Therapien, bei denen durch aussagekräftige anwendungsbegleitende Datenerhebungen eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich sein wird und diejenigen, bei denen dies nicht der Fall sein wird. So oder so hat diese Regelung dann schon ein Ziel erreicht: Sie schafft Transparenz über Arzneimittel mit defizitären Datenlagen, wo derzeit keine besteht.

These 5: Preisabschlag stärkt „Prinzip Nachweis“ auch bei Datenunreife

Preisabschläge Mit dem GSAV wird für den G-BA bei Arzneimitteln mit Sonderzulassungen die Möglichkeit geschaffen, innerhalb einer angemessenen Frist weitere Daten durch anwendungsbegleitende Datenerhebungen zum Zweck der Nutzenbewertung – insbesondere zur Quantifizierung des Zusatznutzens – zu fordern (siehe auch These 4). Es ist dementsprechend nur konsequent, die (Nicht-)Erfüllung dieser Auflagen auch mit einer erneuten Verhandlung zum Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 3 SGB V zu koppeln. Der Erstattungsbetrag ist nach dem Willen des Gesetzgebers spätestens nach Ablauf der vom G-BA gesetzten Frist zur Durchführung der Datenerhebung und nach erneutem Beschluss über die Nutzenbewertung neu zu verhandeln. Bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 zugelassen sind (sogenannte Orphan Drugs), wird die Regelung konsequent weiterentwickelt. Lässt sich auch anhand der neu gewonnenen Daten keine Quantifizierung des Zusatznutzens belegen, ist gemäß GSAV ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der in *„angemessenem Umfang zu geringeren Jahrestherapiekosten führt als der zuvor vereinbarte Erstattungsbetrag“*. Dies gilt auch, wenn die Nicht-Erfüllung der Auflagen des G-BA schon vor deren Ablauf ersichtlich wird. Damit werden preisliche Anreize für die Evidenzgenerierung gesetzlich verankert und die Verweigerung, anwendungsbegleitende Daten zu generieren, entsprechend sanktioniert. Dies ist aus Sicht der Patienten und Versicherten zu begrüßen. Allerdings führt der Gesetzgeber im GSAV nicht aus, was *„in angemessenem Umfang geringere Jahrestherapiekosten“* sind. Die Rahmenvereinbarung nach § 130b SGB V macht zur Angemessenheit der Abschläge auf die zweckmäßige Vergleichstherapie bei einem geringeren Nutzen oder einem Zusatznutzen, der als nicht belegt gilt, zumindest aktuell keine konkreten Vorgaben. Hier wird es Aufgabe der Rahmenvertragspartner sein, die Maßstäbe der Angemessenheit zu definieren. Abzuwarten bleibt darüber hinaus, ob die Regelung strategieanfällig ist. So kann bspw. die Tatsache, dass der erstmalig ausverhandelte Erstattungs-

betrag als Bezugspunkt für den Abschlag bei Nichterfüllung der Auflagen vorgesehen ist, dazu führen, dass bei Zweifeln des pharmazeutischen Unternehmers am Zusatznutzen seines Arzneimittels bereits bei Marktzugang ein höherer Einstiegspreis aufgerufen wird. Damit würden alle drohenden Abschläge vorab eingepreist werden. Um dieser Entwicklung etwas Sinnvolles entgegenzusetzen, ist zumindest eine Rückwirkung des Abschlages – bestenfalls ab Tag 1 des Inverkehrbringens – anzustreben.

These 6: Die Bedeutung von hochpreisigen Kombinations-therapien in der Onkologie nimmt zu

Die zu beobachtende Ausgabensteigerung im Bereich der Onkologie (Abbildung 41) wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Neben der Bevölkerungsalterung sind dies die Chronifizierung onkologischer Erkrankungen und ein stetiger Strom von hochpreisigen Neuzulassungen. Ein wesentlicher, weiterer Ausgabentreiber in der Onkologie ist schließlich der Umstand, dass zunehmend neue, hochpreisige Arzneimittel untereinander oder mit älteren Wirkstoffen aus dem Bestandsmarkt kombiniert werden.²⁷⁵ In vielen Indikationen existiert das „Backbone“-Prinzip, d. h. es gibt therapeutische Säulen, mit denen weitere Wirkstoffe in der Therapie kombiniert eingesetzt werden. Damit aber auch Add-on und nicht mit substitutiver Innovationskraft. So weisen aktuelle Entwicklungsbemühungen darauf hin, dass zukünftig beispielsweise auch die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab, Nivolumab, etc.) als solche Backbones in den einzelnen Indikationen dienen werden. Problematisch ist diese Entwicklung deshalb, weil die Kombinationskosten weitaus stärker steigen, als die durch die Kombination hinzugewonnenen patientenrelevanten Vorteile, wie bspw. die zusätzliche Überlebensdauer. Gilt bei den Kosten also $1+1=2$, so gilt beim Überleben meist nur $1+1<2$.

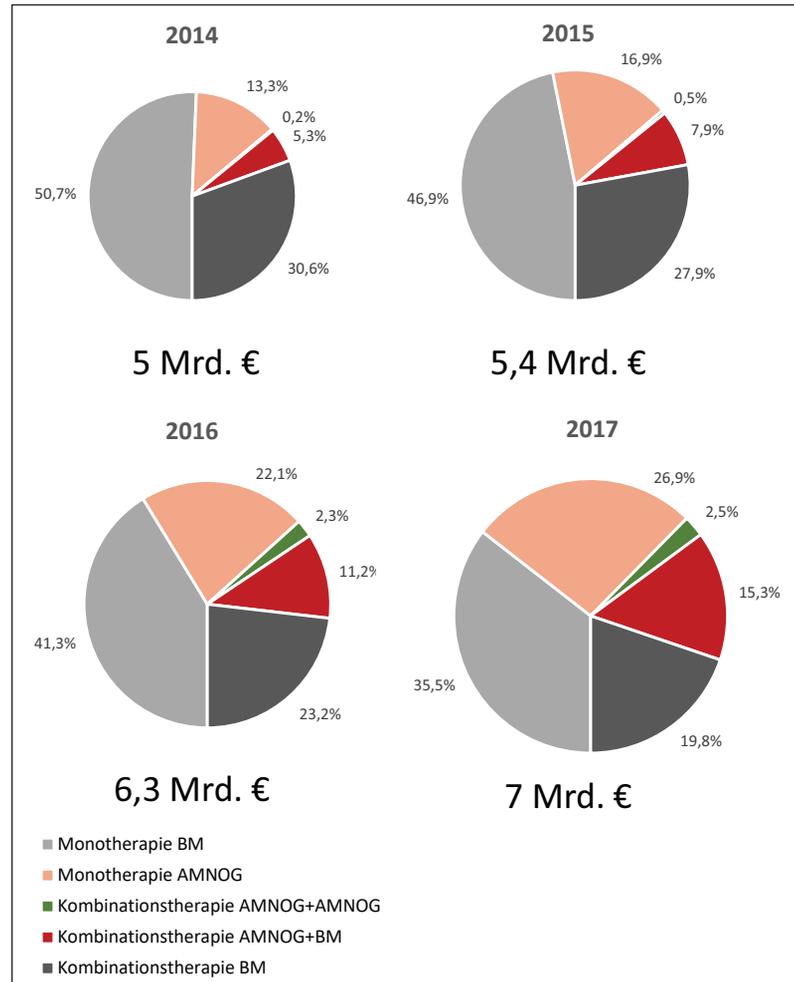
Kombinations-therapien

Im Gegensatz zu den Faktoren Demographie, Chronifizierung der Krebserkrankung und dem Entwicklungstakt neuer hochpreisiger Therapieoptionen wäre die Ausgabenentwicklung durch Kombinationstherapien unter dem Ziel $1+1<2$ mit geeigneten Instrumenten grundsätzlich steuerbar. Allerdings stößt das AMNOG bei Kombinationstherapien auf verschiedenen Ebenen gegenwärtig an Grenzen. Dies gilt beispielsweise für die Datengrundlagen, wenn ein Kombinationspartner nicht nach § 35a SGB V bewertet wird (Bestandsmarkt; Neumarkt, aber kein neues Anwendungsgebiet). Gerade aber die Kombinationstherapien aus AMNOG und Bestandsmarkt (BM) steigen anteilmäßig stark an (Abbildung 41). Weitere problematische Konstellationen sind der Vertrieb der einzelnen Kombinationspartner durch unterschiedliche pharmazeutische Unternehmer oder wenn die Kombination sequenziell erfolgt. In diesen Fällen fehlt auch mit dem G-BA-Nutzenbeschluss eine adäquate Verhandlungsgrundlage für die Erstattungsbeträge. Ein weiteres Problem besteht zudem darin, dass eine zeitnahe Detektion des kombinierten Einsatzes mehrerer

²⁷⁵ Stackelberg et al. (2018).

Wirkstoffe aufgrund inadäquater Datengrundlagen zurzeit nicht möglich ist. Darüber hinaus ist zusätzlich von Bedeutung, ob es sich um eine Kombination mit oder ohne Zusatznutzen handelt, sowie ob es eine Add-on-Therapie ist. Denn auch bei Kombinationstherapien ohne Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie muss das Prinzip „keine Mehrkosten ohne Mehrnutzen“ gewahrt werden.

Abbildung 41: Bruttokosten Onkologika gesamt GKV nach Jahr und Anteil an Bruttokosten nach Art der Kombination



Quelle: Daten nach 217f SGB V; Eigene Auswertung und Darstellung (BM: Bestandsmarkt-Arzneimittel; AMNOG: AMNOG-Arzneimittel).

These 7: Einmaltherapien – Herausforderung für den AMNOG-Prozess

Einmaltherapien Seit einigen Jahren bewegen sich einige medizinische Innovationen in eine bestimmte Richtung – zur Einmaltherapie. Durch sie sollen

Krankheiten, die bis dahin gar nicht oder nur mit Dauertherapien behandelbar waren, geheilt werden. Prominenteste Vertreter dieser sog. Neuartigen Therapien (ATMPs) sind Gentherapien und CAR T-Zelltherapien. Bei diesen Therapien stoßen die gängigen Verfahren zur Bewertung des Nutzens und eines angemessenen Erstattungsbetrages auf neue Herausforderungen.

Die bisher zugelassenen CAR T-Zelltherapien Kymriah® und Yescarta®, die Gentherapie Luxturna® und die Zelltherapie Zalmoxis® wurden auf Basis nicht vergleichender, einarmiger Studien mit sehr geringen Patientenzahlen zur Zulassung gebracht. Zusätzlich ist im Vergleich zur durch die Hersteller versprochenen „dauerhaften Heilung“ der Patientinnen und Patienten die Beobachtungszeit der entsprechenden Studien viel zu kurz. Ein prägnantes Beispiel für einen minimalen Datenkörper ist die im Zulassungsprozess befindliche Gentherapie Zolgensma®. Hierfür liegt nur eine Phase I Studie mit lediglich 15 Patientinnen und Patienten²⁷⁶ vor. Gleichzeitig verlangen die Hersteller Preise im sechsstelligen Bereich für eine Anwendung. Für neue Gentherapien wie Zolgensma® werden sogar Preise im Bereich 2 – 5 Mio. EUR pro Anwendung diskutiert. Auf Basis solcher unreifer Evidenzkörper können keine validen Aussagen zum Mehrnutzen dieser Arzneimittel für die Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Für die Behandlungsentscheidung, die Nutzenbewertung und nicht zuletzt für die Preisbildung ist eine weitere Evidenzgenerierung nach Zulassung unerlässlich. Des Weiteren sollte das tatsächliche Eintreten eines Behandlungserfolges messbar und mit anderen möglicherweise bestehenden Therapiealternativen vergleichbar sein. Das GSAV schafft hier über die anwendungsbegleitende Datenerhebung neue Evidenzquellen für die G-BA-Bewertung.

Insbesondere indikationsspezifische Register eignen sich für eine valide Bewertung. Dabei müssen neben der Qualität der Register auch die Erfassung aller behandelten Patientinnen und Patienten sowie die zeitgerechte, zügige Weiterleitung der Daten an den G-BA gesichert sein, nicht nur ihre Auswertungen durch den Unternehmer. Auch für die Erstattungsbetragsverhandlungen ist eine symmetrische Datenverfügbarkeit für die Vertragsparteien zu regeln (siehe auch Thesen 3 und 4).

Aufgrund der hohen Kosten von Einmaltherapien, verbunden mit einer limitierten Datengrundlage bei Markteintritt, empfehlen sich zur Festlegung eines Erstattungsbetrages erfolgsorientierte Vergütungsmodelle. Zur Umsetzung ist die Festlegung eines geeigneten Vergütungsmodells unter Berücksichtigung eindeutiger und monitorierbarer erfolgsabhängiger Parameter entscheidend.

Erfolgsabhängige Parameter müssen für jeden Wirkstoff individuell festgelegt werden. Dennoch gibt es einige übergreifende Voraussetzungen, die geeignete Parameter erfüllen sollten. Um den Therapie-

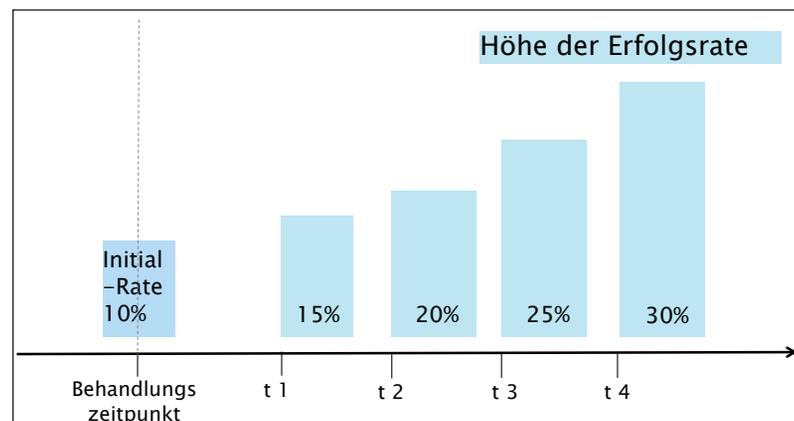
²⁷⁶ Al Zaidi et al. (2019).

erfolg abbilden zu können, sollten sie den primären Therapieeffekt und das Ziel der Therapie widerspiegeln. So ist bei CAR-T Zelltherapien mit dem Ziel der Heilung von Patientinnen und Patienten die Erfassung einer kompletten Remission nach kurzer Beobachtungszeit nicht geeignet, da unklar ist, ob die Patientinnen und Patienten nicht wenige Wochen später ein Rezidiv erleiden. Die Parameter sollten vorzugsweise patientenrelevante Endpunkte darstellen. Neben der Frage, welche Parameter ausgewählt werden, spielt der zeitliche Rahmen eine große Rolle. Einerseits müssen die Parameter möglichst rasch erfassbar sein, andererseits müssen sie aussagekräftig genug sein, um mit ausreichender Sicherheit Therapieerfolg von Misserfolg unterscheiden zu können. Hierfür bedarf es insbesondere einer Analyse der Therapiesituation (z. B. akut/chronisch; firstline/lastline; kurativ, palliativ) sowie einer gemeinsamen Verständigung darüber, wie bestehende Unsicherheiten adressiert werden.

Im Rahmen der einzelnen Verhandlung ist dann festzulegen, auf welcher Datengrundlage die Erfolgsmessung und -zuordnung sowie die Datenübermittlung erfolgt. Dies kann auf der Ebene der Erstattungsbetragsverhandlungen, aber auch auf Kassenebene oder auch auf Einzelkassenebene erfolgen. Zur Anpassung des Erstattungsbetrages während des Lebenszyklus des Arzneimittels sind darüber hinaus neue Vertragsmodelle zu entwickeln, die den jeweiligen Besonderheiten gerecht werden.

Bei einem erfolgsorientierten Ratenmodell wird der „Maximalpreis“ durch die Summe aus einer Initialrate (=Erstattungsbetrag), die bei Anwendung des Arzneimittels fällig wird, und sämtlichen Erfolgsraten, die in bestimmten zeitlichen Abständen bei gemessenem Erfolg oder ausbleibendem Misserfolg der Behandlung ausgeschüttet werden, bestimmt. Je länger der Behandlungserfolg anhält, desto größer kann die Erfolgsrate sein. In der nachfolgenden Abbildung ist die Höhe der jeweiligen Raten beispielhaft dargestellt.

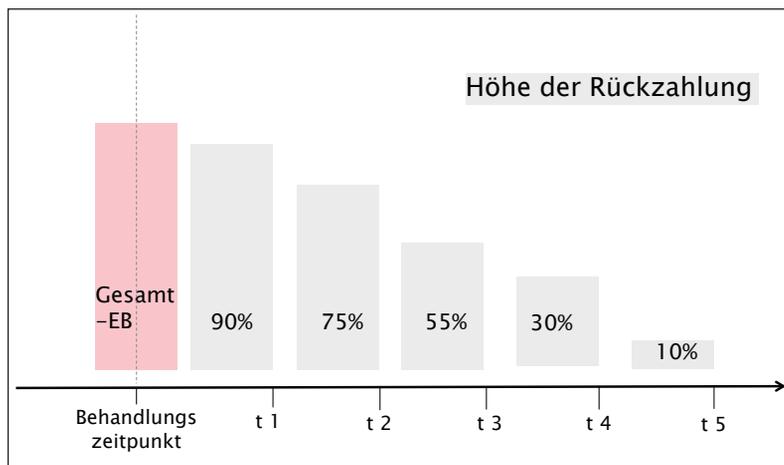
Abbildung 42: Ratenmodell



Quelle: Eigene Darstellung.

Beim vertraulichen Rückzahlungsmodell wird der Erstattungsbetrag wiederum bei Anwendung des Arzneimittels angesetzt. Bei Eintreten eines Misserfolgs wird die Rückzahlung eines vertraglich vereinbarten Betrages fällig. Je eher der Misserfolg eintritt, desto größer kann die Rückzahlung sein. Bei dem nach Abzug der Rückzahlung verbleibendem Preis handelt es sich um den „Minimalpreis“. Ein solches Modell hat die GWQ für Kymriah® für die Zeit bis zum 13. Monat verhandelt.²⁷⁷ Das Prinzip der jeweiligen Rückzahlungen ist in der nachfolgenden Abbildung beispielhaft dargestellt.

Abbildung 43: Rückzahlungsmodell



Quelle: Eigene Darstellung.

Als weitere Möglichkeit eröffnet sich bei Arzneimitteln mit kurzem zeitlichem Horizont zur Erfolgsfeststellung eine kontinuierliche Adjustierung des Erstattungsbetrages an den gemessenen Erfolgsraten der Behandlungen.

Die Vertragsmodelle müssen grundsätzlich so gestaltet sein, dass sie transparente Preissignale sicherstellen und allgemein mit dem geringstmöglichen Aufwand sowohl bei der Erfolgsmessung als auch bei der erfolgsabhängigen Erstattung durchführbar sind. Dafür eignen sich besonders Vertragsmodelle, bei denen die Erfolgsmessung anhand von Abrechnungs- oder Registerdaten auf kollektiver Ebene durchgeführt wird und sich Erfolg bzw. Misserfolg prospektiv auf den Preis des Arzneimittels auswirkt. Die notwendigen Voraussetzungen im Bereich der Datenverfügbarkeit und Datenqualität wurden bereits in These 3 beschrieben.

Zur Abrechnung der vereinbarten erfolgsorientierten Vertragsmodelle stehen derzeit noch notwendige Umsetzungsschritte aus. Hier ist bei einem Ratenmodell neben dem zu meldenden Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU), der der Initialrate entspricht, auch der von der Krankenkasse bei Erreichen aller festge-

²⁷⁷ GWQ ServicePlus (2019).

legter Erfolgskriterien an den pharmazeutischen Unternehmer zu zahlende „Maximalpreis“ anzugeben. Beim Rückzahlungsmodell entspricht der als ApU zu meldende Erstattungsbetrag bereits dem höchst möglichen Preis. Diese Angabe wird dann im Preis- und Produktverzeichnis durch den bei Nichterreichen der Erfolgskriterien zu zahlenden Minimalpreis ergänzt. Die Voraussetzungen hierfür (z. B. ein zusätzliches Min/Max-Preis-Feld) sind durch den Gesetzgeber vorzugeben und dann in den Preis- und Produktverzeichnissen umzusetzen.

Mit Änderung des § 78 Abs. 3 AMG durch das Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG) gilt der Erstattungsbetrag auch im stationären Sektor. Die oben beschriebenen Melde-Regelungen müssen daher, unabhängig davon, ob ein Arzneimittel im ambulanten oder stationären Sektor angewendet wird, gewährleistet sein.

These 8: Die Bedeutung europäischer Partnerschaften wird steigen

Europäische Partnerschaften

Basis jeder wertorientierten Preisbildung ist die vergleichende Bewertung des Nutzens einer Technologie für Patientinnen und Patienten sowie das Gesundheitssystem. Der aktuelle Gesetzesvorschlag der Europäischen Kommission für eine gemeinsame europäische Nutzenbewertung²⁷⁸ bietet die Chance, die bereits erreichten Erfolge der Nutzung von HTA für die Entscheidungsfindung in nationalen Gesundheitssystemen zu verstetigen. Verbunden damit ist die Aussicht, die Ressourcen der nationalen HTA-Agenturen effizienter zu nutzen.

Gleichzeitig birgt der Vorschlag aber auch nicht zu unterschätzende Risiken: Die Gesundheitssysteme der Mitgliedstaaten unterscheiden sich teils erheblich.²⁷⁹ Diesen Unterschieden liegen insbesondere auch unterschiedliche Werte- und Allokationsentscheidungen zugrunde. Sie führen dazu, dass die einzelnen Staaten unterschiedliche Anforderungen an HTA-Berichte stellen.²⁸⁰ Wenn ein gemeinsam erstellter HTA-Bericht in allen Mitgliedstaaten nutzbar sein soll, muss er die Synthese all dieser Anforderungen sein. Komplexität und Umfang dieser Berichte und der zugrunde zu legenden Dossiers der Hersteller werden eine Herausforderung sein. Dabei ist unbedingt sicherzustellen, dass die Erarbeitung des HTA-Berichts einer strikten und qualitativ hochwertigen Methodik folgt und dabei unabhängig und transparent ist. Dann, aber auch nur dann, kann das Projekt einer gemeinsamen HTA zum Erfolg werden. Bedauerlicherweise werden die aktuell vorliegenden Entwürfe diesen Anforderungen nur teilweise gerecht.²⁸¹

²⁷⁸ Europäische Kommission (2018).

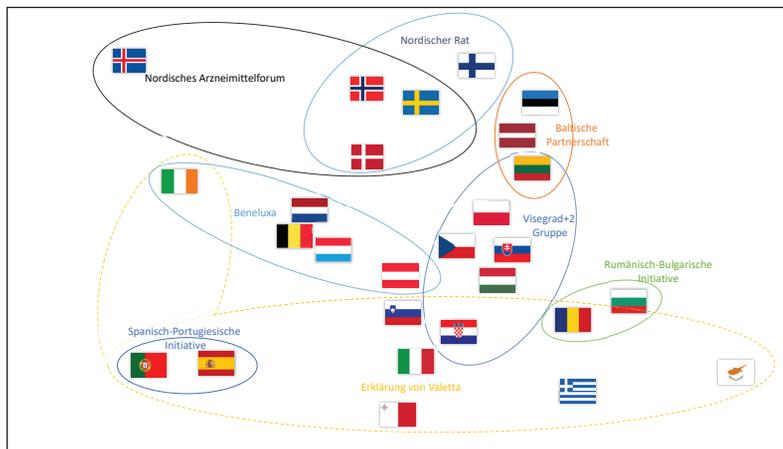
²⁷⁹ Europäische Kommission (2017).

²⁸⁰ Angelis et al. (2018).

²⁸¹ GKV-Spitzenverband (2018b).

Auch in der auf einer Nutzenbewertung aufbauenden Preisfindung kann die Zusammenarbeit mit anderen europäischen Kostenträgern Chancen bieten. So arbeitet inzwischen eine ganze Reihe von Mitgliedstaaten an Kooperationen mit dem Ziel, das Ungleichgewicht zwischen Einzelstaaten und global agierenden pharmazeutischen Unternehmen auszugleichen.²⁸² Der GKV-Spitzenverband ist aufgrund der Größe des deutschen Markts und der europäisch einmaligen Ausgestaltung des deutschen Gesundheitssystems mit gemeinsamer Selbstverwaltung und direktem Marktzugang ohne vier-te Hürde gemeinsamen Preisverhandlungen gegenüber jedoch zurückhaltend.

Abbildung 44: Von Nordic bis Valetta – ein Überblick über Kooperationen mit dem Ziel gemeinsamer Preisverhandlungen/Ausschreibungen



Quelle: Eigene Darstellung.

Das zur Berücksichtigung der Preise in anderen Ländern verwendete System der externen Preisreferenzierung ist zu hinterfragen: Auch wenn es einfach und praktikabel scheint, verfestigt dieses eher stumpfe Werkzeug die künstliche Überhöhung von Listenpreisen, anstatt vertrauliche Rabatte angemessen zu berücksichtigen. Erforderlich wäre aber vielmehr eine Befreiung aus dem Gefangenendilemma, in das die Vertraulichkeit der tatsächlichen Preise Kostenträger gebracht hat. Der Glaube jedes einzelnen Staats selbst am meisten durch die Vereinbarung vertraulicher Preise zu profitieren, steht in einem interessanten Widerspruch dazu, dass gerade auch pharmazeutische Unternehmen vertrauliche Preise propagieren, um diese an ökonomische und gesundheitspolitische Aspekte anpassen zu können. Möglichweise erhält das Ziel einer umfassenden Preistransparenz²⁸³, die transparente Diskussionen über den Wert neuer Therapien ermöglichen würde, neuen Auftrieb dadurch, dass komplexe Arzneimittel für neuartige Therapien bei seltenen Erkran-

²⁸² Vogler et al. (2018).

²⁸³ EFPIA (2019).

kungen nicht mehr in jedem Mitgliedstaat in Verkehr gebracht werden, sondern die Versorgung auf einzelne Mitgliedstaaten konzentriert wird. Dies bedingt die Notwendigkeit, dass Kostenträger bestehende Netzwerke ausbauen oder sich neu zusammenschließen – und dabei auch vertrauliche Informationen austauschen.

These 9: ATMPs laden zur Kosten-Nutzen-Bewertung ein

Kosten-Nutzen-Bewertungen

Neuartige Gen- und Zelltherapien (Advanced Therapy Medicinal Products, kurz: ATMPs) gelangen häufig mit einem verkürzten Zulassungsverfahren auf den Markt. Entsprechend liegen zum Zeitpunkt der erstmaligen Erstattungsfähigkeit in vielen Fällen nicht die üblichen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor. Es fehlt darüber hinaus auch der Nachweis, inwieweit die einmalige Anwendung wirklich wie herstellerseitig versprochen zur Heilung von Patientinnen und Patienten führt. Sicher ist im Zusammenhang mit ATMPs zunächst nur, dass die Arzneimittel als solche enorme Ausgaben für die GKV verursachen (siehe nachfolgende Übersicht in Tab. 38). Hinzu kommen hohe Ausgaben zur Vor- und Nachbehandlung der Patientinnen und Patienten.

Tabelle 38: Übersicht ATMPs und deren Versorgungsbedeutung

Wirkstoffname (Markenname)	Hersteller	Klassifikation	Erwarteter Versorgungsektor	Indikation	EMA-Zulassung	Listenpreis	Anzahl Patienten
Alogene T-Zellen (Zalmoxis)	Dompé	Zelltherapie	stationär	Stammzelltransplantation	18.08.2016	163.900 €	Ca. 100 – 140
darvadstrocel (Alofisel)	Takeda	Zelltherapie	ambulant/ stationär	Stammzelltransplantation	23.03.2018	60.000 €	Ca. 90 – 230
tisagenlecleucel (Kymriah)	Novartis	Gentherapie (Car-T)	stationär	ALL, DLBCL (Lymphom)	27.08.2018	320.000 €	Ca. 490 – 765
axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	Gilead	Gentherapie (Car-T)	stationär	DLBCL (Lymphom)	27.08.2018	327.000 €	–
voretigen-neparvovec (Luxturna)	Spark	Gentherapie	ambulant	angeborener Sehverlust	22.11.2018	geschätzt 700.000 – 800.000 €	–
BB305 (LentGlobinTM)	BluebirdBio	Gentherapie	?	β – Thalassämie	beantragt (November 2018)	geschätzt 900.000 – 1,2 Mio. €	–
onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)	Novartis	Gentherapie	ambulant/ stationär	SMA Typ 1	beantragt (November 2018)	geschätzt 2 – 5 Mio. €	Ca. 70 – 120

Quelle: Eigene Zusammenstellung ggf. auf Basis der G-BA Nutzenbeschlüsse.

Dies stellt die GKV-Versichertengemeinschaft vor neue und zugleich altbekannte Herausforderungen: Wie hoch ist der angemessene Preis für ein Gesundheitsgut? Wie verhält es sich, wenn die Behandlung wirklich nur ein Mal pro Patientin und Patient anfällt und mit gewisser Wahrscheinlichkeit zur Heilung und damit zum Wegfall bisheriger Standardtherapien führt? Mit einer Gegenwahrscheinlichkeit stellt sich jedoch keine Heilung ein und es ist eine nochmalige Therapie erforderlich, oder die bisherige Standardtherapie wird dennoch fortgesetzt oder lebensbedrohliche und aufwändig zu behandelnde Nebenwirkungen treten auf. Die hohen Preise der neuen Therapien an sich berühren dabei schon fast zwangsläufig die Frage nach den Grenzen der Finanzierbarkeit von GKV-Leistungen. Insbesondere dann, wenn es zukünftig nicht mehr allein seltene Erkrankungen, sondern auch Volkskrankheiten sind, die mit diesen behandelt werden. Trotz unsicherer Evidenzgrundlage übernimmt die Versichertengemeinschaft ab dem ersten Tag des Inverkehrbringens die Therapiekosten.

Zusammengenommen adressieren ATMPs viele Fragestellungen, die mittels gesundheitsökonomischer Modelle abgebildet werden könnten und damit einer systematischen Entscheidungsfindung zuführbar wären. Seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 sind die gesetzlichen Vorgaben zur Kosten-Nutzen-Bewertung für Arzneimittel im § 35b SGB V unverändert. Bis heute hat es noch keine einzige Kosten-Nutzen-Bewertung gegeben. Bei ATMPs werden die Herausforderungen für das Verfahren einmal mehr deutlich:

1. **Die Kosten-Nutzen-Bewertung muss beschleunigt werden:** Nach aktueller Gesetzeslage können mindestens 2 Jahre und im Kontext der Versorgungsstudien bis zu 6 Jahre bis zum Ergebnis vergehen. In dieser Zeit sind bei Einmaltherapien für sehr seltene Erkrankungen im Zweifel schon alle Patientinnen und Patienten einmal behandelt worden. Die Gesundheitsbehörde in Schottland (SMC) benötigt dagegen nur 4,5 Monate. Eine frühe Kosten-Nutzen-Bewertung ist auch für Deutschland möglich.²⁸⁴ Nachbewertungen auf der Basis von Versorgungsdaten können ergänzend stattfinden.
2. **Die Datenbasis für die Kosten-Nutzen-Bewertung ist zu schaffen:** Es gibt keine Verpflichtung für den Arzneimittelhersteller, mit dem Marktzugang geeignete Daten vorzulegen, im Zweifel auch aus passendem ausländischen Kontext. Ein aufgabengerechter Zugang zu sektorübergreifenden indikations- und patientenbezogenen Abrechnungs- oder auch Registerdaten ist für IQWiG, G-BA und GKV-SV nicht gegeben.
3. **Die Bewertungsmethode ist weiterzuentwickeln:** Für die IQWiG- Bewertungsmethode der Effizienzgrenze ist die Existenz eines Vergleichsmarkts Voraussetzung. Da ATMPs eher solitäre Arzneimittel sind (oft Arzneimittel mit Orphan Drug-Status

²⁸⁴ Vortrag Prof. Greiner im Fachbeirat des GKV-SV am 23.01.2019.

in Therapie-Nischen; tatsächlich patientenindividueller Therapien), findet man in demselben Anwendungsgebiet weniger geeignete Vergleichsgegenstände. Es ist damit ungeklärt, wie die Angemessenheit des Arzneimittelpreises bewertet werden soll: Mittels indikationsspezifischem oder -übergreifendem (Nutzen-) Maß? Universelle Maße, wie z. B. Tod oder auch QALYs würden zu mehr Transparenz führen.

4. **Wertentscheidungen stehen aus:** In Ermangelung eines Marktergebnisses versagt der komparative Ansatz des AMNOG und es müssen schließlich hilfsweise andere, externe Referenzmaße definiert werden. Dafür bieten sich die inländische Zahlungsbereitschaft im Gesundheitskontext, die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft im Sicherheitskontext allgemein (Wert des geretteten Lebens) oder ausländische Referenzpreise an. Darüber hinaus wären der zeitliche Betrachtungshorizont und die Reichweite der erfassten Kosteneinsparungen (offsets) auf Basis jeweiliger Kosten-Nutzen-Bewertungen im Sozialversicherungssystem oder der Volkswirtschaft hinaus zu definieren.

Zu 1., 2. sowie 4. sind gesetzgeberische Regelungen unumgänglich. Obgleich 3. im Prinzip auch durch einen moderierten wissenschaftlichen Diskurs zu eruieren wäre, muss leider aus den bisherigen Erfahrungen in Deutschland geschlossen werden, dass dies kaum möglich ist. In Konsequenz wäre entweder eine Institution oder Behörde zur Meinungsführerschaft zu benennen, eine Sachverständigengruppe zu mandatieren oder per Rechtsverordnung eine Vorgabe zu machen.

These 10: Big Data und Künstliche Intelligenz – Digitalisierung muss gestaltet werden

Patientinnen und Patienten nutzen heute freiwillig digitale Angebote einzelner Krankenkassen, u. a., um einen besseren Überblick über ihre Gesundheitsdaten zu erhalten. Auch Komfortfunktionen, wie z. B. die Terminierung eines Arzttermins ermöglichen derartige Programme. Die Entwicklung auf diesem Gebiet schreitet schnell voran. So verpflichtet das im März 2019 verabschiedete Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) die gesetzlichen Krankenkassen dazu, ihren Versicherten spätestens ab dem 1. Januar 2021 eine von der gematik zugelassene elektronische Patientenakte zur Verfügung zu stellen. Damit steht fest, dass auch Patienten- und Versichertendaten von gesetzlich Krankenversicherten zeitnah und umfassend digitalisiert zur Verfügung stehen werden.

Digitalisierung

Pharmazeutische Unternehmer sind derzeit sehr an einer intensivierten Nutzung von Gesundheitsdaten interessiert, u. a. um unternehmensinterne Prozesse zu optimieren und kostengünstiger zu gestalten. Dies betrifft wesentlich die Bereiche Forschung & Entwicklung sowie Marketing. So setzen einzelne Unternehmen bspw. künstliche Intelligenz ein, um u. a. Fachliteratur besser für ihre For-

scherteams aufzubereiten.²⁸⁵ RealWorld Evidenz bzw. Versorgungsdaten sollen helfen, die Zulassungsaufwandungen zu senken.

Ein zunehmendes Datenangebot trifft also auf eine interessierte Nachfrage und es stellt sich grundsätzlich die Frage nach dem Marktergebnis und der Vermeidung von möglichen Ineffizienzen. So wären in jedem Fall die Eigentumsrechte an den Daten eindeutig festzulegen und auch die Legitimität/Geeignetheit der Auswertungen zu bewerten. Um bspw. eine missbräuchliche Datennutzung auszuschließen, sind dringend die Umstände (Anonymisierung/Pseudonymisierung) und die Zwecke der Auswertungen gesetzlich zu legitimieren. Möglicherweise eignen sich als Vorbild die Datenregelungen gemäß § 303a-e SGB V, die eine Analyse von pseudonymisierten GKV-Abrechnungsdaten zu Forschungszwecken ermöglichen.

Es wäre auch die Frage zu beantworten, inwiefern die Analyse von Versorgungsdaten geeignet ist, um eine Arzneimittelzulassung zu bewirken. Dieses Ziel kann bspw. durch die Simulation von Studienarmen bzw. durch einen Placebo-Vergleich auf Basis von Routinedaten (sog. *real world data*) verfolgt werden. Methoden zur Generierung sog. *real world evidence* würden Pharmafirmen entsprechend dabei helfen, einen früheren Marktzugang ihrer Arzneimittel in bestimmten Indikationen mit einem möglichst geringen finanziellen Aufwand zu ermöglichen.²⁸⁶ Im Idealfall können derartige Verfahren dazu beitragen, therapeutische Lücken zu schließen. Vor dem Hintergrund der zurecht hohen Anforderungen an die Patientensicherheit erscheint es jedoch auch zukünftig unerlässlich, dass Zulassungen und Zusatznutzenbewertungen auf Basis von kontrollierten, randomisierten Studien und nicht allein auf Basis von Simulationen erfolgen. Auf jeden Fall bedarf es einer weiteren systematischen Auseinandersetzung mit diesem Thema auf Ebene der Zulassungsbehörden und HTA-Agenturen. Ziel sollte es dabei sein, den Stellenwert dieser rein digital generierten Evidenz neben den bewährten Zulassungsverfahren zu bewerten.²⁸⁷

Literatur

Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. (2019): Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(2):179-185.

AbbVie (2019): Dem Zufall auf die Sprunge helfen. URL: <http://news.abbvie.de/news/dem-zufall-auf-die-spruenge-helfen-358455>

Angelis A, Lange A, Kanavos P (2018): Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a

²⁸⁵ AbbVie (2019).

²⁸⁶ Roy (2019).

²⁸⁷ FAZ (2018).

- systematic review and expert consultation across eight European countries. *The European Journal of Health Economics*. 2018;19(1):123–152.
- Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S (2015): Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):572–84.
- Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S (2017): Conditional approval of medicines by the EMA. *BMJ* May 2;357:j2062.
- EFPIA (2019): Value of Medicines – Why are the net prices of medicines not more transparent? [Online] [Zitat vom: 4. 3 2019.]. URL: <https://www.efpia.eu/about-medicines/use-of-medicines/value-of-medicines/>
- Europäische Kommission (2017): State of Health in the EU – Companion Report 2017. Luxemburg.
- Europäische Kommission. Vorschlag für eine VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (2018/0018/COD). Brüssel: s.n., 31. 01 2018
- FAZ (2018): Big Data: Die Pharmaunternehmen buhlen um Daten. Artikel vom 06.03.2018. URL: www.faz.net/aktuell/wirtschaft/die-grossen-pharmaunternehmen-buhlen-um-patientendaten-15480427.html
- GKV-Spitzenverband (2017): Indikationsspezifische Preise. GKV 90 Prozent – Das E-Magazin des GKV-Spitzenverbandes, Ausgabe 7.
- GKV-Spitzenverband (2018a): Unsere Zukunftsperspektive: Der adjustierte Mischpreis. GKV 90 Prozent – Das E-Magazin des GKV-Spitzenverbandes, Ausgabe 11.
- GKV-Spitzenverband (2018b): Vorschlag für eine Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU. Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 08.05.2018.
- GWQ ServicePlus (2019): Novartis Pharma GmbH und GWQ ServicePlus AG schließen Vertrag über ein innovatives Erstattungsmodell für die CAR-T-Zelltherapie. URL: https://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019_5178
- Joppi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S. (2016): Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *BMJ*. Jun 22;353:i2978.
- Kabinettsbeschluss des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, § 35a Absatz 3b [neu]; Sonderzulassungs-

arzneimittel: bedingte Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 7 oder Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sowie Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000.

Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS (2017): Characteristics of Pre-approval and Postapproval Studies for Drugs Granted Accelerated Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA* Aug 15;318(7):626–636.

Pease AM, Krumholz HM, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Ross J (2017). Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review *BMJ* May 3;357:j1680.

Roy N (2019): Real-World Evidence – A Game Changer for Pharma. Pharmaboardroom. URL: <https://pharmaboardroom.com/articles/real-world-evidence-a-game-changer-for-pharma/>

Spiegel Online (2019): Krebsmittel Kymriah – Wenn der Patient stirbt, zahlt die Krankenkasse weniger; Artikel vom 06.03.2019. URL: <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/krebsmittel-kymriah-novartis-erstattet-geld-zurueck-wenn-patient-stirbt-a-1256506.html>

Stackelberg JM v., Haas A, Tebinka-Olbrich A, Zentner, A, Ermisch M, Schubert A, Erdmann D (2018): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W D, Klauber, J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*, Springer, S. 217–238.

Vogler, S (2018): Marktzugang, Erstattung und Preissetzung neuer patentgeschützter Arzneimittel in der Europäischen Union. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W D, Klauber, J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*, Springer, S. 239–260.

5.3 Alternative Erstattungsmodelle für regulatorisch priorisierte Arzneimittel

Ein Gastbeitrag von: Dr. Ansgar Hebborn, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz

5.3.1 Hintergrund

Die Einführung des AMNOG-Verfahrens am 1. Januar 2011 stellt eine bedeutende Zäsur für die Regulierung des Arzneimittelmarkts in Deutschland dar. Mit dem AMNOG-Verfahren strebt der Gesetzgeber eine wirtschaftlichere Versorgung mit Arzneimitteln an. Zugleich sollen weiterhin alle innovativen Arzneimittel sofort nach der regulatorischen Zulassung zur Versorgung von Patienten zur Verfü-

gung stehen. Dieses Ziel ist weitgehend – wenn auch nicht zur Gänze – erreicht worden.

Neue molekularbiologische Erkenntnisse, innovative Wirkansätze und Fortschritte beim Verständnis seltener Erkrankungen erfordern andere Herangehensweisen an die Entwicklung von Arzneimitteln und stellen damit auch das bisherige Verfahren der Nutzenbewertung vor neue, bislang nicht adressierte Herausforderungen.

So werden Patienten mit Krebserkrankungen zum Beispiel zunehmend aufgrund der spezifischen genetischen Veränderungen ihres Tumors stratifiziert. Erste tumoragnostische, also rein Biomarkerbasierte Arzneimittel erreichen das regulatorische Zulassungsstadium in Europa. Hier bestimmt ein Gentest die Indikation, die Lokalisation des Tumors spielt für ihren Einsatz keine Rolle mehr. Solche neuartigen Therapieoptionen erfordern zunehmend, das klassische Design klinischer Prüfungen durch neue Studienkonzepte zu ergänzen. Ziel ist es, den Entwicklungsprozess von neuartigen Therapien in der Phase der klinischen Prüfung auch zugunsten der Patientenversorgung zu flexibilisieren und zu beschleunigen. Moderne Prüfkonzepte wie Basket-, Umbrella- oder Plattform-Studien umfassen oft eine Vielzahl gleichzeitig untersuchter Prüfpräparate oder Krankheiten, die teilweise parallel, teilweise aufeinander aufbauend getestet werden. In der Onkologie führt die zunehmende Biomarkerbasierte Stratifizierung zu immer kleineren Patientenpopulationen, was die Durchführung randomisierter klinischer Studien mit vertretbarem zeitlichem und logistischem Aufwand teilweise unmöglich macht.

Priorisierte Zulassungen berücksichtigen medizinischen Bedarf und Entwicklung zur personalisierten Medizin

Die Zulassungsbehörden stehen dieser Entwicklung nicht untätig gegenüber und haben Lösungswege aufgezeigt, um innovative, dringend benötigte Arzneimittel dennoch zeitnah verfügbar zu machen. Im Rahmen des zentralisierten europäischen Zulassungsverfahrens können die zuständigen Bewertungsausschüsse der EMA beschließen, bestimmte Arzneimittel priorisiert zu behandeln. Hierzu gehören die beschleunigte Zulassung („accelerated assessment“), die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen („approval under exceptional circumstances“) sowie eine Zulassung, die mit spezifischen Auflagen für die weitere Evidenzgenerierung verknüpft ist („conditional marketing authorisation“). Zudem besteht seit 2016 die Möglichkeit, ein PRIME („Priority Medicines“)-Verfahren für priorisierte Arzneimittel einzuleiten, um besser die Entwicklung von Arzneimitteln für Patienten mit besonderem medizinischen Bedarf zu unterstützen. Diese Arzneimittel müssen das Potenzial in ersten Studien unter Beweis gestellt haben, Versorgungslücken in Bereichen ohne Behandlungsalternative signifikant zu adressieren oder

Personalisierte Medizin

gegenüber bereits zugelassenen Therapien einen erheblichen Zusatznutzen zu generieren.²⁸⁸

Derartige Möglichkeiten werden zunehmend genutzt, um der gesellschaftlichen Erwartung nachzukommen, Patienten mit schweren oder lebensbedrohenden Krankheiten früher als bisher Zugang zu neuartigen Arzneimitteln mit erkennbar positivem Nutzen-Risiko-Potenzial zu verschaffen.²⁸⁹ Auf diese Weise ist es dem Zulassungssystem der EU – auch unter maßgeblicher Beteiligung der deutschen Zulassungsbehörden – bisher gelungen, die zeitnahe Versorgung mit sicheren, innovativen Arzneimitteln zu fördern.²⁹⁰

Evidenzanforderungen der Nutzenbewertung stehen gesellschaftlichen Interessen gegenüber

Evidenzanforderungen

Als nachgelagertes Preisregulierungsinstrument mit gänzlich anderer Aufgabenstellung soll, kann und muss sich das AMNOG-Verfahren auf die vor und nach Zulassung getroffenen Nutzen-Risiko-Abwägungen der Zulassungsbehörde verlassen. Da das AMNOG-Verfahren aber grundsätzlich auf denselben klinischen Studien basiert, die der Zulassung zugrunde liegen, ergeben sich damit auch neue Herausforderungen für die frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und die nachgelagerten Preisverhandlungen. Speziell in der personalisierten Medizin, in der große Patientenpopulationen in eine Vielzahl von kleinen, gut charakterisierten Subpopulationen geteilt werden, kann es aus ethischen und operativen Gründen schwierig oder unmöglich sein, randomisierte vergleichende Studien durchzuführen.²⁹¹ Dies ist unweigerlich mit einer erhöhten Unsicherheit in der Bewertung des Zusatznutzens verbunden.²⁹² Die Evidenzanforderungen des AMNOG-Verfahrens stehen hier der gesellschaftlichen Erwartung eines frühzeitigen Zugangs zu Arzneimitteln ohne geeignete Alternativen entgegen.

In Situationen, in denen es einem pharmazeutischen Unternehmen (pU) gar nicht erst möglich ist, den Evidenzerwartungen in der frühen Nutzenbewertung des AMNOG-Verfahrens zu genügen, gilt es, Lösungsansätze zu identifizieren, die systematisch zu einem nachhaltigen Ausgleich potenziell gegensätzlicher Interessen von Patienten, Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmen führen können.

5.3.2 Kontextspezifische Grenzen der Evidenzentwicklung

Trotz ihrer Verhaftung in verschiedenen Rechtskreisen, basieren die Nutzen-Risiko-Bewertung im Rahmen der arzneimittelrechtlichen

²⁸⁸ EMA (2018), S. 5.

²⁸⁹ Eichler, Sweeney (2018a); Eichler et al. (2015).

²⁹⁰ EMA (2017).

²⁹¹ Breckenridge et al. (2016); Blumenthal, Pazdur (2016).

²⁹² Goring et al. (2019); ICH (2000).

Zulassung und die AMNOG-Nutzenbewertung grundsätzlich auf der gleichen klinischen, epidemiologischen und statistischen Methodengrundbasis und -tradition. Die jeweils beteiligten Entscheidungsträger bringen aber eine unterschiedliche Bereitschaft zur Tolerierung von Unsicherheit über patientenrelevante Behandlungsergebnisse zum Ausdruck, z. B. im Rahmen der Definition der „Patientenrelevanz“ klinischer (Surrogat-)Parameter. Insbesondere in der Bereitschaft, die verfügbare klinische Evidenz angesichts des spezifischen klinischen Kontextes zu würdigen, unterscheiden sich regulatorische Zulassung und AMNOG-Zusatznutzenbewertung erheblich.²⁹³ Das spiegelt sich sowohl in den relevanten Regelwerken als auch in den produktspezifischen Wertungen wider.²⁹⁴

Grenzen der Evidenzentwicklung

Dies wird besonders in Situationen deutlich, in denen es dem pU nicht möglich ist, randomisierte klinische Studien überhaupt durchzuführen oder eine Randomisierung bis zur Beobachtung klinischer Langzeitendpunkt aufrecht zu erhalten. In derartigen Situationen war wegen der im AMNOG-Regelwerk verankerten Evidenzstandards die Anerkennung eines Zusatznutzens bislang nur in ganz wenigen Ausnahmefällen möglich.²⁹⁵ Die zu erwartenden negativen Auswirkungen auf das Preispotenzial des Arzneimittels beeinflussen potenziell auch dessen Verfügbarkeit in der GKV-Regelversorgung oder sogar die Attraktivität künftiger Forschungs- und Entwicklungsaktivität in Feldern mit besonderem medizinischem Bedarf.²⁹⁶

Ursachen mangelnder Ergebnissicherheit berücksichtigen, gesellschaftliche Erwartungen erfüllen

Es stellt sich die Frage, wie in diesen Fällen mit gesellschaftlich erwünschten und daher regulatorisch priorisierten Arzneimitteln im Rahmen von Nutzenbewertung und Preisfindung umzugehen ist, sodass eine zeitnahe und nachhaltige Patientenversorgung gewährleistet werden kann. Wenn die mangelnde Verfügbarkeit von Studien höchster Ergebnissicherheit nicht vom pU zu verantworten ist, sondern auf klinische, ethische oder andere rechtlich legitimierte Erwägungen von Zulassungsbehörden zurückzuführen ist, darf dies nicht zum unüberwindlichen Nachteil des pU im AMNOG-Verfahren werden.

Vertreter des GKV-Spitzenverbandes (GKV-SV) sehen die Verantwortung indessen auf Seiten des pU. Dieses habe sich schließlich freiwillig für ein bestimmtes Zulassungsverfahren entschieden.²⁹⁷ Die Existenz dieser Verfahren ist aber Ausdruck der gesellschaftlichen Erwartung, dringend benötigte Arzneimittel nach dezidierter Prüfung durch die Zulassungsbehörde schwer oder lebensbedroh-

²⁹³ Schlegl et al. (2017), S. 214; Haas et al. (2018), S. 4.

²⁹⁴ Wörmann (2016); Ruof et al. (2014).

²⁹⁵ AWMF Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung (2017), S. 36.

²⁹⁶ Greiner, Witte (2018), S. 132.

²⁹⁷ Haas et al. (2018), S. 6.

lich erkrankten Patienten schnellstmöglich zugänglich zu machen. Dieser Erwartung kommt das pU durch ihre Inanspruchnahme nach.

Angesichts der politischen Diskussion um vorgeschlagene Weiterentwicklungsoptionen für das europäische Zulassungssystem und die AMNOG Nutzenbewertung kann sich der Beobachter häufig des Eindrucks nicht erwehren, dass für einige der beteiligten Stakeholder die Nutzenbewertung auch der Reparatur subjektiv empfundener Schwächen des europäischen Zulassungssystems dienen soll.²⁹⁸ In diesem Zusammenhang werden oftmals die unterschiedliche Zielsetzung von Zulassung, Nutzenbewertung und Preisregulierung sowie die verschiedenen Verantwortlichkeiten der beteiligten öffentlich-rechtlichen Institutionen verkannt.

Seltene Krankheiten: Eng begrenzte Ausnahmeregelung weiter erodiert

Orphan Drugs Der Gesetzgeber hat diese Problemlage grundsätzlich erkannt und bereits bei Einführung des AMNOG eine eng begrenzte Ausnahme von der regelhaften Nutzenbewertung direkt im Sozialgesetzbuch (SGB) V vorgesehen. Nach § 35a Abs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für „Orphan Drugs“, Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000), bereits durch die regulatorische Designation als belegt.

Zunehmend ist jedoch zu beobachten, dass der G-BA der Sonderstellung der Orphan Drugs im AMNOG-Prozess kritisch gegenübersteht und diese in seinen Stellungnahmen explizit in Frage stellt. So wird ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen z. B. „nur auf Basis der Rechtsfiktion“ attestiert. Hierdurch wird die ursprüngliche Intention der Ausnahmeregelung erodiert. Auch die vorgeschlagenen Änderungen für den Bereich der Orphan Drugs im Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) zielen darauf ab, die Stellung dieser Arzneigruppe im Rahmen des AMNOG-Verfahrens auszuhöhlen.²⁹⁹

Zudem gilt die Ausnahmeregelung nur so lange, bis mit dem betreffenden Arzneimittel ein Umsatz nach Apothekenverkaufspreisen von mehr als 50 Millionen EUR in den letzten 12 Kalendermonaten übertroffen wird. Dann hat das pU innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA, Nachweise über den Zusatznutzen vorzulegen. Dies ist insbesondere dann schwierig, wenn das Arzneimittel ohne randomisierte Vergleichsstudien zugelassen wurde. Die Durchführung randomisierter Studien in der gleichen Indikation nach Zulassung ist wegen der fehlenden Equipoise in aller Regel nicht mehr möglich.³⁰⁰

²⁹⁸ Ermisch et al. (2016), Vella Bonanno et al. (2017), Haas et al. (2018).

²⁹⁹ Referentenentwurf GSAV (2018), S. 17–18, 20.

³⁰⁰ Kirchmann et al. (2018).

Definition seltener Leiden greift bei personalisierten Therapien zu kurz

Die bestehende Regelung für seltene Arzneimittel deckt zudem nur einen eng begrenzten Ausnahmebereich ab. Ähnlich gelagerte Schwierigkeiten mit der AMNOG-Nutzenbewertung entstehen auch für andere priorisierte Arzneimittel. Beispielsweise greift die regulatorische Definition „seltener Leiden“ bei neuen tumoragnostischen Therapien zu kurz, z. B. wenn die Patientenpopulation auf Basis einer spezifischen genetischen Treibermutation und nicht anhand eines Ursprungsorgans definiert ist. In diesen Fällen kann das Arzneimittel gegenwärtig nicht als Orphan Drug durch die EMA klassifiziert werden. Auch für extrem seltene Krankheitsformen gelten dann dieselben Evidenzerwartungen wie bei weit häufigeren Erkrankungen.

Hier sollte die bestehende Ausnahme für seltene Erkrankungen in § 35a mit weiteren Aufgreifkriterien ergänzt werden. Insbesondere Arzneimittel mit EMA PRIME Status, besonderer oder beschleunigter Zulassung und geringer wirtschaftlicher Bedeutung (Umsatz) kämen für eine analoge Anwendung in Betracht. Grundsätzlich scheint der Gesetzgeber die Vergleichbarkeit des Kontexts von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen und andere regulatorisch priorisierte Arzneimittel im Rahmen des GSAV-Entwurfs anzuerkennen. Darin wird vorgeschlagen, dem G-BA die Befugnis zu erteilen, zur Bewertung des Zusatznutzens auch bei bedingten Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen vom pU die Durchführung begleitender Datenerhebungen zu verlangen.³⁰¹

Kontextspezifische Möglichkeiten der Evidenzentwicklung berücksichtigen

Die Umstände, unter denen ein Arzneimittel auf der Basis von Studien geringerer Evidenzniveaus zugelassen werden kann, sind vielfältig. Ob die Evidenzanforderungen der Nutzenbewertung unter den jeweiligen Umständen vom pU überhaupt erfüllt werden können, wird derzeit nicht systematisch evaluiert. Ein weiteres Aufgreifkriterium in § 35a SGB V könnte daher auf dem spezifischen Kontext der Evidenzentwicklung beruhen.

Die beigebrachte Evidenz für ein regulatorisch priorisiertes Arzneimittel wäre dann auf Basis der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kontext-spezifisch zu erwartenden Evidenz zu würdigen.³⁰² Bewertet würde explizit, inwieweit es dem pU überhaupt möglich war oder noch sein wird, den im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung geforderten Evidenzstandard zu erfüllen. Sofern es dem pU unter den kontext-spezifischen Umständen nicht möglich war und künftig auch nicht möglich sein wird, derartige Evidenz beizubringen, wäre es unverhältnismäßig, dennoch den maximalen Evidenzstandard anzusetzen.

**Evidenz-
entwicklung**

³⁰¹ Referentenentwurf GSAV (2018), S. 27, 50–51.

³⁰² Schlander (2013), S. 6, 13.

Bestverfügbare Evidenz in Nutzenbewertung würdigen

Bestverfügbare Evidenz Eine kontext-spezifische Anpassung der Evidenzerwartung an das pU kommt ansatzweise bereits in § 5 Abs. 3 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Ausdruck. Danach sind in Fällen in denen „es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, [sind] Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“ Allerdings fehlt ein expliziter Hinweis, dass in diesen Situationen die erbrachten Nachweise geringerer Evidenzstufe ersatzweise im Rahmen der Nutzenbewertung auch tatsächlich anzuerkennen sind.

Diese Lücke in der AM-NutzenV trägt so zur besonderen Häufigkeit des G-BA-Befundes „Zusatznutzen nicht belegt“ bei. Nur in etwa 20-30 % aller mit „Zusatznutzen nicht belegt“ bewerteten Subpopulationen beruht das Urteil auf einer echten inhaltlichen Bewertung der vorgelegten Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe. Die Nichtanerkennung des Zusatznutzens ist in der Mehrzahl der Fälle auf die prinzipielle Nichtanerkennung der beigebrachten Evidenz und somit auf eine Nichtbewertung des Arzneimittels zurückzuführen.³⁰³ In wenigen Ausnahmefällen, in denen der G-BA aufgrund seiner Methodik und der bisherigen Spruchpraxis einen Zusatznutzen nicht anerkennen kann („Zusatznutzen nicht belegt“), beschreibt er in den „Tragenden Gründen“ Umstände, in denen der therapeutische Einsatz eines Arzneimittels trotzdem gerechtfertigt sein soll. Diese eher beiläufige Anerkennung eines Zusatznutzens kann eine systematische Anpassung der Methodik der Nutzenbewertung allerdings kaum ersetzen.³⁰⁴

Solange die Ergebnisse von nicht-randomisierten Anwendungsbeobachtungen nicht als bestverfügbare Evidenz für die Zusatznutzenbewertungen herangezogen werden, erscheint es unwahrscheinlich, dass weitergehende Verpflichtungen der pU zur Sammlung von Daten für die betroffenen regulatorisch priorisierten Arzneimittel im Rahmen von Registern oder Beobachtungsstudien eine systematische Verbesserung der Situation bewirken können.³⁰⁵ Angesichts der eindeutigen Positionierung der mit der Zusatznutzenbewertung beauftragten Institutionen und deren Festhalten an der derzeitigen Bewertungspraxis kann hier auch in naher Zukunft keine Änderung erwartet werden.³⁰⁶ Auch die im Referentenentwurf zum GSAV ausgedrückte Erwartung, auf der Basis von noch zu erstellenden Registern kurzfristig zu einer jährlichen Überprüfung der Nutzenbewertung mit nachgelagerten Preisverhandlungen überzugehen, erscheint angesichts der praktischen Herausforderungen unrealistisch.³⁰⁷

³⁰³ Wörmann (2017); Greiner, Witte 2018, S. 35; AWMF Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung (2018), S. 15.

³⁰⁴ AWMF Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung (2018), S. 16.

³⁰⁵ IQWiG (2018).

³⁰⁶ Windeler et al. (2017); Haas et al. (2018), S. 5–6.

³⁰⁷ Referentenentwurf GSAV (2018), S. 51.

Die hier vorgeschlagene Einführung eines relativen Evidenzmaßstabs („kontext-spezifisch erwartbare Evidenz“) würde dazu führen, eventuell bestehende Unsicherheit über den Zusatznutzen nicht nur zu identifizieren, sondern auch formal und ursächlich zu charakterisieren und zu würdigen. Die formale Qualifikation der Ursächlichkeit von residualer Bewertungsunsicherheit kann dann in der nachgelagerten Verhandlung eines Erstattungsbetrags, berücksichtigt werden.

So könnte es gelingen, die Anreizkompatibilität der AMNOG-Preisregulierung sicherzustellen und dem gesellschaftlichen Wunsch nach Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel in Bereichen mit besonderem Bedarf nachzukommen. Zudem wäre so die Generierung kontext-spezifischer bestmöglicher Evidenz durch das pU systematischer als bisher gewährleistet.

Besonders wichtig ist in diesem Zusammenhang die transparente Kommunikation der regulatorischen Entscheidungsgründe und insbesondere die aktive Beteiligung von Institutionen wie dem G-BA im Rahmen der gemeinsamen Beratungsangebote von Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen für pU (sog. „early dialogues“). Der G-BA hat die Relevanz der frühen Beratung von pU erkannt und gemeinsam mit der französischen Haute Autorité de Santé (HAS) die Leitung eines entsprechenden EUnetHTA-Arbeitsprogramms übernommen.³⁰⁸

5.3.3 Alternative Erstattungsmodelle zur Adressierung kontext-spezifischer unvermeidbarer residualer Unsicherheit

In Situationen, in denen es dem pU nicht möglich ist, die für einen angemessenen Preis geforderte Evidenz im Rahmen der Zusatznutzenbewertung beizubringen, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob das Arzneimittel überhaupt in Deutschland (dauerhaft) eingeführt werden soll. Dies ist insbesondere in den Situationen problematisch, in denen es um regulatorisch priorisierte Arzneimittel geht, deren Verfügbarkeit im Rahmen der Regelversorgung als gesellschaftlich notwendig angesehen wird. Die Aberkennung jeglichen Zusatznutzens und die erwarteten Konsequenzen für den erzielbaren Erstattungsbetrag stellen in diesem Zusammenhang missverständliche Signale für den pU und auch andere Beteiligte dar. Hier gilt es, auch mit Hilfe alternativer Erstattungsmodelle, gegenzusteuern.

Dabei sollte es insbesondere darum gehen, im Rahmen der Zulassung priorisierte Arzneimittel, deren Verfügbarkeit als gesellschaftlich notwendig angesehen wird, in der Regelversorgung zur Verfügung zu stellen. Zudem soll die AMNOG-Preisregulierung eine wirtschaftliche Versorgung mit Arzneimitteln weiterhin sicherstellen.³⁰⁹ Sofern es sich hier nicht um Arzneimittel mit geringer wirtschaftli-

Alternative Erstattungsmodelle

³⁰⁸ G-BA (2017).

³⁰⁹ BT Drs 17/3698, S. 3.

cher Bedeutung für die GKV handelt, muss eine relevante bestehende Unsicherheit über deren Zusatznutzen auch bei der Preisfindung berücksichtigt werden können. Wie vorgeschlagen, sollten Erstattungskonditionen künftig auf der Basis der systematisch zu prüfenden Ursächlichkeit residualer Unsicherheit sowie der kontext-spezifischen Grenzen zukünftiger Evidenzgenerierung festgelegt werden.

Angesichts der Zielvorstellungen für die Versorgung mit innovativen, regulatorisch priorisierten Arzneimitteln im Rahmen der GKV sollen Erstattungsmodelle

- Anreize für das pU setzen, neue Arzneimittel in Bereichen mit unzureichenden Therapieoptionen zu entwickeln und zugleich die grundlegende Bereitschaft des pU erhalten, das Arzneimittel sofort mit Zulassung verfügbar zu machen und auch nach einer ersten frühen Nutzenbewertung weiter zu vermarkten.
- den flächendeckenden Zugang für Patienten in besonderen Therapiesituationen sicherstellen, soweit dies die qualitätsgesicherte Anwendung zulässt.
- Anreize für das pU so setzen, dass relevante weitere Evidenz im Rahmen der kontext-spezifisch bestehenden Möglichkeiten auch tatsächlich nach Zulassung und Verfügbarmachung des Arzneimittels im Rahmen der GKV generiert wird.
- Anreize für alle Beteiligten vermitteln, so dass deren Mitwirkung an der Operationalisierung des Erstattungsmodells und vor allem an der bestmöglichen Erreichung der vereinbarten Behandlungsergebnisse sichergestellt ist.
- ressourceneffizient ausgestaltet sein, so dass der mit der Operationalisierung verbundene Mehraufwand den Nutzen nicht übersteigt z.B. indem vorzugsweise routinemäßig erhobene Daten herangezogen werden.
- Unsicherheit über das klinische Ergebnis nicht nur finanziell umverteilen, sondern auch mittel- und langfristig reduzieren helfen.

In den bereits beschriebenen Fällen stehen sich die kontext-spezifischen Grenzen weiterer Evidenzgenerierung und die bei der Zusatznutzenbewertung angelegten Evidenzstandards nahezu unvereinbar gegenüber. Hier erscheint es kaum sinnvoll, einen angemessenen Erstattungsbetrag für bestimmte regulatorisch priorisierte Arzneimittel an die Beibringung weiterer Studien zu knüpfen und auf die Zeit nach einer weiteren Zusatznutzenbewertung zu vertagen. Angesichts der bestehenden klinischen Ergebnisunsicherheit bietet es sich viel mehr an, die Erstattung des Arzneimittels an tatsächlich erzielte und konkret vereinbarte Therapieergebnisse im Versorgungsalltag zu knüpfen.

Voraussetzungen und Chancen ergebnisorientierter Erstattungsmodelle

Solche auch als „Pay-for-Performance“ bezeichnete indikationsspezifische Erstattungsmodelle für Arzneimittel können sich auf patientenindividuell erzielte Behandlungsergebnisse oder auch Zwischenergebnisse stützen. Denkbar ist aber auch eine Erstattung auf Basis der durchschnittlich erzielten künftigen Ergebnisse über alle Patienten oder über eine Stichprobe hinweg. Je nach erzieltm Therapieergebnis wird eine teilweise oder vollständige Rückzahlung der Erstattungsbeträge vom pU an den Kostenträger ausgelöst.

Ergebnisorientierte Erstattung

Die Ermittlung der Behandlungsergebnisse setzt die Festlegung einer geeigneten Datenbasis voraus. Hierzu sollten – soweit möglich – routinemäßig erhobene Datensätze über die behandelten Patienten herangezogen werden, soweit erforderlich auch patientenbezogene Datensätze, die in Zusammenarbeit mit Leistungserbringern und eventuell auch mit Patienten prospektiv erhoben werden. Innovative Medikamente mit kurativem Potenzial, z. B. Gentherapien bei chronischen Erkrankungen, stellen das GKV-System vor neuartige Herausforderungen. Insbesondere wegen des besonderen Ausmaßes der Unsicherheit über die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs bei Einmalanwendung könnten pU eine teilweise oder auch vollständige Rückzahlung des Erstattungsbetrags anbieten. Derartige Verträge bestehen bereits, auch mit dem Ziel „gemeinsam nachhaltige Lösungen für das Gesundheitssystem zu entwickeln und gleichzeitig den schnellen Patientenzugang zu therapeutischen Innovationen zu fördern“.³¹⁰ Eine sachgerechte Lösung kann hier nur auf Ebene des einzelnen Medikamentes und deren regulatorisch zugelassener Indikationen gefunden werden.³¹¹

Wesentliche Bestandteile von auf freiwilliger Basis zwischen Kassen und pU auszuhandelnden ergebnisorientierten Erstattungsmodellen sollten sein:³¹²

- die Definition des relevanten Therapiezieles (Endpunkte und Zeitpunkt)
- die Definition des Grenzwertes, ab dem ein Therapieergebnis als Therapieerfolg oder Therapieversagen gewertet werden soll oder ob eine graduelle Abstufung des Therapieerfolgs erfolgen soll
- eine Vereinbarung darüber, ob negative Behandlungsergebnisse grundsätzlich, d. h. ohne Berücksichtigung des Behandlungskontexts im Einzelfall, als finanzielles Risiko für das pU gelten sollen
- die Definition der relevanten Patientenpopulation
- die Entscheidung, ob ein Therapieerfolg auf Einzelpatientenbasis oder Kohortenbasis ermittelt werden soll

³¹⁰ GWQ (2019).

³¹¹ Karlsberg Schaffer et al. (2018); Korzilius (2019), S. A503f.

³¹² In Anlehnung an MIT NEWDIGS (2019), S. 14.

- Erstattungsbetrag bzw. Rabattbetrag und Rückzahlungsmodalitäten sowie diesbezügliche Vertraulichkeitserklärungen
- das Verfahren bei Kassenwechsel von Patienten und wenn Patienten nicht an der erforderlichen Datenerhebung teilnehmen wollen (soweit deren Einverständnis erforderlich ist)
- die Vertragsdauer
- die Übernahme von Kosten z. B. für die Erhebung von Behandlungsdaten, die nicht routinemäßig anfallen

Die Operationalisierbarkeit von ergebnisorientierten Erstattungsmodellen hängt wesentlich davon ab, ob es gelingt, die notwendige Datenbasis in geforderter Vollständigkeit und Qualität zeitnah zu generieren und auszuwerten. Soweit es nicht möglich ist, auf Routinedaten zurückzugreifen, sind entsprechende Anreize für die erforderliche Mitwirkung anderer Beteiligter, insbesondere der Leistungserbringer zu setzen.

Die Auswahl geeigneter Therapieziele als Basis von ergebnisorientierten Erstattungsmodellen ist von besonderer Bedeutung für deren erfolgreiche Umsetzung. Grundsätzlich sollten diese Therapieziele bestimmten Kriterien genügen:³¹³

- **Relevanz:** vereinbarte Therapieziele haben einen engen Bezug zu den von Patienten, Behandlern und/oder Kostenträgern gehegten Erwartungen an die Effekte der Therapie
- **Messbarkeit:** Erreichung von Therapiezielen soll eindeutig und mit vertretbarem Aufwand praktisch messbar sein
- **Zeitnähe:** Therapieziele sollten so festgelegt sein, dass deren Erreichung oder Nichterreichung nicht erst nach vielen Jahren erstmals festgestellt werden kann
- **Reliabilität:** Erreichung von Therapiezielen soll intersubjektiv durch das pU und die beteiligten Krankenkassen überprüfbar sein
- **Zugänglichkeit:** die Messdaten sollten beiden Vertragsparteien, sowohl dem pU als auch der Kassenseite mit vertretbarem Aufwand zugänglich sein
- **Vorhersehbarkeit:** Grenzwerte für die Therapiezielerreichung bzw. -verfehlung basieren auf bestverfügbarer Evidenz, was die Vertragspartner in die Lage versetzt, Erwartungen über die finanziellen Konsequenzen zu bilden

³¹³ In Anlehnung an MIT NEWDIGS (2019), S. 15.

5.3.4 Operationalisierung alternativer Erstattungsmodelle in Deutschland

Grundsätzlich ist die Vereinbarung von ergebnisorientierten Erstattungsmodellen für patentgeschützte regulatorisch priorisierte Arzneimittel im Rahmen der GKV möglich und auch im SGB V explizit vorgesehen. § 130a sowie § 130c SGB V sehen ausdrücklich die Vereinbarung von Erstattungsregeln in Abhängigkeit von messbaren Therapieerfolgen vor. Ergebnisorientierte Erstattungsmodelle können demnach vor einer Zusatznutzenbewertung oder auch erst nach Vereinbarung eines allgemeinen Erstattungsbetrags auf der Basis von § 130c Abs. 1 S. 3 SGB V ergänzend oder auch ersetzend entwickelt werden.³¹⁴ Unabhängig davon, ob nach § 130a mit einzelnen Kassen bereits erfolgsorientierte Erstattungsmodelle vereinbart wurden, ist derzeit nach erfolgter Nutzenbewertung jedoch ein allgemeiner Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V zwingend mit dem GKV-SV zu vereinbaren.

Umsetzung alternativer Erstattungsmodelle

Denkbar wäre es, pU die Möglichkeit einzuräumen, ergebnisorientierte Erstattungsmodelle im Rahmen allgemeiner Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V anzubieten und hierbei gegebenenfalls auf bereits bestehenden kassenindividuellen Vereinbarungen nach § 130a SGB V aufzubauen.

Versorgungsdaten zur Ergebnisbewertung notwendig

Für die Umsetzung von ergebnisorientierten Erstattungsmodellen ist die zeitnahe Verfügbarkeit von Versorgungsdaten mit ausreichender Qualität von besonderer Bedeutung. Den Krankenkassen liegen Abrechnungsdaten und medizinische Behandlungsdaten vor, auf deren Basis entsprechende Vereinbarungen getroffen werden könnten.

Die Qualität und Vollständigkeit der Abrechnungsdaten für Arzneimittel sind nach Auffassung von Experten zwar durchaus ausreichend für die Nutzung im Rahmen ergebnisorientierter Erstattungsmodelle. Abrechnungsdaten allein reichen jedoch nicht aus. Die zur Abbildung von Erkrankung, Behandlungsverlauf und Behandlungsergebnissen ebenfalls benötigten medizinischen Behandlungsdaten erreichen ein vergleichbares Qualitätsniveau regelmäßig nicht. Hier gilt es, entsprechend nachzubessern, um die zusammengeführten Abrechnungs- und Behandlungsdaten als vertrauenswürdige Grundlage derartiger Erstattungsmodelle heranziehen zu können. Eine enge Zusammenarbeit mit den indirekt beteiligten Kassenärztlichen Vereinigungen erscheint in diesem Zusammenhang auf jeden Fall geboten.³¹⁵

Um innovative Erstattungsmodelle auf der Basis von Versorgungsdaten GKV-weit zugänglich zu machen, ist langfristig eine kassen-

³¹⁴ Becker et al., 6. Aufl. 2018, SGB V § 130a Rn. 24–26.

³¹⁵ Spelsberg (2018).

übergreifende Aggregation der Abrechnungs- und Behandlungsdaten anzustreben. In diesem Zusammenhang sollte darüber nachgedacht werden, unabhängige Dienstleister einzubeziehen, die diese Datensätze aggregieren und auswerten. Als weitere vertrauensbildende Maßnahme im Rahmen von ergebnisorientierten Erstattungsmodellen sollte den Vertragsparteien eine genau definierte Möglichkeit der Auditierung eingeräumt werden.

In Deutschland mangelt es derzeit noch an relevanter Erfahrung mit ergebnisorientierten Erstattungsmodellen. Es erscheint daher sinnvoll, die internationalen Erfahrungen bei der breiteren Anwendung derartiger Modelle im Rahmen der Arzneimittelversorgung zu reflektieren.³¹⁶

5.3.5 Fazit

Angesichts gesellschaftlicher Erwartungen, neue Arzneimittel für die Versorgung von Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen ohne ausreichende Therapieoptionen zu entwickeln und frühzeitig zur Verfügung zu stellen, stehen der europäischen Zulassungsbehörde EMA mittlerweile eine ganze Reihe regulatorischer Ansätze zur Verfügung, ausgewählte Arzneimittel beschleunigt zuzulassen („regulatorisch priorisierte Arzneimittel“). Für viele dieser so zugelassenen Arzneimittel wird die für eine spätere AMNOG-Nutzenbewertung verfügbare klinische Evidenz vorhersehbar nicht den hohen absoluten Evidenzerwartungen der beteiligten Institutionen genügen. Dies ist regelmäßig nicht auf einseitige unternehmerische Entscheidungen des pU, sondern auf die durch die regulatorische Priorisierung geschaffenen limitierenden Umstände für die Generierung klinischer Studien höchster Evidenzstufe zurückzuführen.

Außerhalb der eng begrenzten Sonderregelung für Arzneimittel für seltene Erkrankungen in § 35a SGB V ist deshalb regelmäßig die Aberkennung jeglichen Zusatznutzens zu erwarten. Die Konsequenzen für den erzielbaren Erstattungsbetrag senden ein missverständliches Signal über das in Deutschland bestehende Interesse, regulatorisch priorisierte Arzneimittel frühzeitig in der GKV-Regelversorgung zur Verfügung zu stellen.

Um eine frühzeitige und nachhaltige Verfügbarkeit dieser Arzneimittel sicherzustellen, sollte daher die Ursächlichkeit postulierter residualer Bewertungsunsicherheit sowie die kontext-spezifische Möglichkeit der Generierung weiterer Evidenz besondere Berücksichtigung in der nachgelagerten Erstattungsverhandlung finden. Zu diesem Zweck wird die Einführung einer formalen Würdigung der Ursächlichkeit residualer klinischer Unsicherheit sowie des Fehlens von Studien höchster Evidenzstufe auf der Basis eines relativen Evidenzmaßstabs („kontext-spezifisch erwartbare Evidenz“) vorgeschlagen. Ist angesichts des spezifischen klinisch-regulatorischen

³¹⁶ Pauwels et al. (2017); Mahendraratnam et al. (2019), S. 74–76.

Kontexts eines regulatorisch priorisierten Arzneimittels zu erwarten, dass die für eine Zusatznutzenbewertung vom G-BA erwartete Evidenz höchster Stufe auch künftig nicht beigebracht werden kann, kann der Einsatz ergebnisorientierter Erstattungsmodelle in Erwägung gezogen werden. Diese können einen wertvollen Beitrag zur stärkeren Vereinbarkeit des gesellschaftlichen Interesses an der frühestmöglichen Verfügbarkeit regulatorisch priorisierter Arzneimittel sowie des Interesses an einer wirtschaftlichen Versorgung mit innovativen Arzneimitteln leisten.

5.3.6 Literatur

- AWMF Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung (2017): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011–2016. Analysen und Impulse. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/2017_AWMF_Nutzenbewertung_Arzneimittel_Web_2017-05.pdf
- AWMF Ad-hoc-Kommission Nutzenbewertung (2018): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011–2017. Status und Tendenzen. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_210x297_36S_f_web_ok.pdf
- Blumenthal GM, Pazdur R. (2016): Response Rate as an Approval End Point in Oncology. Back to the Future. *JAMA Oncology*, 2, 780-781. doi:10.1001/jamaoncol.2015.6352
- Breckenridge A, Eichler HG, Jarow JP (2016): Precision medicine and the changing role of regulatory agencies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15, 805-806. doi:10.1038/nrd.2016.206
- Cole A et al. (2019). Making Outcome-Based Payment a Reality in the NHS [White Paper, Cancer Research UK]. https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/obp_final_report_pdf.pdf
- Eichler HG, Sweeney F (2018): The evolution of clinical trials: Can we address the challenges of the future? *Clinical Trials*, 15 (S1), 27–32.
- Eichler HG et al. (2015): From Adaptive Licensing to Adaptive Pathways: Delivering a Flexible Life-Span Approach to Bring New Drugs to Patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97, 234-246. doi:10.1002/cpt.59
- EMA (2017): Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf

- EMA (2018): Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of Priority Medicines (PRIME), 7 May 2018 [EMA/CHMP/57760/2015, Rev. 1]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf
- Ermisch M et al. (2016): Payers' Views of the Changes Arising through the Possible Adoption of Adaptive Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, 7:305. doi: 10.3389/fphar.2016.00305
- G-BA (2017): Neues europäisches Beratungsangebot für pharmazeutische Unternehmen: G-BA verstärkt Zusammenarbeit mit der zentralen Arzneimittelbehörde EMA. Pressemitteilung, 07.07.2017. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/695/>
- Greiner, W, Witte, J (2018): AMNOG-Report 2018. medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- GWQ (2019): Novartis Pharma GmbH und GWQ ServicePlus AG schließen Vertrag über ein innovatives Erstattungsmodell für die CAR-T-Zelltherapie. Pressemitteilung, 06.03.2019. https://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019_5178
- Haas A, Zentner A, Schubert A, Ermisch M (2018): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. GKV 90 Prozent, März 2018. https://www.gkv-90prozent.de/bilder/ausgabe_08/tiefer-geblickt_erstattung-von-arzneimitteln-mit-unreifen-daten.pdf
- IQWiG (2018): Stellungnahme des IQWiG zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 14. November 2018, Köln, 14. Dezember 2018. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Daten/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Stellungnahmen_WP19/GSAV/IQWiG.pdf
- International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) (2000): harmonised tripartite guideline: Choice of control group and related issues in clinical trials E10.
- Karlsberg Schaffer S, Messner D, Mestre-Ferrandiz J, Tambor E, Towse A (2018): Paying for Cures: Perspectives on Solutions to the "Affordability Issue". *Value in Health*, 21, 276–279. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.013>
- Kirchmann T, Mrosowsky T, Schönermark MP, Ewald A (2018): German early benefit assessments of orphan drugs under full dossier conditions. Poster, ISPOR Europe, Barcelona [PHP287].

- Korzilius H (2019): Modelle für gerechtere Preise. Deutsches Ärzteblatt, 116, A503–A504.
- Mahendraratnam N et al. (2019): Value-Based Arrangements May Be More Prevalent Than Assumed. *American Journal of Managed Care*, 25 (2), 70–76.
- MIT NEWDIGS (2019): Precision Financing Solutions for Durable/Potentially Curative Therapies. White Paper [2019F201-v023].
- Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S (2017): Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00171>
- Referentenentwurf GSAV (2018): Referentenentwurf des Bundesministeriums der Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). Bearbeitungsstand: 14.11.2018 17:12 Uhr. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_RefE.pdf
- Ruof J, Knoerzer D, Duenne AA, Dintsios CM, Staab T, Schwartz FW (2014): Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessment of oncology medicines in Germany. *Health Policy*, 118, 242–254. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.08.004>
- Schlender M (2013): Health Technology Assessment (HTA): Nutzenbewertung. Schweizer HTA-Konsensus-Projekt. Umsetzungspapier 5/2012. Endfassung 04 Februar 2013. InnoValHC Discussion Paper 25/2013.
- Schlegl E, Ducournau P, Ruof J. (2017): Different Weights of the Evidence-Based Medicine Triad in Regulatory, Health Technology Assessment, and Clinical Decision Making. *Pharm Med*, 31, 213–216. DOI 10.1007/s40290-017-0197-3
- Spelsberg R (2018): Verwendung von Krankenkassendaten als potenzieller Schlüssel für die Einführung von innovativen Preismodellen im deutschen Arzneimittelmarkt – Konzeption eines nachhaltigen Abrechnungsmodells für den niedergelassenen Arzneimittelmarkt, Duale Hochschule Baden-Württemberg Lörrach, Fakultät Wirtschaft, Bachelorarbeit.
- Vella Bonanno P et al. (2017): Adaptive Pathways: Possible Next Steps for Payers in Preparation for Their Potential Implementation. *Frontiers in Pharmacology*, 8:497. doi.org/10.3389/fphar.2017.00497
- Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B, Sauerland S, Lange S (2017): Kein Ersatz für randomisierte Studien. Deutsches Ärzteblatt, 114, A783-A786.

Wörmann B (2016): Frühe Nutzenbewertung in Deutschland. Subgruppen: Definition, Analyse und Kriterienkatalog. In Kooperation mit der Ad-Hoc-Kommission Nutzenbewertung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Berlin.

Wörmann B (2017): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie 2011–2016. Analysen und Impulse, Berlin.

5.4 Neue Herausforderungen für die frühe Nutzenbewertung

Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Dr. Christian Dierks, Dierks+Company

5.4.1 Einleitung

Blaupause oder Schreckgespenst, Muster oder Negativ-Beispiel – jedenfalls ist es weltbekannt: Das deutsche „AMNOG-Verfahren“ ist ein Kompromiss aus zwei auf den ersten Blick konfligierenden Vorgaben: Zum einen sollen innovative Arzneimittel vom Tag der Zulassung an den Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung zur Verfügung stehen, d. h. verordnungsfähig sein. Zum anderen gilt es, innovative Arzneimittel zeitnah einer Nutzenbewertung zuzuführen und eine darauf aufbauende Preisgestaltung zu erreichen. Seit dem Jahr 2011 sind nun über 350 Verfahren durchgeführt worden und entsprechende Preisverhandlungen unmittelbar oder durch die Schiedsstelle oder ein Gericht zum Abschluss gebracht worden. Die Bewertungen durch die Vertragspartner fallen unterschiedlich aus: Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes wurden zwischen 2012 und 2016 zwar 2,85 Milliarden EUR eingespart, aber die Arzneimittelpreise im nicht-festbetragsregulierten Markt sieht er weiterhin als Preistreiber.³¹⁷ Aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmen befremdet nach wie vor der Umstand, dass der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung sowohl bei der Bewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mitentscheidet, wie auch nachher als Gegenüber in der Verhandlung um den Erstattungsbeitrag die maßgebliche Rolle spielt. Außerdem sind aus Sicht der Unternehmen die Verhandlungen mit 100 % der Marktmacht (GKV und PKV) nicht wirklich eine Verhandlung auf Augenhöhe. Und schließlich empfinden die Firmen die Anforderungen an die Evidenzgenerierung als zu unvorhersehbar.

Einer der Hauptkritikpunkte an dem Verfahren liegt insbesondere darin, dass lediglich in knapp 16 % der Fälle, in denen ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wurde, tatsächlich ein Vergleich des Nutzens erfolgte. In fast 80 % der Fälle galt der Zusatznutzen als nicht belegt, weil Daten als nicht ausreichend oder ungeeignet an-

³¹⁷ https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/fokus/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp.

gesehen wurden, eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt wurde oder Daten für Teilpopulationen unzureichend waren.³¹⁸ Die Bildung der Teilpopulationen erfolgt in der frühen Nutzenbewertung teilweise nicht kongruent mit den Zulassungsverfahren und ist hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Limitationen noch diskussionswürdig.³¹⁹ Im Ergebnis erkannte der G-BA für 61,2 % der Teilpopulationen und 76,5 % der gesamten Zielpopulation keinen ZN oder einen geringeren Nutzen als die ZVT. Diese Ergebnisse sind im internationalen Vergleich kritisch zu sehen, offenbar werden in Deutschland strengere Maßstäbe angelegt.³²⁰ Es ist aus einzel- und gesamtwirtschaftlicher Sicht von hohem Nachteil, wenn Arzneimittel, die mit einem Milliardenaufwand erforscht und entwickelt werden, allein aufgrund methodischer Gründe in einer Nutzenbewertung schlecht abschneiden. Auch ist in den Blick zu nehmen, dass ein Hersteller die „durchgefallenen“ Produkte mit den erfolgreicherer Produkten finanzieren muss. Ferner ist nicht auszuschließen, dass Arzneimittel, die in der Frühen Nutzenbewertung schlecht abgeschnitten haben, nicht doch im Versorgungsalltag einen Nutzen für den Patienten haben können.

Somit zeichnen sich drei grundlegende Herausforderungen ab, denen in näherer Zukunft eine Lösung zugeführt werden sollten:

1. Die Bewertung und Berücksichtigung von Daten der Versorgungsforschung
2. Die Erteilung von Auflagen zur Registerforschung
3. Die Verteilung des wirtschaftlichen Risikos für Abweichungen der Ergebnisse einer frühen Nutzenbewertung von einer späteren Nutzenbewertung

5.4.2 Die Bewertung und Berücksichtigung von Daten der Versorgungsforschung

Die Nutzenbewertung findet im Wesentlichen für Arzneimittel mit neuartigen Wirkstoffen statt. Es liegt in der Natur der Sache, dass für neuartige Wirkstoffe nur wenige Studien publiziert sind. Insbesondere bei den Orphan Drugs gibt es oft neben der Zulassungsstudie kaum weitere belastbare wissenschaftliche Erkenntnisse, die einer Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden können. Die oft dünnen Daten eines kleinen Evidenzkörpers führen in diesen Fällen regelhaft zu der Bewertung „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“. Über die Jahre, in denen das Arzneimittel danach eingesetzt wird, besteht die Möglichkeit, durch Anwendungsbeobachtungen und andere Studien die Effekte im Versorgungsalltag zu beobachten. Die Ergebnisse gelten als *real world evidence* (RWE). Die Aussagekraft der so gewonnenen Daten begegnet freilich dem Einwand, dass die

Versorgungsdaten

³¹⁸ Cassel, Ulrich (2018), S. 29 – Daten lt. BPI Maris.

³¹⁹ Rasch, Dintsios (2015).

³²⁰ Fischer et al. (2016), („...stricter than NICE...“).

Beobachtungen weder kontrolliert, noch anonymisiert und auch nicht verblindet erhoben werden. Andere Störfaktoren wie etwa Komorbiditäten verfälschen das Bild weiter. Andererseits ist die Versorgung im Alltag die Realität, in der sich das Arzneimittel beweisen muss. Nach dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen führen diese Daten in eine geringe qualitative Ergebnissicherheit, was allenfalls (aber auch immerhin) einen „Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen“ begründen kann.³²¹ Etwas mutiger klingt es in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, nach der die „jeweils verfügbare Evidenz zu würdigen“ ist.³²² Diese etwas andere Sicht auf die Dinge mag eine der Ursachen dafür sein, dass der G-BA in knapp 40 % der Fälle eine vom IQWiG abweichende (nicht stets bessere) Bewertung beschließt.³²³

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung sieht eine später nachfolgende Bewertung unter Berücksichtigung der Daten aus dem Versorgungsalltag nicht regelhaft vor. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann eine solche allerdings veranlassen, indem er die Geltung eines Nutzenbewertungsbeschlusses befristet und damit das Verfahren nach Ablauf der Frist neu eröffnet. Dies geschah in den Jahren bis 2017 in immerhin 21 Fällen. In weiteren sieben Fällen erfolgte eine erneute Nutzenbewertung auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens. Einschließlich der erneuten Nutzenbewertungen durch Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Orphan Drugs, aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse oder Verlust des Orphan Drug Status wurde in insgesamt 37 Fällen eine erneute Nutzenbewertung durchgeführt. In 17 Verfahren wich das Ergebnis von der frühen Nutzenbewertung ab, in fünf Verfahren wurde erst bei der erneuten Nutzenbewertung ein Zusatznutzen festgestellt,³²⁴ in sieben Verfahren wurde der bereits zuvor erkannte Zusatznutzen besser bewertet.³²⁵ Bei den letzteren hat entweder ein weiterer Datenschnitt der bereits bei der ersten Nutzenbewertung vorliegenden klinischen Studie,³²⁶ eine neue Auswertung einer bereits vorhandenen klinischen Studie³²⁷ oder eine ganz neue klinische Studie (der Phase III und nicht wie in ersten Nutzenbewertung Phase II)³²⁸ einen verbesserten Zusatznutzen nachweisen können. Daraus lässt sich gegenwärtig noch nicht einmal ein „Anhaltspunkt“ für die Berücksichtigung von *real world evidence* durch den G-BA ableiten.

Für Arzneimittelinnovationen, die in verkürzten Zulassungsverfahren (*accelerated access*) ihren Marktzugang erhalten, um die *time to*

³²¹ IQWiG, Allgemeine Methoden 5.0 v. 10.07.2017, 3.1.4, S. 49.

³²² 5. Kapitel, § 5 Abs. 3, S. 4,5 Verfahrensordnung des GBA idF v. 16.08.2018.

³²³ Cassel, Ulrich (2018), S. 34 – Daten lt. BPI Maris.

³²⁴ Aclidiniumbromid, Certinib, Empaglifozin, Osimertinib, Vandetanib.

³²⁵ Cassel, Ulrich (2018), S. 31 – Daten lt. BPI Maris.

³²⁶ Afatinib, Betalacept, Eribulin, Ruxolitinib.

³²⁷ Fingolimod.

³²⁸ Blinatumomab, Ibrutinib.

market bei hohem *medical need* zu verkürzen, ist die Bewertung des Nutzens mit Daten aus der Versorgungsrealität nicht nur sinnvoll, sondern oft auch ein Erfordernis des Zulassungsverfahrens, in dem der Hersteller durch die Zulassungsbehörde zu einer Post Market Surveillance verpflichtet wird („... *gathering evidence through real-life use to supplement clinical trial data...*“)³²⁹. Um für diese Daten eine möglichst hohe Verlässlichkeit zu erreichen, müssen sich Zulassungsbehörden und HTA-Gremien auf gemeinsame Standards verständigen und dabei den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse, wie z. B. die RWE-Good Practice der ISPOR,³³⁰ berücksichtigen. Eine Alternative ist hierzu nicht ersichtlich.

5.4.3 Die Erteilung von Auflagen zur Registerforschung

Am 17. März 2016 entschied der Gemeinsame Bundesausschuss erstmals, vom pharmazeutischen Unternehmer die Vorlage von Registerdaten zu fordern. Hierzu hatte er in den drei Verfahren (betroffen waren zwei Unternehmen) in den tragenden Gründen der Entscheidung ausgeführt, er halte es „...für gerechtfertigt, aber auch erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die Einrichtung eines klinischen Registers veranlasst, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA (z. B. Extensionsstudien) zusätzliche Daten für die in Deutschland mit (Name des Arzneimittels) behandelten Patienten erfasst werden.“³³¹ Im rechtlichen Sinne handelt es sich nicht um eine Auflage, da die Aufforderung nicht als Verwaltungsakt ausgestaltet ist und mangels einer entsprechenden Kompetenz des Gemeinsamen Bundesausschusses auch nicht ausgestaltet werden kann.³³² Sie kann aber so interpretiert werden, dass für den Fall der Nichteinreichung entsprechender Datenauswertungen als Sanktion eine schlechtere Bewertung des Arzneimittels im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung in Aussicht gestellt wird. Dies ließe sich freilich nur bis zur Grenze der gesetzlich vorgegebenen Feststellung eines Zusatznutzens für Orphan Drugs umsetzen, es sei denn, die Überschreitung der 50-Millionen-EUR-Grenze führt zu einer nicht-privilegierten Nutzenbewertung. Die Beibringung der gewünschten Daten über das Patientenregister scheint jedenfalls nicht einfach zu sein: Die drei Beschlüsse wurden wegen verzögerter Teilnehmerrekrutierung 2018 jedenfalls um ein bzw. zwei Jahre verlängert.

Nach der gesetzlichen Neuregelung³³³ hat der G-BA nun die Kompetenz, vom pharmazeutischen Unternehmer mit Fristsetzung die

Register

³²⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>.

³³⁰ Berger et al. (2017).

³³¹ Tragende Gründe der Entscheidung vom 17.3.2016 zu Sebelipase alfa, S. 9.

³³² Dierks, Schönermark (2016).

³³³ Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) war zum Zeitpunkt der Drucklegung noch nicht verabschiedet. Die hier angestellten Überlegungen beruhen auf dem Gesetzentwurf der Bundesregierung.

Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen oder Auswertungen zur Nutzenbewertung zu fordern. Diese ist auf Orphan Drugs und Arzneimittel beschränkt, die bedingte Zulassungen haben oder in „Ausnahmefällen“ mit Auflagen oder Bedingungen zugelassen wurden.³³⁴ Die aus dieser Kompetenz geforderten Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien und Registerstudien müssen in Kongruenz zu den zulassungsbezogenen Anforderungen hergestellt werden.

Bemerkenswert ist an dieser Kompetenz, dass sie die Möglichkeit umfasst, die Verordnungsfähigkeit auf diejenigen Vertragsärzte oder Krankenhäuser zu beschränken, die an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken. Dies führt zu der verfassungsrechtlich problematischen Situation, dass die Therapieoption des Patienten im Leistungskatalog der GKV von der Bereitschaft des behandelnden Arztes abhängt, an das Register zu melden.³³⁵ Ein im Einzelfall bestehender sozialrechtlicher Anspruch auf die Therapie mit dem neuen Arzneimittel wird zwar stets durch den Vertragsarzt konkretisierend geprägt. Bei dieser Entscheidung sind vorrangig medizinische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Die fehlende Bereitschaft des Arztes (der seine Entscheidung nicht einmal begründen müsste), an der Datenerhebung teilzunehmen, ist keine ausreichende Legitimation zur Begrenzung der therapeutischen Optionen des Patienten. Somit liegt hier eine verfassungswidrige Beschränkung des Patientenanspruchs vor.

Die Beschränkung auf Leistungserbringer, die an der Datenerhebung mitwirken, stellt zwar einen Anreiz zur Mitwirkung für die Leistungserbringer dar, da sie ohne Einlösen dieser Pflicht den Patienten nicht behandeln können. Sie löst jedoch nicht ausreichend sicher das praktische Dilemma, dass der Adressat der Auflage, das pharmazeutische Unternehmen, die vom GBA in den drei Beschlüssen von 2016 vorgegebene Ziellinie einer vollständigen Erfassung aller Patienten³³⁶ schlechterdings nicht garantieren kann. Dies liegt zum einen daran, dass schon aus denklologischen Gründen ein Vollständigkeitstest daran scheitert, dass die „genaue“ Patientenzahl nicht bekannt sein kann. Angesichts einer Vorlaufzeit von rund sechs Jahren bis zur Diagnose einer Orphan Disease³³⁷ ist die Dunkelziffer stets erheblich. Auch wenn man die Vorgabe so interpretiert, dass nur die mit dem neuen Arzneimittel behandelten Patienten einzuschließen sind, ist zu berücksichtigen, dass der Arzt überzeugt und in den Grenzen der Compliance incentiviert werden muss, die Meldung zum Register vorzunehmen. Die Incentivierung könnte auch von der GKV gestaltet werden, z. B. als abrechenbare Leistung im

³³⁴ Art. 14 Abs. 7 und 8 EU Verordnung 726/2004.

³³⁵ Die Alternative, dass der G-BA entscheidet, welche Ärzte mitwirken und welche nicht, ist mangels Anhaltspunkten im Gesetz nicht zu diskutieren.

³³⁶ Vgl. Tragende Gründe der Entscheidung vom 17.3.2016 zu Sebelipase alfa, S. 10: „Es ist anzustreben, dass in das Register alle Patienten eingeschlossen werden“.

³³⁷ Blöß et al. (2017).

Einheitlichen Bewertungsmaßstab. Im Ergebnis ist es dem G-BA ebenso wenig möglich, die Unvollständigkeit nachzuweisen, wie es dem pharmazeutischen Unternehmen möglich sein wird, die Vollständigkeit nachzuweisen. Diese Vorgabe sollte daher aufgegeben werden.

Schließlich ist bei Registern mit personenbezogenen Patientendaten eine Einwilligung des Patienten für die Verarbeitung der Daten erforderlich und daraus folgernd auch ein Löschkonzept für den Fall des Widerrufs der Einwilligung vorzuhalten. Es ist zwar möglich, die Patientendaten zu pseudonymisieren, aber auch dieser Schritt erfordert eine Einwilligung und geht mit dem Risiko einer doppelten Erfassung von Patienten einher. Und schließlich ist in Zeiten von Big Data nicht auszuschließen, dass auch pseudonyme Daten durch Verkettung reidentifizierbar werden. Da es sich um Forschung im Interesse des Gemeinwohls zum Erkenntnisgewinn in der Medizin handelt, sollte die Erhebung auf eine gem. Art. 9 Abs. 2 lit. i DSGVO noch zu erlassende gesetzliche Regelung gestützt werden, die eine Verarbeitung der personenbezogenen Daten unter Berücksichtigung aller notwendigen Vorgaben zur Datensicherheit auch ohne Einwilligung der Patienten ermöglicht. Vorbilder hierzu finden sich in den klinischen Krebsregistergesetzen der Länder³³⁸ und in dem gegenwärtig diskutierten Entwurf des Implantateregisters.³³⁹

Eine weitere Fragestellung wird sich ergeben, wenn Biosimilars des mit einem Register belegten Arzneimittels in den Markt eintreten werden. Da nach bisheriger Praxis die Biosimilars einer frühen Nutzenbewertung nicht unterworfen werden, kann deren pharmazeutischer Unternehmer auch nicht mit der Auflage belegt werden, ein solches Register zu erstellen. Angesichts der erweiterten Austauschbarkeit zwischen Original und Biosimilar ist es möglich, dass ein und derselbe Patient zeitlich versetzt mit dem Originalpräparat und verschiedenen Biosimilars behandelt wird. Soweit diese Daten nicht gemeldet werden, entstehen in der Beobachtung durch das Register Lücken. Die Verwertbarkeit der Daten wird dadurch eingeschränkt. Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, ob die behandelnden Ärzte bei der Meldung in ein Register überhaupt differenzieren, ob die Patienten mit dem Original oder einem Biosimilar behandelt wurden. Sofern dies nicht erfolgt, erlaubt die Datenauswertung wohl keine Bewertung des Originals mehr. Es ist auch nicht zu rechtfertigen, die Daten der Behandlung mit den Biosimilars in das Register des Originals zu melden, solange die Kosten für das Register vom pharmazeutischen Unternehmer des Originalproduktes getragen werden.

³³⁸ Z. B. Hamburgisches Krebsregistergesetz vom 27.06.1984 (HmbGVBl. S. 129, 170).

³³⁹ § 11 des Entwurfes eines Gesetzes zur Errichtung eines Deutschen Implantateregisters (Implantateregister-Errichtungsgesetz – EDIR): https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/I/Implantateregister-RefE.pdf.

In Fachkreisen werden die Kosten zur Führung eines Registers gegenwärtig in der Größenordnung eines niedrigen fünfstelligen Eurobetrags pro Patient für Errichtung und Betrieb über drei bis fünf Jahre diskutiert. Damit liegen diese Kosten jedenfalls höher als die Jahrestherapiekosten der meisten Arzneimittel. Angesichts der hohen Kosten für Entwicklung und Produktion der (nicht nur) biotechnologisch hergestellten Medikamente und des durch Biosimilars entstehenden Preisdrucks, müssen daher auch wirtschaftliche Betrachtungen angestellt werden. Absorbieren die Kosten für die Führung des Registers den *return on investment*, wird dies den Marktrückzug des Produktes erfordern.

Die Gestaltung der Patientenregister ist eine rechtlich und praktisch diffizile Herausforderung, da sich in ihr die Rechtskreise des Zulassungsverfahrens, der Gesetzlichen Krankenversicherung und des Datenschutzes verschränken. Die gesetzliche Neuregelung sollte daher zum Anlass genommen werden, in einem strukturierten EU-weiten Dialog die Sichtweisen und Erfordernisse der Zulassungsbehörden, der HTA-Gremien, der Patienten, der Ärzte und der pharmazeutischen Industrie zu bündeln und ein Gesamtkonzept symmetrischer Verteilung von Rechten und Pflichten bezüglich der Registerführung zu erstellen.

Tabelle 39: Beteiligte und Kategorien bei Patientenregistern

	Verantwortung	Haftung	Risiko
Patient	Einwilligung	-	Verletzung Persönlichkeitsrecht
Arzt	Incentive	Richtigkeit	Einschränkung Therapiefreiheit
Pharmazeutisches Unternehmen	Gründung/ Ownership des Registers	Vollständigkeit des Registers	Compliance
HTA	Entscheidung über Auflage	Fehlerhafte Gestaltung	Fehlerhafte Bewertung
Zulassungsbehörde	Auflage/Auswertung	-	Fehlerhafte Bewertung

Quelle: Eigene Darstellung.

5.4.4 Die Verteilung des wirtschaftlichen Risikos für Abweichungen der Ergebnisse einer Frühen Nutzenbewertung von einer erneuten Nutzenbewertung

Verteilung des wirtschaftlichen Risikos

Das Risiko einer fehlerhaften frühen Nutzenbewertung trägt im Fall der Überschätzung des Produktes die Gesetzliche Krankenversicherung, während eine Unterbewertung Minderumsätze beim pharmazeutischen Unternehmen mit sich bringt. Insbesondere, wenn

bezüglich der Nutzenbewertung eine Unsicherheit besteht, deren Auflösung aber zu einem späteren Zeitpunkt zu erwarten ist, kann über die Verteilung dieses Risikos eine Vereinbarung getroffen werden. Die Neufassung des gesetzlichen Rahmens für die Erstattungsbetragsverhandlungen im Jahr 2016³⁴⁰ verdeutlicht noch einmal die (nach richtiger Ansicht auch zuvor schon bestehenden) zahlreichen Möglichkeiten dieser Vereinbarungen im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlung: mengenbezogene Aspekte, wie eine mengenbezogene Staffelung oder ein jährliches Gesamtvolumen, können ebenso vereinbart werden wie ein Gesamtausgabenvolumen, eine Begrenzung des packungsbezogenen Erstattungsbetrags oder die Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte. Für die nachgelagerten Verhandlungen mit einzelnen Krankenkassen oder deren Verbänden ist nach dem Wortlaut des Gesetzes der Verhandlungsspielraum noch weiter. Vereinbart sind mengenbezogene Staffellungen, ein jährliches Umsatzvolumen mit Ausgleich von Mehrerlösen oder eine Erstattung in Abhängigkeit von messbaren Therapieerfolgen.³⁴¹ Diese Faktoren sind zwar nur in § 130c SGB V ausdrücklich erwähnt, jedoch für die Verhandlung über den Erstattungsbetrag mit dem Spitzenverband nach § 130b SGB V deshalb nicht ausgeschlossen, sie können auch in diesen vereinbart werden, wie sich aus dem Wort „insbesondere“ in § 130b Abs. 1a SGB V ergibt. Die zusätzlichen Erstattungsbetragsvereinbarungen mit einzelnen Krankenkassen oder deren Verbänden können die Vereinbarung mit dem Spitzenverband auch vollständig ablösen. Dennoch laufen diese Verträge nicht völlig außerhalb des arzneimittelrechtlichen Regulierungssystems. Sie bleiben an das Qualitäts- und das Wirtschaftlichkeitsgebot ebenso gebunden wie an die Ergebnisse der Nutzenbewertung und die Arzneimittelrichtlinien.

Denklogisch ergeben sich folgende Varianten für die Risikoverteilung:

³⁴⁰ Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV – AMVSG vom 04.05.2017, BGBl. I 1050.

³⁴¹ So geschehen für Tisagenlecleucel in einer Vereinbarung zwischen Novartis und GWQ, vgl. <https://www.novartis.de/news/media-releases/novartis-pharma-gmbh-und-gwq-serviceplus-schliessen-vertrag-ueber-ein>.

Tabelle 40: Szenarien der Risikoverteilung bei Abweichung des Zusatznutzens von der frühen Nutzenbewertung

	Szenario	Elemente
A	Ausgangsszenario	Preis wird zeitversetzt der erneuten Nutzenbewertung angepasst
B	Benefit Base*	Erfolgsabhängiges Preismodell/Pay for Performance
C	Creditor GKV	GKV finanziert vor und hat einen Rückzahlungsanspruch bei Verschlechterung des festgestellten Zusatznutzens
D	Debitor GKV	Pharmazeutisches Unternehmen akzeptiert einen niedrigen Preis und hat einen Nacherstattungsanspruch bei Verbesserung des festgestellten Zusatznutzens
E	Escrow	Zahlung des Differenzbetrags in eine Treuhandstelle bis zur erneuten Nutzenbewertung
* Das Benefit-Szenario kann in Verbindung mit Szenarien C, D und E umgesetzt werden.		

Quelle: Eigene Darstellung.

Für die erfolgsabhängigen Vereinbarungen stellen sich zwei miteinander verbundene Fragen: Wie misst man juristisch sicher die „Performance“ der Arzneimittel? Wie kann es gelingen, mit dezentralen Daten einen einheitlichen Preis zentral zu administrieren?

Eine erfolgsabhängige Vereinbarung kann so ausgestaltet werden, dass für die Therapieerfolge eine zusätzliche Summe gezahlt wird oder dass im Fall des Nichterfolgs ein Teil des bereits über die Lieferkette erstatteten Betrages an die Gesetzliche Krankenversicherung zurückzuerstatten ist. Die Finanzflüsse hierfür sind durch die Rabattverträge bereits etabliert. Ein solches Verfahren ist im bestehenden System operationalisierbar.

Davon zu trennen ist jedoch die Frage der Messung des Erfolges. Die Vertragspartner werden sich in den Vereinbarungen auf Parameter verständigen müssen, die SMART-Ziele³⁴² darstellen, damit eine Objektivierbarkeit gegeben ist. Im Einklang mit der Nutzenbewertung werden wohl Ziele aus dem Bereich der patientenrelevanten Endpunkte gewählt werden.

Im nächsten Schritt ist zu entscheiden, wer die Messung vornehmen soll. Dies werden die behandelnden Zentren und niedergelassenen Ärzte sein. Dann wird auch bei ihnen die Aufgabe liegen, die Ergebnisse der Messung zu dokumentieren, was die Frage des Formats aufwirft. Die Feststellung, ob ein Patient überlebt hat oder gestorben

³⁴² SMART = Specific, Measurable, Achievable, Relevant, Time-bound, vgl. Doran (1981).

ist, kann ggf. nicht im ICD-10 Code oder in einer OPS³⁴³ abgebildet werden. Auch die im Nutzenbewertungsverfahren für die Preisverhandlung relevanten Datensätze nach § 217f SGB V sind hierfür nicht geeignet. Im ambulanten Bereich wäre vorstellbar, dass, ähnlich den Disease-Management-Programmen, eine Sonderziffer nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab vereinbart wird, die im Rahmen der Abrechnung über die Kassenärztliche Vereinigung kommuniziert und gebündelt werden kann. Dies müsste freilich auf regionaler Ebene für jede Kassenärztliche Vereinigung einzeln, also 17mal erfolgen. Eine Regelungskompetenz der Vertragspartner liegt nicht vor, sodass die KVen nur im Wege der Kooperation oder des Appells einbezogen werden können.

Hinsichtlich der Einbindung von Leistungserbringern in ein jeweils zu vereinbarendes System von Erfolgsmessung, Dokumentation und Datenübermittlung an die Vertragspartner besteht zusätzlich das Erfordernis, dass diese Leistung gegebenenfalls ihrem Aufwand entsprechend zusätzlich vergütet werden müsste und darin keine übertriebene Anreizwirkung zur Verordnung des Medikaments liegen darf.

Alternativ kann in Betracht gezogen werden, dass die einzelnen Krankenkassen aus den nach § 284 SGB V erhobenen Patientendaten Auswertungen bezüglich definierter Parameter vornehmen und aggregierte Datensätze an die Vertragspartner der Vereinbarung des erfolgsabhängigen Preises übermitteln. Mag man dies für einzelne Vereinbarungen bezüglich selten verordneter Medikamente im Hochpreissegment noch wirtschaftlich durchführen können, bestehen jedoch Zweifel an einer möglichen Umsetzung eines solchen Verfahrens für eine Vielzahl von Produkten, die bei häufigen Erkrankungen eingesetzt werden. Weil Versicherte ihre Krankenkasse wechseln könnten, sollten Rückzahlungs- oder Ausgleichsansprüche innerhalb eines dafür anzupassenden gesetzlichen Rahmens übertragbar ausgestaltet sein. Hierzu kann in Betracht gezogen werden, die aufgrund nachträglicher Evidenz entstehenden Zahlungsflüsse über eine zentrale Stelle abzuwickeln.

Sollten sich pharmazeutische Unternehmer und gesetzliche Krankenkassen zukünftig regelhaft darauf verständigen, Preisbindungen in Abhängigkeit vom Therapieerfolgen zu vereinbaren, gilt es, ein für die Messung des Erfolgs praktikables System zu entwickeln. Dieses System muss geeignet sein, patientenrelevante Endpunkte zu messen und in einem interoperablen Format zu dokumentieren und zu kommunizieren. Gegenstand der Messung müssen auch Lokalisationen von Befunden, Rezidive und Komplikationen sein, um diese dokumentierbar zu gestalten. Die Datensätze müssen die Versichertennummer enthalten, um Doppelungen auszuschließen und individuelle Therapieverläufe bewerten zu können. Dementsprechend

³⁴³ Der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) ist die amtliche Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren und allgemein medizinischen Maßnahmen: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/ops/>.

bedarf es hierzu also entweder einer Einwilligung des Versicherten oder einer Anpassung der gesetzlichen Grundlage, denn der bislang bestehende Katalog von Ermächtigungstatbeständen in § 284 SGB V für die Erhebung und Übermittlung von versichertenbezogenen Daten reicht für ein solches Vorhaben nicht aus. Da jedoch nicht zu erwarten ist, dass die Vertragspartner einer erfolgsabhängigen Erstattungsbetragsvereinbarung ihr wirtschaftliches Schicksal von der Einwilligung der Versicherten abhängig machen werden, und auch das Risiko einer Löschungspflicht im Fall des Widerrufs dieser Einwilligung vermieden werden muss, ist eine erweiterte gesetzliche Grundlage der bessere Ansatz.

Für einen gesetzlichen Verarbeitungstatbestand spricht auch, dass zumindest nach Auffassung des Bundessozialgerichts eine Einwilligung der Versicherten allein Datenübermittlungen innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zu legitimieren vermag, sondern hier jeweils stets auch eine gesetzliche Grundlage erforderlich sein soll.³⁴⁴ Diese Auffassung mag man aus juristischer Sicht nicht teilen, ihre Berücksichtigung wäre jedoch im Sinne einer Erhöhung der Rechtssicherheit geboten. Zur Verortung im Gesetz bietet sich § 295a SGB V an, in dem die Datenverarbeitung für Selektivverträge sowie die dazu gehörende Auftragsverarbeitung bereits geregelt sind. Dieser Anwendungsbereich ließe sich auf die Messung von Therapieerfolgen bei erfolgsabhängigen Erstattungsbetragsvereinbarungen ausdehnen.

5.4.5 Fazit

Die frühe Nutzenbewertung und ihre Preisverhandlungen haben sich in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Die zukünftigen Herausforderungen liegen in der sachgerechten Bewertung klinischer Daten aus dem Versorgungalltag, einer gesetzlichen Verankerung der beauftragten Patientenregister und innovativer Preismodelle für die Berücksichtigung des Behandlungserfolges. Hierzu ist ein EU-weiter Dialog der Zulassungsbehörden, HTA-Gremien, Patienten und der pharmazeutischen Industrie erforderlich.

5.4.6 Literatur

Berger ML, Sox H, Willke RJ et al. (2017): Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness Value Health, 20 (8):1003–1008.

Blöß S, Klemann C, Rother AK, (2017): Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey, PLoS One, 24,12 (2): online first.

³⁴⁴ BSG, Urteil vom 10. 12. 2008 - B 6 KA 37/07 R – Beck-online. Zuletzt auch BSG, Urteil vom 25.03.2015 - B 6 KA 9/14 R – Beck-online.

- Cassel D, Ulrich V (2018): AMNOG-Daten 2018, Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland – Daten lt. BPI Maris.
- Dierks C, Schönermark M (2016): Patientenregister im deutschen Versorgungskontext als „Auflage“ in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, *PharmaRecht* 2016: 305–309.
- Doran GT (1981): There’s a S.M.A.R.T. way to write management’s goals and objectives”. *Management Review*. 70 (11): 35–36.
- Fischer KE, Heisser T, Stargardt T (2016): Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia, *Health Policy* 120(10):1115–1122.
- GKV-Spitzenverband (2019): https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/fokus/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp.
- Rasch A, Dintsios CM (2015): Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine methodische Bestandsaufnahme, *ZEFQ* 109, 1: 69–78.

5.5 Reimbursement Pathway of Innovative Medicines in France

Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Mondher Toumi, Aix-Marseille University/Creativ-Ceutical, Monique Dabbous und Lylia Chachoua, Creativ-Ceutical

5.5.1 Introduction

The rapid growth of innovative drug prices had a significant impact on the budget allocated to the healthcare in France. Despite the saving coming from reinforcement of generic substitution, the expansion of innovative drugs market access, particularly oncology products, has led to the growth of the hospital market drug expenditure.³⁴⁵ With the experience of sofosbuvir in 2014 and the big budget impact induced, the French health technology assessment body, Haute Autorité de santé – HAS³⁴⁶, has strengthened market access conditions for innovative drugs and new models of price regulation have been set up to constrain their prices.

³⁴⁵ Pajares, Sanchez, Saout (2017).

³⁴⁶ For more information, see www.has-sante.fr.

5.5.2 Definition of innovation in pharmaceuticals

According to the HAS, a new drug is considered as “innovative” if one or more of the following conditions are fulfilled³⁴⁷:

- The drug is associated with a new mechanism of action in the relevant indication.
- The drug is meeting an unmet need or a need insufficiently covered (no or ineffective alternatives).
- The drug is bringing a clinically significant advance to the patients compared to the current standard of care.

5.5.3 Regulatory level

In Europe, the marketing authorization (MA) is a centralized procedure.³⁴⁸ After recommendation from the European Medicines Agency (EMA), the European Commission issues the MA.³⁴⁹ To be marketed in Europe, all innovative drugs, must follow this path, which makes EMA the entry point for innovation in the European market. In France, the regulatory body in charge of transposing the MA at national level is the French National Agency for Medicine and Health Products Safety (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ANSM).³⁵⁰

5.5.4 HTA level

A) The Transparency Commission

As all other medicinal products, the innovative drug follows the standard procedure in order to access the market. Once the MA is granted, the innovative drug is eligible for reimbursement at national level by the French Health Insurance (Caisse de sécurité sociale).³⁵¹ Two key interval rating scales are used in order to set the price and determine the reimbursement rate of the drug: the Actual Benefit, SMR (Service médical rendu) which corresponds to the absolute value of the drug, and the Improvement of Additional Benefit, ASMR (Amélioration du service médical rendu) considered as the relative value of the drug over the next best alternative. These two rating scores are issued by the Transparency Commission (Commission de transparence, TC)³⁵² that assesses, within the HAS, the medical benefit

³⁴⁷ Haute Autorité de Santé (2018b).

³⁴⁸ The European Medicines Agency (n.y.).

³⁴⁹ The European Commission (n.y.).

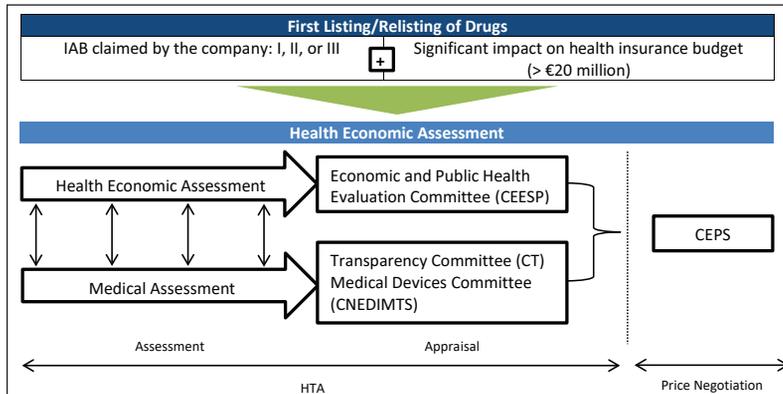
³⁵⁰ The French National Agency for Medicine and Health Products Safety, ANSM (n.y.).

³⁵¹ French Administration (2019); Les entreprises du Médicaments (2018a).

³⁵² Haute Autorité de Santé (2018c).

and the innovation rate of any new medicinal product (Abbildung 45).³⁵³

Abbildung 45: HTA process in France



Quelle: Eigene Darstellung.

The SMR score

The SMR (actual benefit) represents the medical value of a drug, taking into account the severity of the disease, the specificities of the drug (clinical efficacy, effectiveness, safety, and the positioning in the therapeutic strategy), the existence or absence of therapeutic alternatives, the type of treatment (preventive, curative, or symptomatic), as well as the public health impact (e.g., the burden of the disease or its impact on the healthcare system).³⁵⁴ Severity of the condition used to be the main driver, but overtime it has lost impact while the efficacy effect size has become the key driver.³⁵⁵ In parallel, it is not clear, whether the public health impact has an influence on the SMR scoring, however it is for sure an impactful criterion of price negotiations. It is getting more and more important even though it is clearly difficult – if not impossible – to get recognition for a public health benefit. This may change in the short future as HAS is revising its position on granting a public health impact.

Based on all these criteria, the drug is qualified with one of the five levels of SMR: Major, Important, Moderate, Weak, and Insufficient, qualifying respectively to the following reimbursement: 0%, 15%, 30%, 65%, or 100%.³⁵⁶ When issued, the SMR is granted for 5 years and serves as a recommendation for inclusion on the reimbursement list which is a cost containment tool to lower the national health insurance contribution to the health care as in France citizen beneficiary from a private insurance (mandatory by law for all employees)

³⁵³ Haute Autorité de Santé (2017a).

³⁵⁴ Haute Autorité de Santé (2018b).

³⁵⁵ Pichetti, Sermet (2011).

³⁵⁶ Haute Autorité de Santé (2018a); Haute Autorité de Santé (2014).

that covers the complementary costs (out of pocket payment).³⁵⁷ In the end, the final listing decisions as well as the reimbursement rate are issued by the French National Union of Health Insurer Funds (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie – UNCAM).³⁵⁸

Tabelle 41: SMR scores and related reimbursement rates

SMR levels	Reimbursement rate
Major	100 % (irreplaceable and expensive drugs)
Important	65 %
Moderate	30 %
Weak	15 %
Insufficient	Not included on the list of reimbursable drugs

Quelle: Eigene Darstellung.

The ASMR Score

The ASMR (improvement of additional benefit over the next best alternative) is often perceived as the most important outcome of the TC assessment. The ASMR could be considered as the analogue to the German Early Benefit Assessment. The ASMR rating compares the therapeutic value of a pharmaceutical to the existing alternatives in the same therapeutic class and assesses the improvement brought. In theory, the applicant is expected to provide 3 comparators assessment: the cheapest one, the most used one and the one last assessed in the indication. In practice, this never happens. Unlike G-BA, HAS do not specify a binding comparator, but decide on the next best alternative. Like for G-BA, in France guidelines define the recommended methodology for indirect comparison using meta-regression or network meta-analysis, however it is exceptionally accepted and recognized as valid. ASMR is the primary consideration for price-setting.³⁵⁹ Most applicants put a lot of emphasis on that score. However, it has been proven to be a bad predictor of the reimbursed price achieved except for orphan drugs.³⁶⁰

The ASMR score is scaled from I to V with V being no improvement, IV minor, III modest, II important and I breakthrough. This scale suffers from a floor effect as the large majority of products receive an IAB V or IV. Unlike AB, no clear criteria are set in law for assessing the IAB. This is mainly driven by accumulated experience within the TC. For the drugs rated from I to III (major, important and moderate), and IV (minor) under certain condition, an additional assessment is requested since October 2013 – the assessment of the Economic

³⁵⁷ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

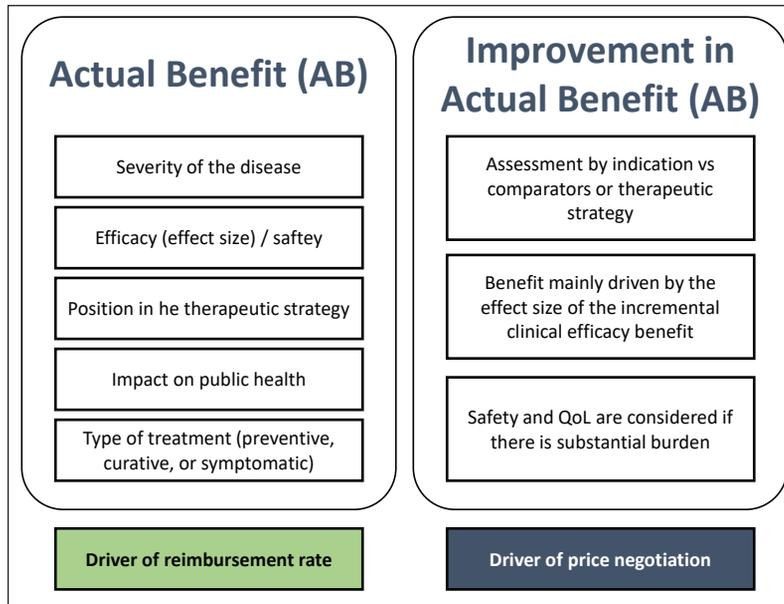
³⁵⁸ Les entreprises du Médicaments (2018a).

³⁵⁹ Haute Autorité de Santé (2018c).

³⁶⁰ Medic, Korchagina, Young, Toumi, Postma, Wille, Hemels (2017).

and Public Health Evaluation Committee (commission d'évaluation économique et de santé publique, CEEPS, Abbildung 46).³⁶¹

Abbildung 46: Role of the transparency Commission in the benefit assessment



Quelle: Eigene Darstellung.

B) The Health economics evaluation by CEESP

In parallel with the clinical benefit established by the TC, the CEESP issues an efficiency opinion. According to the decree 2012-1116 of October 2, 2012, two conditions need to be fulfilled to carry out this assessment, 1) an ASMR from I to III is claimed by the applicant or attributed by TC, and 2) an important impact on the budget of the Health National Insurance (Caisse d'assurance maladie) is expected (budget impact threshold of 20 million EUR/year was later established).³⁶² Therefore, this evaluation is mainly conducted for innovative drugs or expected innovative drugs. Through its very detailed process and dossier requirements, the main role of the CEESP is to ensure that the applicant has thoroughly followed the HAS guidelines. HAS guidelines are very thorough and accurate. A reporting framework for the cost effectiveness analysis has been developed and implemented. It allows to standardize the reporting and to avoid missing data or imprecise information filling. The CEESP opinion is critical for the applicant as: products eligible for an IAB of I to III, are systematically eligible for free pricing within the range of the 4 remaining largest EU markets (Germany, UK, Spain, Italy); on

³⁶¹ Haute Autorité de Santé (2018a).

³⁶² Decree n° 2012-1116; Decision n° 2013.0111/DC/SEESP.

opposite, if the CEESP concludes that the applicant did not follow the HAS health economics guidelines, the new product loses the opportunity for free pricing.

So it is an imperative for the applicant to ensure no major deviations from the HAS guidelines.

In France, there is no Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) threshold for defining a cost effective intervention. However the ICER threshold under which the HAS and the pricing committee operate has been identified and published by third party researchers. It is a moving threshold like in Sweden. Even though there are high unmet needs and a vulnerable population, it is only under rare conditions that the threshold reaches sums up to 250 000 EUR. The standard intervention has a threshold of 50 000 EUR.³⁶³

This threshold remains unofficial and unpublished. The HAS is also expected to elaborate the condition of efficiency of an intervention. However, without an official ICER threshold, it becomes difficult to define the condition of efficiency. HAS therefore tends to discuss differential ICER in its report, based on various populations or condition of use of the new intervention.

More recently, the CEESP required a budget impact model when the expected yearly budget impact is above 50 million EUR.³⁶⁴

Whenever the CEESP draft opinion is being made available to the applicant, it is requested to address the comments within 8 days. The final opinion of CEESP is made public on the HAS website once the price of the drug is concluded. That often means dramatically delayed. Usually CEESP reports are very factual, clear and concise. The objections are classified in three levels major, minor and in between. Each objection is clearly stated and argued based on how it may impact the reliability of ICER.

5.5.5 Pricing of pharmaceuticals in France

A) Price-setting

In France, drug price-setting is established by the French Economic Committee for Health Products (Comité économique des produits de santé, CEPS). This committee, mandated by law, is an interministerial and interinstitutional body, under the joint authority of health, social security and economy ministers.³⁶⁵ Based on the opinions provided by the TC (ASMR) and the CEESP, if an efficiency opinion is eligible, the CEPS negotiates the price, in line with the social security code book, a ministerial directive called the “lettre de cadrage” usually signed jointly by several ministers (health, economy, industry

³⁶³ Toumi et al. (2017).

³⁶⁴ Haute autorité de santé (2017b).

³⁶⁵ French Economic Committee for Health Products (2018).

etc.), and a negotiated Framework Agreement (Accord-cadre), with the pharmaceutical industry.³⁶⁶ This framework is negotiated between the pharmaceutical main union (le LEM) and the CEPS. The CEPS is requested to propose a price for the innovative drug within 75 days after the TC opinion.³⁶⁷ In case of no agreement between the two parts and failure of all doors of negotiation, the CEPS may unilaterally set the price of reimbursable medicines³⁶⁸ which demonstrates the great hold of the CEPS on pricing and highlights negotiation limits of the pharmaceutical company. The pharmaceutical company may also decide not to seek a reimbursed price and leave the drug on the market with a free price not reimbursed. In that case, sales will be neglectable for innovative products. If the drug is not considered as innovative (ASMR IV), the price is based on the net price of the cheapest comparator or the product is expected to have no impact on the therapeutic class budget.³⁶⁹ For drugs with an ASMR of V, savings must be achieved by a price lower than the price of the cheapest comparator in the indication under consideration.³⁷⁰ This was not applied strictly in the past and it was quite common to see a product with an ASMR V gaining a small premium. However, over the last three years it is the experience of the authors that this did not happen and a discount was a condition “sine qua non” to access the market. The final decision on price and reimbursement falls within the competence of the Ministers of Health and Social Security and is published in the French National Gazette (Journal Official).

On top of the negotiated price – so-called “facial price” (prix facial) or listed price, additional confidential undisclosed conditions are negotiated between the CEPS and the pharmaceutical company. This leads to a net price significantly lower than the listed price (on average around 20 % to 30 %). This average discount has been agreed on between the CEPS and the LEEM, in order to maintain pharmaceutical spending budgets in France.³⁷¹

According to the Framework Agreement, a specific pricing procedure is applied to the most innovative pharmaceuticals (ASMR I to III and some drugs with ASMR IV). This application secures that during a period of 5 years, the price level will not be lower than the price level in the four main countries: UK, Germany, Italy, and Spain.³⁷² In addition, medicines that have been granted an extension of indication with an ASMR rating from I to III, and pediatric indications based on a pediatric investigation plan (PIP) might benefit from an extension of one year.³⁷³

³⁶⁶ French Economic Committee for Health Products (2011).

³⁶⁷ Natz, Campion (2012).

³⁶⁸ Article L.162-16-4 of the French Social Security Code.

³⁶⁹ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁷⁰ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁷¹ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁷² Perronnin, Pierre, Rochereau (2011); Sécurité sociale (2017).

³⁷³ Les Entreprises du Médicaments (2018b).

The conditions of access are confidential and are based on a private contract between the CEPS and the manufacturers. It systematically contains a price volume agreement and rebated paid back to the national health insurance. The price volume agreement used to discount prices from various predefined thresholds. This means that the initial sales were not discounted. However, nowadays the price volume discount applies to the overall volume of sales and is triggered by different volume thresholds with different discounts.

Rebates are also set in the negotiation process. Increasingly, the cost effectiveness analysis gives guidance to how to justify these rebates to make an intervention cost effective. However, the lack of an official threshold and the moving threshold make it very difficult to take an official position to legitimate the rebate requested by the CEPS. Benchmarking analysis is often referred to by the CEPS to justify its target price, while the company may have chosen alternative benchmarks. Ultimately it is a bargaining model that prevails in the discussion each party looking for the disruption point of its counterpart.

The pricing convention signed between CEPS and manufacturers may also contain dates with predefined price discount, conditions to maintain the price such as mean daily dose administered, or target population. Often disruption in the market related to generic entry may lead to substantial discounts when the products received an ASMR V or IV.

B) Mechanism of price regulation in France

The price set by the CEPS is subject to variations due to claw-backs, price review clauses and contractual agreements.³⁷⁴ Annually, the Framework Agreement provides adjustments of prices based on pharmaceutical sales. This process called “Safeguard Clause” (Clause de Sauvegarde) aims to contain the budget of the national health insurance according to the national objectives on healthcare spending (Objectifs nationaux des Dépenses d’Assurance Maladie, ONDAM) defined each year in the Social Security Financing Law (Loi de Financement de la Sécurité Sociale, LFSS). The 2019 LFSS has set new rules for the claw-back rates calculation as well as the threshold for triggering the safeguard clause in case of increase in the net sales of reimbursable medicines by 0.5%.³⁷⁵ Specific provisions are provided for innovative pharmaceuticals. Pharmaceuticals that have been granted an ASMR I and II rating are exempted from claw-back for respectively 36 and 24 months. ASMR III and IV ratings have a respective 50% and 25% exemption for 24 months.³⁷⁶

In addition to that, new tools of price regulations have been introduced in France to contain innovative drug prices: performance-based

³⁷⁴ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁷⁵ LOI n° 2018-1203.

³⁷⁶ Haute autorité de Santé (2018a).

agreements. The performance-based contract was concluded by the framework agreement contracted between the CEPS and the institution representing pharmaceutical companies (Les Entreprises du Médicaments, LEEM) in December 31, 2015.³⁷⁷ Performance contracts are suitable for innovative treatments, which are particularly expensive, and for which further studies are requested to close high uncertainties in the results. So far, individual patient based pay for performance is extremely rare in France the common example being sofosbuvir. It is usually driven by coverage with evidence development like in Germany, where the G-BA delivers a time limited resolution. The coverage with evidence development may be associated to an escrow agreement, when the CEPS believes there is a significant risk of negative results. This method informs the price-setting decision after a predefined window between pharmaceutical companies and payers based on the results. Its implementation requires significant coordination between the HAS and the CEPS³⁷⁸ and a capacity to reconsider the price, if necessary, and a granted access in case the study's result is negative. Reversing a decision remains a difficult exercise for payers. This is why the CEPS has established an escrow agreement under very specific conditions.

For the health insurance, the challenge is to have enough time to assess the added value of the product (usually three to four years), to estimate a price that is not too high compared to the real value of the product, and appreciate the contribution of the innovative drug in the therapeutic strategy. For the company, the real-life valuation can be expensive, complex and confounded by multiple factors in RWE studies. It will be measured several years after the launch with the risk of a price reduction or discount on the turnover if the results were below the targeted outcome. For example, a pay for a performance contract was established with Gilead pharma to assess the value of sofosbivir in 2014.³⁷⁹ The price of the drug was freely set by the company at 56,000 EUR for 3 months of treatment. Following the real-life evaluation, negotiations led by the CEPS have reduced the price of treatment to 41 000 EUR (27% of price decrease). The French price thus obtained the lowest price in the four comparator countries at that time: Spain (42 000 EUR), Italy (45 000 EUR), United Kingdom (44 660 EUR), and Germany (49 000 EUR).³⁸⁰

Typically, when considering the uncertainty, the philosophy of the committee is to establish if, with the appropriate development, the company could have addressed the uncertainties in the premarketing authorization for example by using the right comparator, the appropriate duration of trial, the right dosage, or population etc. If the answer is yes, then the CEPS will show little flexibility in offering the

³⁷⁷ Accord Cadre du 31 octobre 2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (2019).

³⁷⁸ Haute Autorité de Santé (2015); Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁷⁹ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁸⁰ Pajares, Sanchez, Saout (2017).

opportunity to pay until the uncertainty is addressed in the post marketing authorization. If it was not possible to address that uncertainty in the premarketing, then the committee establishes if it can be addressed or not. If it can be addressed, it has to be done within a reasonable timeframe, usually three years. If it is successful, then the committee may consent to a potential CED or to another form of pay for performance.

C) The hospital funding

In France, the hospital market is divided into 3 categories³⁸¹: 1) medicines for hospital use whose price is included in the GHS, 2) expensive hospital products funded on the top of DRG through a ministry of health budget (liste en SUS), 3) outpatient drugs sold exclusively at the hospital pharmacy.

The prices of hospital drugs used to be based on direct negotiation between manufacturer and the hospital. Hospitals have put in place joined purchasing organizations. Three procurement organizations covered close to 100 % of French public hospitals. Since the implementation of the hospital reform 2007 (Plan Hopital 2007), the cost of drugs is set independently of CEPS³⁸², and is integrated into diagnosis related groups (DRG) (Groupes Homogènes de Séjours, GHS). However, the innovative drugs and most expensive ones escape this flat-rate care system. They might benefit from a specific funding on the top of the DRG and are funded outside of the health insurance budget. The Ministry of Health decides on the eligibility for them to go on the liste en SUS. The "liste en sus" regulation is set in the article L.162-22-7 of social security code (article L.162-22-7 du Code de Sécurité Sociale).³⁸³To qualify, a product needs to have received an ASMR I to III and be expensive toward the appropriate DRG in which it will be used. This funding within "liste en sus" may create a gap in patient access to expensive products not recognized as innovative by HAS but considered as irreplaceable by clinicians. In some exceptional cases, the Ministry of Health thus allocates a specific exceptional budget handled at national level based on a case by case assumption. No formal regulation exists for this specific funding which is allocated at the discretion of the Minister of Health and eventually of the health care department director. As illustration, three products were granted an exceptional funding Avastin® (bevacizumab), for the treatment of metastatic breast cancer, in combination with paclitaxel or capecitabine, Yondelis® (trabectedin), for the treatment of advanced soft tissue sarcoma, and Entyvio® (vedolizumab), for the treatment of adult patients with Crohn's disease.

Regarding the hospital exclusive distribution for ambulatory drugs, a specific list called retrocession is published in article R. 5126-104 of the public health code (article R5126-104 du Code de la Santé

³⁸¹ Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁸² Perronnin, Pierre, Rochereau (2011).

³⁸³ Article L.162-22-7 of the French Social Security Code.

Publique).³⁸⁴ All such drugs have constraints on distribution, dispensing or administration, or require follow-ups after prescribing e. g: blood products, antiretrovirals, hepatitis B/C drugs, some antibiotics and antifungals, cancer drugs and orphan drugs.³⁸⁵ The prices of these drugs are set by the CEPS. The final price of hospital ambulatory pharmaceuticals is made based on the ex-factory price which is adjusted by the VAT and by a flat-rate markup to compensate for the costs of hospital pharmacies (Article L.162-16-5 social security code).

Tabelle 42: List of medications supported by health insurance according to ONDAM budget

Ambulatory care Budget ONDAM	Hospital Budget ONDAM
Reimbursable drugs in retail pharmacies (RP)	Drugs included in the "liste en sus"
Retroceded drugs	Drugs included in the DRG list (GHS)

Quelle: Eigene Darstellung.

Tabelle 43: List of medications supported by health insurance according to the nature of the buyer

Pharmacy	Hospital under ONDAM budget
Reimbursable drugs in RP	Drugs included in the "liste en sus"
	Drugs included in the DRG list (GHS)
	Drugs with ATU/Post ATU status

Quelle: Eigene Darstellung.

5.5.6 Early Access to innovative Drugs in France: Specificity of the ATU

According to the article R.5121-68 to R.5121-76 of the Public Health Code, exceptional measures facilitating the provision of innovative medicines exist.³⁸⁶ The ANSM, the French regulatory body, may deliver an exceptional and temporary authorization for use (Autorisation Temporaire d'Utilisation, ATU) when the expected actual benefit of the drug is important, the condition is severe and life threatening, and there are no alternative therapies available for those patients (Abbildung 47). This authorization is delivered even though the completion of the procedure has not been achieved or the drug is still under de-

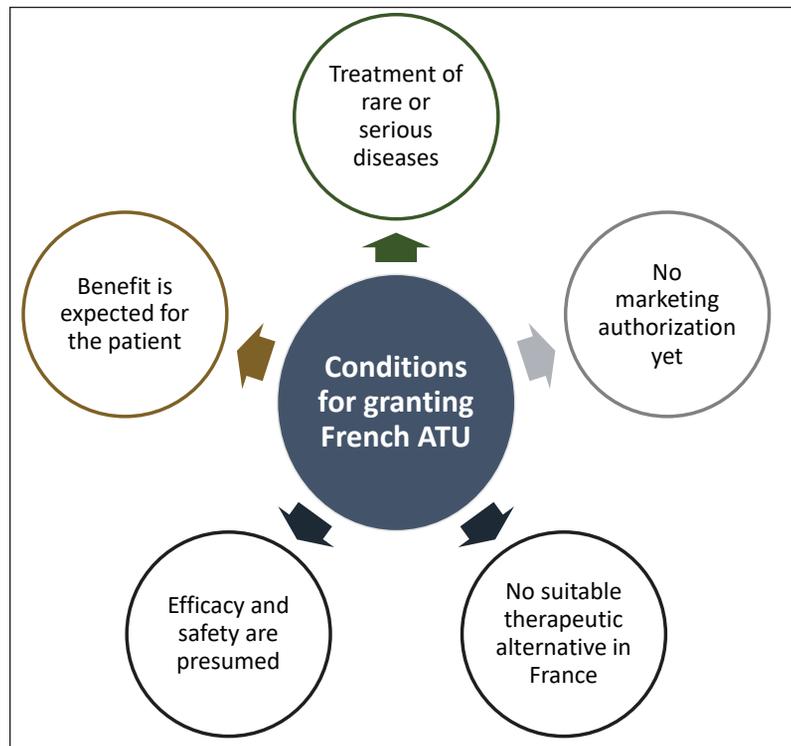
³⁸⁴ Article R.5126-104 of the French Public Health Code (2019).

³⁸⁵ Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (2018); Direction Générale de la Santé (2017).

³⁸⁶ Article R.5121-68 to R.5121-69 of the French Public Health Code; Article R.5121-73 to R.5121-76 of the French Public Health Code.

velopment.³⁸⁷ Thus allowing access is a fast way to reimbursement. The ATU considers the treatment of serious or rare diseases in the absence of a suitable therapeutic alternative with a marketing authorization available in France. An ATU can be intended for a single, named patient “named-patient ATU” (ATU nominative), in this case the ATU is issued at the request and under the responsibility of the prescribing physician for the whole duration of the treatment. The ATU can also concern a group of patients, treated and monitored according to a protocol for therapeutic use and information collection “cohort ATU” (ATU de cohort). The cohort ATU is granted for one year with the possibility of a renewal. In the case of cohort ATU, data collection is mandatory to document mainly the safety of the drug and the eligibility of the patient to access the treatment.

Abbildung 47: Requirements for granting French ATU



Quelle: Eigene Darstellung.

According to the article L162-16-5-1 of the Social Security Code, the company marketing an innovative drug under ATU is free to set a price. A ceiling price was put in place by the law of financing of the social security of 2017 for any ATU with a cost exceeding 10 000 EUR per patient per year and a projected turnover exceeding 30 Million

³⁸⁷ Article R.5121-68 to R.5121-69 of the French Public Health Code; Article R.5121-73 to R.5121-76 of the Public Health Code.

EUR.³⁸⁸ This price will be carried out as long as the pricing negotiation lasts. Once the product is approved, the price will be negotiated. If the reimbursed price is lower than the ATU price, the manufacturer will have to reimburse the difference according to the volume of the ATU sales. In case there is no agreement on the price between the CEPS and the manufacturer, the CEPS will unilaterally require the reimbursement of the difference with a price it will set arbitrarily. The company can also decide to dispense the innovative drug for free during the ATU.

According to the articles L.5126-4 and R.5126-102 of the public health code, only hospital pharmacies belonging to public or private health care institutions are authorized to supply ATU pharmaceuticals.³⁸⁹ Those medicines may be intended for exclusive use in hospital or may be sold to ambulatory patients. Nominative ATU products are deemed to be either used in hospital or to be sold by hospital pharmacies to patients for ambulatory use. Cohort ATU products have to be registered on the retrocession list. For medicines with an ATU which are intended for hospital use, only hospitals receive compensation through special endowments. Products with an ATU which are sold to ambulatory patients are fully reimbursed on the basis of their final price.

The new LFSS 2019 has improved access condition to innovative drugs. In the lightning of the early access expansion of innovative drugs, pharmaceutical companies that did not apply for an ATU before the MA may now directly apply for a “Post-ATU” in the same indication. The patients may also benefit from an ATU for an extension of indication without a selling of 30 Million EUR as for first the indication ATU. With the LFSS 2019, in the context of an ATU/early access, the continuation of a treatment for a patient is authorized, provided that the indication has not been the subject of an unfavorable evaluation by HAS.

³⁸⁸ Article L.162-16-5-1 of the French Social Security Code (2019).

³⁸⁹ Article R.5126-102 of the French Public Health Code; Article L.5126-4 of the French Public Health Code.

5.5.7 Review of innovative Products assessed by HAS from 2016 to 2018

The authors reviewed HTA recommendation for innovative products assessed by HAS in France from January 2016 to December 2018.

Methods

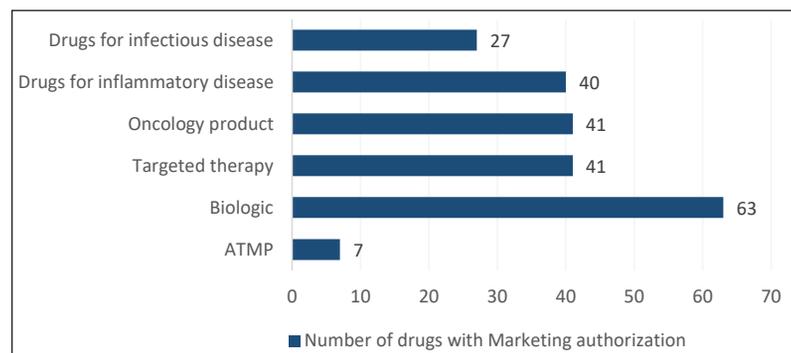
The authors focused on all the drugs that might meet “innovative drug criteria” from HAS perspective. The selected products included: advanced therapeutic medicinal products, biologics, target therapies and oncology product as well as drugs for inflammatory and infection diseases.

The authors selected only innovative drugs which excludes generic, biosimilar and withdrawn or suspended products. The list of drugs granted a European marketing authorization from January 2016 to December 2018 was retrieved from the European Medicine Agency website. Available HTA reports (TC and CEESP reports) for each of the products matching those criteria, were downloaded from the HAS website. Prices of drugs have been extracted from the French health insurance website.

Results

From January 2016 to December 2018, 170 drugs have been granted a European marketing authorization from the EMA (Abbildung 48). Because of the time lag between the marketing authorization and the market access, not all the products were available in France: Only 59 of these products were assessed by HAS and had available reports.

Abbildung 48: Drugs granted European Marketing authorization from January 2016 to December 2018



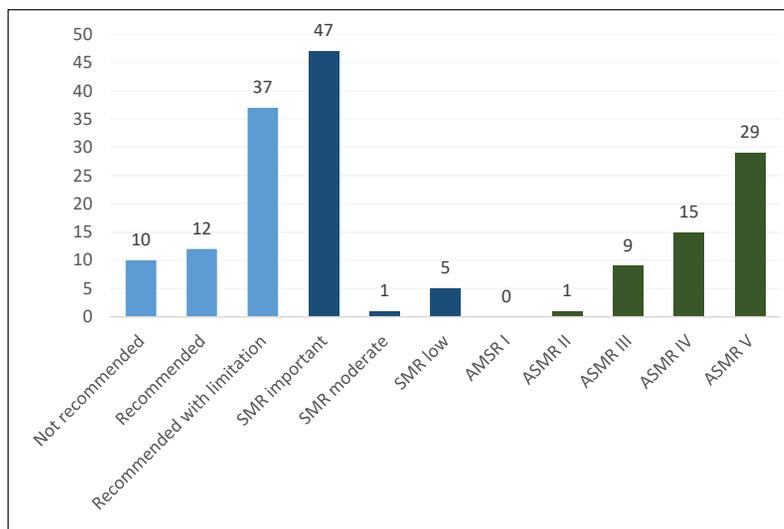
Quelle: Eigene Darstellung.

The authors have found that out of the 59 products assessed in France, 10 products were not recommended by the Transparency Commission. Conversely, 49 innovative drugs were recommended from 2016 to 2018. 37 were recommended with no restriction while

12 had restrictions. The restriction was mainly on the targeted population.

Regarding the scores granted by the TC, most of the products (47 products) had an important SMR. Only 5 products had a low SMR. Some products had different levels of SMR due to different subgroups in the population. A closer analysis of the decisions issued, revealed that 29 products had ASMR V, 15 products had ASMR IV, while only one product had an ASMR II and no product had an ASMR I (Abbildung 50).

Abbildung 49: Outcomes of HTA assessments carried out by the French HAS



Quelle: Eigene Darstellung.

Out of the 49 innovative drugs recommended by the TC in France, 7 products were assessed by the CEESP and had an economic evaluation report available: Ibrance®, Spinraza®, Tecentriq®, Hemlibra®, Zejula®, Venclyxto® and Rydapt®. Knowing that the CEESP is issuing reservation concerns ranging on 3 levels:

- Major: improper element/outcome, non-compliant with the current recommendation which invalidate all or part of the economic evaluation,
- Important: improper element/outcome, non-compliant with current recommendations, with a significant expected impact on conclusions (especially in terms of uncertainty),
- Minor: improper element/outcome, non-compliant with current recommendations, but justified or with a negligible expected impact on the conclusions,

The authors chose to analyze the highest level of reservation issued for each of the 7 products. Ibrance®, Spinraza®, Rydapt®, and

Hemlibra® had at least one important reservation on their economic evaluation which did not deprive Hemlibra® of being granted an ASMR II and Spinraza® an ASMR III in the subpopulation of patients with type I and II spinal muscular atrophy. Tecentriq®, Venclyxto®, Zejula® had major reservation which was translated with an ASMR no better than IV for Zejula® and Tecentriq® and ASMR V for Venclyxto®. As to the outcome mostly criticized by the CEESP, it is the accuracy and the adequacy of the model.

5.5.8 References

Accord Cadre du 31 octobre 2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. Available at: https://solidarites-san-te.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf

Decision n° 2013.0111/DC/SEESP of 18 September 2013. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf

Decree n° 2012-1116 of October 2nd, 2012 relating to the medico-economic missions of the Haute Autorité de santé. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id>

Direction Générale de la Santé (2017). Retrocession List. Available at: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_des_medicaments_retrocedes_12-01-2017.pdf

French Administration (2019): Drugs Reimbursement Procedure. Available at: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760>

French Economic Committee for Health Products, CEPS (2011). Price setting Procedure. Annual Activity Report, 2017. Available at: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/determination-des-tarifs-et-des-prix-des-dispositifs-medicaux>

French Economic Committee for Health Products, CEPS (2018): Annual Activity Report, 2017. Available at: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>

French Public Health Code. Available at: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=6633A2FB4E2E62A23F0AED91B8C10027.tplgfr21s_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140430

French Social Security Code. Available at: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=6633A2FB4E2E62A23F0AED91B8C10027.tplgfr21s_2?cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190411

- Haute Autorité de Santé (2014): Pricing and reimbursement of drugs and HTA policies in France. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf
- Haute Autorité de Santé (2015): Règlement intérieur du comité de suivi des études en vie réelle. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/csevr_ri_final_20150323_2015-09-08_10-06-37_868.pdf
- Haute Autorité de Santé (2017a): Assessment of drugs and Reimbursement Procedure. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf
- Haute Autorité de Santé (2017b): Budget impact analysis. HAS enriches the medico-economic evaluation of health products. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2747893/fr/analyse-d-impact-budgetaire-la-has-enrichit-l-evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante
- Haute Autorité de Santé (2018a), CEESP role. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
- Haute Autorité de Santé (2018b): Doctrine de la commission de transparence: Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. September 2018. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf
- Haute Autorité de Santé (2018c) Transparency committee role. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
- Les entreprises du Médicaments (2018a): Healthcare system and Reimbursement. Available at <https://www.leem.org/systeme-de-sante-et-remboursement>
- Les Entreprises du Médicaments (2018b): Les Prix des médicaments en France. Available at: <https://www.leem.org/prix>
- LOI n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/12/22/2018-1203/jo/texte JORFSC-TA000037847603>
- Medic G, Korchagina D, Young KE, Toumi M, Postma MJ, Wille M, Hemels M (2017): Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. *Journal of market access & health policy*, 5(1).
- Natz A, Champion M G (2012): Pricing and reimbursement of innovative pharmaceuticals in France and the new healthcare re-

form. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, 13(2), p. 49–60.

Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (2018): Drugs listed on the retrocession list. Available at: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/specialites-inscrites-sur-la-liste-de-retrocession,370,86714.html>

Pajares C, Sanchez Y, Saout C (2017): Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. Report of the French Economic, Social and Environmental Council, CESE.

Perronnin M, Pierre A, Rochereau T (2011). Complementary health insurance in France, wide-scale diffusion but inequalities of access persist. *Questions d'économie de la santé*. Available at: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES161.pdf>

Pichetti S, Sermet C (2011): Analysis of the impact of drug delisting in France between 2002 and 2011. *Questions d'économie de la santé*. Available from: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES167.pdf>

Sécurité sociale (2017): Cours des Comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2017, Chapitre VIII. Available at: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>

The European Commission (n.y.): Authorization procedures – The centralized procedure. Available at: https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en

The European Medicines Agency (n.y.): Authorization of medicines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

The French National Agency for Medicine and Health Products Safety, ANSM (n.y.): Marketing authorization. Available at: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)

Toumi M, Motrunich A, Millier A, Rémuzat C, Chouaid C, Falissard B, Aballéa S (2017): Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France – understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1344088.

6. Marktdurchdringung neuer Arzneimittel

6.1 Methodik

Zur Analyse der Umsetzung der AMNOG-Verfahrensergebnisse in der Versorgungspraxis lassen sich verschiedene Ergebnismaße konstruieren. Zur Abbildung nutzenbewertungs-assoziiertes Verordnungseffekte werden nachfolgend vier relative Ergebnismaße berechnet:

- (I) **Ärztliche Faktoren der Versorgungsanteile (Kap. 6.2)**
- (II) **Relativer Anstieg des Verordnungsvolumens nach GBA-Beschlüssen (Kap. 6.3)**
- (III) **Marktentwicklung von in Kombination eingesetzten Onkologika**

Die Grundlage für die nachfolgende Analyse zur Versorgung mit nutzenbewerteten Arzneimitteln bilden ambulant-ärztliche Abrechnungsdaten von Versicherten der DAK-Gesundheit aus dem Zeitraum 01.01.2010 bis zum 30.09.2018. Auf eine versichertenbezogene Analyse wird verzichtet. In die Analyse eingeschlossen wurden alle bis zum 31.12.2018 vom G-BA mit Veröffentlichung der Beschlussfassung nutzenbewerteten Wirkstoffe (n=224). Für 32 Wirkstoffe lagen in diesem Zeitraum keine Verordnungsdaten vor, da sie zum Teil noch vor Beginn der Marktdurchdringung vom Markt genommen wurden oder sie im Zeitraum der Datenanalyse nicht verordnet worden sind. Insgesamt gehen damit Verordnungsdaten von 192 Wirkstoffen in die Analyse ein. In einigen Analysen werden Wirkstoffe aus dem Bestandsmarktaufruf nicht berücksichtigt, um nutzenbewertungsinduzierte Effekte auf die Marktdurchdringung nicht zu verzerren. In betroffenen Analysen wird auf die entsprechend geringere Fallzahl hingewiesen.

Analysezeitraum

Wie in vergleichbaren Untersuchungen arzneimittelbezogener Verordnungsdaten entspricht eine ärztliche Verordnung in nachfolgenden Analysen einer Arzneimittelpackung, wobei die Anzahl der auf einem Rezept verordneten Packungen als Multiplikationsfaktor in die Berechnungen der Umsatz- und Verordnungsvolumina einfließt. Für Arzneimittel in Zubereitung werden nur die verordnungsbezogenen Mengenanteile sowie der Brutto-Apotheken-Verkaufspreis berücksichtigt. Absolute und relative Veränderungen der Verordnungsvolumina werden über definierte Tagesdosen abgebildet.³⁹⁰ Die definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge basiert auf der Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels, die typischerweise auf die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag angewendet wird. Quantifizierte Tagesdosen werden im Kontext des Sozialrechts u. a. zur Festbetragsermitt-

³⁹⁰ Basierend auf Daten des WIdO.

lung in § 35 Abs. 1 SGB V, verwendet. Auch in anderen Zusammenhängen, z. B. im Arzneiverordnungs-Report, für Verbrauchsentwicklungen, Kostenvergleiche und zur Ermittlung von Einsparpotenzialen werden rechnerische Tagesdosen verwendet und sie wurden hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile ausreichend diskutiert. Zu berücksichtigen ist, dass eine DDD nicht die empfohlene oder tatsächlich verordnete Tagesdosis wiedergibt, sondern eine technische Maß- und Vergleichseinheit darstellt. Gegenüber anderen Messgrößen, wie der Anzahl abgegebener Verpackungen, oder dem damit erzielten Umsatz, hat die DDD den Vorteil, dass der Verbrauch eines Arzneimittels anhand einer zuvor festgelegten Wirkstoffmenge direkt gemessen wird. Ein weiterer Vorteil der DDD als Vergleichsmaß ist, dass Änderungen der Packungsgrößen oder Dosisstärken den gemessenen Verbrauch nicht verfälschen können.

Limitationen Einschränkung ist zu berücksichtigen, dass basierend auf Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung nur ambulante Arzneimittelverbräuche beobachtet werden können. Erfolgt der Einsatz eines neuen Arzneimittels überwiegend stationär, steht nur eine eingeschränkte Informationsbasis zur Verfügung. Dies kann zu Verzerrungen in der Berechnung der Veränderung des Verordnungsvolumens in Abhängigkeit der Ergebnisse der Nutzenbewertung führen.

6.2 Faktoren der Marktdurchdringung neuer Arzneimittel

6.2.1 Verordnungsentwicklungen im AMNOG-Markt

Mit der fortlaufenden Zulassung neuer patentgeschützter Arzneimittel wächst der Anteil nutzenbewerteter und damit preisregulierter Arzneimittel innerhalb des Patentmarktes.

Erzielte Verordnungsvolumina Innerhalb des Zeitraumes vom 01.07.2017 bis zum 30.06.2018 wurden für Versicherte der DAK-Gesundheit 135,9 Millionen DDDs für nutzenbewertete Wirkstoffe verordnet.³⁹¹ Im Gegensatz zur Auswertung im letzten Jahr ist der Bestandsmarkt dabei Teil der Analyse. Der hinsichtlich verordneter Volumina relevanteste AMNOG-Wirkstoff ist Sitagliptin, auf das knapp 17 % der verordneten DDD-Volumina aller AMNOG-Wirkstoffe im Betrachtungszeitraum entfallen. An zweiter Stelle findet sich Apixaban, welches einen Anteil von ca. 14 % am DDD-Gesamtvolumen hat. Die Gruppe der fünf bezüglich des DDD-Volumens größten Wirkstoffe rekrutieren sich dabei alle aus der Gruppe der Antidiabetika bzw. der antithrombotischen Mittel. Die erzielten DDD-Verordnungen korrelieren jedoch nicht mit dem dadurch erzielten Umsatzvolumen in Euro. So zeichnet die Gruppe der fünf hinsichtlich verordneter Volumina relevantesten AMNOG-Wirkstoffe zwar für ca. 58 % des DDD-Gesamtvolumens verantwortlich, verursacht dabei aber nur knapp 19 % der Bruttokos-

³⁹¹ Inklusive der Wirkstoffe aus dem Bestandsmarktaufruf.

ten. Gegensätzlich verhält es sich bei den Onkologika, präziser den antineoplastischen und immunmodulierenden Mitteln, denn während auf diese nur 3,2 % der verordneten DDD entfallen, machen diese knapp 48 % der verursachten Bruttokosten aus.

6.2.2 Ausgabenentwicklung im AMNOG-Markt

Unter den zwanzig umsatzstärksten Fertigarzneimitteln befinden sich inzwischen acht Wirkstoffe, für die der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat (vgl. Tab. 44). Umsatzstärkstes Arzneimittel im AMNOG-Markt ist Apixaban (Eliquis®), dessen Umsatzvolumen im Jahr 2018 im Vergleich zu 2015 um fast 80 % gestiegen ist.³⁹² In Relation zum Gesamtumsatz im Fertigarzneimittelmarkt lag der Anteil dieses Faktor-Xa-Hemmers mit 1,7 % am höchsten (Platz drei im Gesamtranking inklusive des Bestandsmarktes). Auf den umsatzstärksten Wirkstoff des Bestandsmarktes Adalimumab (Humira) entfielen im Jahr 2018 insgesamt 2,8 % des Gesamtbruttoumsatzes (nicht in Tab. 39 enthalten). Dies zeigt zweierlei: Zum einen, dass der sog. Bestandsmarkt zunehmend durch nutzenbewertete Arzneimittel verdrängt wird, zum anderen, dass das AMNOG nicht wie wiederholt formuliert eine Marktdurchdringungshürde darstellt. Dies zeigt sich daran, dass sowohl Wirkstoffe mit als auch ohne belegten Zusatznutzen zum Teil hohe Umsatzzahlen erreicht haben.

Tabelle 44: Die umsatzstärksten nutzenbewerteten Fertigarzneimittel und ihr Anteil am Gesamtumsatz

Wirkstoff	Zusatznutzen*	Bruttoumsatz in Mio. €	Anteil
Apixaban	Gering	663,4	1,7 %
Aflibercept	Nicht belegt	325,5	0,8 %
Secukinumab	Beträchtlich	302,6	0,8 %
Abirateron	Beträchtlich	298,6	0,8 %
Fingolimod	Beträchtlich	272,1	0,7 %
Enzalutamid	Beträchtlich	256,5	0,7 %
Dimethylfumarat	Nicht belegt	234,0	0,6 %
Edoxaban	Gering	221,1	0,6 %
Fertigarzneimittel Gesamt		38.653,5	100 %
* Gezählt wird das beste Bewertungsergebnis innerhalb eines Bewertungsverfahrens.			

Quelle: GKV-Spitzenverband (2019). Daten: Januar bis Dezember 2018.

³⁹² Schwabe (2018), S. 10.

Auch unter Wirkstoffen in parenteralen Zubereitungen sind inzwischen vielfach nutzenbewertete Wirkstoffe. Ebenfalls acht der zwanzig umsatzstärksten in parenteralen Zubereitungen verarbeiteten Wirkstoffe finden sich inzwischen unter den umsatzstärksten Wirkstoffen dieser Gruppe (vgl. Tab. 45).³⁹³

Tabelle 45: Die umsatzstärksten nutzenbewerteten in parenteralen Zubereitungen verarbeiteten Wirkstoffe und ihr Anteil am Gesamtumsatz

Wirkstoff	Zusatznutzen*	Bruttoumsatz in Mio. €	Anteil
Nivolumab	Beträchtlich	308,0	7,8 %
Pembrolizumab	Beträchtlich	240,3	6,1 %
Pertuzumab	Beträchtlich	158,9	4,0 %
Daratumumab	Beträchtlich	130,1	3,3 %
Trastuzumabemtansin	Beträchtlich	55,4	1,4 %
Carfilzomib	Beträchtlich	41,1	1,0 %
Atezolizumab	Beträchtlich	38,7	1,0 %
Ipilimumab	Beträchtlich	36,2	0,9 %
Parenterale Zubereitungen Gesamt		3.938,0	100 %
* Gezählt wird das beste Bewertungsergebnis innerhalb eines Bewertungsverfahrens.			

Quelle: GKV-Spitzenverband (2019). Daten: Januar bis Dezember 2018.

Der Bruttoumsatz je DDD lag dabei für Fertigarzneimittel mit Wirkstoffen, für die der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat, bei durchschnittlich 6,64 EUR. Deutlich darüber lag der durchschnittliche Bruttoumsatz je DDD für bewertete Orphan Drugs (199,06 EUR).³⁹⁴ Für Orphan Drugs gelten im Rahmen der Nutzenbewertung hinsichtlich der Anforderungen zum Nachweis eines Zusatznutzens jedoch andere Rahmenbedingungen, insbesondere hinsichtlich der erforderlichen Evidenzlage (vgl. ausführlich Kap. 1.3). Da bereits mit Zulassung der Zusatznutzen für Orphan Drugs als belegt gilt, ist nach Einschätzung des GKV-Spitzenverbandes der Verhandlungsspielraum stark eingeschränkt, was wiederum Auswirkungen auf das hohe Preisniveau hat.

³⁹³ GKV-Spitzenverband (2019).

³⁹⁴ GKV-Spitzenverband (2019).

6.3 Relatives Verordnungswachstum in Relation zu Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung

Zur Beurteilung des Einflusses der Nutzenbewertung auf die Marktdurchdringung neuer Arzneimittel lassen sich verschiedene Ergebnismaße konstruieren. Sowohl kassen- als auch industrieseitig werden regelhaft Statistiken zur Marktdurchdringung von AMNOG-Arzneimitteln in Relation zum maximal zu erwartenden Verbrauch diskutiert. Hierzu werden die Anzahl der Patienten der Zielpopulation aus dem G-BA-Beschluss multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und der durchschnittlichen Tagesdosis. Datengrundlage für entsprechende Analysen sind beispielsweise die § 217f-Daten des GKV-Spitzenverbandes oder Analysen des IGES auf Basis von Daten aus den Apothekenrechenzentren.³⁹⁵

Zuletzt wurden Analysen zur Marktdurchdringung 17 ausgewählter Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen durch das IGES-Institut aktualisiert, deren Verordnungsentwicklung sich aufgrund nur eines Anwendungsgebietes und fehlender medikamentöser Alternativen gut isolieren lässt. Deren realisierte Marktdurchdringung wurde einem theoretischen Absatzpotenzial gegenübergestellt, welches sich aus den Angaben zur Prävalenz und der Dosierung errechnet.³⁹⁶ Im Ergebnis zeigte sich, dass bislang nur vier Wirkstoffe einen Anteil am zu erwartenden Gebrauch von über 20 % erreichen. Für vier Wirkstoffe zeigte sich wiederum ein nicht erklärbarer niedriger Versorgungsgrad (Belimumab, Fidaxomicin, Ocriplasmin, Ticagrelor).³⁹⁷ Dabei sind jedoch neben Unsicherheiten in der Prävalenzschätzung des G-BA (vgl. hierzu die Ergebnisse in Kap. 2.3.3) auch wirkstoffspezifische Zusammenhänge (z. B. ein überwiegender Einsatz im stationären Setting) zu beachten.³⁹⁸

Neben den auf absoluten Umsatzdaten basierenden Analysen lässt sich auch die relative Marktdurchdringung neuer Arzneimittel zur Beschreibung AMNOG-induzierter Versorgungseffekte heranziehen. Eine solche Analyse zielt nicht darauf ab, eine Über- oder Unterversorgung mit einzelnen neuen Wirkstoffen zu identifizieren, sondern wirkstoffübergreifende Trends in der Marktdurchdringung basierend auf verordneten Tagesdosen abzubilden. Der Anstieg des Verordnungsvolumens (DDD) lässt sich berechnen, indem die relative Veränderung des Verordnungsvolumens zum Vormonat über den betrachteten Zeitraum aufsummiert und dann durch die entsprechende Anzahl der Monate geteilt wird. Der „DDD-Uptake“ gibt damit die durchschnittliche relative Änderung von einem Monat zum anderen über den betrachteten Zeitraum an (entspricht der Wachstumsrate je Zeiteinheit). Die Berechnung relativer monatlicher Veränderungen ist grundsätzlich dann anfällig für Ausreißer im monatlichen Verordnungsvolumen, wenn kleine Volumina betrachtet wer-

Unterversorgung mit neuen Arzneimitteln?

DDD-Uptake nach G-BA-Beschluss

³⁹⁵ Berkemeier, Höer (2016), S. 104–106; Haas et al. (2016), S. 4.

³⁹⁶ IGES (2018).

³⁹⁷ Cassel, Ulrich (2017), S. 179.

³⁹⁸ Haas, Pietsch (2018), S. 53.

den und es zu absolut größeren Mengenunterschieden in aufeinanderfolgenden Monaten kommt.³⁹⁹

Ø 12,8 % Absatzwachstum nach G-BA-Beschluss

Basierend auf Daten von 127 Wirkstoffen (alle Wirkstoffe, für die bis zum 30.09.2018 ein volles Beobachtungsjahr nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses vorlag) zeigt sich, dass das Ergebnis der Nutzenbewertung gemessen am festgestellten Zusatznutzen auch nach sieben Beobachtungsjahren nur begrenzten Einfluss auf die Marktentwicklung neuer Wirkstoffe hat. Die durchschnittliche Uptake-Rate aller AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss liegt bei 14,0 %. Unter Berücksichtigung der absoluten Umsatzvolumina steigt das Umsatzvolumen der betrachteten AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss im Mittel um 12,8 %. Dieser Wert ist gegenüber den vergangenen Jahren geringfügig niedriger.

Gleichzeitig bleibt der Befund bestehen, dass Wirkstoffe mit einer großen GKV-Zielpopulation innerhalb eines Jahres nach Vorliegen des G-BA-Beschlusses durchschnittlich stärkere Umsatzzuwächse als Wirkstoffe in kleinen Anwendungsgebieten erreichen – unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens.

Geringer Effekt des Zusatznutzens auf die Marktdurchdringung

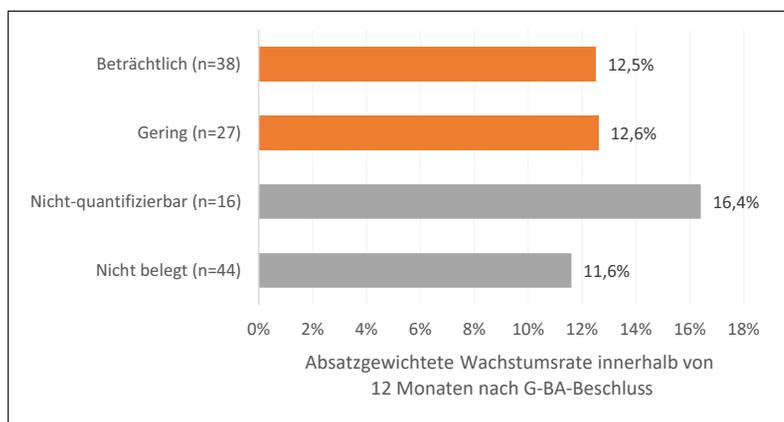
Bei Betrachtung der umsatzgewichteten Mittelwerte liegen die Anstiegsraten des Verordnungsvolumens in Relation zum Zusatznutzenausmaß nicht mehr auf vergleichbarem Niveau. Die durchschnittliche Wachstumsrate für Wirkstoffe ohne Zusatznutzen liegt bei 11,6 %, die von Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen bei 13,8 %.

Innerhalb der Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen weisen die erzielten Wachstumsraten im Verordnungsvolumen nach dem G-BA-Beschluss ebenfalls vergleichbare Ergebnisse auf. Liegt in wenigstens einer Teilindikation ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, stieg das Verordnungsvolumen monatlich im Durchschnitt um 12,5 % an (vgl. Abb. 50). In dieser Gruppe tragen vor allem jene Wirkstoffe mit bislang großen Verordnungsvolumina diesen Effekt (insbesondere Acridiniumbromid/Formoterol, Sacubitril/Valsartan und Ticagrelor), weshalb die mengengewichtete Wachstumsrate deutlich oberhalb der ungewichteten Rate liegt. Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen liegen auf gleichem Niveau. Wirkstoffe mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen sind überwiegend Orphan Drugs, welche aufgrund abweichender Versorgungsstrukturen gesondert betrachtet werden müssen. Orphan Drugs zeigen zuletzt schnellere Adoptionsraten, da für diese der durchschnittliche monatliche Anstieg im Verordnungsvolumen im Zeitraum nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses

³⁹⁹ Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde deshalb die durchschnittliche Wachstumsrate über den entsprechenden Zeitraum berechnet. Der Unterschied zur Berechnung des DDD-Uptakes besteht darin, dass eine konstante Wachstumsrate zugrunde gelegt wird, welche ausgehend von dem Anfangswert nach *n* Monaten zu dem Endwert führt, während der Endwert beim DDD-Uptake keine Berücksichtigung findet. Die errechnete Abweichung zum DDD-Uptake ist hinsichtlich des Ausmaßes jedoch vernachlässigbar.

schluss mit 16,4 % (rohe Wachstumsrate: 12,3 %) deutlich oberhalb der Ergebnisse aus den vergangenen Jahren liegt.

Abbildung 50: Durchschnittlicher monatlicher Anstieg im Verordnungsvolumen (DDD) innerhalb von zwölf Monaten nach G-BA-Beschluss⁴⁰⁰



Quelle: Eigene Darstellung, Daten: DAK-Gesundheit, Stand: 30.06.2018.

Wie sind die vorliegenden Ergebnisse zu interpretieren? Ein G-BA-Beschluss ersetzt weder in seinen Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie noch zum relativen Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs die ärztliche Indikationsstellung im Einzelfall. Das bedeutet, dass sich weder ein Verordnungszwang für Arzneimittel mit Zusatznutzen noch ein Hinweis gegen den Einsatz eines neuen Arzneimittels ohne Zusatznutzen aus dem G-BA-Beschluss ableiten lässt. Ausnahme stellen hier ggf. die wenigen Teilindikationen dar, in welchen der G-BA einen geringeren Nutzen festgestellt hat. Aufgrund der Nutzen- und Preissignale, welche mit der frühen Nutzenbewertung verbunden sind, könnte jedoch vermutet werden, dass das Ergebnis über das Ausmaß des Zusatznutzens die Marktdurchdringung beschleunigt.⁴⁰¹

**Kein Zusatznutzen
≠ keine Verordnung**

Die Idee des hier berechneten „DDD-Uptakes“ über monatliche Wachstumsraten ist es, einen potenziellen Mengeneffekt unmittelbar nach erfolgter Beschlussfassung des G-BA zu isolieren. Gleichwohl ist einschränkend zu berücksichtigen, dass bei Wirkstoffen, die innerhalb eines kurzen Zeitraumes unmittelbar nach Marktzugang ein hohes Umsatzvolumen erreichen, trotz später belegten Zusatznutzens in der Betrachtungsperiode nur noch einen vergleichsweise geringen Anstieg im Volumen verzeichnen. Dies kann auch dann beobachtet werden, wenn innerhalb des Anwendungsgebietes eines neuen Wirkstoffes aufgrund des einsetzenden Innovationswett-

⁴⁰⁰ Veränderungen der Zusatznutzenzuschreibung sind z. B. durch erneute Nutzenbewertungen im Zeitverlauf möglich. Hier berücksichtigt wird das Zusatznutzenausmaß der Erstbewertung.

⁴⁰¹ Ulrich, Cassel (2016), S. 31.

bewerbes in rascher Abfolge weitere neue Produkte auf den Markt kommen. Im überwiegenden Anteil des AMNOG-Marktes ist bislang jedoch eher eine kontinuierliche Marktdurchdringung zu beobachten. Eine beschleunigte Marktdurchdringung der neuen Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen könnte wiederum ein erklärtes Ziel des Arztinformationssystems sein.⁴⁰²

6.4 Verordnungsanteile von in Kombination eingesetzten Wirkstoffen

6.4.1 Methodik

Die Preisbildung von Kombinationstherapien wird derzeit national wie international kontrovers diskutiert. Auslöser sind insbesondere in der Onkologie steigende Zahlen neu zugelassener Arzneimittel, welche zunächst als Monotherapie, später häufig jedoch in verschiedenen Therapielinien in (Mehrfach-)Kombination mit bisherigen Therapiestandards eingesetzt werden. Erstmals öffentlich wurde die Preisfindung von Kombinationstherapien in Deutschland Anfang 2016 diskutiert.⁴⁰³ Auf die mit dem vermehrten Einsatz von Kombinationstherapien verbundenen Herausforderungen in der Preisfindung wurde zuletzt jedoch erneut wiederholt hingewiesen.⁴⁰⁴

Preisbildung bei Kombinations-therapien

Das AMNOG sichert in Deutschland grundsätzlich auch für in Kombination zugelassene neue Arzneimittel eine (zusatz-)nutzenbasierte Preisbildung. Allerdings führen in der derzeitigen Verfahrenssystematik mehrere Faktoren zu nicht optimalen Verhandlungskonstellationen und Ergebnissen: Hat eine Kombinationstherapie gegenüber der monotherapeutischen Anwendung eines der Kombinationspartner keinen belegten Zusatznutzen, so sieht § 130b SGB V vor, dass der Add-on-Kombinationspartner einen Erstattungsbetrag in Höhe von 0 EUR hat. Bei Kombinationen von zwei oder mehr nutzenbewerteten Arzneimitteln greift die Preisbildungslogik des AMNOG. Dies ist in Konstellationen ohne vollständige Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aller Kombinationspartner nicht der Fall. Entsprechende Kombinationen sind:

- Ein Kombinationspartner ist aus dem Bestandsmarkt.
- Die Kombinationspartner werden von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben.
- Die Kombination erfolgt sequenziell.

Zur Entwicklung geeigneter Rabattierungsmodelle für Kombinationstherapien ist es deshalb erforderlich, zu prüfen, inwiefern die Preisbildung bislang auf einer zu diesem Zweck sinnvollen Daten-

⁴⁰² Vgl. hierzu Hecken in Beerheide, Maybaum (2017).

⁴⁰³ Bausch et al. (2016).

⁴⁰⁴ Exemplarisch: v. Stackelberg et al. (2018), S. 227–229.

grundlage erfolgt. Dazu ist die vollständige Erfassung von in Kombination eingesetzten Arzneimitteln je Patient erforderlich.

Zur Erfassung von Kombinationstherapien stehen potenziell drei Datenquellen zur Verfügung:

1. Analyse auf Basis selektierter Arzneimittelverordnungsdaten nach § 268 SGB V (Morbi-RSA).
2. Analyse auf Basis der Daten nach § 84 Abs. 5 SGB V (GAmSi). Vorschläge zur Verbesserung dieser Datengrundlage, z. B. durch Herstellung des pseudonymisierten Patientenbezuges, liegen inzwischen vor.⁴⁰⁵
3. Analyse auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten.

GKV-Abrechnungsdaten bieten im Gegensatz zu GAmSi-Daten den Vorteil des Versicherten- und Diagnosebezugs und im Vergleich zu Morbi-RSA-Daten den deutlich längeren Zeithorizont, in welchem patientenbezogene Daten nachvollziehbar sind. Beides ist für den vorliegenden Analysekontext essenziell.

Um die Verschreibungsanteile von Arzneimitteln, die potenziell auch in Kombination eingesetzt werden können, abzubilden, werden nachfolgend die Verschreibungsdaten der drei nutzenbewerteten Wirkstoffe Palbociclib, Pertuzumab und Ribociclib, welche in unterschiedlichen Formen zur Behandlung des Brustkrebses zugelassen sind, auf Basis von Abrechnungsdaten der DAK-Gesundheit analysiert. Auf Basis dieser Daten soll exploriert werden, inwiefern sich GKV-Abrechnungsdaten zur Analyse von Verschreibungssequenzen in der Onkologie eignen.

Explorative Analyse

Für die drei gewählten Arzneimittel war dazu zunächst die Liste potenziell relevanter Kombinationspartner sowie die Kombinationssystematik auf ATC-Ebene zu definieren. Darüber hinaus werden, soweit auf Basis der Zulassung bzw. der Nutzenbewertung des G-BA sinnvoll und möglich, zugelassene Teilindikationen bzw. vom G-BA gebildete Teilpopulationen definiert, nach welchen ein differenzierter Zugriff der Arzneimittelkombinationen erfolgen kann.

6.4.2 Aufgriffslogik

Für die drei inkludierten Arzneimittel wurde zunächst anhand der Fachinformation die Liste der laut Zulassung potenziell möglichen Kombinationspartner auf ATC-Ebene definiert. Für Pertuzumab wurden potenziell fünf Kombinationspartner identifiziert, welche bis auf eine Ausnahme als Generikum verfügbar sind. Für Palbociclib und Ribociclib stehen wie in den nachfolgenden Tabellen ersichtlich jeweils nur generische Wirkstoffe als potenzielle Kombinationspartner zur Verfügung:

Kombinationspartner

⁴⁰⁵ Vgl. ausführlich: v. Stackelberg et al. (2018), S. 231.

Tabelle 46: Aufgriff potenzieller Kombinationspartner

Wirkstoff	Handelsname	ATC
Pertuzumab	Perjeta	L01XC13
Trastuzumab	Herceptin	L01XC03
Docetaxel	generisch	L01CD02
Paclitaxel	generisch	L01CD01
Doxorubicin	generisch	L01DB01
Epirubicin	generisch	L01DB03

Quelle: Eigene Auswertung.

Tabelle 47: Aufgriff potenzieller Kombinationspartner

Wirkstoff	Handelsname	ATC
Palbociclib	Ibrance	L01XE33
Anastrozol	generisch	L02BG03
Letrozol	generisch	L02BG04
Exemestan	generisch	L02BG06
Fulvestrant	generisch	L02BA03
Leuprorelin	generisch	L02AE02
Goserelin	generisch	L02AE03

Quelle: Eigene Auswertung.

Tabelle 48: Aufgriff potenzieller Kombinationspartner

Wirkstoff	Handelsname	ATC
Ribociclib	Kisqali	L01XE42
Anastrozol	generisch	L02BG03
Letrozol	generisch	L02BG04
Exemestan	generisch	L02BG06

Quelle: Eigene Auswertung.

Therapieblöcke Um auf Basis dieser Wirkstoffe Kombinationstherapien zu identifizieren, wurden zunächst alle Verschreibungen der oben identifizierten Kombinationspartner erfasst. Ausgehend von der ersten Ver-

schreibung wurden dann Therapieblöcke gebildet, wobei Verschreibungen zu einem Block zusammengefasst wurden, falls entweder der gleiche Wirkstoff verordnet wurde oder der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Verordnungen weniger als 30 Tage betrug. Im zweiten Fall werden also Kombinationstherapien identifiziert und zusammengefasst. Diese Aufgriffslogik trägt der Beobachtung Rechnung, dass Kombinationstherapien oft, aber nicht immer, mit einer tagesgleichen Verordnung beginnen, aber anschließend – mutmaßlich je nach Reichweite der Packungen gestaffelt – weitere, einzelne Verschreibungen der Kombinationspräparate erfolgen. Die Konzeption der Therapieblöcke macht es empirisch möglich, zu überprüfen, welche Kombinationen überhaupt zur Anwendung kommen. Aufgrund der verhältnismäßig langen Spanne von 30 Tagen, dürften die hier berichteten Werte als konservative Schätzung für den Anteil von Kombinationstherapien gelten.

6.4.3 Versorgungsanteile von Kombinationspräparaten

Auf Basis der identifizierten Therapieblöcke lassen sich nun die Versorgungsanteile der Kombinationspräparate bestimmen. Hierzu werden sowohl die Summe der verordneten DDDs als auch die Patientenanteile verglichen. Basierend auf den bislang vorliegenden Verschreibungsdaten zeigen sich für alle drei gewählten Wirkstoffe nur geringe Verschreibungsanteile in Kombination mit anderen Wirkstoffen (vgl. Tab. 49)

Tabelle 49: Verschreibungsanteile (basierend auf verschriebenen Tagesdosen, DDD) als Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Wirkstoff	Anteil Monotherapie		Anteil Kombi-Therapie	
	DDD	Patienten	DDD	Patienten
Pertuzumab	92,0 %	98,4 %	8,0 %	1,6 %
Palbociclib	94,6 %	95,2 %	5,4 %	4,8 %
Ribociclib	98,2 %	98,1 %	1,8 %	1,9 %

Quelle: Eigene Auswertung basierend auf Daten der DAK-Gesundheit

In der Gruppe von Pertuzumab und Kombinationspartnern werden 92,0 % der DDD als Monotherapie verordnet und 8,0 % der DDD entfallen auf einen Therapieblock mit mehr als einem Wirkstoff. Innerhalb der Kombinationstherapien wird für die Hälfte der beobachteten Therapieblöcke die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab beobachtet. Dabei wurden die Therapien bei 80 % der Patienten direkt als Kombinationstherapie begonnen, wobei dieses Ergebnis auch bestehen bleibt, wenn für das Zusammenfassen der Verordnungen eine Zeitspanne von unter zehn Tagen angesetzt wird. Kombinationen von drei Wirkstoffen spielen quasi keine Rolle,

Pertuzumab

so werden im gesamten Datensatz nur insgesamt zwei Therapieblöcke mit der Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab und jeweils Paclitaxel bzw. Epirubicin beobachtet.

Palbociclib In der Gruppe um Palbociclib trägt der prozentuale Anteil der DDDs die auf eine Monotherapie entfallen 94,6 % womit 5,4 % der DDD auf eine Kombinationstherapie entfallen. Dies entspricht einem Anteil von 4,8 % der Patienten, die mit einem Kombinationspräparat behandelt wurden. Auch hier handelt es sich bei 90 % der beobachteten Blöcke mit Kombinationspräparaten um zweifache Kombinationen, wobei am häufigsten, mit jeweils ca. 700 Therapieblöcken, die Kombination aus Palbociclib mit Fluvestrant bzw. Letrozol beobachtet wird. Innerhalb der Gruppe der Kombinationstherapien entfällt ein Anteil von 8,5 % auf die Kombination von drei Wirkstoffen wobei mit 100 bzw. 56 Therapieblöcken nur die Kombinationen aus Palbociclib und Fluvestrant mit Letrozol bzw. Exemestan häufig beobachtet werden. Der verbleibende Anteil von 1,5 % entfällt auf Kombinationen von vier bis sieben Wirkstoffen. Erneut lässt sich beobachten, dass die Kombinationspräparate bereits initial verordnet werden, denn es wird nur bei ca. 17 % der Patienten ein sequenzieller Übergang von der Mono- in die Kombinationstherapie beobachtet. Dieser Wert erhöht sich nur leicht, auf 24 %, sobald im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse bei der Bildung der Therapieblöcke eine Zeitspanne von unter 10 Tagen zwischen zwei Verordnungen zugelassen wird.

Ribociclib Im Fall von Ribociclib werden nur 1,8 % der DDDs in Form von einer Kombination von zwei oder mehr Wirkstoffen verordnet und 98,2 % der verordneten DDDs entfallen auf einen Therapieblock mit nur einem Wirkstoff. Wie zu erwarten, kommt Ribociclib im Rahmen von Kombinationstherapien zum Einsatz, spielt aber auch hier nur eine untergeordnete Rolle. Insgesamt wird eine Beteiligung von Ribociclib nur bei 0,38 % der identifizierten Therapieblöcke beobachtet. Diese entfallen nahezu ausschließlich auf die Kombination von Ribociclib und Letrozol.

Limitationen Bei den vorliegenden Ergebnissen sind zwei Einschränkungen zu berücksichtigen: Erstens liegen mit den aus GKV-Abrechnungsdaten verfügbaren Arzneimittelverschreibungsinformationen weitestgehend nur Daten aus der ambulant-vertragsärztlichen Versorgung vor. Daten zur Arzneimittelversorgung im stationären Sektor fehlen (mit Ausnahme von NUBs und Zusatzentgelten). Damit fehlen ggf. relevante Informationen über den Zeitpunkt der Therapieinitiierung. Zweitens haben die vorliegenden Daten aufgrund der Bildung von Therapieblöcken lediglich explorativen Charakter. Reichweitenprüfungen sind in die Bildung der Therapieblöcke bislang nicht eingegangen.

6.5 Literatur

- Bausch J, Bruns J, Kaesbach W, Schmidt P, Ulrich V, Wasem J (2016): Wirkstoffkombinationen, qualitative und monetäre Herausforderungen. Ein aktueller Diskussionsbeitrag mit konkreten Lösungsansätzen. Version 1.0 vom Januar 2016.
- Berheide R, Maybaum T (2017): Interview mit Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): „Kämpfe mit dem Flammenschwert für die Selbstverwaltung“. Deutsches Ärzteblatt; 114 (3): A-62/B-57/C-57.
- Berkemeier F, Höer A (2016): AMNOG-Reporting, in: Häussler B, Höer A, de Millas C (Hrsg.): Arzneimittel-Atlas 2016. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin.
- Cassel D, Ulrich V (2017): AMNOG-Check 2017. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden.
- GKV-Spitzenverband (2019): GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland nach § 84 Abs. 5 SGB V. Januar bis Dezember 2018. Konsolidierte Daten, Ausführlicher Bericht zum Quartalsende. Datenstand: 12.03.2019.
- Haas A, Pietsch K (2018): Der „AMNOG-Check 2017“ – Alter Wein in neuen Schläuchen. G+S; 1/2018: 50-53.
- IGES (2018): Auswirkung der frühen Nutzenbewertung auf die Versorgung: erwarteter und tatsächlicher Wirkstoffverbrauch. Veröffentlicht online am 04.01.2018. URL: <http://www.arzneimittel-atlas.de/nutzenbewertung/amnog-reporting/verbrauchsentwicklung/>.
- Schwabe U, Ludwig WD (2018): Arzneiverordnungen 2017 im Überblick, in: Schwabe U et al., Arzneiverordnungs-Report 2018. Springer, Heidelberg.
- Ulrich V, Cassel D (2016): Arzneimittelforschung und ihre Finanzierung: Sparen wir am falschen Ende? G+G 2/2016. S. 28–35.
- v. Stackelber JM, Haas A; Tebinka-Olbrich A, Zentner A, Ermisch M, Schubert A, Erdmann D (2018): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens, in: Schwabe U et al., Arzneiverordnungs-Report 2018. Springer, Heidelberg.

Autoren



Prof. Dr. Wolfgang Greiner, geboren 1965, ist seit April 2005 Inhaber des Lehrstuhls für „Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement“ an der Universität Bielefeld. Vor seiner Berufung war er an der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, einer Gemeinschaftseinrichtung der Universität Hannover und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), als Forschungsleiter tätig. Er ist Autor zahlreicher Buch- und Zeitschriftenartikel und Managing Editor der Zeitschrift „European Journal of Health Economics“. 1999 wurde er in das Board der EuroQol-Foundation in Rotterdam gewählt. Prof. Greiner ist Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit), Mitglied im Beirat zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs des Bundesversicherungsamtes, Vorsitzender der Wissenschaftliche Kommission für ein modernes Vergütungswesen (KOMV), Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten des IQWiGs, der DAK-Gesundheit und der TK sowie in dem Aufsichtsrat des Medizinischen Zentrums für Gesundheit Bad Lippspringe GmbH.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte Prof. Greiners liegen im Bereich der Evaluation von Gesundheitsleistungen, der Lebensqualitätsforschung, des Health Technology Assessments, des Risikostrukturausgleichs sowie des Disease Managements. Er ist Preisträger des österreichischen Preises für Gesundheitsökonomie, des Wissenschaftspreises der Universität Hannover sowie des Medvantis-Forschungspreises.



Julian Witte ist seit 2012 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld und beschäftigt sich u. a. im Rahmen seiner Dissertation mit Frage- und Problemstellungen im Verfahren der frühen Nutzenbewertung sowie der Preisbildung innovativer Arzneimittel. Seine Masterarbeit zum Thema „Frühe Arzneimittelnutzenbewertung im Rahmen des AMNOG – Methodische Ansätze zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens gemäß Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV)“ wurde 2012 mit dem ersten Forschungspreis der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access (DFGMA) sowie dem Wissenschaftspreis der AOK Westfalen-Lippe ausgezeichnet.



Daniel Gensorowsky studierte Volkswirtschaftslehre an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU). Seit 2016 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld. Neben arzneimittelpolitischen Fragestellungen setzt sich Daniel Gensorowsky in seiner Forschungsarbeit mit dem Marktzugang und der

Evaluation von innovativen Gesundheitstechnologien auseinander. Sein thematischer Schwerpunkt liegt dabei auf der Digitalisierung im Gesundheitswesen.

Kontaktdaten

Julian Witte, M.Sc.
Universität Bielefeld
Fakultät für Gesundheitswissenschaften,
Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement
Postfach 10 01 31
D-33501 Bielefeld
Tel.: 0521 106 4264
Fax: 0521 106 154264
Mail: julian.witte@uni-bielefeld.de

Prof. Dr. Wolfgang Greiner
Universität Bielefeld
Fakultät für Gesundheitswissenschaften,
Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement
Postfach 10 01 31
D-33501 Bielefeld
Tel.: 0521 106 6989
Fax: 0521 106 156989
Mail: wolfgang.greiner@uni-bielefeld.de

Wir bedanken uns ganz herzlich bei Frau Dr. Cordula Riederer, Frau Schoewerling sowie Frau Stefanie Wobbe-Ribinski von der DAK-Gesundheit für ihre umfangreiche Unterstützung in der Vorbereitung und Durchführung des Projektes, welche einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Auflage beigetragen hat.

Gastautoren

Dr. Sascha Abbas ist Diplom-Biologe und Epidemiologe (Master of Science). Seit 2016 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter im IQWiG. Von 2008 bis 2016 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter der PMV Forschungsgruppe an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität zu Köln. Zuvor arbeitete er in der Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, wo er auch promoviert hat.

Lylia Chachoua (pharmD) is a bioclinical pharmacist specialized in biochemistry and molecular biology of rare diseases. She is currently pursuing a PhD in Economic Sciences and Public Health at Aix Marseille University and holds a European Market Access University Diploma. Lylia Chachoua also works at Creativ-Ceutical, within the Pricing and Market Access team, contributing to major consulting projects. These activities include, amongst others, development of proposals, GVDs, HTA dossiers, advisory board consultations, and additional projects in various disease areas.

Monique Dabbous is a graduate from the London School of Economics, MSc. She currently works in Market Access at Creativ-Ceutical, servicing major pharmaceutical companies to succeed in meeting their Pricing and Market Access goals. She is pursuing her PhD at Aix-Marseille University in Market Access for Gene Therapies and also holds a European Market Access University Diploma. Monique's expertise and passions include specialty pharmaceuticals, real world-evidence, big data, patient centricity, and US politics and drug pricing policies.

Prof. Dr. Dr. Christian Dierks ist Rechtsanwalt, Fachanwalt für Sozialrecht, Fachanwalt für Medizinrecht und Facharzt für Allgemeinmedizin. Er ist Gründer von Dierks+Company, dessen interdisziplinäres Team den Markteintritt innovativer Produkte in das Gesundheitswesen strategisch, rechtlich und im Projektmanagement begleitet. Von 2011–2018 hat Dierks mehr als 80 Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln begleitet oder beraten.

Dr. Daniel Erdmann ist Volkswirt und Teamleiter im Referat AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands.

Dr. Michael Ermisch ist Fachapotheker für Arzneimittelinformation. Er ist seit 2013 Fachreferent in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands mit verschiedener thematischer Verantwortung. Vorher war er in der universitären Forschung und Lehre sowie in einem Unternehmen der Gesundheits-IT tätig.

Dr. Anne Sophie Geier ist Apothekerin und komm. Sachgebietsleiterin im Bereich AMNOG in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des

GKV-Spitzenverbands. Zuvor war sie in der universitären Forschung und Lehre sowie in der pharmazeutischen Industrie tätig.

Dr. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, interistische 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. Ansgar Hebborn ist promovierter Ökonom und leitet seit 2018 den Bereich European Access Policy Affairs der F. Hoffmann-La Roche AG in Basel, Schweiz. In dieser Eigenschaft vertritt er das Unternehmen in internationalen Industrieverbänden und Fachgremien mit Bezug zu HTA, Erstattung und Preisfindung innovativer Gesundheitstechnologien. Er leitet die Arbeitsgruppe HTA des europäischen Pharmaverbandes EFPIA. Seit 1997 ist er für die F. Hoffmann-La Roche in verschiedenen Funktionen in der Schweiz und in den USA tätig. Während dieser Zeit leitete er globale multidisziplinäre Teams mit Verantwortung für die Entwicklung globaler Preis- und Erstattungsstrategien sowie der Generierung relevanter Outcome-Evidenz. Zuvor hat er sich als Geschäftsführer der Forschungsstelle für Sozialrecht und Gesundheitsökonomie an der Universität Bayreuth insbesondere mit Fragen der Vergütung von Leistungserbringern in der GKV beschäftigt.

Prof. Josef Hecken ist unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Von 2009 bis 2012 war er Staatssekretär im Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Zuvor hatte er bereits verschiedene Positionen in der Gesundheits- und Sozialpolitik inne, unter anderem als Präsident des Bundesversicherungsamtes und als Minister für Justiz, Gesundheit und Soziales des Saarlandes.

Andreas Nickel ist Apotheker und Fachreferent im Referat AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Zuvor arbeitete er in öffentlichen Apotheken.

Dr. Kerstin Pietsch ist Biologin und seit 2013 Fachreferentin im Referat AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Zuvor war sie in der universitären Forschung tätig.

Dr. Claudia Pütz ist Mathematikerin, promovierte Gesundheitsökonomin und seit 2011 Geschäftsführerin der Ecker + Ecker GmbH in Hamburg. Sie ist Experte für die Bereiche Market Access und frühe Nutzenbewertung. Vorherige Tätigkeitsfelder umfassten verschiedene Stationen bei gesetzlichen Krankenkassen und internationalen Unternehmensberatungen.

Dr. Katharina Schmidt ist Senior Consultant bei der Ecker + Ecker GmbH. Seit 2017 betreut sie Kundenprojekte u.ia. in den Bereichen Market Access, Pricing und Festbeträge. Zuvor hat sie an der Uni-

versität Hannover in Gesundheitsökonomie promoviert und war Mitarbeiterin am Center for Health Economics Research Hannover (CHERH). Hier erarbeitete sie Forschungsprojekte im Bereich der Lebensqualität und Präferenzmessung.

Dr. Christoph Schürmann ist seit 2009 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Ressort Medizinische Biometrie des IQWiG. Dr. Schürmann hat an der Universität Dortmund und der University of Sheffield Statistik studiert und seine Promotion zum Dr. rer. nat ebenfalls im Fach Statistik an der Technischen Universität Dortmund erlangt.

Dr. Anja Schwalm ist Diplom-Gesundheitsökonomin. Sie promovierte 2014 zum Thema der Bedeutung unterschiedlicher Befragungskollektive bei der Bewertung von Gesundheitszuständen. Seit 2009 ist sie im Bereich Gesundheitsökonomie im IQWiG tätig. Von 2006 bis 2009 war sie in der Abteilung Fachberatung Medizin beim Gemeinsamen Bundesausschuss beschäftigt. Zuvor arbeitete Frau Schwalm als Physiotherapeutin.

Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist Volkswirtin und Gesundheitsökonomin. Seit 2012 leitet sie das Referat AMNOG des GKV-Spitzenverbands und seit 1. November 2015 das Referat AMNOG EBV. 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.

Dr. Stefanie Thomas, MPH ist seit 2011 am IQWiG tätig, wo sie den Stabsbereich Qualitätssicherung aufbaute und bis heute leitet. Nach ihren Studienabschlüssen in Humanbiologie und Public Health war Dr. Thomas als Biometrikerin an den Universitäten Erlangen und Mainz tätig. Von hier wechselte sie zum MDS, wo sie bis 2011 das Fachgebiet EbM-Innovation leitete. In ihrer Promotion befasste sie sich mit Möglichkeiten formalisierter Relevanzbewertungen im Kontext klinischer Studien.

Prof. Dr. Mondher Toumi is a Medical doctor by training, M.Sc. in Biostatistics, M.Sc. in Biological Sciences (option pharmacology) and Ph.D. in Economic Sciences. Mondher Toumi is Professor of Public Health at Aix-Marseille University and visiting professor at Beijing University. After working for 12 years as a Research Manager in the department of pharmacology at the University of Marseille, he joined the Public Health Department in 1993. From 1995–2008 he worked in the pharmaceutical industry. There he was appointed as Global Vice President at Lundbeck A/S in charge of health economics, outcome research, pricing, market access, epidemiology, risk management, governmental affairs and competitive intelligence. In 2008, he founded Creativ-Ceutical, an international consulting firm dedicated to support health industries and authorities in strategic decision-making.

