

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 22)

Andreas Storm (Herausgeber)

AMNOG-Report 2018

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 22)

AMNOG-Report 2018

Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland

Schwerpunkt: Arztinformationssystem – Wie kommen die Ergebnisse in die Praxis?

Herausgeber:

Andreas Storm, Vorsitzender des Vorstandes der DAK-Gesundheit

Autoren:

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

Mit Gastbeiträgen von:

Dr. Jürgen Bausch

Elisa Beggerow

Dr. Antje Behring

Prof. Dr. Ralf Bender

Sarah Böhme

Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher, MPH

Gwenda Elmen

Dr. Antje Haas

Prof. Dr. Matthias Hastall

Dr. Corinna Kiefer

Mandy Kromp

Maximilian Kuhn

Dr. Katrin Kupas

PD Dr. Stefan Lange

Friedhelm Leverkus

Thomas Müller

Prof. Dr. Guido Noelle

Dr. Carsten Schwenke

Dr. Sibylle Sturtz

Dr. Karl Sydow

Dr. Martin Zentgraf

Dr. Volker Vervölgyi

Unter Mitarbeit von:

Dr. Cordula Riederer und Stefanie Wobbe-Ribinski (DAK-Gesundheit), Stefan Scholz (Universität Bielefeld)

Redaktion:

Martin Kordt

Nagelsweg 27–31, D-20097, Hamburg

martin.kordt@dak.de

Bielefeld & Hamburg

Juni 2018

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.

© 2018 medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg
www.medhochzwei-verlag.de



ISBN 978-3-86216-478-3

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: M.P. Media-Print Informationstechnologie GmbH, Paderborn
Titelbild: Natalie Degenhardt
Printed in Germany

Vorwort

Nach erfolgter Regierungsbildung im Frühjahr 2018 steht die Arzneimittelversorgung zwar nicht an erster Stelle der gesundheitspolitischen Agenda, doch insbesondere in der Versorgung mit neuen, patentgeschützten Arzneimitteln haben Entscheidungen aus der letzten Legislaturperiode großen Einfluss auf aktuelle Debatten. Vor allem zwei Themen treiben derzeit die Diskussionen: Die geplante Einführung eines Arzteinformationssystems sowie die nach wie vor ungeklärte Rechtslage zu Mischpreisen. Diese und andere Themen begleiten wir mit diesem inzwischen vierten AMNOG-Report durch differenzierte und kritische Beiträge und Analysen.

Der erste Abschnitt des Buches (Kapitel 1 bis 4) umfasst verfahrensbezogene Auswertungen und Kommentare, darunter ein aktuelles Politik-Update u. a. zur Diskussion um die Einführung einer gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung, eine systematische Analyse der bis Ende 2017 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sowie eine Aufstellung der abgeschlossenen Erstattungsbetragsverhandlungen, Schiedsverfahren und Marktrücknahmen (Kap. 4). 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. Dass jedoch insbesondere auf Ebene eben dieser Teilpopulationen deutlich seltener der Nachweis eines Zusatznutzens gelingt, zeigt der vorliegende Report. Nach wie vor sind in der Regel fehlende Studiendaten und nicht eine auf Daten gestützte Analyse ausschlaggebend für ein negatives Bewertungsergebnis.

Aus Sicht der Versichertengemeinschaft muss hier ein schwieriger Spagat zwischen bestmöglicher Patientenversorgung und therapeutischer Vielfalt auf der einen, und möglichst hoher Sicherheit einer Arzneimitteltherapie auf der anderen Seite gelingen. Anstrengungen zu einer frühzeitigeren Abstimmung der Studienanforderungen zwischen Zulassungs- und HTA-Institutionen sind daher zu begrüßen und sollten weiter ausgebaut werden. Darüber hinaus sind die Bemühungen zu intensivieren, grundsätzlich verfügbare, aber aus methodischen Gründen bislang nicht nutzbare Evidenz für die Nutzenbewertung verwertbar zu machen. Indirekte Vergleiche stellen hierfür ein etabliertes methodisches Werkzeug dar. Allerdings gelingt es bislang viel zu selten, indirekte Vergleiche zum Nutznachweis heranzuziehen. Autoren des IQWiG zeigen im Rahmen eines Gastbeitrages, dass bis Ende 2016 in mehr als jedem dritten Nutzendossier ein indirekter Vergleich durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurde, diese jedoch in weniger als einem von fünf Fällen für die Nutzenbewertung geeignet waren. Wie dies zukünftig besser gelingen kann, diskutieren in Kapitel 3 neben den Autoren des IQWiG auch Vertreter der Industrie und der Wissenschaft.

Im zweiten Abschnitt des Buches steht das geplante Arztinformationssystem im Vordergrund. In diesem System sollen die Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA zukünftig so aufbereitet werden, dass sie in elektronischer Form dem Arzt unmittelbar zum Verordnungszeitpunkt zur Verfügung stehen und zu einer informierten Entscheidung beitragen können. Ein Vorhaben, das auch wesentlich auf den Ergebnissen der vergangenen AMNOG-Reporte aufbaut, welche zeigen konnten, dass die Kongruenz zwischen Nutzenbewertungsergebnis und Verordnungsentwicklung gering ist. Informationsdefizite in der ambulant-ärztlichen Versorgung waren schnell als eine mögliche Ursache identifiziert. Das sowohl die technische als auch die inhaltliche Konzeption eines solchen Systems konfliktbehaftet ist, zeigen die lebhaften Diskussionen der vergangenen Monate. Mit dem AMNOG-Report wollen wir auch in dieser Frage einen Beitrag zur Weiterentwicklung des Systems leisten. Wir haben deshalb doppelt so viele Gastautoren wie in den vergangenen Jahren eingeladen, um zu diesem Schwerpunktthema Stellung zu beziehen. In Kapitel 5 diskutieren u. a. mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss, dem G-BA-Spitzenverband und dem Bundesverband der pharmazeutischen Industrie Autoren mit unterschiedlichem fachlichen und politischen Hintergrund Positionen zur Ausgestaltung eines tragfähigen Informationssystems. Da zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses des AMNOG-Reportes die Rechtsverordnung zur Umsetzung des Arztinformationssystems des Bundesgesundheitsministeriums noch nicht vorlag, werden wir uns im AMNOG-Report 2019 erneut mit dieser Thematik befassen. Dann wird es uns darum gehen, erste Umsetzungserfahrungen mit dem AIS kritisch zu reflektieren.

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 die einem Mischpreis zugrunde liegenden Teilpopulationen das reale Versorgungsgeschehen abbilden. Gerne greifen wir auch Anregungen aus der Verfahrenspraxis auf und analysieren in diesem Jahr beispielsweise erstmalig zum Zeitpunkt des Marktzugangs erwartete Umsatzanteile der pharmazeutischen Unternehmer.

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, den 04.05.2018

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Vorwort | V |
| Abkürzungsverzeichnis | IX |
| Abbildungsverzeichnis | XI |
| Tabellenverzeichnis | XV |
| Executive Summary | XVII |
| 1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – ein politisches Update 2017/2018 | 1 |
| 1.1 Fortsetzung des Pharmadialogs | 1 |
| 1.2 Die Nutzenbewertung am Scheideweg? Das Arztförderungssystem als zukünftige Weichenstellung | 2 |
| 1.3 Der Mischpreis vor dem Aus? Konsequenzen aus dem LSG-Beschluss zum „Fall Albiglutid“ | 4 |
| 1.4 Eine europäische Nutzenbewertung als Chance? | 6 |
| 1.5 Literatur | 8 |
| 2. Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung | 11 |
| 2.1 Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren | 11 |
| 2.2 Ergebnisse in der Bewertung des Zusatznutzens | 16 |
| 2.3 Definition, Differenzierung und Bestimmung der Größe von Teilpopulationen | 28 |
| 2.4 Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens | 34 |
| 2.5 Ergebnisse erneut nutzenbewerteter Wirkstoffe | 37 |
| 2.6 Unterschiede in den Bewertungsergebnissen | 45 |
| 2.7 Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung | 51 |
| 2.8 Literatur | 56 |
| 3. Indirekte Vergleiche | 59 |
| 3.1 Stellenwert von indirekten Vergleichen und Netzwerk-Meta-Analysen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung | 59 |
| 3.2 Indirekte Vergleiche in Nutzenbewertungsverfahren: Problemfelder und Lösungsansätze | 71 |
| 3.3 Indirekte Vergleiche neuer Therapieverfahren und Marktzugangsbewertung – eine kritische Zwischenbilanz | 86 |
| 4. Ergebnisse der § 130b-Erstattungsbetragsverhandlungen | 99 |
| 4.1 Rabatte und Preisauflagen | 99 |
| 4.2 Mischpreise | 109 |
| 4.3 Schiedsverfahren | 123 |
| 4.4 Marktrücknahmen | 129 |
| 4.5 Einsparungen in Folge der Nutzenbewertungsrabatte | 135 |
| 4.6 Literatur | 137 |

| | |
|---|-----|
| 5. Schwerpunkt: Arztinformationssystem | 143 |
| 5.1 Einführung | 143 |
| 5.2 Therapieentscheidungen im Kontext der Einführung eines AMNOG-Arztinformationssystems | 150 |
| 5.3 Die Arzneimittelinformationen durch die Praxissoft- ware der Ärzteschaft in Gegenwart und Zukunft | 157 |
| 5.4 Arzneimittelinformationssystem (AIS): Versorgungs- steuerung durch Information | 170 |
| 5.5 Arztinformationssystem: Informieren ja, steuern nein | 182 |
| 5.6 Umsetzungsmöglichkeiten und technische Heraus- forderungen des AIS | 195 |
| 5.7 Das Arztinformationssystem aus kommunikations- wissenschaftlicher Perspektive | 206 |
| 6. Marktdurchdringung neuer Arzneimittel | 219 |
| 6.1 Methodik | 219 |
| 6.2 Faktoren der Marktdurchdringung neuer Arzneimittel | 220 |
| 6.3 Relatives Verordnungswachstum in Relation zu Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung | 226 |
| 6.4 Verordnungsanteile in Teilpopulationen – Wie wird der Mischpreis in der Versorgungspraxis umgesetzt? | 230 |
| 6.5 Regionale Marktdurchdringung neuer Arzneimittel | 236 |
| 6.6 Literatur | 242 |
| Autorenverzeichnis | 247 |

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 |
| CLL | Chronische Lymphatische Leukämie |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| DDD | Defined daily dose; definierte Tagesdosen |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| 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 |
| HTA | Health Technology Assessment |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| JTK | Jahrestherapiekosten |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KV | Kassenärztliche Vereinigung |
| LSG | Landessozialgericht |

| | |
|---------|---|
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom |
| PEI | Paul-Ehrlich-Institut |
| 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: | Anzahl der Nutzenbewertungen je Anwendungsgebiet (Stand: 31.12.2017) | 14 |
| Abbildung 2: | Häufigkeit nutzenbewerteter Indikationen (Stand: 31.12.2017) | 15 |
| Abbildung 3: | Zusatznutzen nach Bewertungsperspektive (Stand: 31.12.2017) | 19 |
| Abbildung 4: | Beleglage für Teilpopulationen mit Zusatznutzen (exkl. Orphan Drugs; Stand: 31.12.2017) | 21 |
| Abbildung 5: | Nutzenbewertungsverfahren mit Zusatznutzen nach Anwendungsgebiet (Stand: 31.12.2017) | 22 |
| Abbildung 6: | Anteil der Anwendungsgebiete an den bislang vergebenen Zusatznutzen (Stand: 31.12.2017) | 22 |
| Abbildung 7: | Nutzenbewertungsergebnisse von Verfahren mit großer bzw. geringer Prävalenz (Stand: 31.12.2017) | 23 |
| Abbildung 8: | Nutzenbewertungsergebnis von Orphan Drugs (Stand: 31.12.2017) | 24 |
| Abbildung 9: | Vorschlag zur Weiterentwicklung des Nutzenbewertungsverfahrens von Orphan Drugs | 25 |
| Abbildung 10: | Anteil der Verfahren mit Differenzierung des Anwendungsgebietes (Verfahren ohne vorliegendes Herstellerdossier hier nicht berücksichtigt; Stand: 31.12.2017) | 28 |
| Abbildung 11: | Zusatznutzen auf Ebene der Teilpopulationen im Zeitverlauf (Stand: 31.12.2017) | 29 |
| Abbildung 12: | Klassifikation der vom G-BA gebildeten Teilpopulationen in den sechs Anwendungsgebiete mit den meisten abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren (Stand: 31.12.2017) | 31 |
| Abbildung 13: | Sicherheit der Prävalenzschätzung durch den G-BA (Verfahren ohne vorliegendem Herstellerdossier hier nicht berücksichtigt, Stand: 31.12.2017) | 33 |
| Abbildung 14: | Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens (Stand: 31.12.2017) | 35 |

| | | |
|---------------|---|-----|
| Abbildung 15: | Durchschnittliche Anzahl der vom G-BA und IQWiG definierten Teilpopulationen (Verfahrensanzahl in Klammern, Stand: 31.12.2017) . . . | 46 |
| Abbildung 16: | Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrens- und Teilpopulationsebene (Stand: 31.12.2017) | 47 |
| Abbildung 17: | Zusatznutzen auf Teilpopulationsebene nach Anwendungsgebiet (Stand: 31.12.2017) | 49 |
| Abbildung 18: | Einschätzungen der AkdÄ zum Zusatznutzen auf Verfahrensebene (Stand: 31.12.2017) . | 50 |
| Abbildung 19: | Schema der Netzwerkstruktur für adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher. A: zu bewertendes Arzneimittel; B: Brückenkomparator; Z: zweckmäßige Vergleichstherapie | 73 |
| Abbildung 20: | Schema von möglichen Netzwerkstrukturen für indirekte Vergleiche zur Durchführung einer Netzwerk-Meta-Analyse Schema von möglichen Netzwerkstrukturen für indirekte Vergleiche zur Durchführung einer Netzwerk-Meta-Analyse | 74 |
| Abbildung 21: | Gründe des IQWiG für Nichtberücksichtigung/Ablehnung von indirekten Vergleichen (Mehrfachnennungen möglich) | 77 |
| Abbildung 22: | Verschiedene Typen von Netzwerken für indirekte Therapievergleiche | 90 |
| Abbildung 23: | Forest Plot zur Darstellung von Inkonsistenz (hypothetisches Beispiel) | 91 |
| Abbildung 24: | Wahrscheinlichkeitsranking von Behandlungen (hypothetisches Beispiel) | 92 |
| Abbildung 25: | Durchschnittliche (ungewichtete) Nutzenbewertungsrabatte in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt, Stand: 15.03.2018) | 102 |
| Abbildung 26: | Durchschnittliche (ungewichtete) Preisaufschläge auf die zVT in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt, Stand: 15.03.2018) | 105 |
| Abbildung 27: | Anteil der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe mit Mischpreis (Stand: 31.12.2017) . . | 110 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| Abbildung 28: | Verteilung der Prävalenz in den bislang differenzierten Teilpopulationen laut G-BA-Beschluss (n=441, Stand: 31.12.2017) | 114 |
| Abbildung 29: | Monatliche Verordnungsmenge von AM-NOG-Arzneimitteln in Mio. DDD 2011–2016 (Quelle: GKV-Spitzenverband 2017) | 117 |
| Abbildung 30: | Teilpopulation mit und ohne Zusatznutzen neuer Onkologika unter Mischpreis (Stand: 31.12.2017) | 117 |
| Abbildung 31: | Wirkstoffe mit durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag (Stand: 15.03.2018) | 126 |
| Abbildung 32: | Anteil der verfügbaren Wirkstoffe in Relation zum Nutzenbewertungsergebnis und dem Datum der Erstbewertung (Stand: 15.03.2018) | 130 |
| Abbildung 33: | In Deutschland vom Markt genommene nutzenbewertete Wirkstoffe nach Anwendungsgebiet (Stand: 15.03.2018) | 134 |
| Abbildung 34: | Konzeptionsmöglichkeiten eines AMNOG-Arztinformationssystems aus wissenschaftlicher Perspektive | 145 |
| Abbildung 35: | Gestaltungsmöglichkeiten der Rechtsverordnung nach § 73 Abs. 9 Satz 2 SGB V | 161 |
| Abbildung 36: | Mögliche Hierarchieebenen und deren Inhalte | 163 |
| Abbildung 37: | Anzahl der Nutzenbewertungen zu Markteinführungen und neuen Anwendungsgebieten für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen von 2015–2017 in Deutschland | 179 |
| Abbildung 38: | Vergleich von Leitlinien mit der frühen Nutzenbewertung | 186 |
| Abbildung 39: | Zentrale Fragestellungen für die frühe Nutzenbewertung | 188 |
| Abbildung 40: | Preisverhandlungen und Preisvereinbarungen nach der frühen Nutzenbewertung | 190 |
| Abbildung 41: | Warum wurde kein Zusatznutzen in den Teilpopulationen nachgewiesen? | 190 |
| Abbildung 42: | Anteil am Gesamtverordnungsvolumen je Anwendungsgebiet (n=152, exklusive Bestandsmarktaufuf, Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017) | 222 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| Abbildung 43: | Durchschnittlicher Anteil haus- und fach- ärztlicher Verordner an neuen Arzneimitteln in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017) | 224 |
| Abbildung 44: | Durchschnittlicher monatlicher Anstieg im Verordnungsvolumen (DDD) innerhalb von zwölf Monaten nach G-BA-Beschluss (Stand: 30.09.2017 basierend auf Daten der DAK-Gesundheit) | 228 |
| Abbildung 45: | Regionales Verordnungsvolumen (DDD) im AMNOG-Markt (Angaben standardisiert als DDD-Menge je Versichertem; Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017) | 241 |
| Abbildung 46: | Regionale Verordnungsprävalenz von Arz- neimitteln mit (links) und ohne belegten Zu- satznutzen (rechts) (Angaben standardisiert als DDD-Menge je Versichertem; Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017) | 242 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabelle 1: | Beschlüsse des LSG Berlin Brandenburg zur Mischpreisbildung | 5 |
| Tabelle 2: | Anzahl und Grundlage vom G-BA abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren (Stand: 31.12.2017) | 11 |
| Tabelle 3: | Verfahren ohne eingereichtes Nutzendossier (Stand: 31.12.2017) | 12 |
| Tabelle 4: | Zusatznutzen auf Verfahrensebene (Stand: 31.12.2017) | 17 |
| Tabelle 5: | Zusatznutzenanteile nach Bewertungsperspektive (Stand: 31.12.2017) | 19 |
| Tabelle 6: | Zusatznutzen und Beleglage auf Ebene der Teilpopulationen gem. G-BA-Beschluss (Stand: 31.12.2017) | 20 |
| Tabelle 7: | Chancen und Risiken alternativer Datenquellen für die Nutzenbewertung | 26 |
| Tabelle 8: | Zusatznutzen auf Teilpopulationsebene (Stand: 31.12.2017, Verfahren ohne vorliegendes Herstellerdossier hier nicht berücksichtigt) | 29 |
| Tabelle 9: | Konstellationen einer erneuten Nutzenbewertung | 37 |
| Tabelle 10: | Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen nach Fristablauf (Stand: 31.12.2017) | 40 |
| Tabelle 11: | Erneute Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Schwelle | 43 |
| Tabelle 12: | Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 31.12.2017) | 44 |
| Tabelle 13: | Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrensebene (berücksichtigt sind Verfahren mit uneingeschränkter Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG (n=203); Stand: 31.12.2017) | 47 |
| Tabelle 14: | Zusatznutzen tragende Endpunkte (214 Teilpopulationen aus 153 Verfahren; Stand: 31.12.2017) | 52 |
| Tabelle 15: | Angaben zum und Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität (Stand: 31.12.2017) | 54 |
| Tabelle 16: | Analyse der Dossierbewertungen von 2011 bis 2016 | 62 |
| Tabelle 17: | Analyse der Dossierbewertungen von 2011 bis 2016 bezüglich der Fragestellungen als Untersuchungseinheit | 63 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 18: Gründe für die Nichtberücksichtigung von indirekten Vergleichen in Dossierbewertungen von 2011 bis 2016 | 64 |
| Tabelle 19: Nutzenbewertungsrabatte nach Zusatznutzenausmaß (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt; Stand: 15.03.2018) | 103 |
| Tabelle 20: Schiedsverfahren mit Festsetzung eines Erstattungsbetrages (Stand: 15.03.2018) | 124 |
| Tabelle 21: Beklagte Schiedssprüche mit vorliegendem Urteil des LSG Berlin-Brandenburg | 128 |
| Tabelle 22: Marktrücknahmen nutzenbewerteter Wirkstoffe (Stand: 15.03.2018) | 132 |
| Tabelle 23: Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge . | 136 |
| Tabelle 24: G-BA-Beschluss zum Wirkstoff Apixaban (Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien) vom 19.02.2015 | 146 |
| Tabelle 25: Übersicht: Beschlüsse zu Nivolumab (Stand 1. März 2018) | 174 |
| Tabelle 26: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit | 187 |
| Tabelle 27: Aussagesicherheit von Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG (Quelle: AWMF) | 187 |
| Tabelle 28: Haus- und fachärztlicher Verordnungsanteil an neuen Arzneimitteln (exklusive Bestandmarktauf, n=152 Wirkstoffe mit Verordnungen im Zeitraum vom 01.07.2016–30.06.2017) | 223 |
| Tabelle 29: Durchschnittliche Anzahl abgegebener AMNOG-Wirkstoffe je Arzt (Zeitraum 01.07.2016–30.06.2017) | 225 |
| Tabelle 30: Wirkstoffe mit Mischpreis, für die eine Monitoring der teilpopulationsspezifischen Mengen in GKV-Abrechnungsdaten möglich ist (Stand: 31.12.2017) | 232 |
| Tabelle 31: Realisierte Verordnungsanteile im Vergleich zur Prävalenzschätzung des G-BA bei Wirkstoffen mit Mischpreis (n=16, basierend auf Daten der DAK-Gesundheit, Zeitraum: 01.01.2016–31.12.2016) | 234 |

Executive Summary

Der AMNOG-Report 2018 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. Zentrale Ergebnisse der Analyse aller Nutzenbewertungsbeschlüsse der Jahre 2011 bis 2017 sowie der den Beschlüssen zugrunde liegenden Verordnungstrends sind:

- Bis Ende 2017 wurden 186 neue Wirkstoffe in 277 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Nach einem Höchstwert im Jahr 2016 ist die Anzahl der Beschlüsse des G-BA wieder auf das Niveau der Vorjahre zurückgegangen. Gestiegen ist dagegen der Anteil der Verfahren, die für onkologische Wirkstoffe durchgeführt wurden. Lag dieser 2014 und 2015 noch bei jeweils ca. 30 %, stieg dieser im Jahr 2016 auf 45 % und in 2017 auf 57 % an (Kapitel 2.1).

Abgeschlossene Verfahren
- 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 39 % der bewerteten Patientengruppen stellte der G-BA einen Zusatznutzen gegenüber den im Markt bereits verfügbaren relevanten Therapiealternativen fest (Kapitel 2.2).

Zusatznutzen
- In 53 % der Verfahren bewertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens differenziert für Teile des zugelassenen Anwendungsgebietes. Im Durchschnitt bildet der G-BA in diesen Verfahren 3,2 Teilpopulationen. In 25 % dieser Teilindikationen sind 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).

Teilpopulationen
- Das Ergebnis „Zusatznutzen ist nicht belegt“ kann verschiedene Gründe haben: In bislang 15 % der Fälle zeigen die Daten keine Überlegenheit des neuen Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie. In 39 % der bewerteten Teilpopulationen lagen zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung zwar Daten aus Studien vor, diese waren jedoch nach unterschiedlichen Gesichtspunkten nicht zum Zusatznutzennachweis geeignet und wurden vom G-BA nicht herangezogen. In 41 % der Fälle lag aus Sicht des G-BAs keine geeignete Studie vor oder die Fragestellung wurde vom Hersteller im Dossier nicht bearbeitet. In 5 % aller Fälle reichte der Hersteller gar kein Dossier zur Nutzenbewertung ein, allerdings kam dies im Jahr 2017 gar nicht mehr vor (Kapitel 2.4).

Zusatznutzen nicht belegt

- Indirekte Vergleiche** • Indirekte Vergleiche stellen eine Möglichkeit dar, mehr geeignete Evidenz für die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu generieren. In knapp 40 % aller Dossierbewertungen des IQWiGs lagen Ergebnisse aus entsprechenden Vergleichen vor. Der Erkenntnisgewinn durch diese ist bisher jedoch gering. Strittig sind häufig die Inhalte und die verwendete Methodik, welche eine sinnvolle Interpretierbarkeit der Ergebnisse verhindern. Autoren vom IQWiG, aus der Industrie sowie der Wissenschaft diskutieren deshalb in Kapitel 3 Erfahrungen, Herausforderungen und Lösungskonzepte zum Einsatz indirekter Vergleiche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.
- Erstattungsbeträge und Schiedsverfahren** • Für 70 % der neuen Wirkstoffe konnte bis Anfang 2018 ein Erstattungsbetrag erfolgreich verhandelt werden. Für weitere 12 % musste dieser durch die Schiedsstelle festgesetzt werden. Dabei hat sich die Schiedsstelle zuletzt häufiger mit Verfahren befasst, in denen die Vereinbarung eines Misch- oder Premiumpreises möglich war. Neue Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen gingen zuletzt seltener in Schiedsverfahren (Kapitel 4.1/4.2).
- Rabatte und Preisaufschläge** • Der durchschnittliche Rabatt auf den Listenpreis des pharmazeutischen Unternehmers beträgt bislang 22,9 %. Der durchschnittliche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lag durchschnittlich bei 164 %. Dabei zeigen sich geringfügige bis deutliche Zusammenhänge zum Ausmaß des Zusatznutzens (Kapitel 4.2).
- Mischpreise** • Der Mischpreis in der gegenwärtigen Verfahrenspraxis ist eine Behelfs- bzw. Kompromisslösung aufgrund einer fehlenden gesetzlichen Systematik. Für bislang 26 % aller neuen Wirkstoffe musste ein Mischpreis vereinbart werden, da nur in einem Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes ein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte. Diese bislang gelebte Praxis wurde zuletzt rechtlich in Frage gestellt. Diskutiert werden deshalb in Kapitel 4.2 drei Mischpreisalternativen: Verordnungsausschlüsse, indikationsspezifische Preise und eine Weiterentwicklung des Mischpreises.
- Marktrücknahmen** • Anfang 2018 sind 30 der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe (16 %) 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 sechs Mal so hoch wie für Wirkstoffe mit Zusatznutzen (Kapitel 4.4).
- Arztinformationssystem – AIS** • Das mit dem AM-VSG vorgesehene Arztinformationssystem (AIS) hat das Potential, die Ergebnisse der Nutzenbewertung in der Versorgungspraxis schneller und leichter zugänglich zu machen. Die Entwicklung eines solchen System ist jedoch ein an-

spruchsvolles Vorhaben, sodass insbesondere zu Beginn der Implementierung technisch- und auch anwendungsbedingte Schwierigkeiten zu erwarten sind. Dem AIS sollte also die Möglichkeit zur Entwicklung gegeben werden. Dafür ist es auch wichtig, alle Beteiligten, Ärzte, Kostenträger und die Industrie, in die (Weiter-)Entwicklung einzubinden. Vertreter aller am Verfahren beteiligten Institutionen diskutieren dazu in Kapitel 5 ihre Standpunkte zum AIS und zeigen Entwicklungspfade sowie Konfliktpunkte auf.

- Neue, nutzenbewertete Wirkstoffe werden in der Regel fachärztlich verordnet. Im Durchschnitt sind lediglich knapp 31 % der Ärzte, die AMNOG-Arzneimittel verordnen, Hausärzte. Besonders deutlich zeigt sich dieser Trend in der Onkologie. Über 90 % aller Ärzte, die neue Onkologika verschreiben, sind Fachärzte. Im Durchschnitt verordnet ein Arzt vier verschiedene nutzenbewertete Arzneimittel. Dabei greifen Hausärzte (\bar{x} 3,0) durchschnittlich häufiger auf verschiedene neue Wirkstoffe zurück als Fachärzte (\bar{x} 2,4, Kapitel 6.2). **Verordneranalyse**
- Der durchschnittliche Verordnungsanstieg innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss aller bislang bewerteten Wirkstoffe beträgt 13,4 % 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. Daten der PKV konnte wiederholt zeigen, dass dort eine frühzeitigere Marktdurchdringung der neuen Arzneimittel beginnt. Neben fehlende Informationen über den Mehrwert neuer Arzneimittel ist zu vermuten, dass auch die Vielzahl regionaler Instrumente zur Steuerung des Verschreibungsverhalten Einfluss auf die Marktdurchdringung hat (Kapitel 6.3/6.5) **Marktdurchdringung**
- Der Mischpreis wird insbesondere deshalb diskutiert, weil im Rahmen der Preisfindung unklar ist, ob die zur Gewichtung der Preisbestandteile herangezogenen Faktoren (in der Regel wahrscheinlich die Erkrankungsprävalenz) die realen Verordnungsanteile in hinreichender Weise widerspiegeln. Eine Monitorierung ist mit GKV-Routinedaten nur eingeschränkt möglich. Basierend auf einer Analyse aller bislang vom G-BA gebildeten Teilpopulationen wurden 14 Wirkstoffe identifiziert, für die die realen Verordnungsanteile der geschätzten Prävalenzverteilung gegenübergestellt werden können. Dabei zeigen sich Wirkstoffe mit hoher bis mittlerer aber auch eher geringer Kongruenz (Kapitel 6.4). **Mischpreis in der Praxis**

Weiterentwicklungsbedarf im AMNOG-Verfahren besteht insbesondere bei folgenden Themen:

- Bislang gilt der Zusatznutzen von Orphan Drugs qua Gesetz bis zur Überschreitung einer arbiträren Umsatzschwelle als belegt. Der GBA beklagte jedoch zuletzt, dass ein Zusatznutzen für Orphan Drugs vielfach lediglich auf diese gesetzliche Annahme gestützt sei. Da Evidenz aus RCTs auch für viele Orphan Drugs vorliegt, erscheint es sinnvoll und umsetzbar, eine uneingeschränkte Nutzenbewertung zukünftig nicht mehr an den Markterfolg, sondern an die Verfügbarkeit therapeutischer Alternativen zu knüpfen.
- Gleichzeitig sollte die Berücksichtigung weiterer Datenquellen, die näher am Versorgungsalltag sind, wie z. B. GKV-Abrechnungs- oder Registerdaten („Real-World-Evidenz“), erwogen werden. Diese sollten klinische Evidenz nicht ersetzen, aber insbesondere in Situationen ohne wirklich belastbare Datenbasis aus RCTs, in denen, wie häufig bei Orphan Drugs, trotzdem eine Verfügbarkeit in der Versorgung ermöglicht werden soll, Anhaltspunkte zur Wirksamkeit im Alltag liefern.
- Daten aus Kosten-Nutzen-Bewertungen sollten als zusätzliche Informationsquelle 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. Dabei ist klarzustellen, dass eine fakultative Kosten-Nutzen-Bewertung keinen automatischen Einstieg in die Rationierung bedeuten würde. Ein solches Instrument gibt es weltweit nicht, auch nicht im auf QALYs basierenden Bewertungssystem in England.
- Eine zeitnahe politische Lösung der Mischpreisproblematik ist erforderlich. Verordnungsausschlüsse der Teilanwendungsgebiete ohne Zusatznutzen können auch zukünftig im Einzelfall und unter Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers sinnvoll sein. Eine generelle Lösung des Mischpreisproblems stellen diese jedoch nicht dar. Eine Weiterentwicklung des „klassischen“ Mischpreises über Preis-Mengen-Vereinbarungen kann wiederum eine vergleichsweise einfache und transaktionskostenarme Lösung sein. Sollte eine Gewichtung der Preisbestandteile des Mischpreises anhand realer Verordnungsmengen vom Gesetzgeber angestrebt werden, wäre dies sinnvoll über eine repräsentative Stichprobe aller Ärzte möglich.
- Dem Arztinformationssystem sollte die Möglichkeit zur Erprobung und ggf. schrittweisen Anpassung bzw. Weiterentwicklung gegeben werden. Eine begleitende wissenschaftliche Evaluation z. B. in einer Modellregion böte zudem die Gelegenheit, akzeptanzförderliche und hinderliche Aspekte zu erfassen sowie mögliche Versorgungseffekte des AIS zu quantifizieren.

1 Nutzenbewertung von Arzneimitteln – ein politisches Update 2017/2018

Mit der Fortsetzung der großen Koalition aus CDU, CSU und SPD ist – trotz Wechsel an der Spitze des Ressorts – auch über das Jahr 2018 von stabilen Rahmenbedingungen in der Arzneimittelversorgung auszugehen. 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 in der kommenden Legislaturperiode ist also nicht zu erwarten. Gleichwohl gibt es genügend Anlass für weitere Debatten. Zu erwarten ist, dass diese im Wesentlichen die vier folgenden Themen umfassen werden:

- Fortsetzung des Pharmadialogs
- Einführung des Arztinformationssystems (AIS)
- Gesetzliche Klarstellung zur Mischpreisbildung
- Europäische Nutzenbewertung

1.1 Fortsetzung des Pharmadialogs

Im vereinbarten Koalitionsvertrag im Abschnitt 4 „Gesundheit und Pflege“ überwiegen geplante Reformmaßnahmen in der ambulanten, der pflegerischen Versorgung und allgemein zur Digitalisierung. Der Absatz zur Arzneimittelversorgung, welcher so namentlich nicht einmal genannt wird, bzw. zur Gesundheitswirtschaft allgemein fällt vergleichsweise kurz aus. Lediglich die Fortsetzung des in der vorherigen Legislaturperiode begonnenen Pharmadialogs wird dort als konkrete Programmatik für die kommenden vier Jahre genannt.¹

Am 12. April 2016 wurden die Ergebnisse des ersten Pharmadialogs vorgestellt. Teilnehmer dieses Forums waren das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi), der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa), der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), der Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH), BIO Deutschland (Branchenverband der Biotechnologie-Industrie), Pro Generika e. V. (Verband der Generika- und Biosimilarunternehmen), Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum Ge-

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

sundheit und Umwelt, der Medizinische Fakultätentag, das Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, das Hamburg Center for Health Economics sowie die Industriegewerkschaft Bergbau, Chemie und Energie (IG BCE). Das Bundeskanzleramt hatte einen Gaststatus. Als Gäste waren das Paul Ehrlich-Institut (PEI), das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und der G-BA einbezogen.

Pharmadialog wird fortgesetzt

Die geplante Fortsetzung des Pharmadialogs soll nun unter Beteiligung der Parlamentarier erfolgen. Dies erscheint sinnvoll, um einen engeren Bezug und ein besseres Verständnis der diskutierten Themen und Ergebnisse zur Legislative zu ermöglichen. So könnte ggf. zukünftig vermieden werden, dass die innerhalb des Pharmadialogs diskutierten Problemstellungen und politischen Handlungsfelder nur bedingt Eingang in nachfolgende Gesetzgebungsprozesse finden. Denn nach Abschluss des letzten Pharmadialogs zeigten sich weder die pharmazeutischen Unternehmer noch die Kostenträger besonders zufrieden mit der Umsetzung der Dialogergebnisse im AM-VSG.² So wurde industrieseitig insbesondere die Fortsetzung des Preismoratoriums bis zum Jahr 2022, trotz erstmaligem Inflationsausgleich, kritisch bewertet, da dies im Rahmen der vorherigen Diskussionsrunden nicht thematisiert worden war. Dass es darüber hinaus die erörterte Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge ebenso wenig in das Gesetz schaffte wie das von Kostenträgerseite schon seit Beginn der frühen Nutzenbewertung geforderte Ende der zwölfmonatigen Phase freier Preisbildung nach Markteintritt³, führte zur Unzufriedenheit auf beiden Seiten. Denn so blieb im Wesentlichen nur der in der Sache konsensfähige Transfer der Nutzenbewertungsergebnisse in die Versorgungspraxis als Ergebnis des Pharmadialogs übrig.

1.2 Die Nutzenbewertung am Scheideweg? Das Arztinformationssystem als zukünftige Weichenstellung

Eigentlich als Instrument zur Preisbildung konzipiert, hat sich die frühe Nutzenbewertung durch den Aufbau umfassender Daten und Informationen auch als wichtige Informationsquelle über den Nutzen neuer Arzneimittel entwickelt. Verschiedene Analysen auf Basis der Verordnungsdaten – unter anderem im Rahmen dieser Reportreihe – konnten in den vergangenen Jahren jedoch zeigen, dass die Marktdurchdringung neuer Arzneimittel nur bedingt die Ergebnisse der Nutzenbewertung widerspiegelt. So könnte erwartet werden, dass neue Wirkstoffe mit einem Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet gegenüber der Vergleichstherapie über kurz oder lang für einen Großteil der Patienten verordnet werden, was in der Praxis nicht immer oder erst mit erheblicher Verzögerung der Fall ist. So-

² Ärzte Zeitung (2016).

³ Vgl. hierzu ausführlich Greiner, Witte (2017).

wohl von seiten der Industrie („AMNOG-gerechte Versorgungsquote“⁴) als auch der Kostenträger („nutzenorientierte Erstattung“⁵) wurden deshalb Konsequenzen aus der fehlenden Kongruenz von Nutzenbewertung und Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel diskutiert. Erste explorative Untersuchungen deuten dabei auf eine fehlende Praxisreichweite der G-BA-Beschlussinformationen hin.⁶ Ein Befund, den der Gesetzgeber im vergangenen Jahr mit dem AM-VSG aufgriff.

Der Informationsschatz „Nutzenbewertung“ soll nun zukünftig den verordnenden Ärzten in Form eines technischen Informationssystems leichter zugänglich gemacht werden, um so bei Therapieentscheidungen unterstützen zu können. Dabei hat der Gesetzgeber dem G-BA aufgegeben, zukünftig innerhalb eines Monats nach einem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels eine maschinenlesbare Fassung des Beschlusstextes zu veröffentlichen, welcher in der Praxissoftware abgebildet wird. Das Bundesgesundheitsministerium wird voraussichtlich im Juni 2018 – und damit mit deutlicher Verzögerung – eine Rechtsverordnung vorgelegen, die das Nähere zur Ausgestaltung eben jenes Informationstransfers regelt.⁷

Dass dabei sowohl die technische (Definition von Schnittstellen, Übernahme der Kosten) als auch die inhaltliche (Informationstiefe, Information vs. Steuerung) Konzeption eines solchen Systems kontrovers ist, zeigen die lebhaften Diskussionen im Vorfeld der Veröffentlichung der Rechtsverordnung. Beginnend mit den Anhörungen zum Entwurf des AM-VSG im Rahmen des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages am 14.12.2016⁸ konnten die am Verfahren beteiligten Parteien und Verbände im Sommer 2017 in einem strukturierten öffentlichen Konsultationsverfahren noch einmal Stellung zum geplanten Arztinformationssystem nehmen.

Der GKV-Spitzenverband hatte sich – auch vor dem Hintergrund des von ihm entwickelten Konzeptes zur nutzenorientierten Erstattung („NOE“) – im Rahmen der Anhörung im Deutschen Bundestag für ein Verordnungssteuerungssystem ausgesprochen.⁹ Zentrales Element eines solchen Steuerungssystems wäre die Kodierung der vom G-BA definierten Teilpopulationen bei Verordnung eines neuen Arzneimittels durch den Arzt. Gegen eine engmaschige Kodierung der Teilpopulationen, welche nicht immer konfliktfrei mit der ärztlichen Versorgungspraxis vereinen lassen¹⁰, spreche aus Sicht von Vertreter der Ärzteschaft und der pharmazeutischen Industrie ein

Grundlage des AIS im Sommer 2018

Inhalt und Struktur des AIS noch unklar

Kodierpflicht im AIS?

⁴ Vfa (2015).

⁵ Haas, Tebinka-Olbrich (2015); Haas et al. (2016).

⁶ Glaeske et al. (2015), S. 155; Greiner, Witte (2016), S. 141 f.

⁷ Ärzteblatt (2018c).

⁸ Wortprotokoll der 98. Sitzung des Ausschusses für Gesundheit abrufbar unter https://www.bundestag.de/blob/514414/1c1b39b33efe5051c7311166fbc2e/ec0/098_14-12-2016_gkv-amvsg-data.pdf.

⁹ Ärzteblatt (2017).

¹⁰ Ruof et al. (2017).

damit verbundener erheblicher Mehraufwand sowie mitunter eine Einschränkung der Therapiefreiheit.¹¹ Die unklare Rechtssituation über die Verordnung von Wirkstoffen, welche nur in einem Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes einen Zusatznutzen belegen konnten, spielt hier ebenso eine Rolle.

Evaluation des AIS ratsam

Unabhängig von der letztlich inhaltlichen Konzeption des AIS ist aus wissenschaftlicher Sicht eine eindeutige Definition von mit Einführung des AIS intendierten Versorgungszielen (z. B. eine beschleunigte Marktdurchdringung von Arzneimitteln mit belegtem Zusatznutzen), sowie eine daran anknüpfende Einführung des AIS in einer Modellregion bei begleitender Evaluation wünschenswert.¹² Denn bislang ist unklar, welche grundsätzliche Zweckrichtung mit der Einführung des AIS verbunden sein wird, obgleich Michael Henrich MdB, Obmann der CDU-CSU-Fraktion im Gesundheitsausschuss des Bundestages, zuletzt andeutete, dass das AIS reinen Informationscharakter haben soll.¹³

Aufgrund der Komplexität dieser Thematik widmen wir dem AIS in diesem Report ein eigenes Schwerpunktthema. In Kapitel 5 wird zunächst aus wissenschaftlicher Perspektive die grundlegende Systematik eines AIS diskutiert. Autoren aller am Versorgungsgeschehen beteiligten Gruppen beleuchten dann differenziert den aktuellen Diskussionsstand und zeigen Zukunftsperspektiven einer technisch unterstützten Arzneimittelversorgung auf. Da zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses des AMNOG-Reportes die Rechtsverordnung zur Umsetzung des Arztinformationssystems des Bundesgesundheitsministeriums noch nicht vorlag, werden wir uns im AMNOG-Report 2019 erneut mit dieser Thematik befassen. Dann wird es uns darum gehen, erste Umsetzungserfahrungen mit dem AIS kritisch zu reflektieren.

1.3 Der Mischpreis vor dem Aus? Konsequenzen aus dem LSG-Beschluss zum „Fall Albiglutid“

Gemäß § 130b SGB V hat nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung der GKV-SV mit dem Hersteller des bewerteten Wirkstoffs einen Erstattungsbetrag zu verhandeln. Dieser gilt ab dem 13. Monat nach Zulassung in Deutschland. Bei Nichteinigung entscheidet die Schiedsstelle. 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

¹¹ Ärzteblatt (2018a).

¹² Exemplarisch dafür: Staeck (2018), S. 64.

¹³ Ärzteblatt (2018e).

Preisbildungslogik ein „Mischpreis“ gebildet werden, welcher sowohl den Preisaufschlag auf Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet mit Zusatznutzen, als auch den aktuellen Marktpreis der Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet ohne belegten Zusatznutzen reflektiert. Eine andere Logik gibt der Gesetzgeber im maßgeblichen § 130b SGB V zumindest nicht vor.

Dieses Vorgehen hat das LSG Berlin-Brandenburg im Jahr 2017 jedoch in mehreren Beschlüssen rechtlich angezweifelt (vgl. Tab. 1). Ausgangspunkt war ein einstweiliges Rechtsschutzverfahren auf Antrag des GKV-Spitzenverbandes gegen eine Schiedsentscheidung im Verfahren des GLP-1-Analogons Albiglutid (Eperzan®). Dabei beklagte der GKV-Spitzenverband weniger die Mischpreisbildung selbst, als die vonseiten der Schiedsstelle herangezogenen Teilpopulationsgewichte, welche von der Prävalenzschätzung des G-BA abwichen. Im Fall von Albiglutid hatte der G-BA fünf Patientenpopulationen differenziert, aber nur für eine von ihnen einen „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ festgestellt. Für alle anderen sah er keinen Vorteil gegenüber vorhandenen Therapieoptionen.

Mischpreise sind rechtswidrig

Tabelle 1: Beschlüsse des LSG Berlin Brandenburg zur Mischpreisbildung

| Verfahren LSG | Datum | Gegenstand |
|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| L 9 KR 437/16 KL ER L 9 KR 213/16 | 01.03.2017 28.06.2017 | Albiglutid (Eperzan®) |
| L 9 KR 72/16 KL | 28.06.2017 | Idelalisib (Zydelig®) |

In seinen am 28.06.2017 ergangenen Urteilen hebt der Senat deshalb vor allem auf einen Begründungsmangel der Schiedsstelle in der Bildung des Mischpreises ab (vgl. hierzu ausführlich Kap. 4.3). Grundsätzlich sei nach Auffassung des LSG von Schiedssprüchen auf der Grundlage von § 130b SGB V zu fordern, dass sie den der Bildung des Erstattungsbetrages zugrunde liegenden Rechenweg mit allen seinen Implikationen nachvollziehbar und transparent aufzeigen. Dem werde der Albiglutid-Schiedsspruch nicht gerecht. Der darin mit 1.200 Euro bezifferte Wert des Zusatznutzens sei nicht nachvollziehbar, sondern scheine frei „gegriffen“. Im Fall von Idealisib hat der Senat den formellen Aspekt der Begründungspflicht noch stärker betont. Hier sei nicht einmal ansatzweise zu erkennen gewesen, wie sich der Rechenweg zum Erstattungsbetrag gestaltet habe.¹⁴

Die Frage, ob die Mischpreisbildung generell unrechtmäßig ist, behandelt das LSG in den o.g. Beschlüssen nur am Rande (im Rahmen eines „orbiter dictum“). Danach bestünden erhebliche Zweifel an der Rechtmäßigkeit der praktizierten Mischpreisbildung, weil der Mischpreis keine nutzenadäquate Vergütung darstelle und er keine Grundlage im Gesetz finde. Dringend notwendig sei daher eine ge-

Entscheidung des BSG steht aus

¹⁴ L 9 KR 72/16 KL.

setzliche Regelung, die die Mischpreisbildung in einem Fall wie dem vorliegenden zulasse. Es ist derzeit davon auszugehen, dass die vom LSG rechtlich in Frage gestellte Mischpreisbildung frühestens mit Beschluss des Bundessozialgerichtes (BSG) (voraussichtlich) im Laufe der zweiten Jahreshälfte 2018 wieder durch den Gesetzgeber aufgegriffen werden wird.

Entscheidungen des 3. Senats des BSG stehen nach eingereichter Revision durch die Schiedsstelle in den zuvor genannten Verfahren des LSG noch aus. Diese werden beim BSG unter dem Zeichen B 3 KR 20/17 R (zum LSG Verfahren L 9 KR 213/16 KL¹⁵) bzw. unter dem Zeichen B 3 KR 21/ R (zum LSG Verfahren L 9 KR 72/16 KL¹⁶) geführt. Wenn auch nicht mit abschließender Gewissheit, so ist doch davon auszugehen, dass ein konkretisierender Beschluss des BSG im Laufe des Jahres 2018 folgen wird. Unabhängig vom Ausgang der Verfahren wird dann der Gesetzgeber gefordert sein, die Rahmenbedingungen für eine Lösung der Mischpreisproblematik zu finden. Dass dies auf Vereinbarungsebene der Vertragspartner z. B. innerhalb der Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 8 rechtssicher erfolgt, wie vom LSG vorgeschlagen¹⁷, ist aus rechtlicher wie verfahrenspraktischer Sicht eher unwahrscheinlich.

Bis dahin wird es darum gehen, das Für und Wider verschiedener Lösungsansätze der Mischpreisproblematik – auch im Kontext der Einführung des Arztinformationssystems – zu diskutieren. In Kapitel 4.3 dieses Reportes findet sich eine differenzierte Analyse der derzeitigen Verfahrenspraxis zur Mischpreisbildung sowie eine Bestandsaufnahme der „Mischpreisalternativen“.

1.4 Eine europäische Nutzenbewertung als Chance?

Im Januar 2018 hat die EU-Kommission einen Entwurf zur vollständigen Harmonisierung des Health Technology Assessment (HTA) in den EU-Mitgliedsstaaten nach dem Vorbild der zentralen arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die EMA vorgelegt.¹⁸ Der EU-Vorschlag sieht vor, dass künftig HTA-Experten aus den Mitgliedstaaten in einer Koordinierungsgruppe gemeinsam bewerten, ob ein Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie aufweist oder nicht. Das Ergebnis soll für alle Mitgliedstaaten bindend sein,

¹⁵ Verfahrenstitel „Zur Rechtmäßigkeit eines Schiedsspruchs der Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V bezüglich des Zuschlages auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Mischpreisbildung in der Konstellation unterschiedlich nutzenbewerteter Patientengruppen“

¹⁶ Verfahrenstitel „Zum Begründungsumfang eines Schiedsspruchs zur Festsetzung von Erstattungsbeträgen für Arzneimittel gemäß § 130b SGB V insbesondere im Hinblick auf eine Verpflichtung zur Offenlegung des Rechenwegs“ bzw. „Zur Rechtmäßigkeit eines Schiedsspruchs der Schiedsstelle nach § 130b Absatz 5 SGB V zur Mischpreisbildung bei der Ermittlung des Erstattungsbetrages in der Konstellation unterschiedlich nutzenbewerteter Patientengruppen“

¹⁷ L 9 KR 213/16.

¹⁸ European Commission (2018).

eigene Nutzenbewertungen sollen sie nicht mehr vornehmen. Als Grund für die Initiative wurde genannt, dass zurzeit der Marktzugang für innovative Medikamente durch die unterschiedlichen nationalen HTA-Verfahren und -Methoden insofern behindert werde, als dass national unterschiedliche Anforderungen an die vorzulegende Evidenz die Evidenzerstellung durch den pharmazeutischen Unternehmer erschwere. Verzögerte Markteintritte oder potentielle Marktrücknahmen könnten negative Folgen sein.

Europaweit sind derzeit 50 HTA-Behörden aktiv, die in der bislang projektabhängigen, nicht legislativ geregelten Zusammenarbeit auf europäischer Ebene zusammenwirken. Von deutscher Seite sind das IQWiG und der G-BA beteiligt. Eine Intensivierung des Austausches unter anderem über die gemeinsame Initiative „EUnetHTA“ ist in den vergangenen Jahren bereits erfolgt. Diese Zusammenarbeit auch zukünftig flexibel weiterzuführen wird von den Fraktionen des Deutschen Bundestages begrüßt.¹⁹ Als Reaktion auf den Antrag der EU-Kommission hat der Deutsche Bundestag auf gemeinsamen Antrag der Fraktionen von CDU/CSU, SPD, FDP und Bündnis 90/Die Grünen jedoch am 22.03.2018 der Europäischen Kommission eine sog. Subsidiaritätsrüge erteilt.²⁰ Im Wesentlichen wurde darin kritisiert, dass die im Rahmen der in nationalen HTA-Verfahren getroffenen Bewertungsentscheidungen den Prozess der Preisbildung in hohem Maße beeinflusst. Das Verfahren zur Bildung eines Erstattungsbetrages in den Mitgliedstaaten wird insofern durch das Verbot, eigene HTA-Bewertungen durchzuführen, sofern eine auf EU-Ebene erstellte gemeinsame Bewertung vorliegt, sowie durch die Verpflichtung zur Übernahme dieser Bewertungen in hohem Maße beeinträchtigt.

Kritik an Harmonisierungsplänen

Andere Institutionen, darunter zum Beispiel der GKV-SV oder der G-BA, hatten den Vorstoß der EU-Kommission zuvor bereits kritisch bewertet. Hintergrund der Kritik ist, dass insbesondere die pharmazeutische Industrie potentieller Nutznießer einer europaweit harmonisierten Nutzenbewertung wäre.²¹ Ein Aufweichen des derzeitigen hohen Transparenzniveaus über Umfang und Qualität der verfügbaren Evidenz wurde befürchtet, da der Vorschlag der EU-Kommission vorsieht, dass in entsprechenden Analysedossiers relevante Passagen auf Betreiben der Hersteller geschwärzt werden könnten und allgemein eine Anpassung des Bewertungsstandards im Sinne eine Minimalkonsenses nach unten erfolgen könnte.²²

Europäische Nutzenbewertung im Sinne der Industrie?

Die nun ergangene Rüge hat allerdings eher symbolischen Charakter, da die Pläne der Kommission bereits an EU-Rat und Parlament übergeben worden sind und – eine Zustimmung beider Institutionen vorausgesetzt – automatisch drei Jahre nach erfolgter Zustimmung

¹⁹ BT-Drs. 19/1296.

²⁰ BT-Drs. 19/1296.

²¹ Ärzteblatt (2018b).

²² Ärzteblatt (2018b).

in Kraft treten werden.²³ Vonseiten der Regierungskoalitionen war jedoch zu vernehmen, dass nicht die Idee einer europäischen Nutzenbewertung per se kritisch gesehen wird, sondern vorrangig der bindende Charakter entsprechender Beschlüsse.²⁴ Sollte es soweit kommen, könnte eine „Opt-out-Möglichkeit“ für einzelne Staaten bzw. Verfahren zu einer höheren Akzeptanz einer harmonisierten Nutzenbewertung führen.

1.5 Literatur

Apotheker Zeitung (2018): Kritisch an europäischer Nutzenbewertung. 34 (12), S. 8.

Ärzteblatt (2017): KV Westfalen-Lippe lehnt geplantes Arztinformationssystem ab vom 06.12.2017.

Ärzteblatt (2018a): Arztinformationssystem kommt erst nach Regierungsbildung vom 15.01.2018.

Ärzteblatt (2018b): EU-Harmonisierung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten weiter in der Kritik vom 16.03.2018.

Ärzteblatt (2018c): KV Niedersachsen: Arztinformationssystem darf Verordnungsfreiheit nicht einschränken vom 22.03.2018.

Ärzteblatt (2018d): Bundestag rügt EU-Kommission wegen Harmonisierungsplänen zu Nutzenbewertungen vom 22.03.2018.

Ärzteblatt (2018e): Rechtsverordnung zum Arztinformationssystem soll im Juni kommen vom 20.03.2018.

Ärzte Zeitung (2016): Industrie und Kassen bleiben unzufrieden vom 27.07.2016.

BT-Drs. – Bundestags-Drucksache 19/1296: Antrag der Fraktionen CDU/CSU, SPD, FDP und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN 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 (Health Technology Assessment – HTA), KOM(2018) 51 endg.; Ratsdok. 5844/18 vom 20.03.2018.

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.

Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (2015): Innovationsreport 2015. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz. SOCIUM, Bremen.

²³ Ärzteblatt (2018d).

²⁴ Apotheker Zeitung (2018).

- Greiner W, Witte J (2016): AMNOG-Report 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 12). Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Greiner W, Witte J (2017): AMNOG-Report 2017. Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A (2015): Das Wirtschaftlichkeitsgebot im Einzelfall und der Mischpreis. Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse, Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Roche Forum, Heft 1, Juli 2015: 14-21.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A, Kleinert JM, Rózyńska C (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD, 19. Legislaturperiode: Ein neuer Aufbruch für Europa. Eine neue Dynamik für Deutschland. Ein neuer Zusammenhalt für unser Land. URL: https://www.cdu.de/system/tdf/media/dokumente/koalitionsvertrag_2018.pdf?file=1
- Ruof J, Holzerny P, Hofner A, Koch V, Felder S, Ziemer J (2017): Sind G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung geeignet? Analyse der Widersprüche von Leitlinienempfehlungen und G-BA- Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung am Beispiel der Onkologie. Gutachten im Auftrag des vfa. 27.07.2017, Basel.
- Staeck F (2018): Arzteinformationssystem – das ideale Design zu finden gleicht einer Herkulesaufgabe. Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Heft 6, Februar 2018.
- Vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (2015): AMNOG-Praxis schafft Versorgungsdefizite! Pressemitteilung vom 23.09.2015.

2 Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

2.1 Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren

2.1.1 Beschlussfassungen des G-BA

Bis Ende 2017 haben 186 neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in 277 Verfahren den AMNOG-Prozess durchlaufen. Für 56 Wirkstoffe wurden darüber hinaus in insgesamt 89 Verfahren eine erneute Bewertung durchgeführt. Grund dafür waren überwiegend Zulassungserweiterungen auf neue Anwendungsgebiete (vgl. Tab. 2). Die inzwischen vermehrt auslaufenden befristeten Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA führen darüber hinaus zu einer steigenden Anzahl von Nutzenbewertungsverfahren. Dabei ist die Anzahl durch den G-BA abgeschlossener Bewertungsverfahren nach einem Höchstwert im Jahr 2016 inzwischen rückläufig. Gestiegen ist dagegen der Anteil der Verfahren, die für onkologische Wirkstoffe (Erstbewertung und erneute Nutzenbewertung) durchgeführt wurden. Lag dieser 2014 und 2015 noch bei jeweils ca. 30 %, stieg dieser im Jahr 2016 auf 45 % und 2017 auf 57 % an.

Die Nutzenbewertung wird zunehmend komplexer

Tabelle 2: Anzahl und Grundlage vom G-BA abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren (Stand: 31.12.2017)

| Nutzenbewertung | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Erstbewertung | 2 | 27 | 29 | 30 | 41 | 36 | 23 |
| Neues Anwendungsgebiet | – | – | 4 | 5 | 10 | 19 | 19 |
| Auf Antrag des G-BA | – | – | – | 1 | – | – | – |
| Auf Antrag des Herstellers | – | – | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Fristablauf | – | – | – | 1 | 41 | 10 | 5 |
| Umsatzschwelle Orphan Drugs | – | – | – | 1 | – | 3 | 1 |
| <i>Gesamtzahl</i> | <i>2</i> | <i>27</i> | <i>35</i> | <i>39</i> | <i>55</i> | <i>70</i> | <i>49</i> |
| <i>Gesamtzahl mit Dossierbewertung</i> | <i>1</i> | <i>23</i> | <i>33</i> | <i>32</i> | <i>53</i> | <i>69</i> | <i>49</i> |
| 1 – Im erneuten Nutzenbewertungsverfahren von Eribulin (Beschlussfassung 22.01.2015) wurde eine Änderung des Anwendungsgebietes parallel zur abgelaufenen Beschlussbefristung bewertet. | | | | | | | |

Der verpflichtenden Nutzenbewertung des sog. Bestandsmarktes, also von Wirkstoffen, welche vor Einführung der frühen Nutzenbewertung zugelassen wurden, wurde mit dem 14. SGB V Änderungs-

Bewertung im Bestandsmarkt wieder möglich

gesetz 2014 die rechtliche Grundlage entzogen. Mit dem AM-VSG wurde es dem G-BA nun fakultativ möglich (kann-Regelung), Bestandsmarktpräparaten in solchen Ausnahmen zur Nutzenbewertung aufzurufen, in denen eine Ausweitung des Anwendungsgebietes durch Erweiterung der Zulassung erfolgt.²⁵

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).

Preisabschläge bei Umgehung des Verfahrens

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.²⁶ Bis Ende 2017 wurde in 17 Verfahren (6 %) kein Dossier für einen von der frühen Nutzenbewertung erfassten Wirkstoff vorgelegt (vgl. Tab. 3). Dabei liegt das letzte Verfahren ohne Herstellerdossier inzwischen bereits mehr als zwei Jahre zurück.²⁷

Tabelle 3: Verfahren ohne eingereichtes Nutzendossier (Stand: 31.12.2017)

| 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 |

²⁵ § 35a Abs. 6 SGB V.

²⁶ Vgl. hierzu auch die Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Anfrage der Fraktion DIE LINKE. BT-Drs. 19/916, S. 9.

²⁷ Für die herstellerseitigen Begründungsmuster hinter in der Vergangenheit nicht vorgelegten Nutzendossiers bzw. der Marktrelevanz dieser Wirkstoffe vgl. Greiner, Witte (2017), S. 55f.

| Wirkstoff | Beschluss | Status 2018 |
|---|------------|---|
| 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 | | |

Grundsätzlich ist aus wissenschaftlicher Sicht jedoch zu begrüßen, dass der Gesetzgeber weitere Anreize setzt, die Transparenz über den therapeutischen Nutzen neuer Arzneimittel auch in den Konstellationen zu erhöhen, in denen der pharmazeutische Unternehmer keinen Premiumpreis gegenüber dem Bestandsmarkt anstrebt. Unter Berücksichtigung der nach erfolgter Zulassung unabhängig vom Ergebnis der Nutzenbewertung gewährten unmittelbaren Verkehrs- und Verordnungsfähigkeit erscheint diese zukünftige Regelung angemessen. In der Vergangenheit wurde zudem die Befürchtung geäußert, dass durch die Nichteinreichung eines Dossiers mit Anwendung eines neuen Arzneimittels potentiell negative Effekte gegenüber der zVT nicht in hinreichendem Ausmaß bekannt gemacht würden.²⁸ Gerade neue, hochspezialisiert wirksame Arzneimitteltherapien gehen regelhaft mit patientenrelevanten Nebenwirkungen einher (vgl. hierzu auch Kap. 2.7.1). Dass sich negative Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte jedoch zu einem gegenüber der zVT geringeren Nutzen subsumieren, kam in den bisherigen Beschlüssen des G-BA in lediglich drei Teilpopulationen vor (vgl. hierzu auch Kap. 2.2.1), wobei kein seit Einführung des AMNOG neu zugelassener Wirkstoff im gesamten Anwendungsgebiet einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen hat.

**Erhalt des hohen
Transparenz-
niveaus**

²⁸ Faber (2014).

2.1.3 Orphan Drugs

Anteil von Orphan Drugs unverändert hoch

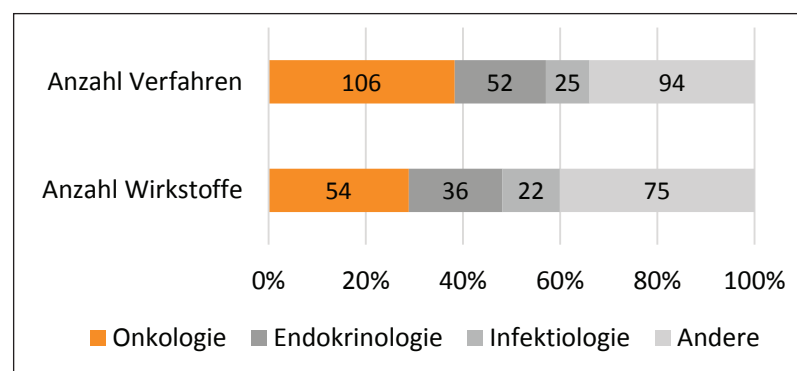
Unter den bislang nutzenbewerteten Wirkstoffen ist jeder vierte (n=46, 25 %) als Orphan Drug zugelassen.²⁹ Diese wurden in 57 Verfahren einer Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Der Anteil der Orphan Drug-Verfahren an der Gesamtanzahl aller Nutzenbewertungen liegt damit weiterhin konstant bei knapp 20 %. 13 dieser Orphan Drugs wurden inzwischen in insgesamt 16 Verfahren einer erneuten Nutzenbewertung unterzogen (siehe ausführlich Kap. 2.2.4 bzw. 2.4). In zwei dieser Verfahren reichte der Hersteller aufgrund einer abgelaufenen Beschlussbefristung ein neues Dossier ein. In neun Verfahren war die Zulassung eines weiteren Anwendungsgebietes Ausgangspunkt des Verfahrens. Eine erneute Bewertung nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze gem. § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V wurde inzwischen für fünf Orphan Drugs abgeschlossen.

2.1.4 Bewertete Anwendungsgebiete

Neue Onkologika überwiegen

Die frühe Nutzenbewertung ist Spiegelbild der aktuellen Forschungsbemühungen pharmazeutischer Unternehmer. Anhand der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe bzw. durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zeigt sich, dass sich das Innovationsgeschehen im patentgeschützten Marktsegment im Wesentlichen auf drei Anwendungsgebiete verteilt. Neue Wirkstoffe aus der Onkologie (30 %), Endokrinologie (19 %) und Infektiologie (12 %) machen zusammen 61 % der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe aus (vgl. Abb. 1). Dabei entfielen 66 % der bislang durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren auf diese drei Anwendungsgebiete.

Abbildung 1: Anzahl der Nutzenbewertungen je Anwendungsgebiet (Stand: 31.12.2017)³⁰

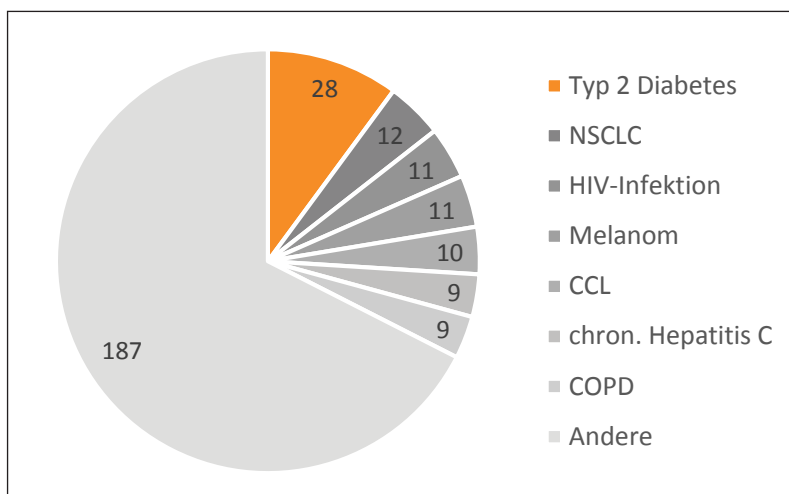


²⁹ Zwei Wirkstoffe (Cabozantinib und Nintedanib) haben sowohl eine Orphan als auch eine Nicht-Orphan-Zulassung für jeweils unterschiedliche Anwendungsgebiete.

³⁰ Die Abweichung um einen Wirkstoff zur Zählung in 2.1.1 ergibt sich durch die parallele Zulassung des Wirkstoffes Nintedanib (Handelsnamen: Vargatef, Ofev) für zwei verschiedene Anwendungsgebiete.

Auch für einige konkrete Erkrankungsfelder wurden bislang überdurchschnittliche viele Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (vgl. Abb. 2).

Abbildung 2: Häufigkeit nutzenbewerteter Indikationen (Stand: 31.12.2017)



Auffällig ist dabei die hohe Verfahrenszahl für Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, auf welche knapp 10 % aller bislang durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren entfallen.

2.1.5 Arzneimittel in stationärer Anwendung

In Folge des AM-VSG hat der G-BA Anfang 2018 seine Verfahrensordnung dahingehend geändert, als dass eine Freistellung vom AMNOG-Verfahren 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 soll zukünftig sichergestellt werden, dass der im AMNOG-Verfahren ausgehandelte Erstattungsbeitrag auch für den stationären Versorgungsbereich als Höchstpreis gilt.³¹ Die Aussetzung des AMNOG-basierten Nutzenbewertungsverfahrens aus Gründen der Geringfügigkeit (erwarteter GKV-Jahresumsatz unterhalb von einer Million Euro) ist weiterhin möglich.³² Allerdings zählen nun sämtliche Kosten, ambulant wie stationär, in die Beurteilung der Geringfügigkeitsschwelle. Das heißt, dass auch die Kosten, die im stationären Sektor über sog. NUB-Verfahren refinanziert werden würden, in die Bewertung der Geringfügigkeit einbezogen werden.

³¹ G-BA (2018).

³² Nach Angaben des G-BA wurden bislang 27 Wirkstoffe, 4 davon jeweils in den Jahren 2016 und 2017, aufgrund eines erwarteten geringfügigen Umsatzes für die GKV von der Nutzenbewertung freigestellt. Vgl. BT-Drs. 19/916, S. 10.

Zukünftig noch mehr Nutzenbewertungen? Insofern ist zu erwarten, dass die Aussetzung des Nutzenbewertungsverfahrens aufgrund nur geringer erwarteter Kosten für die GKV zukünftig nur in sehr seltenen Fällen vollzogen werden wird. Vor dem Hintergrund der beginnenden Markteinführung neuer, extrem hochpreisiger Gentherapien für extrem seltene Erkrankungsgebiete, welche in der Regel nur stationär eingesetzt werden, erscheint diese gesetzliche Klarstellung auch als Vorgriff auf dort zu erwartende Erstattungsherausforderungen.³³ 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.³⁴

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 es den Ablauf der sich an die Nutzenbewertung anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen 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 31.12.2017 abgeschlossenen 277 Verfahren wurde in 57 % für wenigstens eine Teilpopulation ein Zusatznutzen vom G-BA festgestellt. Der Anteil positiv bewerteter Verfahren erhöht sich, wenn alle aufgrund eines fehlenden Dossiers nicht nutzenbewertete Wirkstoffe aus der Betrachtung ausgeschlossen werden bzw. sinkt, wenn nur jene Verfahren mit vollständiger Nutzenbewertung betrachtet werden. Dabei ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede zum Vorjahr.

³³ Ärzte Zeitung (2017a).

³⁴ Mrosowsky, Schönermark (2017). Obgleich sich in entsprechenden Konstellationen zur Verteilung des Kostenrisikos Risk-Sharing-Verträge zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Kostenträger anbieten.

Tabelle 4: Zusatznutzen auf Verfahrensebene (Stand: 31.12.2017)

| Perspektive | Verfahren | Zusatznutzen |
|--|-----------|--------------|
| Alle Verfahren (2011–2017) | 277 | 158 (57 %) |
| Mit Dossierbewertung | 260 | 158 (61 %) |
| Vollständige Nutzenbewertung* | 204 | 102 (50 %) |
| * Exklusive Verfahren ohne Herstellerdossier und Orphan Drugs ohne vollständige Nutzenbewertung. | | |

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 158 Verfahren, in denen der G-BA den nutzenbewerten Wirkstoffen in wenigstens einer Subgruppe einen Zusatznutzen zusprach, ergibt sich sieben Jahre nach Einführung des AM-NOG zum Ausmaß des Zusatznutzen folgende Verteilung:

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| Erheblicher Zusatznutzen: | 3 Verfahren |
| Beträchtlicher Zusatznutzen: | 61 Verfahren |
| Geringer Zusatznutzen: | 54 Verfahren |
| Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen: | 41 Verfahren |

Das höchstmögliche Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzen wurde bislang erst dreimal erreicht (chronologisch: Propranolol, Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf) und Nusinersen). Ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen wird bislang fast ausschließlich Orphan Drugs zugeschrieben (80 %, 33/41).

„Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ = Orphan Drug

Die häufige Zuschreibung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Orphan Drugs ist unter anderem auch darauf zurückzuführen, 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 zum 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.³⁵

„Aufgrund gesetzlicher Vorgaben nicht quantifizierbar“

Unabhängig davon gibt es regelhaft Kritik an der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gewährten Sonderstellung (siehe ausführlich Kap. 2.2.4). 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 (Gala-fold®) oder Cerliponase alfa (Brineura®)).

2.2.2 Ebenen eines Nutzenbewertungsbeschlusses

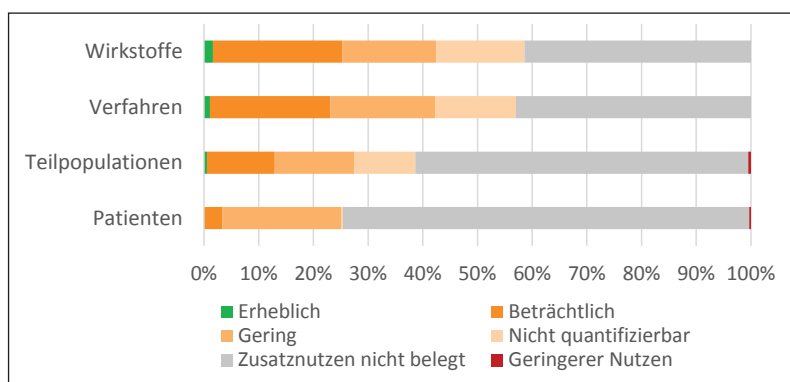
Die Beschlussfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA erfolgt nicht wirkstoffbezogen, sondern auf Ebene des zugelassenen Anwendungsgebietes. Innerhalb dieses Anwendungsgebietes hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, 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

Nur 39 % der Patientengruppen mit Zusatznutzen

Je nach Bewertungsperspektive zeigt sich eine abnehmende Zusatznutzenquote. Während bislang 59 % (n=109) der seit 2011 neu zugelassenen Wirkstoffe ein Zusatznutzennachweis in wenigstens einem bewerteten Anwendungsgebiet gelingt, wurde nur in 57 % (n=158) der dahinter liegenden Nutzenbewertungsverfahren ein Zusatznutzen zugesprochen. Demgegenüber sind wiederum nur 39 % (n=224) der bewerteten Teilpopulationen Zusatznutzentragend (vgl. Abb. 3).

³⁵ 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.

Abbildung 3: Zusatznutzen nach Bewertungsperspektive (Stand: 31.12.2017)

Die Daten zeigen ferner, dass im Vergleich zur Betrachtung der Verfahrensebene und der Ebene der Teilpopulationen für einen deutlich geringeren Anteil der zur Behandlung in Frage kommenden absoluten Patientenanzahl ein Zusatznutzen gezeigt werden konnte (25 %; vgl. Tab. 5). Dementsprechend sind die zusatznutzentragenden Teilpopulationen im Vergleich zu denen ohne belegten Zusatznutzen kleiner.

Tabelle 5: Zusatznutzenanteile nach Bewertungsperspektive (Stand: 31.12.2017)

| | Verfahren | Teilpopulationen | Patienten |
|---------------------------|------------|------------------|-------------------------------|
| Gesamtzahl | 277 | 580 | 70.281.067¹ |
| Erheblich | 1,1 % | 0,5 % | 0,01 % |
| Beträchtlich | 22,0 % | 12,4 % | 3,3 % |
| Gering | 19,1 % | 14,5 % | 21,7 % |
| Nicht quantifizierbar | 14,8 % | 11,2 % | 0,3 % |
| Zusatznutzen belegt | 57,0 % | 38,6 % | 25,4 % |
| Zusatznutzen nicht belegt | 43,0 % | 60,9 % | 74,3 % |
| Geringerer Nutzen | 0 % | 0,5 % | 0,3 % |

1 – Die hier angegebene Anzahl der den Beschlüssen zugrunde liegenden Patientenpopulation ist ein theoretisches Konstrukt und gibt keinen Aufschluss über die tatsächliche Anzahl der insgesamt behandelbaren Patienten.

In der Bewertung der Zusatznutzenzuschreibungen anhand der Anzahl theoretisch möglicher Patienten sind allerdings mehrere Aspekte einschränkend zu berücksichtigen. Zum einen sind die betrachtenden Patientenzahlen je Verfahren nicht überschneidungsfrei. So gehen zur Behandlung eines Diabetes Mellitus Typ 2 (für verschie-

denen Behandlungssituationen und Therapieschemata) verschiedene Wirkstoffe sowohl mit Zusatznutzen als auch ohne belegten Vorteil kumuliert in die Berechnungen ein. Zum anderen handelt es sich bei der im G-BA-Beschluss dargestellten Größe der Zielpopulation um den theoretischen Zielmarkt des jeweiligen Wirkstoffes. Diese Schätzung 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.

Innerhalb der bis Ende 2017 durchgeführten Verfahren verteilen sich die Einschätzungen zur Beleglage des G-BA nahezu gleichmäßig auf alle zur Verfügung stehenden Kategorien (vgl. Tab. 6). Gesondert zu berücksichtigen sind Beschlüsse eines „nicht belegten Zusatznutzens, welche keine weitere Aufschlüsselung der zugrunde liegenden Entscheidungssicherheit beinhalten. Zudem sind 91 % der aufgeführten „Belege“ auf die obligate Einstufung der Orphan Drugs zurückzuführen.

Tabelle 6: Zusatznutzen und Beleglage auf Ebene der Teilpopulationen gem. G-BA-Beschluss (Stand: 31.12.2017)

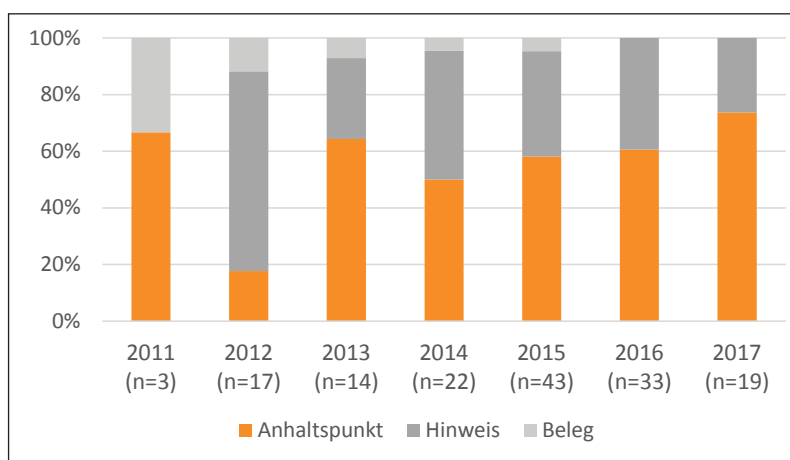
| | Anhaltspunkt | Hinweis | Beleg | |
|-----------------------|--------------|---------|------------|--------|
| | | | Non-Orphan | Orphan |
| Erheblich | – | 2 | – | 1 |
| Beträchtlich | 27 | 37 | 3 | 5 |
| Gering | 44 | 18 | 4 | 18 |
| Nicht quantifizierbar | 16 | 4 | – | 45 |
| Geringerer Nutzen | 2 | 1 | – | – |
| Gesamt | 89 | 62 | 7 | 69 |

Häufiger nur Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen

Die geringwertigste Kategorie „Anhaltspunkt“ drückt der IQWiG-Definition folgend aus, „[...] dass bestimmte Mindestanforderungen an die vorliegenden Studien zwar erfüllt sind, Aussagen zu Nutzen und Schaden aber dennoch nur mit niedriger Sicherheit möglich sind

[...]“.³⁶ 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 Herstellern zuletzt seltener gelang, Evidenz mit hoher Aussagesicherheit für den Zusatznutzenbeleg vorzulegen. Der Anteil von Teilpopulationen mit lediglich einem „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen stieg in den letzten vier Jahren von 50 % im Jahr 2014 auf 74 % im Jahr 2017 (vgl. Abb. 4). Nicht auszuschließen ist allerdings auch, dass über die Jahre die Anforderungen an die Studienqualität beim IQWiG und G-BA gestiegen sind.

Abbildung 4: Beleglage für Teilpopulationen mit Zusatznutzen (exkl. Orphan Drugs; Stand: 31.12.2017)



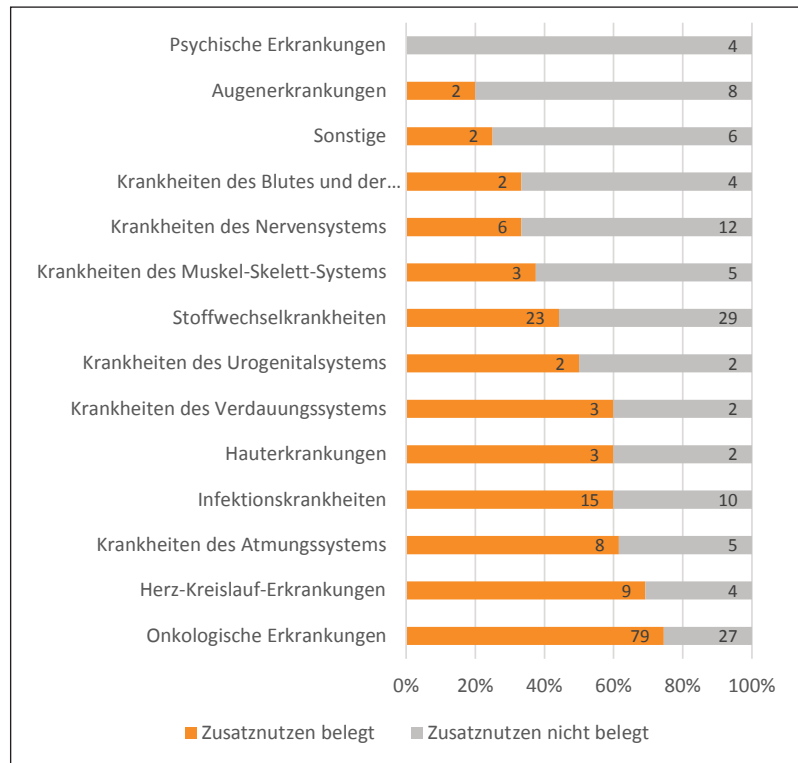
2.2.4 Bewertungsergebnisse in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes

Die Ergebnisse der Nutzenbewertungen zeigen im Laufe der sechs Jahre nach Einführung des AMNOG indikationsspezifische Zusammenhänge. In bislang sechs Therapiegebieten gelang auf Verfahrensebene eine Zusatznutzenquote von über 50 %, in vier davon basierend auf zehn oder mehr abgeschlossenen Verfahren. Insbesondere neuen Onkologika gelingt regelhaft der Nachweis eines therapeutischen Vorteils gegenüber den bereits verfügbaren Alternativen. 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. 5). Dieser Trend hat sich mit den zuletzt abgeschlossenen Verfahren weiter verstetigt.

**Onkologika
häufiger mit
Zusatznutzen**

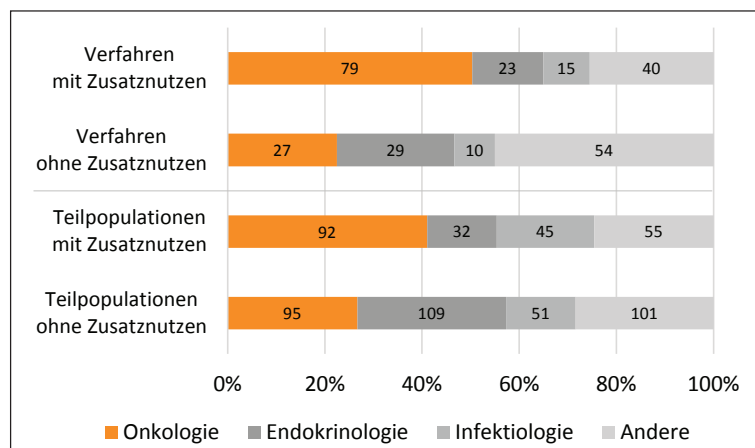
³⁶ IQWiG (2011).

Abbildung 5: Nutzenbewertungsverfahren mit Zusatznutzen nach Anwendungsgebiet (Stand: 31.12.2017)



Betrachtet man alle bislang durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren bzw. die dabei gebildeten Teilpopulationen, so fällt auf, dass sich im Hinblick auf die Verfahrenszahl ebenfalls deutliche indikationsbezogene Zusammenhänge zeigen (vgl. Abb. 6).

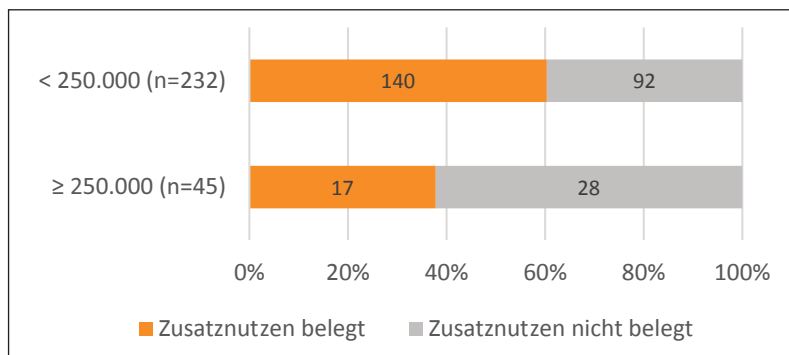
Abbildung 6: Anteil der Anwendungsgebiete an den bislang vergebenen Zusatznutzen (Stand: 31.12.2017)



Unabhängig davon deuten die bisherigen Verfahrensergebnisse darauf hin, dass Wirkstoffe mit kleiner Zielindikation relativ häufiger einen Zusatznutzen belegen können. So konnte bislang in knapp zwei Drittel aller Verfahren mit einer Zielpopulation von weniger als 250.000 Personen ein Zusatznutzen belegt werden. Dem gegenüber steht lediglich gut ein Drittel zusatznutzentragende Verfahren in Indikationen mit mehr als 250.000 Personen (vgl. Abb. 7), wobei dieser Anteil in den letzten zwei Jahren rückläufig ist.

**Geringe Prävalenz
= häufiger Zusatznutzen**

Abbildung 7: Nutzenbewertungsergebnisse von Verfahren mit großer bzw. geringer Prävalenz (Stand: 31.12.2017)



2.2.5 Bewertungsergebnisse von Orphan Drugs

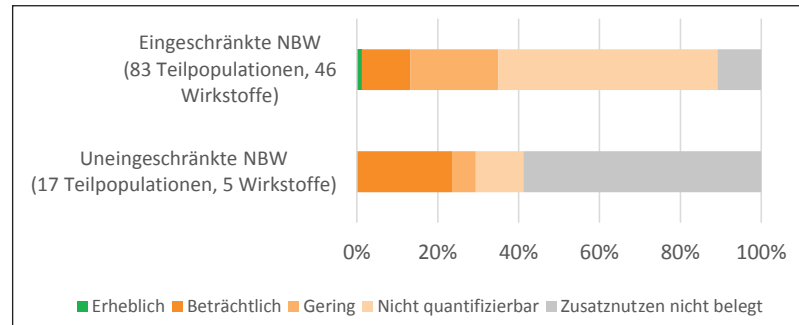
In der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sind für Orphan Drugs besondere Regelungen vorgesehen: Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich 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 Euro übersteigt, wird innerhalb eines uneingeschränkten Verfahrens überprüft werden, ob der bislang rechtlich unterstellte Zusatznutzen tatsächlich besteht.

Diese Umsatzschwelle wurde bis Ende 2017 von fünf Orphan Drugs überschritten (Ibrutinib, Macitentan, Pomalidomid, Ramucirumab, Ruxolitinib). Im Rahmen der jeweiligen erneuten Bewertungsverfahren wurden diese fünf Wirkstoffe in 17 Teilpopulationen bewertet.

**5 Orphans
oberhalb der
Umsatzschwelle**

Das Ergebnis: In 10 der 17 Teilpopulationen (60 %) konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden (vgl. Abb. 8).

Abbildung 8: Nutzenbewertungsergebnis von Orphan Drugs (Stand: 31.12.2017)



Auffälligerweise, wenn auch ohne inhaltlichen Zusammenhang, entspricht dieser Anteil ungefähr der Anzahl der Teilpopulationen, für die im Rahmen der Erstbewertung aller Orphan Drugs lediglich ein im Ausmaß nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt werden konnte (54 %, 45/83). Zudem entfallen die zehn Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen auf vier der fünf erneut bewerteten Wirkstoffe (vgl. hierzu Kap. 2.5.3).

Es sollte insofern erwogen werden, inwiefern der potentiellen Marktbedeutung einiger Orphan Drugs bereits zu einem früheren Zeitpunkt in der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden kann. Die arbiträr gewählte Umsatzschwelle in Höhe von 50 Millionen Euro kann in diesem Zusammenhang eigentlich nur hinsichtlich Budget-Impact-Erwägungen überzeugen.

Uneingeschränkte Nutzenbewertung?

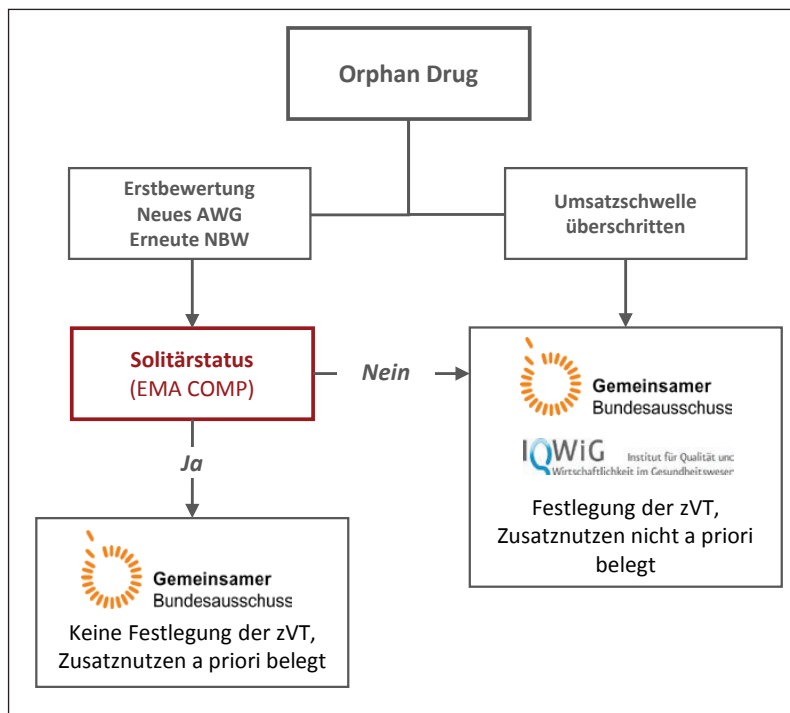
Der GKV-SV schlug in diesem Kontext bereits 2016 vor, dass der G-BA in „begründeten Einzelfällen“ eine vollständige Bewertung durchführen können sollte.³⁷ Das IQWiG plädierte vor dem Hintergrund neuer alternativer Zulassungsverfahren der EMA („adaptive pathways“) grundsätzlich für hohe Standards in der Nutzenbewertung und damit auch für eine obligatorische formal vollständige „Zusatz“-Nutzenbewertung von Orphan Drugs.³⁸ Dies würde jedoch dem vom Gesetzgeber intendierten regulatorischen Innovationsanreiz für Orphan Drugs widersprechen. Sinnvoll und zeitnah umsetzbar erscheint es jedoch, die Durchführung einer formal vollständigen Zusatznutzenbewertung an das therapeutische Umfeld des zu bewertenden Wirkstoffes in Form des Solitärstatus zu knüpfen. Liegen keine relevanten Vergleichstherapien im Markt vor (positiver Solitärstatus), so erscheint die Festlegung einer zVT durch den G-BA, die bei einem nicht belegten Zusatznutzen mit einem Marktaustrittsrisiko verbunden ist, vor dem Hintergrund einer bestmöglichen Patientenversorgung nicht zielführend. In diesem Fall sollte also der G-

³⁷ Haas, Tebinka-Olbrich (2016).

³⁸ Ärzteblatt (2016).

BA wie bislang auch der gesetzlichen Fiktion eines belegten Zusatznutzens folgen und lediglich das Ausmaß auf Basis der verfügbaren Evidenz quantifizieren (vgl. Abb. 9).

Abbildung 9: Vorschlag zur Weiterentwicklung des Nutzenbewertungsverfahrens von Orphan Drugs



Liegt kein Solitärstatus vor sollte dagegen zukünftig erwogen werden, ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren zu initiieren. Für 25 der bislang 45 bewerteten Orphan Drugs lag nach Angaben der EMA wenigstens eine therapeutische Alternative vor (entspricht 47 der 83 bewerteten Teilpopulationen von Orphan Drugs). Für zwei Drittel der dabei bewerteten Patientengruppen war zudem Evidenz aus wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) verfügbar, weshalb zumindest in formaler Hinsicht verwertbare Evidenz vorgelegen hätte.

Verschiedene Studienautoren wiesen zudem darauf hin, die Evidenzlücke zum Zeitpunkt der Zulassung von Orphan Drugs durch die Verpflichtung zur Vorlage weiterer klinischer Studien nach erfolgter Zulassung zu schließen.³⁹ Zum Umgang mit fehlender Evidenz von Orphan Drugs schlug Prof. Hecken, Vorsitzender des G-BA, kürzlich vor, die Generierung nachgelagerter Evidenz zu strukturieren und gesetzlich zu verankern, indem eine Pflicht zum Einschluss von Patienten unter Orphan Drug-Therapie in Register eingeführt

RCT-Evidenz auch bei Orphan Drugs

Verpflichtende Register?

³⁹ Ludwig (2017), S. 235.

werde.⁴⁰ Entsprechende Auflagen zur Generierung weiterer Evidenz des G-BA seien in der Vergangenheit oft nicht erfüllt worden.⁴¹ Gleichwohl gibt es auch für die Heranziehung von Registerdaten zur Beantwortung von Nutzenfragen kritische Gegenstimmen.⁴²

Real-World-Evidence

Es ist unbestritten, dass randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) das fehlerärmste Studiendesign darstellen, um eine Nutzenbewertung durchzuführen. Eine Aufweichung der Nutzenbewertung dahingehend, dass das zu Recht hohe Evidenzniveau, welches zum Nachweis eines Zusatznutzen erforderlich ist, regelhaft abgewertet wird, nicht wünschenswert ist. Allerdings sehen z. B. die Auflagen des G-BA in Verfahren mit geringer Aussagesicherheit häufig vor, weitere Evidenz mit dem Ziel zu generieren, die bislang vorliegenden Hinweise auf positive Effekte zu bestätigen. Auch zukünftig werden RCTs diesen in weiteren Bewertungsverfahren den Goldstandard darstellen – festgehalten insbesondere im Methodenpapier des IQWiGs. Dies spricht allerdings nicht gegen eine Ergänzung um andere Datenquellen, die näher am Versorgungsalltag sind, wie z. B. GKV-Abrechnungs- oder Registerdaten. Diese sollten klinische Evidenz nicht ersetzen, aber insbesondere in Situationen ohne wirklich belastbare Datenbasis aus RCTs, in denen, wie häufig bei Orphan Drugs, trotzdem eine Verfügbarkeit in der Versorgung ermöglicht werden soll, Anhaltspunkte zur Wirksamkeit im Alltag liefern. Ein vollständiger Verzicht auf diese Informationen erscheint trotz der damit verbundenen methodischen Probleme (vgl. Tab. 7) genauso falsch wie andererseits der vollständige Verzicht auf eine potentiell hilfreiche Therapieoption im Versorgungsalltag.

Tabelle 7: Chancen und Risiken alternativer Datenquellen für die Nutzenbewertung

| Quelle | Chancen | Risiken |
|-----------------------|---|---|
| Register | Erfassung zusätzlicher klinischer Daten möglich | Hohes Verzerrungspotential, Repräsentativität fraglich |
| GKV-Daten | Vollständigkeit der Abrechnungsdaten | Vollständige Inanspruchnahme nicht abbildbar (z. B. OTC-Medikation, Wenige klinische Informationen (z. B. Schweregrade) |
| „Pragmatic trials“ | Randomisierung möglich | Hohe Kosten, Problem der Adhärenz |
| Anwendungsbeobachtung | Erfassung zusätzlicher klinischer Daten möglich | Hohes Verzerrungspotential, Repräsentativität kaum herstellbar |

⁴⁰ Ärzte Zeitung (2017b).

⁴¹ Ärzte Zeitung (2017b).

⁴² Windeler (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 2017 für jedes dritte Verfahren ein Addendum (86 Addenda in 260 Verfahren mit Dossierbewertung, wobei für Ipilimumab (Beschlussfassung am 05.06.2014) und Nivolumab (Beschlussfassung am 17.11.2017) 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.

**Jedes dritte
Verfahren mit
nachgereichten
Daten**

Die herstellerseitig jeweils neu vorgelegten Daten oder Auswertungen führten in 21 Verfahren (24 %) zu einer Änderung der vorherigen Nutzenbewertung durch das IQWiG.⁴³ Eine Hochstufung des Zusatznutzenausmaßes aufgrund der nachgereichten Daten in wenigstens einer der gegenständlichen Teilpopulationen erfolgte in 18 Verfahren (21 %)⁴⁴, eine Abwertung in zwei Verfahren (2 %)⁴⁵. Eine deutliche Aufwertung gelang beispielsweise im Rahmen des Addendums zu Ceritinib (Zykadia®, Addendum vom 01.03.2017). In der Teilpopulation vorbehandelter, erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ergab sich nach Berücksichtigung weiterer Daten bzw. Auswertungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zuvor konnte ein Zusatznutzen aus Sicht des IQWiGs nicht belegt werden.

⁴³ 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).

⁴⁴ Chronologisch: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir, Crizotinib, Fidaxomicin, Vandetanib (Absatz 5b), Enzalutamid, Daclastavir, Sipuleucel-T, Ledipasvir/Sofosbuvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Secukinumab, Nivolumab (Melanom), Pembrolizumab, Dabrafenib (neues AWG), Cobimetinib, Crizotinib (neues AWG), Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung), Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf), Ixekizumab, Alelectinib.

⁴⁵ Chronologisch: Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf), Ticagrelor (neues AWG).

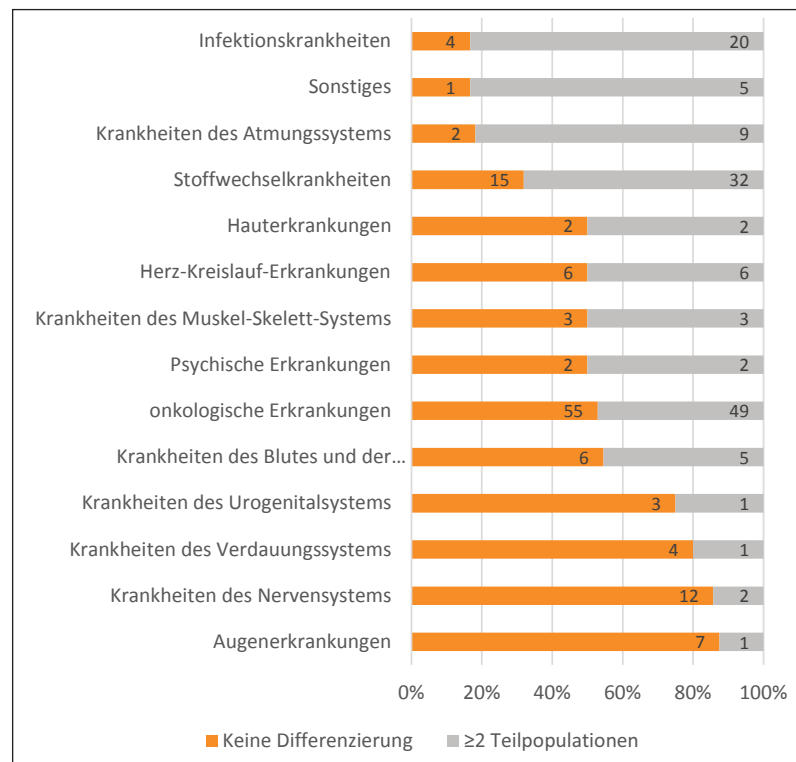
2.3 Definition, Differenzierung und Bestimmung der Größe von Teilpopulationen

2.3.1 Anzahl durch den G-BA definierte Teilpopulationen

Teilpopulationen in jedem 2. Verfahren

In 138 von 260 Verfahren mit Dossierbewertung und damit mehr als der Hälfte (53 %) wird das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA in von zwei oder mehr Teilpopulationen (TP) gebildet. Dabei nimmt der G-BA in drei Anwendungsgebieten in mehr als 50 % der Verfahren eine nach zwei oder mehr Teilpopulationen differenzierte Nutzenbewertung vor (Infektionserkrankungen, Atemwegserkrankungen und Stoffwechselerkrankungen, vgl. Abb. 10).

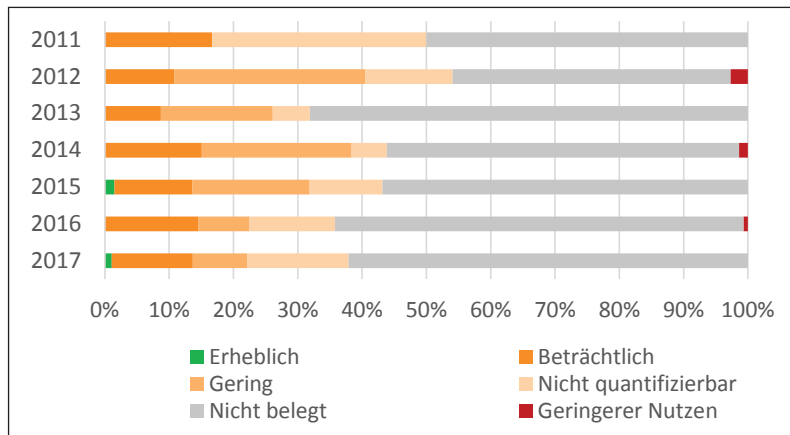
Abbildung 10: Anteil der Verfahren mit Differenzierung des Anwendungsgebietes (Verfahren ohne vorliegendes Herstdossier hier nicht berücksichtigt; Stand: 31.12.2017)



Indikationsübergreifend wurden bislang durchschnittlich 2,2 Anwendungsgebiete bzw. Teilpopulationen je Verfahren bewertet. Nach einem Höchstwert im Jahr 2015 ist dieser Wert jedoch inzwischen wieder rückläufig. Werden nur jene Verfahren berücksichtigt, in denen den G-BA das bewertete Anwendungsgebiet überhaupt unterteilt hat, wurden durchschnittlich 3,2 Teilpopulationen je Verfahren gebildet (441 Teilpopulationen in 138 Verfahren). Im Zeitverlauf ist dabei zu erkennen, dass sich der Anteil Zusatznutzentragender Teil-

populationen mit steigender Anzahl abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahren inzwischen bei ca. 40 % eingependelt hat (vgl. Abb. 11).

Abbildung 11: Zusatznutzen auf Ebene der Teilpopulationen im Zeitverlauf (Stand: 31.12.2017)



Überdurchschnittlich viele Teilpopulationen werden in Verfahren zu neuen Antiinfektiva (95 Teilpopulationen in 24 Verfahren, Ø 3,9) gebildet (vgl. Tab. 8). Durchschnittlich zwei oder mehr Teilpopulationen wurden darüber hinaus bislang in Verfahren aus drei weiteren Indikationsgebieten gebildet: Stoffwechselerkrankungen (136 Teilpopulationen in 47 Verfahren, Ø 2,9), Muskel-Skelett-Erkrankungen (19 Teilpopulationen in 8 Verfahren, Ø 2,4) und Atemwegserkrankungen (26 Teilpopulationen in 11 Verfahren, Ø 2,4). Für neue Onkologika wurden hingegen bislang durchschnittlich 1,8 Teilpopulationen je abgeschlossenem Nutzenbewertungsverfahren gebildet (185 Teilpopulationen in 104 Verfahren).

Teilpopulationen häufig in 4 Anwendungsgebieten

Tabelle 8: Zusatznutzen auf Teilpopulationsebene (Stand: 31.12.2017, Verfahren ohne vorliegendes Herstellerdossier hier nicht berücksichtigt)

| Zusatznutzen | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Anzahl TP | 6 | 37 | 69 | 73 | 132 | 151 | 95 |
| Ø TP / Verfahren | – | 1,6 | 2,1 | 2,3 | 2,5 | 2,2 | 1,9 |
| Erheblich | – | – | – | – | 2 | – | 1 |
| Beträchtlich | 1 | 4 | 6 | 11 | 16 | 22 | 12 |
| Gering | – | 11 | 12 | 17 | 24 | 12 | 8 |
| Nicht quantifizierbar | 2 | 5 | 4 | 4 | 15 | 20 | 15 |
| Nicht belegt | 3 | 16 | 47 | 40 | 75 | 96 | 59 |
| Geringerer Nutzen | – | 1 | – | 1 | – | 1 | – |

2.3.2 Typologische Klassifikation der vom G-BA gebildeten Teilpopulationen

Die in über 50 % aller Nutzenbewertungen vorgenommene Unterteilung des zugelassenen Anwendungsgebietes in zwei oder mehr Teilpopulationen geschieht vor dem Hintergrund der in § 35a Abs. 1 S. 3 Nr. 4 SGB V genannte Anforderung der Nutzenbewertung, dass die „Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht“ durch den pharmazeutischen Unternehmer differenziert dargestellt werden soll. Der G-BA berät den pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Dossiererstellung zudem u. a. hinsichtlich der in der Fachinformation genannten Zulassung zu differenzierenden Teilpopulationen.

Die EMA unterscheidet in der Differenzierung eines zugelassenen Anwendungsgebietes grundsätzlich zwischen „Subpopulation“ und „Subgruppe“.⁴⁶ Subpopulationen ergeben sich in der Regel aus der Formulierung des zugelassenen Anwendungsgebietes (z. B. Schweregrad der Erkrankung). Dabei muss nicht zwangsläufig die inhaltliche Definition der Zulassung eine Aufteilung in Teilpopulationen begründen, sondern auch die vom G-BA jeweils unterschiedlich definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Als Subgruppe werden wiederum solche Teilpopulationen einer Studie bezeichnet, die sich aufgrund einer potentiellen Effektmodifikation ergeben. In seinem Methodenpapier hat das IQWiG hierzu eine Reihe unterschiedlicher Analysen vorgesehen (beispielsweise Alter, Pathologie). Zusätzlich sollen vom pharmazeutischen Unternehmer laut Dossievorlage auch Länder- und Zentrumeffekte bewertet werden. Dabei wird insbesondere die Bildung von Teilpopulationen auf Basis von – regelhaft post hoc durchgeführten – Subgruppenanalysen vor dem Hintergrund methodischer Einschränkungen fortlaufend diskutiert.⁴⁷

Basierend auf der bisherigen Verfahrenspraxis des G-BA lässt sich eine inhaltliche Klassifikation der bislang differenzierten Teilpopulationen anhand diagnostischer (Diagnosestellung, Schweregrad), therapeutischer (Therapieschemata, Vorbehandlung) oder demografischer (Alter) Faktoren vornehmen:⁴⁸

- Diagnosestellung (z. B. Tumormarker oder Begleiterkrankung)
- Schweregrad der Erkrankung
- Therapieschemata (z. B. Kombinationstherapien)

⁴⁶ EMA (2014).

⁴⁷ Vgl. zum Beispiel ausführlich die Gastbeiträge des IQWiG und des vfa im AM-NOG-Report 2017 (Greiner, Witte 2017). Darüber hinaus hat das IQWiG ab dem Methodenpapier XY den statistischen Schwellenwert der Interaktionstest abgesenkt, sodass häufiger Subgruppenanalysen durchzuführen wären. Dabei weist auch das IQWiG darauf hin, dass Subgruppenanalysen nicht das Ergebnis primärer Analysen dominieren dürfen.

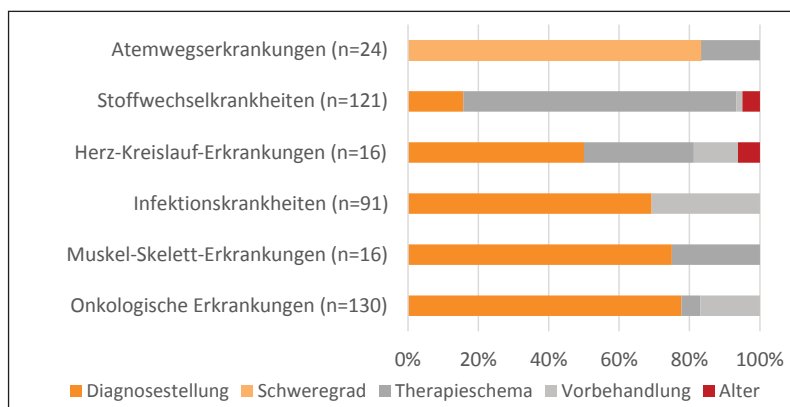
⁴⁸ Eine Differenzierung anhand der o.g. Klassifikation (Subgruppe/Subpopulation) findet sich bei Rasch, Dintsios (2015).

- Art der Vorbehandlung
- Alter des Patienten

Betrachtet werden nachfolgend jene 138 Verfahren, in denen durch den G-BA wenigstens zwei Teilpopulationen (n=441) gebildet wurden. In mehr als der Hälfte aller Fälle lag den Teilpopulationen eine Differenzierung aufgrund der Diagnosestellung zugrunde (n=227, 51 %). Um Mehrfachzählungen zu vermeiden, wurde diejenige Klassifikation zur Beschreibung der Teilpopulation gewählt, die innerhalb des jeweiligen Verfahrens zur eindeutigen Abgrenzung geeignet ist. Denn in vielen Fällen ist die Klassifikation der je Verfahren differenzierten Teilpopulationen anhand mehrerer Kriterien möglich. Im Verfahren von Osimertinib bildete der G-BA beispielsweise drei Teilpopulationen. Diese unterschieden sich zum einen nach dem Vorbehandlungsstatus (Teilpopulation (TP) 1: EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, TP 2: keine Vorbehandlung, TP 3: Platin-basierten Chemotherapie), zum anderen nach dem Mutationsstatus des Tumors (Teilpopulation 2 und 3 jeweils mit einer de novo positiven T790M-Mutation). Da diese drei Teilpopulationen eindeutig durch die Art der Vorbehandlung unterscheidbar sind, wird der Mutationsstatus als Teil der Diagnosestellung in der Zuschreibung als Differenzierungsmerkmal nicht berücksichtigt.

Im Ergebnis zeigt sich, dass insbesondere bei neuen Antidiabetika eine Differenzierung der Teilpopulationen anhand therapeutischer Faktoren wie die jeweiligen Therapieschemata erfolgt, während in der Onkologie oder Infektiologie in mehr als zwei Drittel der Fälle eine Differenzierung anhand diagnostischer Faktoren vorgenommen wird (vgl. Abb. 12).

Abbildung 12: Klassifikation der vom G-BA gebildeten Teilpopulationen in den sechs Anwendungsgebiete mit den meisten abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren (Stand: 31.12.2017)



2.3.3 Unsicherheit der tatsächlichen Patientenzahl in 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.

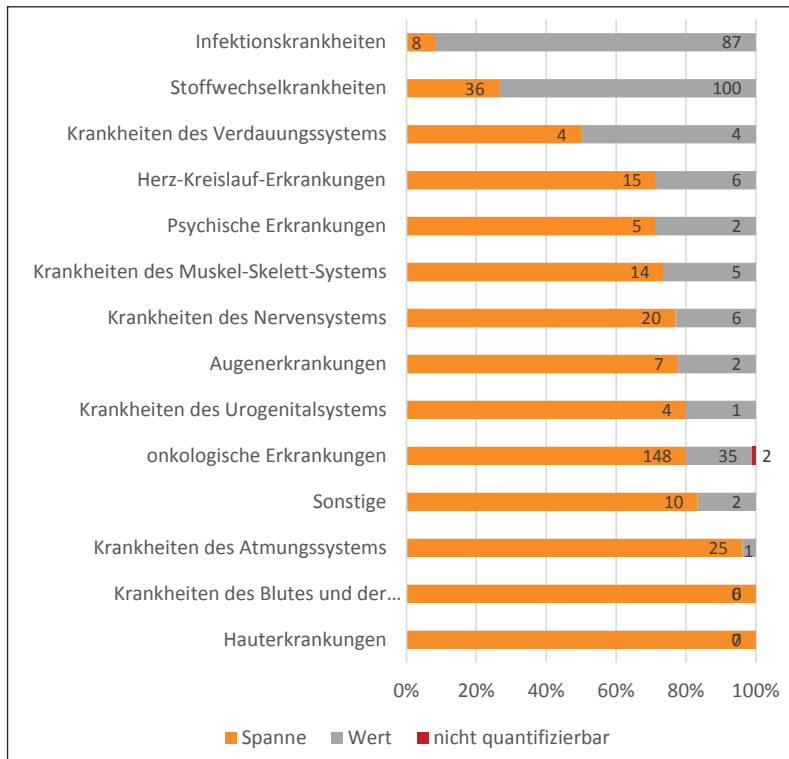
Der G-BA stellt in der Quantifizierung der dem Beschluss zugrunde liegenden Patientenzahlen in der Regel auf die Dossierbewertung des IQWiGs ab. Auch in Orphan Drug-Verfahren bewertet das IQWiG seit Umstellung der Verfahrenspraxis durch den G-BA noch die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, welche sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.2, des Dokuments befinden. Die Hersteller selbst stützen ihre Angaben selbst wiederum regelhaft auf Daten aus GKV-Routinedatenanalysen.⁴⁹

Prävalenzschätzung des G-BA häufig unsicher

Insgesamt gab der G-BA die zugrundeliegende Anzahl der Patienten in 55 % (n=310) der bewerteten Populationen bzw. Teilpopulationen als Spanne an. Für insgesamt 48 Teilpopulationen wurde dabei eine wenigstens zwei Teilpopulationen umfassende Spanne der potentiellen Patientenzahl genannt. Mit einem konkreten Wert beziffert der G-BA die Größe der jeweiligen Patientenzahl in 251 Patienten- bzw. Teilpopulationen (44 %). Einen Wert, der mehrere Teilpopulationen umfasst, wurde davon in 70 Fällen durch den GBA 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.

⁴⁹ Ten Thoren et al. (2016).

Abbildung 13: Sicherheit der Prävalenzschätzung durch den G-BA (Verfahren ohne vorliegendem Herstellerdossier hier nicht berücksichtigt, Stand: 31.12.2017)



Hinsichtlich der Sicherheit der vom G-BA vorgenommenen Prävalenzschätzung zeigen sich indes deutliche anwendungsgebietsbezogene Unterschiede (vgl. Abb. 13). Während z. B. in Bewertungsverfahren neuer Onkologika der G-BA aufgrund der differenzierten Klassifikation der Teilpopulationen nur auf eine unsichere Schätzung der Prävalenz zurückgreifen muss und in 80 % (n=148) der bewerteten Anwendungsgebiete bzw. Teilpopulationen nur eine Spanne berichten kann, ist in Verfahren zu neuen Antiinfektiva oder auch neuen Antidiabetika regelhaft die Angabe eines Prävalenzwertes möglich.

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 ≠ bestverfügbare Evidenz

Für Diskussionen sorgen dabei regelhaft die Konstellationen „3.“ und „4.“, 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 best verfügbaren 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.⁵⁰ Die zuletzt erneut diskutierte europäische Harmonisierung der formalen Nutzenbewertung⁵¹ böte weiteres Potential, 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 4. und 5.) oder ob diese – aus unterschiedlichen Gründen – nicht erfolgt ist. Basierend auf den bislang bewerteten Teilpopulationen ohne belegte Zusatznutzen zeigen sich folgende Begründungsmuster:

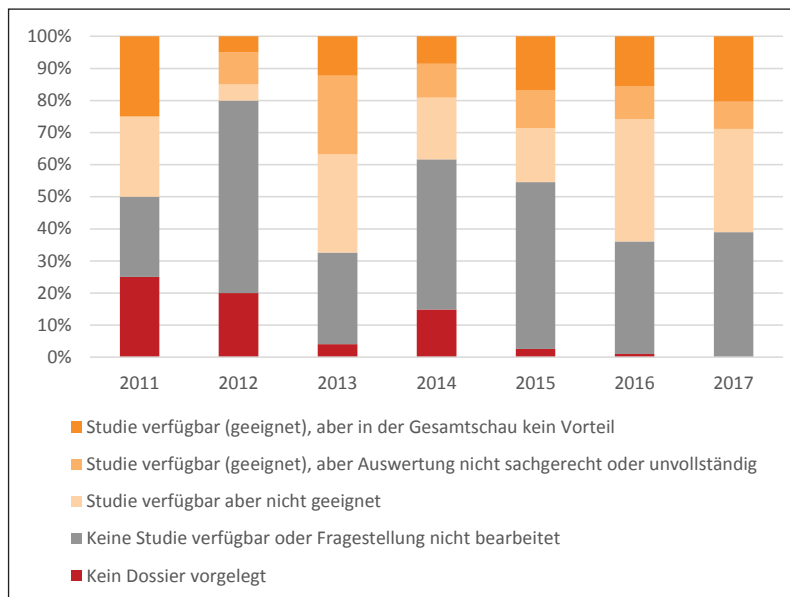
⁵⁰ G-BA (2016).

⁵¹ European Commission (2018), BT-Drs. 19/1296.

- | | |
|---|--------------|
| 1. Kein Dossier vorgelegt: | 5 % (n=17) |
| 2. Keine Studie verfügbar/ Fragestellung nicht bearbeitet: | 41 % (n=146) |
| 3. Studie verfügbar aber nicht geeignet: | 27 % (n=95) |
| 4. Studie verfügbar und geeignet, aber Analyse/Darstellung nicht geeignet: | 12 % (n=43) |
| 5. Studie verfügbar und geeignet, aber In der Gesamtschau kein Vorteil: | 15 % (n=52) |

Abbildung 14 zeigt, dass der Anteil der Teilpopulationen ohne Zusatznutzen, welcher sich aus den verfügbaren Studiendaten und Analysen ableiten lässt, relativ konstant zwischen 20 % und 30 % liegt.

Abbildung 14: Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens (Stand: 31.12.2017)



Darunter fallen auch jene Teilpopulationen, für die Analysen vorliegen, die nach Auffassung des G-BA jedoch nicht sachgerecht waren. Eine nicht sachgerechte Aufbereitung bzw. Zurverfügungstellung der relevanten Daten war beispielsweise im Verfahren von Tenofoviralafenamid (Vemlidy®, Beschlussfassung 21.09.2017) für das negative Bewertungsergebnis ausschlaggebend. Der G-BA bemängelte, dass es nicht ersichtlich sei, inwieweit die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegt werden konnten. Gleiches galt beispielsweise auch für die Bewertung einer Teilpopulation im Verfahren von Tofacitinib (Xeljanz®, 19.10.2017).

Evidenztransfer sinnvoll/möglich?

Es gibt verschiedene Bestrebungen, sowohl die Verfügbarkeit als auch die Verwertbarkeit der Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung zu verbessern. Kritisch diskutiert wurde in diesem Kontext zuletzt die Möglichkeit des Evidenztransfers, also ein Übertragen von Erkenntnissen aus einer Teilindikation auf andere. Der Gesetzgeber hatte im Zuge des AM-VSG klargestellt, dass der G-BA einen Evidenztransfer für jene Teilpopulationen durchführen kann, die von der Zulassung umfasst sind, aber nicht hinreichend in der Studienpopulation vertreten sind. Im Verfahren des HIV-Therapeutikum Dolutegravir (Tivicay®) hat der G-BA 2017 keinen Zusatznutzen in der pädiatrischen Anwendung (ab 6 Jahren) zuerkannt. Zur Anwendung bei Erwachsenen hatte er dem Integrasehemmer in einer früheren Bewertung teilweise sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen (für therapienaive Patienten) attestiert. Problematisch sei nach Auffassung des vfa, dass der G-BA in seiner Verfahrensordnung bislang keine eindeutigen Kriterien für einen Evidenztransfer festgelegt habe.⁵²

Bereits früher wurde vorgeschlagen, den Zusatznutzen von sog. PUMA-Arzneimitteln (Pediatric Use Marketing Authorization), also Arzneimitteln, speziell zur Behandlung von Kindern zugelassene Weiterentwicklungen bereits bekannter patentfreier Wirkstoffe, vergleichbar zu Orphan Drugs mit erfolgter Zulassung als belegt anzusehen.⁵³ Dabei ist anzumerken, dass bereits knapp die Hälfte (14/30) der Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit Zulassung für die pädiatrische Bevölkerung einen Orphan-Status hatten.⁵⁴

⁵² Ärztezeitung (2017c).

⁵³ Apotheke adhoc (2015).

⁵⁴ Müller (2017b).

2.5 Ergebnisse erneut nutzenbewerteter Wirkstoffe

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 Arzneimitteln⁵⁵ 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:

Tabelle 9: 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-Euro-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 |

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 zukünftig dann möglich, wenn innerhalb eines Zeitraums von maximal sechs Monaten die Zulassung von mindestens einem neuen Anwendungsgebiet oder weiteren neuen Anwendungsgebieten zu erwarten ist.⁵⁶ 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

Verkürzte Fristen

⁵⁵ BT-Drs. 18/10208.

⁵⁶ 5. Kapitel, § 8 Abs. 2 VerfO G-BA

2016 zw. 2017 innerhalb kurzer Zeit sechs weitere Anwendungsgebiete zugelassen. Insbesondere für die nachgelagerten Erstattungsvertragsverhandlungen kann es deshalb innerhalb des Verhandlungsverfahrens zu sich verändernden Bewertungsgrundlagen kommen, was zukünftig vermieden werden soll.

Um dem Anliegen nach einer möglichst zügigen Bewertung neuer Evidenz Rechnung zu tragen, hat der Gesetzgeber mit dem AMVSG zudem beschlossen, dass eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Antrag des G-BA bereits nach einem Jahr beginnen kann. Bislang war zu diesem Zeitpunkt lediglich der Antrag auf eine erneute Nutzenbewertung möglich.

Verpflichtende späte Nutzen- bewertung?

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)⁵⁷ zugrunde. Beide Ausgangspunkte 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.⁵⁸ Auch andere Wissenschaftler haben ihre Position zu einer obligatorischen Spätbewertung zuletzt erneuert.⁵⁹ 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.⁶⁰ Eine gesetzliche Konkretisierung ist insofern zeitnah nicht zu erwarten.

Der GKV-Spitzenverband hat in einem kürzlich veröffentlichten Papier Vorschläge zu regulativen Anpassungen der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel vor dem Hintergrund alternativer Zulassungsverfahren gemacht.⁶¹ Kern dieses Papiers sind Vor-

⁵⁷ 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 Versorgungslücke geschlossen werden, der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegt potentielle Risiken) erteilt werden kann, die jährlich von der EMA neu beurteilt werden.

⁵⁸ Osterloh (2016).

⁵⁹ Glaeske et al. (2017).

⁶⁰ BT-Drs. 19/916, S. 13.

⁶¹ Haas et al. 2017.

schläge zur verpflichtenden Re-Evaluation aller neuen Wirkstoffe mit alternativer Zulassung innerhalb der frühen Nutzenbewertung. Damit soll zukünftig auch eine „adaptive Erstattung“ einhergehen, welche eine gegenüber der zVT bzw. vergleichbaren Arzneimitteln angepasste Erstattung nach Abschluss der obligatorischen erneuten Nutzenbewertung vorsieht. Kern dieser Systematik ist dabei nicht nur ein Preisabschlag auf die zVT bzw. vergleichbare Arzneimittel bis zum Zeitpunkt der Re-Evaluation, sondern auch therapiebegleitende, qualitätssichernde Maßnahmen, ohne dies inhaltlich zu konkretisieren. Eine entsprechende Abschlagssystematik rechtfertigt sich in der Argumentation des GKV-SV durch eine zum Zeitpunkt der (ersten) frühen Nutzenbewertung und Preisbildung unsicheren („unreifen“) Datenlage, welche potentiell für Patienten nachteilig sein kann.

2.5.2 Erneute Nutzenbewertungen nach Fristablauf

Den Beschlussdokumenten des G-BA ist zu entnehmen, dass dieser bis Ende 2017 den Beschluss jedes fünften Verfahrens (22 %, 56/260) zeitlich befristet hat. Dabei ist der relative Anteil zuletzt wieder deutlich angestiegen (2017: 29 %, n=14/49 gegenüber 2016: 17 %, n=12/70). Der G-BA kann dabei den Beschluss für das gesamte Anwendungsgebiet oder nur für einzelne bewertete Teilpopulationen befristen, wie er es aufgrund der nur 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.

Die durchschnittliche Befristungsdauer beträgt 2,5 Jahre (Spanne: 6 Monate bis 7 Jahre). 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 Auswertung bereits verfügbarer Daten möglich ist, ist in der Regel begründend für eine kurze Beschlussbefristung. Die mit sieben Jahren längste Beschlussbefristung liegt für die erneute Nutzenbewertung von 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.⁶²

Erneute Nutzenbewertung durchschnittlich nach 2,5 Jahren

⁶² Tragende Gründe zum Beschluss über den Antrag auf Verlängerung der Befristung vom 04.08.2016.

Verschiedene Nachforderungen durch den G-BA

In 27 Verfahren bezieht sich der G-BA in den tragenden Gründen explizit auf vom Hersteller genannte zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch laufende Studienprogramme. Die durchschnittliche Befristungsdauer bei entsprechenden Verfahren beträgt knapp zwei Jahre. Liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine laufenden Studien vor, müssen diese also erst noch durch den pharmazeutischen Unternehmer initiiert werden, räumt der G-BA durchschnittlich dreieinhalb Jahre zur weiteren Evidenzgenerierung ein.

Bis Ende 2017 liegen für 20 Wirkstoffe erneute Nutzenbewertungen nach Ablauf der Beschlussbefristung vor. Dabei zeigt sich, dass in allen Verfahren erfolgreich Daten nachgeliefert werden konnte (vgl. Tab. 10). In der Hälfte der Verfahren liegen dabei inzwischen neue Studien zur Bewertung vor.

Tabelle 10: Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen nach Fristablauf (Stand: 31.12.2017)

| 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 ² | 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 | – ¹ | 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 |

| Wirkstoff | Erneuter Beschluss | Dauer Befristung | Neue Daten? | Ergebnis Zusatznutzen |
|---|--------------------|------------------|-------------|-----------------------|
| 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) | Abwertung |
| (A) Neue Studie; (B) Neuer Datenschnitt; (C) Neue Auswertungen bereits vorgelegter Studien. 1 – Im Verfahren von Idelalisib ergab sich aufgrund einer Änderung der Zulassung eine neue Bewertungssituation, welche nur eingeschränkt mit der Erstbewertung vergleichbar ist; 2 – In der erneuten Nutzenbewertung von Lomitapid wurde das Dossier erstmals einer vollständigen inhaltlichen Bewertung unterzogen. | | | | |

In sieben 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 worden war (Ceritinib, Fingolimod, Osimertinib⁶³). 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.

**Sieben Mal
besseres Ergebnis
im zweiten
Verfahren**

In acht Verfahren ergab sich auf Ebene der Bewertung des Zusatznutzens keine Änderung im erneuten Nutzenbewertungsbeschluss. In fünf weiteren Verfahren ergab sich eine Abwertung des vorherigen Bewertungsergebnisses. Besonders erwartet wurden dabei die erneuten Bewertungen der DPP-4-Hemmer Sitagliptin und Saxagliptin bzw. deren Fixkombinationen mit Metformin. Der G-BA hatte in den ersten Beschlüssen für Saxagliptin und Sitagliptin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen anerkannt, befristete diese jedoch auf drei Jahre, weil Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten fehlten. Anhand der von den pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten neuen Daten konnte der G-BA bei Sitagliptin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen anerkennen. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der aufgetretenen Netzhauterkrankungen und noch fehlender Daten zu Hypoglykämien in der kardiovaskulären Langzeitstudie hat der G-BA die Geltungsdauer des Beschlusses jedoch erneut befristet.

**Fünf Mal schlechteres
Ergebnis im
zweiten Verfahren**

⁶³ Die Befristung bezog sich nur auf die Teilpopulation mit Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt.

Bei Saxagliptin war beispielsweise die Aufrechterhaltung des Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen aus dem Erstbeschluss in der Zweifachkombination mit Metformin aufgrund neuer, negativer Ergebnisse des Endpunktes „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ nicht mehr gerechtfertigt. Selbiges galt auch für die im erneuten Verfahren zu Sitagliptin/Metformin bewertete Fragestellung zur Zweifachkombinationstherapie. Auch in dieser Zweitbewertung konnten bestehende offene Frage nicht abschließend beantwortet werden. Zudem bestand auf Basis des verfügbaren Evidenzmaterials Unsicherheiten bezüglich der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“, welche im Rahmen der Erstbewertung noch begründend für den Zusatznutzen gewesen sind. Als Ergebnis der erneuten Nutzenbewertungen der DPP-4-Hemmer mussten die Erstattungsbeträge neu verhandelt werden. Ein Aufschlag auf die jeweiligen Vergleichstherapien ist entsprechend der gesetzlichen Systematik nicht mehr möglich gewesen. Es wurde befürchtet, dass diese Präparate, mit denen zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung ca. 1,5 Millionen Patienten in der GKV behandelt werden, aufgrund eines dann zu geringen Erstattungsbetrages vom Markt genommen würden.⁶⁴ Dies ist jedoch nach Abschluss der erneuten Preisverhandlungen nicht geschehen. Stattdessen sank der Apothekenverkaufspreis (jeweils für die N3) von Saxagliptin bzw. Saxagliptin/Metformin im Sommer 2017 um 21 %, der von Sitagliptin/Metformin um 16 %.

Preisabschlag bis neue Daten verfügbar sind?

Unklar ist nach wie vor, welche Rechtsfolge eintritt, wenn der pharmazeutische Unternehmer nach Ablauf der Befristung nicht die geforderten Daten nachliefert. Der G-BA hat zwar die Möglichkeit, bei ausreichender Begründung die Befristung zu verlängern. Welche Begründungsmuster hierfür hinreichend wären und wie geeignete Sanktionierungsoptionen aussehen könnten, ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Denkbar wäre eine Abwertung des vorherigen Beschlusses mit damit verbundenen Konsequenzen für die Preisbildung. Ein vergleichbares Vorgehen schlug der unparteiische Vorsitzende des G-BA, Prof. Hecken, zur Stärkung der Rolle von Lebensqualitätsdaten im Bewertungsverfahren bereits vor einiger Zeit vor.⁶⁵ Zur stärkeren Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers, Studien nachzuliefern, wird derzeit auch ein additiver, bis zur Nachlieferung der Daten vertraulicher Preisabschlag zum § 130b-Erstattungsbetrag diskutiert.⁶⁶

2.5.3 Erneute Nutzenbewertungen nach Überschreitung der Umsatzschwelle von Orphan Drugs

Eine erneute Bewertung nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze gem. § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V wurde inzwischen

⁶⁴ PZ online (2017).

⁶⁵ Hecken (2016), S. 34.

⁶⁶ Haas et al. (2017).

für fünf Orphan Drugs abgeschlossen. Dabei konnte in fünf Teilpopulationen ein zuvor als belegt zu bewertender Zusatznutzen im Rahmen einer uneingeschränkten Bewertung nicht bestätigt werden (vgl. Tab. 11).

Tabelle 11: Erneute Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Schwelle

| Wirkstoff/ Beschluss | Teilpopulation | Eingeschränkte Bewertung | Uneingeschränkte Bewertung |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 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 | – ¹ | ZN nicht belegt |
| Ibrutinib, 1. neue AWG | Teilpopulation 1 | – ² | ZN nicht belegt |
| | Teilpopulation 2 | – ² | ZN nicht belegt |
| | Teilpopulation 3 | – ² | ZN nicht belegt |
| Ibrutinib, 2. neue AWG | Teilpopulation 1 | – ² | ZN nicht belegt |
| | Teilpopulation 2 | – 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; 1 – Teilpopulation war nicht Gegenstand der Erstbewertung. 2 – 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.

2.5.4 Erneute Nutzenbewertungen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers

Für sieben 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.

Siebenmalige erneute Nutzenbewertung auf Antrag des Herstellers

Ausgangspunkt aller auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers erneut durchgeführten Bewertungen war ein vorangegangener negativer Beschluss des G-BA im Erstverfahren. In insgesamt vier von sieben Verfahren gelang es dem pharmazeutischen Unternehmer bislang, in einem von ihm selbst initiierten erneuten Nutzenbewertungsverfahren in wenigstens einer der bewerteten Teilpopulationen einen Zusatznutzen zu belegen.

Tabelle 12: Ergebnisse erneuter Nutzenbewertungen auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 31.12.2017)

| 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 |
| Aclidiniumbromid | 07.04.2016 | ZN nicht belegt | Beträchtlich |
| Empagliflozin | 01.09.2016 | ZN nicht belegt | Beträchtlich |
| Secukinumab | 17.08.2017 | ZN nicht belegt* | Beträchtlich |
| * Gilt für „Teilpopulation A“, welche alleiniger Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung war. | | | |

Mit Beschluss vom 27.11.2015 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Secukinumab beispielsweise festgestellt, dass für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind (Patientenpopulation A), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte im Rahmen der Erstbewertung aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien einen indirekten Vergleich von Secuki-

numab mit Methotrexat mit dem Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Aus den vorgelegten Daten ließen sich jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, insbesondere weil die für die Vergleichstherapie ausgewählten Studien eine zu kurze Studiendauer aufwiesen. Durch die Vorlage einer im Erstverfahren noch nicht vorliegenden randomisierten, offenen Parallelgruppenstudie, in welcher Secukinumab mit der maßgeblichen zVT verglichen wurde, konnte im Rahmen der Folgebewertung ein im Ausmaß beträchtlicher Zusatznutzen vergeben werden.

2.6 Unterschiede in den Bewertungsergebnissen

2.6.1 Nutzenbewertungsergebnisse von G-BA und IQWiG im Vergleich

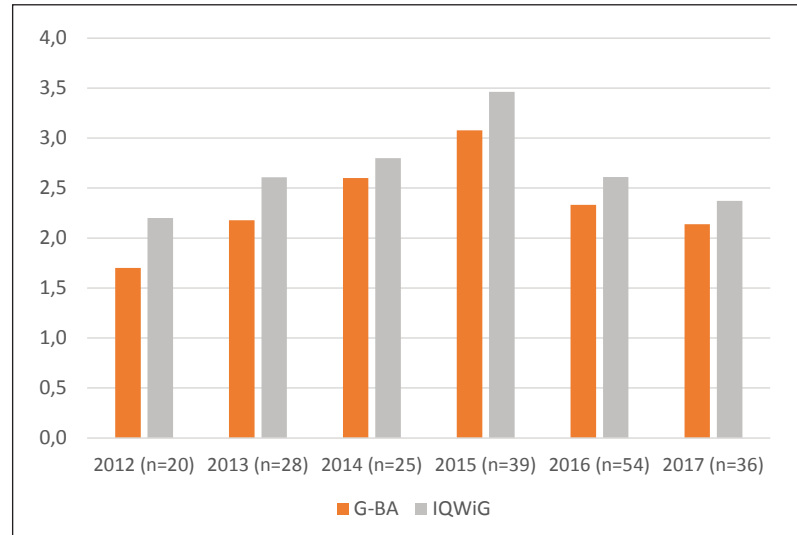
Im Rahmen der Nutzenbewertung führt das IQWiG mit Ausnahme der Orphan Drugs für alle neuen Wirkstoffe eine formale Bewertung der verfügbaren Evidenz durch, quantifiziert das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene und saldiert die Ergebnisse zu einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen 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 im Schnitt 2,4 und das IQWiG 2,7 Teilpopulationen je Verfahren. Dabei hat sich die Anzahl der gebildeten Teilpopulationen im Zeitverlauf in geringfügigem Ausmaß angeglichen (vgl. Abb. 15).

IQWiG bildet mehr Teilpopulationen

Abbildung 15: Durchschnittliche Anzahl der vom G-BA und IQWiG definierten Teilpopulationen (Verfahrensanzahl in Klammern, Stand: 31.12.2017)



Grundsätzlich differenziert das IQWiG in zwei von drei Verfahren (130/203) das zugelassene Anwendungsgebiet in wenigstens zwei Teilpopulationen, wobei in 53 Verfahren (26 %) vier oder mehr Teilpopulationen gebildet werden (Spanne: 1–16 Teilpopulationen). Der G-BA wiederum bildet in nur geringfügig weniger Verfahren wenigstens zwei Teilpopulationen (125/203, Spanne: 1–10 Teilpopulationen). In insgesamt 13 Verfahren bewertete der G-BA das gesamte Anwendungsgebiet ohne weitere Differenzierung, obwohl das IQWiG zuvor zwei oder drei Teilpopulationen differenziert voneinander bewertet hat.⁶⁷ Dabei zeigen sich die Unterschiede in der Bildung der Teilpopulationen besonders auf Ebene von zwei Anwendungsgebieten: Neuen onkologischen Wirkstoffen (G-BA 152 Teilpopulationen, IQWiG 179 Teilpopulationen) sowie neuen Antinfektiva (G-BA 93 Teilpopulationen, IQWiG 121 Teilpopulationen).

IQWiG sieht häufiger „erheblichen“ Zusatznutzen

Analog dazu zeigen sich Unterschiede in den folgenden Zusatznutzenszuschreibungen, wobei das IQWiG auf Verfahrensebene auf der einen Seite in mehr Verfahren einen nicht belegten Zusatznutzen, auf der anderen Seite jedoch auch häufiger das höchstmögliche Bewertungsergebnis eines „erheblichen“ Zusatznutzens in wenigstens einer Teilpopulation vergibt (vgl. Tab. 13).

⁶⁷ Aflibercept (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems), Apixaban (neues AWG, Prophylaxe von Schlaganfällen), Crizotinib (neues AWG), Dabrafenib (neues AWG), Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil, Enzalutamid, Enzalutamid neues AWG), Nintedanib, Nivolumab (neues AWG: Hodgkin-Lymphom), Ramucirumab (Kolorektalkarzinom), Ramucirumab (Lungenkarzinom), Rilpivirin, Trifluridin/Tipiracil.

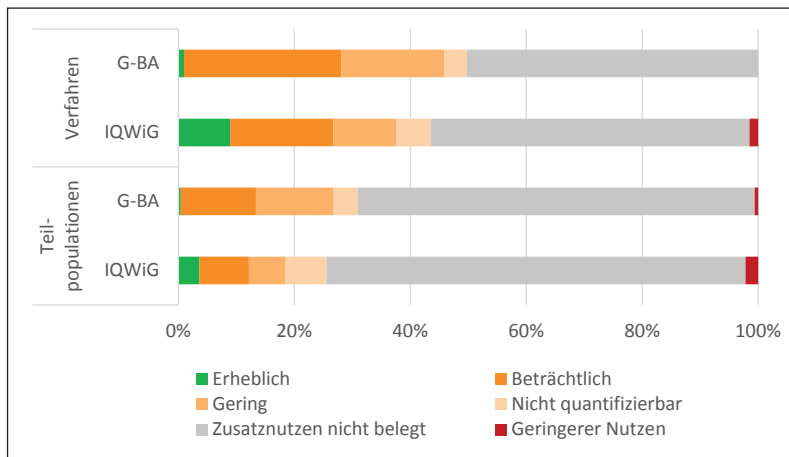
Tabelle 13: Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrensebene (berücksichtigt sind Verfahren mit uneingeschränkter Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG (n=203); Stand: 31.12.2017)

| Zusatznutzen | G-BA | IQWiG |
|---------------------------|------------|------------|
| Erheblich | 2 (1 %) | 18 (9 %) |
| Beträchtlich | 55 (27 %) | 36 (18 %) |
| Gering | 36 (18 %) | 22 (11 %) |
| Nicht quantifizierbar | 8 (4 %) | 12 (6 %) |
| Zusatznutzen nicht belegt | 102 (50 %) | 111 (55 %) |
| Geringerer Nutzen | 0 (-) | 3 (1 %) |

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.

Ein entsprechendes Bild zeigt sich auch, wenn die Zusatznutzenzuschreibungen auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen betrachtet werden (vgl. Abb. 16).

Abbildung 16: Zusatznutzenzuschreibungen von G-BA und IQWiG auf Verfahrens- und Teilpopulationsebene (Stand: 31.12.2017)



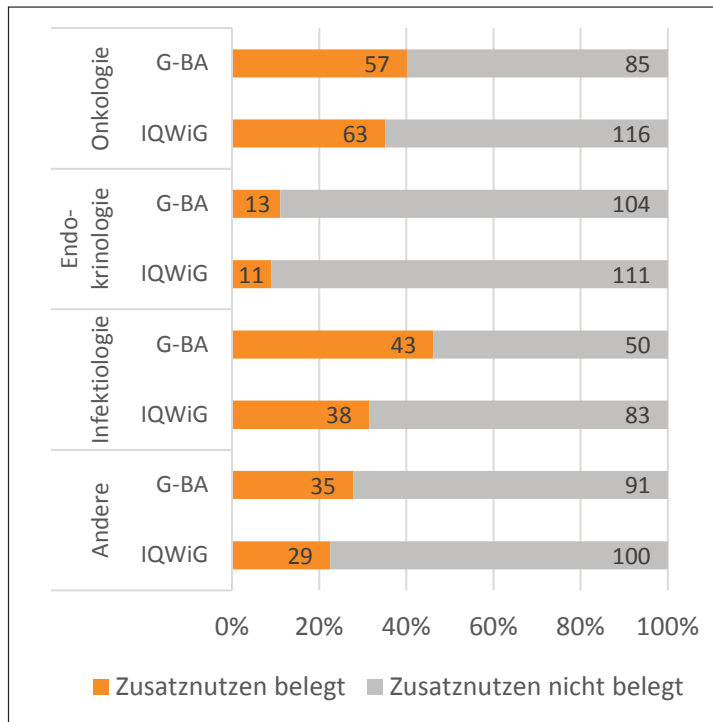
IQWiG bildet mehr „Subgruppen“

Die aufgeführten Bewertungsergebnisse des IQWiGs berücksichtigen auch die aufgrund eines Addendums veränderte Zusatznutzenzuschreibungen.⁶⁸ Unterschiedliche Bewertungsergebnisse auf Verfahrensebene können aufgrund einer unterschiedlichen Differenzierung des zugelassenen Anwendungsgebietes in Teilpopulationen oder auch Veränderungen im therapeutischen Stellenwert der relevanten Vergleichstherapien zustande kommen. So bewertete das IQWiG im Verfahren zur Anwendungsgebietserweiterung von Nivolumab (Melanom in Kombination mit Ipilimumab) den Zusatznutzen in der Teilpopulation nicht vorbehandelter Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor differenziert für Männer und Frauen. Grund dafür war ein Hinweis auf eine Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben (Ergebnis: Bei Männern Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Frauen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen). Der G-BA bildete keine geschlechtsspezifische Subgruppe, kommt jedoch insbesondere aufgrund einer abweichenden zVT zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in dieser Teilpopulation nicht belegt ist.

Indikationsübergreifend sind die Bewertungsergebnisse zwischen G-BA und IQWiG zumindest im Trend vergleichsweise kongruent (vgl. Abb. 17). Deutliche Unterschiede zeigen sich jedoch in der Bewertung neuer Antiinfektiva. Das IQWiG bewertet in entsprechenden Verfahren nicht nur 25 % mehr Teilpopulationen (IQWiG: 121, G-BA: 93), sondern kam in diesen Verfahren auch zu deutlichen schlechteren Ergebnissen. Denn während der G-BA in knapp jeder zweiten Teilpopulation einen Zusatznutzen vergab, sah das IQWiG zuvor nur in weniger als einem Drittel der bewerteten Fragestellungen wenigstens einen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen.

⁶⁸ In einigen Verfahren bestimmt das IQWiG das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens lediglich auf Endpunktebene neu, saldiert diese jedoch auf Ebene der Fragestellung nicht zu einem Gesamtausmaß (vgl. Kap. 2.2.6). In diesen Fällen wurde an dieser Stelle auf eine eigenständige Änderung der Zusatznutzenzuschreibung verzichtet.

Abbildung 17: Zusatznutzen auf Teilpopulationsebene nach Anwendungsgebiet (Stand: 31.12.2017)



2.6.2 Einschätzungen durch Fachgesellschaften und Leitlinien

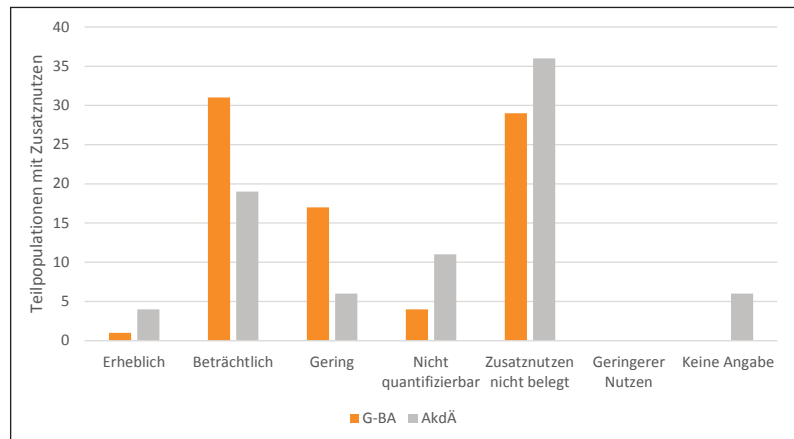
Die Verfahrensergebnisse sind nicht nur unter den direkten Verfahrensbeteiligten regelmäßig umstritten. Auch Fachgesellschaften beteiligen sich in hohem Maße über Stellungnahmen oder Informationskampagnen an der Nutzenbewertung. Zu 82 der 260 bis Ende 2017 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren mit vorliegendem Nutzendossier hat beispielsweise die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Stellung bezogen und eine eigene Einschätzung zum Zusatznutzenausmaß abgegeben (vgl. Abb. 18). 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 neun Verfahren bewertet die AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens höher, in 20 Verfahren niedriger. Darunter sind 12 Verfahren, in denen die AkdÄ keinen Zusatznutzen gerechtfertigt sieht, der GBA

Bewertungen der Arzneimittelkommission sind kritischer

diesen jedoch später vergibt⁶⁹ bzw. vier Verfahren, in denen die AkdÄ wiederum einen Zusatznutzen zugesprochen hatte, der G-BA jedoch später zu einem negativen Bewertungsergebnis kam.⁷⁰ Zu sechs weiteren Verfahren gibt die AkdÄ eine Stellungnahme ab, macht jedoch keine genaue Angabe zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Abbildung 18: Einschätzungen der AkdÄ zum Zusatznutzen auf Verfahrensebene (Stand: 31.12.2017)



Abweichungen zu Versorgungsleitlinien möglich

Potentiell abweichen können G-BA-Beschlüsse auch von den Inhalten nationaler Versorgungsleitlinien. In einer am Beispiel neuer Onkologika durchgeführten Untersuchung im Auftrag des vfa haben Holzerny et al. die Kongruenz von G-BA-Beschlüssen und Leitlinieninhalten hinsichtlich der dort gebildeten Patientengruppen sowie der Leitlinienempfehlungen abgeglichen.⁷¹ Basierend auf 37 neuen onkologischen Wirkstoffen kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der G-BA in 38 % der zu berücksichtigenden Patientengruppen eine andere Differenzierung der Anwendung des neuen Wirkstoffes vornimmt als die jeweilige Versorgungsleitlinie. Eine Übereinstimmung in der Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens bzw. zum Stellenwert des Wirkstoffes in der Leitlinie zeigt sich wiederum nur in 40 % der betrachteten Patientenpopulationen.

Andere Untersuchungen wiesen bereit in der Vergangenheit darauf hin, dass eine Vielzahl der neuen AMNOG-Wirkstoffe bereits in Versorgungsleitlinien aufgenommen worden sind.⁷² Dies umfasste auch

⁶⁹ Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf), Crizotinib, Daclastavir, Eribulin, Ipilimumab, Pomalidomid (erneute Nutzenbewertung), Regorafenib, Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin (Neubewertung nach Fristablauf), Ticagrelor (neues Anwendungsgebiet).

⁷⁰ Dimethylfumarat, Empagliflozin/Metformin, Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf), Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet NSCLC).

⁷¹ Holzerny et al. (2018).

⁷² Glaeske, Ludwig (2017), S. 235.

solche, bei denen keine Erweiterung des Therapierepertoires oder ein Zusatznutzen festgestellt worden ist (z. B. Cobicistat oder Nalme-fen), was vor dem Hintergrund der zunächst erwartbaren Kongruenz von Nutzenbewertung und Leitlinieninhalt kritisch diskutiert wurde⁷³ sowie hinsichtlich der aktuellen Diskussion um die Ausgestaltung des AIS von hoher Relevanz ist (Kap. 5.1).

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 hat⁷⁴, anhand der Begründung über das Ausmaß des Zusatznutzens in den jeweils Tragenden Gründen eines Beschlusses betrachtet (Tab. 14).

In der Gesamtschau zeigt sich, dass ein vom G-BA vergebener und im Ausmaß quantifizierbarer Zusatznutzen in 50 % aller bewerteten Teilpopulationen auf Vorteilen in Morbiditätsendpunkten (z. B. Rezidive) basiert. Vergleichsweise selten sind Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Teil eines Nutzenbewertungsbeschlusses. In lediglich 19 % aller Teilpopulationen, in denen der G-BA die verfügbaren und geeigneten Studiendaten auswertete, zeigte sich in diesem Endpunkt ein Zusatznutzenrelevanter Vorteil. Berücksichtigt man, dass nicht in allen betrachteten Verfahren auch entsprechende Daten verfügbar waren, erhöht sich der Anteil auf 29 % (40/140) – ein aus Sicht der Patientenversorgung nach wie vor unbefriedigendes Ergebnis (siehe Kap. 2.7.2).

Häufig Morbiditätsvorteile

⁷³ Glaeske, Ludwig (2017), S. 235.

⁷⁴ Dies umfasst die Verfahren bzw. Teilpopulationen mit belegtem Zusatznutzen bzw. jene, deren Zusatznutzen „in der Gesamtschau nicht belegt“ ist.

Tabelle 14: Zusatznutzentragende Endpunkte (214 Teilpopulationen aus 153 Verfahren; Stand: 31.12.2017)

| | Daten verfügbar und vom G-BA herangezogen | In Teilpopulation für Zusatznutzen begründend ¹ | Geringerer Nutzen |
|---|---|--|-------------------|
| Mortalität | 196 (92 %) | 54 (25 %) | 1 (0,5 %) |
| Morbidität | 209 (98 %) | 108 (50 %) | 4 (2 %) |
| Nebenwirkungen | 214 (100 %) | 69 (32 %) | 24 (11 %) |
| Lebensqualität | 140 (65 %) | 40 (19 %) | 2 (1 %) |
| 1 – Verfahren bzw. Teilpopulationen mit einem im Ausmaß nicht quantifizierbarem Zusatznutzen (64 Teilpopulationen in 47 Verfahren) wurden dabei aufgrund der unzureichenden Evidenzlage nicht berücksichtigt. | | | |

Überlebenszeitvorteile häufig bei neuen Onkologika

In 54 der betrachteten Teilpopulationen (25 %) lagen einem Zusatznutzen auch Überlebensvorteile zugrunde. 46 dieser Teilpopulationen entfallen auf onkologische Wirkstoffe. Unter den 78 Teilpopulationen onkologischer Wirkstoffe, in denen der G-AB die vorliegenden Evidenz bewertet hat, hatten damit knapp 60 % einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

In 26 Teilpopulationen identifizierte der G-BA bislang in einem Endpunkt einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen (in drei Teilpopulationen traf dies auf zwei oder drei bewertete Endpunkte zu). 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 drei Verfahren der Fall.⁷⁵ In 14 Teilpopulationen konnte ein geringerer Nutzen im Endpunkt Nebenwirkungen noch durch Vorteile in anderen Endpunkten so ausgeglichen werden, dass der G-BA insgesamt zur Einschätzung eines geringen Zusatznutzens kam.⁷⁶

„In der Gesamtschau kein Zusatznutzen“

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

1. Auf Basis der verfügbaren Endpunktdaten zeigen sich weder positive noch negative Effekte: 43 Teilpopulationen (38 Verfahren).
2. In einzelnen zur Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkten gezeigte Vorteile werden durch negative Effekte in an-

⁷⁵ Afatinib, Eribulin und Tiotropium/Olodaterol.

⁷⁶ Aflibercept (metastasiertes kolorektales Karzinom), Cabazitaxel, Cabozantinib, Elosulfase alfa, Eribulin, Lenvatinib (neues AWG: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom), Pasireotid (neues AWG), Ramucirumab, Ramucirumab (Aufhebung des Orphan Drug-Status), Regorafenib, Ticagrelor (neues AWG), Vandetanib (erneute Nutzenbewertung), Vismodegib, Vismodegib (Neubewertung nach Fristablauf).

deren Endpunkten (z. B. Nebenwirkungen) aufgehoben: 9 Teilpopulationen (7 Verfahren).⁷⁷

Im erneuten Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Beschluss vom 07.12.2017) kam der GBA zu dem Ergebnis, dass es aufgrund negativer Daten zur Morbidität sowie zu Nebenwirkungen gerechtfertigt gewesen wäre, für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Vergleich zu Nivolumab (Monotherapie) festzustellen. Aufgrund einer im laufenden Verfahren erfolgten Änderung der Fachinformation entschied der G-BA jedoch, von einem nicht belegten Zusatznutzen auszugehen und diesen Beschluss auf knapp sechs Monate zu befristen.⁷⁸

2.7.2 Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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 in zwischen 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 Schadens neuer Arzneimittel darstellbar ist. Die nun vorliegenden Daten deuten damit auf eine Verstärkung des bereits im AMNOG-Report 2017 beobachteten Trends hin. Auch der G-BA wies positiv auf die, gestiegene Anzahl vorliegender Lebensqualitätsstudien hin, was unter anderem auf entsprechende Initiativen der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden zurück zu führen sei.⁷⁹

Dabei sind Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus hinreichend diskutierten Gründen (schlechte Response, fehlende Validierung von Responsekriterium oder Instrument, fehlende statistische Signifikanz)⁸⁰ 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 51 % der eingereichten Dossiers werden die vorgelegten Daten zur Lebensqualität vom pharmazeutischen Unternehmer selbst als Zusatznutzenrele-

**76 % der Dossiers
mit Daten zur
Lebensqualität**

⁷⁷ Baricitinib, Nectinumab, Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf), Palbociclib (in drei der vier bewerteten Teilpopulationen), Ramucirumab (neues AWG – Kolorektalkarzinom), Ramucirumab (neues AWG – Lungenkarzinom), Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf).

⁷⁸ Tragende Gründe zum Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 07.12.2017.

⁷⁹ 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).

⁸⁰ Bender, Dintsios (2016).

vant eingestuft (vgl. Tab. 15). Der Nachweis eines Zusatznutzens gelingt dann jedoch nur 35 Verfahren (18 % aller Verfahren mit Lebensqualitätsdaten). Dieser Anteil hat sich nach einem kontinuierlichen Anstieg bis zum Jahr 2016 (vergleiche den Befund aus dem AMNOG-Report 2017) in den vergangenen Jahren auf gleichbleibendem Niveau stabilisiert.

Tabelle 15: Angaben zum und Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität (Stand: 31.12.2017)

| | N (%) |
|---|----------|
| Dossiers | |
| Verfahren mit eingereichtem Dossier | 260 (–) |
| Angaben zum Endpunkt Lebensqualität | 197 (76) |
| Instrumente (in 197 Dossiers mit Daten zur Lebensqualität) | |
| Dossiers mit indikationsspezifischem Fragebogen | 157 (80) |
| Dossiers mit generischem Fragebogen | 124 (63) |
| EQ-5D-3L/EQ-5D-5L | 100 (51) |
| SF-36/SF-36v2/SF-12 | 37 (19) |
| Dossiers mit >1 Instrument | 112 (57) |
| Dossiers mit indikationsspezifischem und generischem Instrument | 87 (44) |
| Zusatznutzen (in 197 Dossiers mit Daten zur Lebensqualität) | |
| Zusatznutzen gemäß Hersteller | 101 (51) |
| Zusatznutzen gemäß G-BA ¹ | 35 (18) |
| Gründe für fehlenden Nutzenbeleg (n=67 ²) | |
| Endpunktspezifische Gründe | 34 (51) |
| Andere Gründe | 33 (49) |
| 1 – Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität in 35 Verfahren bzw. 40 Teilpopulationen (vgl. Tab. 14). 2 – Es ergibt sich eine Differenz von einem Verfahren zum Unterschied der vom G-BA bzw. Hersteller beantragten Verfahren mit Zusatznutzen, da der pharmazeutische Unternehmer im Verfahren von Enzalutamid (neues AWG, Beschluss vom 18.06.2015) keinen Zusatznutzen im Endpunkt Lebensqualität beantragte, der G-BA jedoch einen Zusatznutzen belegt sah. | |

EQ-5D weiterhin abgelehnt

Hinsichtlich der Sensitivität der Erhebung sind grundsätzlich indikationsspezifische Erfassungsinstrumente zu bevorzugen. Als generisches Instrument empfiehlt der GBA den SF-36.⁸¹ Der international verbreitetere EQ-5D wird zur Erfassung der Lebensqualität in Deutschland nach wie vor nicht akzeptiert⁸², die visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) als Morbiditätseindpunkt bewertet. Begründet wird dies damit, dass der EQ-5D im Vergleich zu anderen generischen

⁸¹ Müller (2017a).

⁸² Siehe hierzu die zusammenfassende Diskussion bei Greiner, Witte (2016), S. 87 ff.

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.

Die Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt Lebensqualität basieren auch in Folge dessen zu 90 % auf indikationsspezifischen Messinstrumenten. In fünf Verfahren waren aus Sicht des G-BA auch Daten generischer Fragebögen zum Zusatznutzennachweis geeignet.⁸³ Die am häufigsten in Nutzendossiers zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität eingesetzten Einzelinstrumente sind der EQ-5D (51 %) und EORTC QLQ (28 %). Aufgrund der Ablehnung des EQ-5D zieht der G-BA in 50 % aller Nutzendossier 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 Standardinstrumente geltenden EQ-5D ist insofern nach wie vor unverständlich.

In der grundsätzlichen Einschätzung zum Stellenwert von Lebensqualitätsdaten hat der G-BA seine Position hingegen verändert. In der Vergangenheit bewertete der G-BA Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch grundsätzlich als „[...] sehr wichtige ergänzende und unterstützende Information zum Verständnis und zur wertenden Einschätzung der Daten zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen [...]“.⁸⁴ Ein lediglich unterstützender Charakter des Endpunktes Lebensqualität gegenüber anderen Endpunkten wie Mortalität oder Morbidität stellt allerdings eine im Gesetzestext nicht vorgesehene werturteilende Priorisierung dar.⁸⁵ In aktuellen Vorträgen bewerteten Vertreter des G-BA Lebensqualitätsdaten jedoch inzwischen als „gleichrangiges“ Kriterium zur Einschätzung des Zusatznutzens.⁸⁶ Dies spiegelt sich auch in der jüngeren Verfahrenspraxis wieder, in welcher der G-BA das Fehlen von Lebensqualitätsdaten zum Teil kritisch diskutierte. Im Verfahren von Necitumumab führten fehlende Lebensqualitätsdaten im Rahmen der Saldierungsentscheidung sogar 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.⁸⁷

Hoher Stellenwert der Lebensqualität

⁸³ Baricitinib (SF-36), Dasabuvir (SF-36), Ivacaftor (EQ-5D), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (SF-36), Siltuximab (SF-36)

⁸⁴ Hecken (2015).

⁸⁵ Weder aus der AM-NutzenV noch aus der Verfahrensordnung des G-BA lässt sich eine solche Priorisierung ableiten.

⁸⁶ Müller (2017).

⁸⁷ Tragende Gründe zum Verfahren von Necitumumab (Beschluss vom 15.09.2016).

2.8 Literatur

- Apotheke adhoc (2015): BAH: PUMA=Zusatznutzen vom 20.02.2015.
- Ärzteblatt (2016): IQWiG fordert Nutzenbewertung auch für Orphan Drugs vom 01.09.2016.
- Ärzte Zeitung (2017a): Erste Gentherapie bei Leukämie vor der Zulassung vom 15.08.2017.
- Ärzte Zeitung (2017b): GBA-Chef Hecken fordert Neuregelungen vom 10.10.2017.
- Ärzte Zeitung (2017c): vfa fordert gesetzliche Regeln zum Evidenztransfer vom 22.09.2017.
- Bender H, Dintsios CM (2016): Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Ein Endpunkt mit vielen Herausforderungen für alle beteiligten Akteure. Gesundheitswesen; online first.
- 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.
- BT-Drs. – Bundestags-Drucksache 19/1296: Antrag der Fraktionen CDU/CSU, SPD, FDP und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN 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 (Health Technology Assessment – HTA), KOM(2018) 51 endg.; Ratsdok. 5844/18 vom 20.03.2018.
- 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.
- EMA – European Medicine Agency (2014): Guideline on the investigation of subgroups in 4 confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013.
- 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.
- G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Künftig auch für Arzneimittel mit ausschließlich stationärem Anwendungsbereich Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Pressemitteilung Nr. 4/2018 vom 23.01.2018.
- Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017): Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Deutsches Ärzteblatt; 114 (45): 2086-2092.
- Greiner W, Witte J (2016): AMNOG-Report 2016. Medhochzwei-Verlag, Heidelberg.
- Greiner W, Witte J (2017): AMNOG-Report 2017. Medhochzwei-Verlag, Heidelberg.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A (2016): Kommt die frühe Nutzenbewertung zu spät? G+S, 2/2016: 7-14.
- Haas A, Zentner A, Schubert A, Ermisch M (2017): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. G+S, 6/2017: 16-22.
- Hecken J (2016): Lebensqualität und Patientennutzen – Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Frankfurter Forum für gesellschafts- und gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V.; Heft 14 (Oktober 2016).
- Holzerny P, Werner S, Ruof J (2018): Sind G-BA-Beschlüsse für die Versorgungssteuerung geeignet? Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement, online first.
- IQWiG (2011): IQWiG publiziert neue Version seiner Allgemeinen Methoden. Pressemitteilung vom 23.09.2011.
- Kolbeck C (2018): Nutzenbewertung: Mehr aufs Patientenwohl achten. Medical Tribune vom 15.03.2018.
- Ludwig WD (2017): Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways für Patient, Arzt und Hersteller, in: Grandt D, Schubert I (2017): Arzneimittelreport 2017. Asgard Verlagsservice GmbH, Siegburg.
- Mrosowsky T, Schönermark M (2017): Genterapie ante portas – Lösungsansätze für das Erstattungsdilemma. Welt der Krankenversicherung, 10/2017: 231-237.
- Müller T (2017a): „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA. Vortrag vom 02.02.2017, Berlin.
- Müller T (2017b): Evidenztransfer bei Kindern: Konsequenzen für die frühe Nutzenbewertung. 19. DGRA Jahreskongress vom 23.05.2017, Bonn.
- Osterloh F (2016): Nutzenbewertung: G-BA folgt oft der Ansicht der Ärzteschaft. Deutsches Ärzteblatt; 113 (17): A-810.

- PZ online (2017): Gliptine: Müssen 1,5 Millionen Diabetiker umgestellt werden? Vom 15.02.2017.
- Rasch A, Dintsios CM (2015): Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung: eine methodische Bestandsaufnahme. ZEFQ; 109: 69-78.
- 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.
- Windeler J (2018): Register sind für Nutzenfragen nicht geeignet. Monitor Versorgungsforschung, 01/2018: 6-12.

3 Indirekte Vergleiche

3.1 Stellenwert von indirekten Vergleichen und Netzwerk-Meta-Analysen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung

Ein Gastbeitrag von: Dr. Ralf Bender, Mandy Kromp, Dr. Sibylle Sturtz, Dr. Corinna Kiefer, Dr. Volker Vervölgyi & PD Dr. Stefan Lange, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

3.1.1 Einführung

Am 01.01.2011 ist die frühe Nutzenbewertung auf der Basis des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG)⁸⁸ in Kraft getreten. Gemäß AMNOG muss der pharmazeutische Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Dossier vorlegen, das alle verfügbaren relevanten Ergebnisse enthalten muss. Dazu gehören insbesondere Ergebnisse aus den Zulassungsstudien. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest, mit der sich das zu prüfende Arzneimittel vergleichen muss. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dabei nicht unbedingt identisch mit der Vergleichstherapie der vorhandenen Zulassungsstudien. Hierdurch entsteht automatisch eine Situation, in der indirekte Vergleiche eine Rolle spielen können.

Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist die Möglichkeit zur Verwendung indirekter Vergleiche explizit vorgesehen. So heißt es im § 4 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung: „(7) Für die zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 übermittelt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien einschließlich von Studienprotokollen, die geeignet sind, Feststellungen über den Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels zu treffen. Liegen keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden.“ Und weiterhin im § 5: „... Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.“

Es entsteht somit die Notwendigkeit, sich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung mit Methoden für indirekte Vergleiche auseinan-

⁸⁸ Deutscher Bundestag (2010)

derzusetzen. Insbesondere werden Kriterien benötigt zur Beurteilung, welche Studien und welche Methoden für indirekte Vergleiche zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.

In diesem Beitrag werden die wesentlichen Methoden für indirekte Vergleiche beschrieben und es wird erläutert welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit hieraus verlässliche Schlussfolgerungen gezogen werden können. Es wird anschließend ein deskriptiver Überblick über die indirekten Vergleiche gegeben, die in eingereichten Dossiers der Jahre 2011 bis 2016 durchgeführt wurden. Nach einer Diskussion über die Bedeutung der Voraussetzungen zur Durchführung indirekter Vergleiche in der Praxis sowie einem Ausblick über aktuelle Entwicklungen folgt eine kurze Zusammenfassung.

3.1.2 Methoden für indirekte Vergleiche und Netzwerk-Meta-Analysen

Einen Überblick über die wesentlichen Methoden für indirekte Vergleiche gibt ein Artikel im Deutschen Ärzteblatt.⁸⁹ Im einfachsten Fall liegen 3 Interventionen vor: das Arzneimittel mit neuem Wirkstoff A, die zweckmäßige Vergleichstherapie Z und ein Brückenkomparator B. Liegt eine oder liegen mehrere geeignete Studien vor, in denen direkt A und Z verglichen werden, so erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf der Basis dieser Studie bzw. einer Metaanalyse dieser Studien (direkter Vergleich). Gibt es keine Studie, in der A und Z direkt miteinander verglichen werden, aber Studien, in denen A, und andere Studien, in denen Z untersucht wird, so ist unter Umständen ein indirekter Vergleich möglich, um einen Vergleich von A mit Z zu erreichen. Zunächst sollte festgehalten werden, dass ein naiver Vergleich auf Basis der Daten der A- und Z-Arme verschiedener Studien international abgelehnt wird.⁹⁰ Eine einfache adäquate Methode stellt der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher und Kollegen⁹¹ dar. Hierfür wird ein Brückenkomparator benötigt und es müssen geeignete Studien vorliegen, die A und B vergleichen (AB-Studien) und solche, die Z und B vergleichen (ZB-Studien). In diesem Fall lässt sich nach Bucher und Kollegen aus den Effektschätzungen der AB- und ZB-Studien eine Effektschätzung für den interessierenden Vergleich A vs. Z ableiten.

Liegen mehr als 3 Interventionen vor, beispielsweise durch das Vorhandensein mehrerer Brückenkomparatoren, so ergibt sich ein mehr oder weniger komplexes Netzwerk von Interventionen. Zur Durchführung indirekter Vergleiche ist hier das Verfahren nach Bucher und Kollegen in der Regel ungeeignet und es müssen komplexere Verfahren aus dem Bereich der Netzwerk-Meta-Analyse angewendet werden. Diese Verfahren werden auch als Mixed-Treatment Compa-

⁸⁹ Kiefer, Sturtz & Bender (2015)

⁹⁰ Bender et al. (2012)

⁹¹ Bucher et al. (1997)

ri-son (MTC) Metaanalyse oder Multiple-Treatment Metaanalyse (MTM) bezeichnet.⁹² Netzwerk-Meta-Analysen liefern Effektschätzungen für alle möglichen paarweisen Vergleiche aller Interventionen des vorliegenden Netzwerks. Hierzu wird für jeden paarweisen Vergleich die vorhandene Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit der sich ergebenden indirekten Evidenz kombiniert. Zur Berechnung der Effektschätzer stehen frequentistische sowie Bayes'sche Methoden zur Verfügung,⁹³ die hier nicht näher beschrieben werden können.

Sowohl für adjustierte indirekte Vergleiche als auch für komplexere Netzwerk-Meta-Analysen müssen zentrale Voraussetzungen erfüllt sein, um interpretierbare Ergebnisse zu liefern.⁹⁴ Erstens sollen sämtliche, in den indirekten Vergleich oder die Netzwerk-Meta-Analyse eingeschlossenen Studien hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren, wie beispielsweise Studien- oder Patientencharakteristika, vergleichbar sein (Ähnlichkeitsannahme). Zweitens soll keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studienergebnissen in allen paarweisen Vergleichen aller Interventionen vorliegen (Homogenitätsannahme). Und drittens soll zwischen direkter und indirekter Evidenz keine bedeutsame Diskrepanz (Inkonsistenz) vorliegen (Konsistenzannahme). Bei Verletzung einer oder mehrerer dieser Voraussetzungen sind die entsprechenden Ergebnisse nicht verlässlich und daher zur Ableitung eines Zusatznutzens ungeeignet. Die Konsistenzannahme ist jedoch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung meist nicht überprüfbar, da in der Regel nicht gleichzeitig Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen zwischen dem Arzneimittel mit neuem Wirkstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung steht. Dies ist einer der Gründe warum Evidenz aus indirekten Vergleichen in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit liefern als Evidenz aus direkten Head-to-Head-Studien.

3.1.3 Anwendung indirekter Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung 2011 bis 2016

Um einen deskriptiven Überblick über die Anwendung von indirekten Vergleichen in der frühen Nutzenbewertung zu erhalten, wurden alle zwischen dem 01.01.2011 und 31.12.2016 beauftragten und auf www.iqwig.de veröffentlichten Dossierbewertungen (DB) gemäß § 35a SGB V analysiert. Addenda und Berichte aufgrund einer erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V wurden der jeweiligen Dossierbewertung zugeordnet. Ein neues Anwendungsgebiet und eine Dossierbewertung infolge einer Befristung eines G-BA-Beschlusses zählten als eigenständige Dossierbewertung, da sie in der Regel auf einer anderen bzw. geänderten Datengrundlage beruhen.

⁹² Salanti (2012)

⁹³ Hoaglin et al. (2011)

⁹⁴ Kiefer, Sturtz & Bender (2015)

Es wurde untersucht, ob in einem Dossier indirekte Vergleiche durchgeführt wurden, ob diese zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnten und ob durch indirekte Vergleiche ein Zusatznutzen anerkannt werden konnte. Zudem wurden die Gründe für die Nichtberücksichtigung durchgeführter indirekter Vergleiche untersucht. Nicht als durchgeführter indirekter Vergleich gewertet wurden hierbei reine Versuche des pharmazeutischen Unternehmers einen indirekten Vergleich durchzuführen, diese aber vom Unternehmer selbst als ungeeignet beschrieben wurden, oder wenn keine Studien identifiziert werden konnten. Bei zugeordneten Aufträgen ging die jeweils „höchste“ Nutzaussage oder der aktuellere Ablehnungsgrund in die Analyse ein.

Insgesamt gingen 183 Dossierbewertungen (inklusive der 77 zugehörigen Addenda) in die Analyse ein. Mitberatungen über Inhalt und Vollständigkeit von Dossiers (14 Aufträge in 2011) blieben hierbei unberücksichtigt. Die Verteilung auf die Jahre 2011 bis 2016 ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Analyse der Dossierbewertungen von 2011 bis 2016

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Summe |
|--|------|------|------|------|------|------|-------|
| DB (inklusive Addenda) | 14 | 18 | 28 | 36 | 42 | 45 | 183 |
| DB mit IV | 7 | 9 | 14 | 10 | 15 | 16 | 71 |
| DB: IV herangezogen | 1 | 0 | 1 | 3 | 4 | 2 | 11 |
| DB: IV abgelehnt | 6 | 9 | 13 | 7 | 11 | 14 | 60 |
| DB: Dossierbewertung; IV: indirekter Vergleich | | | | | | | |

Da es in einer Dossierbewertung mehrere Fragestellungen zu unterschiedlichen Zielpopulationen oder unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien geben kann, ist es sinnvoll neben den beauftragten Dossierbewertungen auch die Fragestellungen mit indirekten Vergleichen als Untersuchungseinheit der Analyse zu betrachten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Analyse der Dossierbewertungen von 2011 bis 2016 bezüglich der Fragestellungen als Untersuchungseinheit

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Summe |
|---|------|------|------|------|------|------|-------|
| DB mit IV | 7 | 9 | 14 | 10 | 15 | 16 | 71 |
| FS mit IV | 7 | 11 | 18 | 21 | 17 | 23 | 97 |
| FS: IV herangezogen | 1 | 0 | 1 | 5 | 4 | 2 | 13 |
| FS: IV abgelehnt | 6 | 11 | 17 | 16 | 13 | 21 | 84 |
| DB: Dossierbewertung; FS: Fragestellung; IV: indirekter Vergleich | | | | | | | |

Die Häufigkeit der Dossierbewertungen mit indirekten Vergleichen nahm – relativ gesehen – im Zeitverlauf ab, nämlich von 50 % im Jahr 2011 (7 von 14) auf 36 % im Jahr 2016 (16 von 45, siehe Tabelle 16). Von den Dossierbewertungen, in denen indirekte Vergleiche vorgelegt wurden, schwankt der Anteil derjenigen, die dann für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten, über die Jahre zwischen 0 % und 30 % (siehe Tabelle 16). Insgesamt konnten von 2011 bis 2016 in 11 Dossierbewertungen indirekte Vergleiche für die Nutzenbewertung verwendet werden. Bezogen auf die Zahl der Dossierbewertungen mit indirekten Vergleichen ist das ein Anteil von 15 % (11 von 71, siehe Tabelle 16).

Die Anzahl der Fragestellungen mit indirekten Vergleichen pro Dossierbewertung nahm von 2011 bis 2016 zu (siehe Tabelle 17). Der Anteil der Fragestellungen mit indirekten Vergleichen, die für die Nutzenbewertung verwendet werden konnten, schwankt über die Jahre zwischen 0 % und 24 % (siehe Tabelle 17). Insgesamt konnten von 2011 bis 2016 in 13 Fragestellungen indirekte Vergleiche für die Nutzenbewertung verwendet werden. Bezogen auf die Zahl der Fragestellungen mit indirekten Vergleichen ist das ein Anteil von 13 % (13 von 97, siehe Tabelle 17). In 84 Fragestellungen konnten die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung verwendet werden. Eine Übersicht über die Gründe für diese Nichtberücksichtigung gibt Tabelle 18. Eine ungeeignete Studienpopulation sowie eine ungeeignete Therapie, falsche zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. ein ungeeigneter Brückenkomparator ergaben sich durch entsprechende relevante Abweichungen von den Vorgaben des G-BA. Ein Beispiel für eine ungeeignete Studienpopulation zeigt sich in der Bewertung von Fingolimod bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose.⁹⁵ Hier hat der Hersteller in seinem adjustierten indirekten Vergleich entgegen der Fragestellung nur solche Studien verwendet, in denen nahezu ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die noch gar keine Therapie für ihre Erkrankung erhalten hatten. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist bei diesen unterschiedlichen Po-

⁹⁵ IQWiG (2015a)

pulationen fraglich. Ein Beispiel für einen adjustierten indirekten Vergleich, der aufgrund eines ungeeigneten Brückenkomparators nicht herangezogen wurde, bietet die Bewertung von Trametinib bei Patientinnen und Patienten mit Melanom.⁹⁶ Während Trametinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib in den jeweiligen Studien gemäß der Zulassung eingesetzt wurden, waren die für den Brückenkomparator eingesetzten Therapien nicht gleich. In der Studie auf der Seite von Vemurafenib wurde im Vergleichsarm ausschließlich Dacarbazin gegeben, in der Studie auf der Seite von Trametinib hingegen Paclitaxel oder Dacarbazin. Dies hat zur Folge, dass sich nicht einschätzen lässt, ob im indirekten Vergleich eventuell beobachtete Unterschiede allein auf diese unterschiedlichen Brückenkomparatoren zurückzuführen sind.

Tabelle 18: Gründe für die Nichtberücksichtigung von indirekten Vergleichen in Dossierbewertungen von 2011 bis 2016

| Ablehnungsgründe | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Summe |
|---|------|------|------|------|------|------|-------|
| Kein AIV | 1 | 4 | 4 | 5 | 0 | 8 | 22 |
| Ungeeignete Studienpopulation | 0 | 3 | 7 | 0 | 4 | 5 | 19 |
| Ungeeignete Therapie, falsche zVT oder ungeeigneter Brückenkomparator | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0 | 11 |
| Zentrale Annahmen des AIV nicht untersucht bzw. Annahme nicht erfüllt | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 | 5 | 11 |
| Unvollständiger Studienpool | 1 | 0 | 0 | 6 | 3 | 0 | 10 |
| Sonstiges (z. B. Datendiskrepanzen) | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 6 |
| Ungeeignete Informationsbeschaffung | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| AIV: adjustierter indirekter Vergleich; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |

In 22 von 84 abgelehnten indirekten Vergleichen (26 %) wurde der indirekte Vergleich nicht herangezogen, weil kein adjustierter indirekter Vergleich vorlag; in 19 Fällen (23 %) war die verwendete Studienpopulation ungeeignet (siehe Tabelle 18). In den restlichen 51 % der Fälle führten ungeeignete Therapien (13 %), eine fehlende Untersuchung der zentralen Annahmen des indirekten Vergleichs bzw. die Nichterfüllung dieser Annahmen (13 %), unvollständige Studien-

⁹⁶ IQWiG (2015b)

pools (12 %), eine ungeeignete Informationsbeschaffung (6 %) oder sonstige Gründe (7 %) zur Ablehnung des indirekten Vergleichs durch das IQWiG.

In 5 der 13 Fragestellungen, in denen der indirekte Vergleich herangezogen wurde, führte eine Korrektur von in den ursprünglichen Dossierbewertungen angeführten Ablehnungsgründen im anschließendem Addendum dazu, dass der korrigierte indirekte Vergleich im Nachgang zur ursprünglichen Nutzenbewertung herangezogen wurde. Ein Zusatznutzen konnte in allen 5 Fällen dadurch jedoch nicht belegt werden.

In den 11 Dossierbewertungen von 2011 bis 2016 mit verwendeten indirekten Vergleichen gab es insgesamt 13 Fragestellungen, in denen indirekte Vergleiche akzeptiert und zu einer Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Von diesen konnte in 4 Fragestellungen (verteilt auf 3 Dossierbewertungen) aufgrund von Anhaltspunkten ein Zusatznutzen ausgesprochen werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens war dabei in 3 der 4 Fragestellungen mit indirektem Vergleich nicht quantifizierbar und in 1 Fall lag ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vor.

3.1.4 Diskussion und Ausblick

Im AMNOG gibt es explizit die Möglichkeit zur Verwendung indirekter Vergleiche. In der Praxis liefern indirekte Vergleiche allerdings bislang nur selten Evidenz für einen Zusatznutzen. Wie oben dargestellt, können in der Regel nur adäquate adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis einer systematischen Literaturrecherche interpretierbare Ergebnisse liefern. Die in Abschnitt 3.1.3 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass selbst grundlegende Eigenschaften und Voraussetzungen in den vorgelegten indirekten Vergleichen der Dossiers aus den Jahren 2011 bis 2016 oftmals nicht erfüllt sind. Allein in 31 % der Fragestellungen (30 von 97) wurden indirekte Vergleiche vorgelegt, in denen eine ungeeignete Studienpopulation oder eine falsche Therapie betrachtet wurde. In 15 % der Fragestellungen (15 von 97) gab es keine adäquate systematische Literaturrecherche. In 23 % der Fragestellungen (22 von 97) wurde kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. In 11 % der Fragestellungen (11 von 97) wurde zwar ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, aber entweder wurden die zentralen Annahmen Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz nicht untersucht oder es war mindestens eine der Annahmen verletzt.

Die Bedeutung von indirekten Vergleichen, insbesondere im Zusammenhang mit Netzwerk-Meta-Analysen hat in den letzten Jahren rasant an Bedeutung gewonnen.⁹⁷ Die Anfänge, für solche Zwecke statistische Methoden zu entwickeln, reichen etwa 20 Jahre zu-

„Opt-out“-Regel

⁹⁷ Lee (2014)

rück.⁹⁸ Implizit spielen indirekte Vergleiche schon länger eine Rolle, und zwar im Zusammenhang mit Nichtunterlegenheitsstudien. Solche Studien haben zum Ziel, beim Vergleich einer neuen Therapie mit einer aktiven Kontrolle auszuschließen, dass die neue Therapie in Bezug auf einen bestimmten Endpunkt (oder ggfs. auch mehrere Endpunkte), relevant der aktiven Kontrolle unterlegen ist. Ist dies gezeigt, so ist die neue Therapie somit der aktiven Kontrolle höchstens irrelevant unterlegen; insofern ist die Bezeichnung „Nichtunterlegenheit“ nicht ganz korrekt, hat sich aber in der Literatur so durchgesetzt.

Für den statistischen Nachweis einer Nichtunterlegenheit in diesem Sinne muss eine Grenze festgelegt werden, die einen solchen (ir-)relevanten Unterschied markiert und für die statistische Hypothesenprüfung im Sinne einer verschobenen Nullhypothese genutzt werden kann. Nur sehr selten werden bei Nichtunterlegenheitsstudien auch Placebo- bzw. vergleichbare Kontrollen mitgeführt. Die minimale Anforderung an eine solche Nichtunterlegenheitsgrenze ist dann, dass sie für einen hypothetischen indirekten Vergleich zwischen der neuen Therapie und Placebo sicherstellen kann, dass bei (statistisch) gezeigter Nichtunterlegenheit die neue Therapie zumindest gegenüber Placebo überlegen ist.⁹⁹

Das gestiegene Interesse an indirekten Vergleichen und Netzwerk-Meta-Analysen hat mehrere Ursachen. So hat in manchen Indikationsgebieten die Zahl von Therapiealternativen stark zugenommen. Daraus ergibt sich, dass nicht für alle denkbaren Kontraste direkte Vergleichsstudien vorliegen, zumal in Zulassungsstudien häufig (nur) Placebokontrollen eingesetzt werden. Um eine Rangfolge bei mehreren Alternativen auf Basis einer soliden Methodik herzustellen, sind also Netzwerk-Meta-Analysen unumgänglich. Daneben ist das Methodenspektrum deutlich erweitert worden; insbesondere spielen Bayes'sche Verfahren eine zunehmende Rolle.

Wenngleich die Anforderungen, die an indirekte Vergleiche und Netzwerk-Meta-Analysen zu stellen sind, ebenfalls schon längere Zeit bekannt sind, hinkt deren Stringenz bezüglich der Erfüllung dieser Anforderungen der Entwicklung hinterher.¹⁰⁰ Insofern ist es nicht völlig überraschend, dass sich auch die in Dossierbewertungen vorgelegten indirekten Vergleiche nur in der Minderheit für eine Antwort auf die Frage nach einem Zusatznutzen (oder größeren Schaden) eignen. Andererseits zeigen die positiven Fälle die grundsätzliche Machbarkeit auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Dabei muss zusätzlich beachtet werden, dass indirekte Vergleiche quasi qua Konstruktion nur eine geringe(re) Aussagesicherheit liefern können als direkte Vergleiche auf Basis randomisierter Studi-

⁹⁸ Bucher et al. (1997)

⁹⁹ FDA (2016)

¹⁰⁰ Nikolakopoulou et al. (2014)

en.¹⁰¹ Durch die Möglichkeit indirekte Vergleiche vorzunehmen, erkauf man sich zusätzliche Verzerrungsmöglichkeiten, weshalb die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme von so zentraler Bedeutung ist. Das bedeutet aber auch, dass häufig indirekte Vergleiche gar nicht sinnvoll möglich sind, weil sich die dafür heranzuziehenden Studien einfach zu sehr unterscheiden, sodass Unterschiede zwischen Effektschätzungen nicht klar der zu prüfenden Intervention zugeordnet werden können (Stichwort: Confounding).

Erschwerend kommt hinzu, dass die Hersteller für die indirekten Vergleiche zumeist auf Studien anderer Hersteller zurückgreifen müssen, für die sie nicht die Datenhoheit besitzen. Sie nutzen dann typischer Weise die in Zeitschriftenpublikationen enthaltenen Ergebnisse dieser Studien, die aber in den allermeisten Fällen kein vollständiges Bild liefern.¹⁰² Zudem kann es erforderlich sein, Subpopulationen aus den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden sollen, zu bilden. Dafür werden aber individuelle Patientendaten benötigt, deren Beschaffung einen nicht unerheblichen Aufwand bedeutet und nicht immer erfolgreich ist. Das durch die Europäische Arzneimittelagentur inzwischen implementierte Erfordernis, die Studienberichte der Zulassungsstudien öffentlich zur Verfügung zu stellen, dürfte zwar die Situation verbessern, dies aber erst allenfalls mittelfristig. Und es löst nicht die eventuelle Notwendigkeit des Zugriffs auf individuelle Patientendaten.

Seit einiger Zeit wird daher zunehmend versucht auch indirekte Vergleiche durchzuführen, wenn sich die zur Verfügung stehenden Studien nicht ausreichend ähnlich sind und man nur für einen Teil der Studien den Zugriff auf die individuellen Patientendaten besitzt. Mithilfe von Adjustierungsverfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien (z. B. über Propensity Scores) versucht man die mangelnde Ähnlichkeit der Studien auszugleichen. Dies geht sogar so weit, dass auch Verfahren für unverbundene Netzwerke entwickelt werden, bei denen man einarmige, also unkontrollierte Studien berücksichtigen kann.¹⁰³ Da diese Verfahren maßgeblich auf untestbaren Annahmen basieren, lehnt das IQWiG deren Anwendung im Rahmen der Nutzenbewertung in der Regel ab.¹⁰⁴

Idealerweise würde sich durch die Wahl einer (oder mehrerer) geeigneter Vergleichstherapie(n) in den Zulassungsstudien die Notwendigkeit der Durchführung von indirekten Vergleichen erübrigen. Zulassungsstudien werden aber in der Regel multinational oder gar multikontinental durchgeführt. Da sich zwischen den Ländern (auch der Europäischen Union) auch aufgrund der Unterschiedlichkeit der Gesundheitssysteme der jeweilige Standard im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden kann, erwächst damit eine nicht unerhebliche Herausforderung.

¹⁰¹ Bender et al. (2012)

¹⁰² Wieseler et al. (2012), Köhler et al. (2015).

¹⁰³ Phillippo et al. (2016)

¹⁰⁴ IQWiG (2017)

Als weitere Schwierigkeit kommt die Dynamik bei der Arzneimittelentwicklung hinzu, die dazu führen kann, dass sich innerhalb vergleichsweise kurzer Frist und damit auch gegebenenfalls erst nach Beginn einer Zulassungsstudie der Standard ändert. Als Lösung für dieses Problem bieten sich Plattformstudien an (z. B. die STAMPEDE-Studie^{105, 106}). Dies würde jedoch eine Zusammenarbeit der Hersteller untereinander erforderlich machen, eventuell auch verbunden mit der Aufgabe mancher Vertraulichkeiten, die gegenwärtig kaum vorstellbar scheint.

Als positives Fazit bleibt, dass indirekte Vergleiche gemäß der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung grundsätzlich machbar sind und in Einzelfällen Aussagen zum Zusatznutzen beziehungsweise zu einem größeren Schaden erlauben.

3.1.5 Zusammenfassung

In den Jahren 2011 bis 2016 gab es insgesamt 183 beauftragte Dossierbewertungen mit 77 zugehörigen Addenda. In 71 Dossierbewertungen (39 %) wurden indirekte Vergleiche bewertet. Von diesen konnten nur in 11 Dossierbewertungen (15 %) die indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung verwendet werden. Die Hauptgründe für eine Nichtberücksichtigung der in den Dossiers vorgelegten indirekten Vergleiche waren die Betrachtung der falschen Fragestellung (ungeeignete Studienpopulation oder ungeeignete Therapie), keine adäquate systematische Literaturrecherche sowie die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche. Von den 11 Dossierbewertungen, in denen die vorgelegten indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung verwendet werden konnten, ergab sich in 3 Dossierbewertungen (27 %) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Bezogen auf die Dossiers, in denen indirekte Vergleiche vorgelegt wurden, ist das ein Anteil von 4 % (3 von 71) und bezogen auf alle Dossiers der Jahre 2011 bis 2016 ergibt sich ein Anteil von 1,6 % (3 von 183).

Der Evidenzgewinn durch indirekte Vergleiche im AMNOG-Verfahren ist bisher gering. Evidenz aus indirekten Vergleichen sollte von den Herstellern nur vorgelegt werden, wenn diese auch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss gestellte Fragestellung adressieren. Des Weiteren sollten die Hersteller adäquate Methoden für indirekte Vergleiche verwenden, sodass die entsprechenden Ergebnisse interpretierbar sind.

¹⁰⁵ James et al. (2009)

¹⁰⁶ James et al. (2012)

3.1.6 Literatur

- Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D (2012): Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen – Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR. Köln, 12.02.2012.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 50, 683-691.
- Deutscher Bundestag (2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22. Dezember 2010. *Bundesgesetzblatt Teil 1 2010 (67)*, 2262-2677.
- FDA (2016): Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. FDA, Silver Spring, MD.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, Boersma C, Thompson D, Larholt KM, Diaz M, Barrett A (2011): Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value Health* 14, 429-437.
- IQWiG (2015a): Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A15-12, Version 1.0 vom 29.06.2015. IQWiG, Köln.
- IQWiG (2015b): Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A15-40, Version 1.0 vom 28.12.2015. IQWiG, Köln.
- IQWiG (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. IQWiG, Köln.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, Popert RJ, Sanders K, Morgan RC, Stansfeld J, Dwyer J, Masters J, Parmar MK (2009): Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU International* 103, 464-469.
- James ND, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Anderson J, Dearnaley DP, Dwyer J, Jovic G, Ritchie AW, Russell JM, Sanders K, Thalmann GN, Bertelli G, Birtle AJ, O'Sullivan JM, Protheroe A, Sheehan D, Srihari N, Parmar MK for the STAMPEDE investigators (2012): Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: first results from the STAMPEDE multiarm, multistage, randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 13: 549-558.
- Kiefer C, Sturtz S, Bender R (2015): Indirect comparisons and network meta-analyses: Estimation of effects in the absence of head-to-head trials – Part 22 of a series on evaluation of sci-

- entific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112, 803-808.
- Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B (2015): Information on new drugs at market entry: Retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 350, h796.
- Lee AW (2014): Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. *Journal of Clinical Epidemiology* 67, 138-143.
- Nikolakopoulou A, Chaimani A, Veroniki AA, Vasiliadis HS, Schmid CH, Salanti G (2014): Characteristics of networks of interventions: A description of a database of 186 published networks. *PLoS One* 9, e86754.
- Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ (2016): NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. NICE, London.
- Salanti G (2012): Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: Many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Research Synthesis Methods* 3, 80-97.
- Wieseler B, Kerekes MF, Vervölgyi V, McGauran N, Kaiser T (2012): Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: A comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 344, d8141.

3.2 Indirekte Vergleiche in Nutzenbewertungsverfahren: Problemfelder und Lösungsansätze

Ein Gastbeitrag von: Sarah Böhme¹⁰⁷, Dr. Katrin Kupas¹⁰⁸, Friedhelm Leverkus¹⁰⁹, Dr. Carsten Schwenke¹¹⁰

3.2.1 Einleitung

Der Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der vom gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) stellt die Grundlage der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V basierend auf dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) dar. Das höchste Evidenzlevel wird durch direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) erreicht. Liegen jedoch keine solchen Studien vor, um eine konkrete Fragestellung zu beantworten, kann ein indirekter Vergleich angestrebt werden.

Relevante Studien für indirekte Vergleiche werden anhand einer systematischen Recherche identifiziert. Dabei werden vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien angewendet, die speziell auf die jeweilige Fragestellung angepasst sind. In der Regel liegen dem pharmazeutischen Unternehmer patientenindividuelle Daten zu den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor. Diese Studien geben mögliche Brückenkomparatoren für indirekte Vergleiche vor. Die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche mit der zVT liefert meist nur Studien, deren Ergebnisse in Publikationen oder Studienregistereinträgen veröffentlicht sind, d. h. es sind lediglich aggregierte Daten verfügbar. Die so identifizierte Datenbasis ist der Ausgangspunkt für die Wahl der statistischen Methodik zur Durchführung des indirekten Vergleichs.

Das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) enthält Vorgaben zur Durchführung dieser indirekten Vergleiche.¹¹¹ Vom IQWiG prinzipiell anerkannt werden klassische adjustierte indirekte Vergleiche, die auf einen Brückenkomparator adjustiert werden. Dabei kann es sich um den einfachen Vergleich zweier Studien über einen Brückenkomparator handeln oder um komplexere Netzwerk-Meta-Analysen, in denen Studien über mehrere Brückenkomparatoren miteinander in Verbindung stehen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche, im Speziellen die Verwendung einzelner Studienarme für Vergleiche, die nicht auf den Effektschätzern der Ausgangsstudie beruhen, werden im Allgemeinen vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die Verzerrungen durch Einflüsse, wie inhomogene Populationen, zu groß würden. Dennoch

¹⁰⁷ Pfizer Deutschland GmbH

¹⁰⁸ Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

¹⁰⁹ Pfizer Deutschland GmbH

¹¹⁰ SCO:SSiS

¹¹¹ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

gibt es auch in solchen Fällen alternative Adjustierungsverfahren wie z. B. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Eine Methode bei der auf die Patientencharakteristika zur Erreichung einer größeren Homogenität der Studien adjustiert wird.

In seinem Beschluss zur Nutzenbewertung legt der GBA sowohl die Aussagesicherheit als auch das Ausmaß des Zusatznutzens fest. Ergebnisse basierend auf indirekten Vergleichen können je nach Qualität der Vergleiche eine geringe bis mäßige Ergebnissicherheit auf Endpunktebene liefern.¹¹² Das Ausmaß des Zusatznutzens richtet sich, wie bei direkten Vergleichen, nach dem Konfidenzintervall für die jeweilige Zielgröße. Liegen direkt vergleichende Studien als höchste Evidenz vor, so werden in der Regel indirekte Vergleiche nicht herangezogen.

Damit ein indirekter Vergleich sich für die Nutzenbewertung eignet, müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein, welche in der IQWiG-Bewertung systematisch abgefragt werden.¹¹³ Zunächst müssen die identifizierten Studien zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sein. Des Weiteren werden drei zentrale Annahmen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – überprüft. Die Ähnlichkeit bezieht sich dabei zum einen auf die Patientencharakteristika, zum anderen auf das Studiendesign. Die Homogenität lässt sich nur überprüfen, wenn auf mindestens einer Seite des indirekten Vergleichs mehrere Studien vorliegen, damit die Homogenität unterschiedlicher paarweise Vergleiche getestet werden kann. Im Rahmen der Konsistenzannahme wird überprüft, ob direkte und indirekte Vergleiche bzw. Vergleiche mit unterschiedlichen Brückenkomparatoren stark abweichende (inkonsistente) Ergebnisse liefern.

Ob die hohen Anforderungen, die an einen indirekten Vergleich in der frühen Nutzenbewertung gestellt werden, erfüllt werden können, hängt im Wesentlichen von der Qualität und Vollständigkeit der Datenbasis sowie der Ähnlichkeit der Studien bezüglich Studiendesign, Population usw. ab. Besonders kritisch ist hierbei die verfügbare Information und Eignung der Studien auf der Seite der zVT. So ist es beispielsweise möglich, dass die relevante Teilpopulation in einer Studie zwar enthalten ist, d. h. die Studie würde sich zur Beantwortung der Fragestellung eignen, die Ergebnisse jedoch nicht getrennt nach Teilpopulationen berichtet werden.

Dieser Artikel zeigt auf, dass indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung den hohen methodischen Anforderungen des IQWiG meist nicht gerecht werden und die aus ihnen gewonnene Evidenz bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt wird. Die Gründe der Nichtberücksichtigung werden anhand der Anforderungen des IQWiG analysiert. Zudem werden Lösungsvorschläge (z. B. alternativen statistischen Methoden und zusätzliche Analysen) dargestellt, die beispielhaft darstellen sollen, wie mit diesen Einschrän-

¹¹² IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

¹¹³ Kiefer et al. (2015)

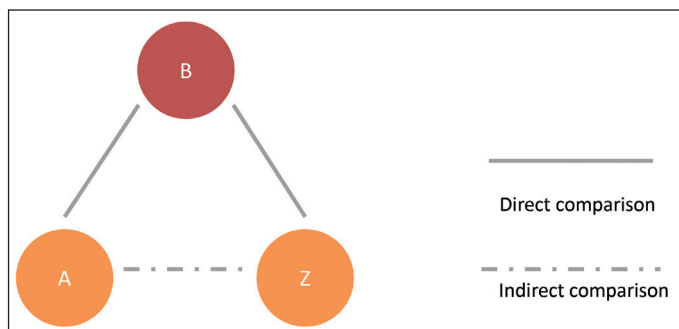
kungen umgegangen werden kann. Diese können dazu beitragen, die vorliegende Evidenz aus indirekten Vergleichen umfassender in die frühe Nutzenbewertung einfließen zu lassen.

3.2.2 Methodischer Überblick

Indirekte Vergleiche können in adjustierte und nicht adjustierte Vergleiche untergliedert werden. Die Wahl der statistischen Analysemethode richtet sich dabei nach der Studienlage und der verfügbaren Datenbasis.

Im Falle zweier oder mehrerer vergleichender Studien, die einen indirekten Vergleich über Brückenkomparatoren ermöglichen, sind adjustierte indirekte Vergleiche möglich. Die in den IQWiG-Methoden genannten Verfahren sind hier die Methode nach Bucher¹¹⁴ (Abbildung 19) und die Netzwerk-Meta-Analyse^{115, 116} (Abbildung 20). In dem Verfahren nach Bucher gehen nur Studien ein, die einen direkten Vergleich zu einem Brückenkomparator untersuchen, bei mehr als einer direkt vergleichenden Studie werden die Studien zuvor in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Diese direkten Vergleiche gegenüber dem Brückenkomparator werden dann verwendet, um einen relativen Effekt des zu untersuchenden Arzneimittels mit der zVT zu bestimmen. Die Voraussetzung für einen solchen Vergleich ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien und bei mehr als einer Studie pro direktem Vergleich die Homogenität der paarweisen Vergleiche.¹¹⁷

Abbildung 19: Schema der Netzwerkstruktur für adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher.¹¹⁸ A: zu bewertendes Arzneimittel; B: Brückenkomparator; Z: zweckmäßige Vergleichstherapie



Im Unterschied dazu haben Netzwerk-Meta-Analysen die Möglichkeit, direkte und indirekte Evidenz zu kombinieren und so mit Hilfe eines Netzwerkes einen simultanen Vergleich von mehr als zwei

¹¹⁴ Bucher et al. (1997)

¹¹⁵ Sutton et al (2008)

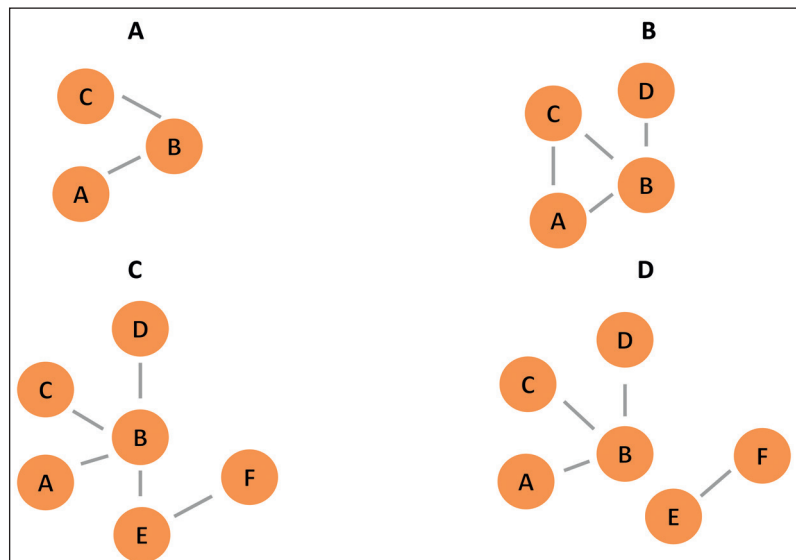
¹¹⁶ Lu & Ades (2004)

¹¹⁷ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

¹¹⁸ Bucher et al. (1997)

Therapieoptionen zu bestimmen. Zudem geht die gesamte zur Verfügung stehende Evidenz in diese Vergleiche ein. Die Voraussetzungen hierfür sind jedoch hoch. Neben den Annahmen einer ausreichenden Ähnlichkeit und Homogenität der paarweisen Metaanalysen, die auch hier erfüllt sein müssen, muss bei Netzwerk-Meta-Analysen zusätzlich eine ausreichende Konsistenz der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz gegeben sein.¹¹⁹

Abbildung 20: Schema von möglichen Netzwerkstrukturen für indirekte Vergleiche zur Durchführung einer Netzwerk-Meta-Analyse¹²⁰



Falls ein gemeinsamer Brückenkomparator fehlt oder nur einarmige Studien zur Verfügung stehen, gibt es die Möglichkeit eines nicht adjustierten indirekten Vergleiches der einzelnen Arme aus den verschiedenen Studien. Ein solcher Vergleich – auch historischer Vergleich genannt – wird stärker von einer geringeren Ähnlichkeit der untersuchten Population beeinflusst als ein adjustierter indirekter Vergleich, da letzterer die relativen Effektmaße vergleicht und somit nur durch Faktoren beeinflusst wird, die Auswirkungen auf die relativen Effektmaße haben. Um dennoch eine Adjustierung nach Unterschieden in den Patientencharakteristika der Studien zu ermöglichen, existieren eine Reihe von Verfahren wie z. B. der MAIC¹²¹, der Simulated Treatment Comparison¹²², die Cross Design Synthesis¹²³,

¹¹⁹ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

¹²⁰ Fleetwood (2016)

¹²¹ Signorovitch (2010)

¹²² Caro & Ishak (2010)

¹²³ Peters et al. (2005)

¹²⁴, oder die Bayes-Benchmarking Analysis¹²⁵. Diese Verfahren erhöhen die Ähnlichkeit der Studienpopulationen für die bekannten und berichteten Faktoren, können jedoch nicht für unbekannte Faktoren adjustieren.

Es gibt eine Vielzahl an Möglichkeiten, indirekte Vergleiche durchzuführen. Die zu verwendende Methodik hängt dabei von der Datenbasis ab. Adjustierte indirekte Vergleiche erreichen dabei ein höheres Evidenzlevel und sollten bevorzugt verwendet werden, wenn die Datenlage es erlaubt.

3.2.3 Bestandsaufnahme indirekter Vergleiche in der Nutzenbewertung

Seit Inkrafttreten des AMNOG im Januar 2011 bis einschließlich Oktober 2017 haben die Hersteller in 62 Nutzenbewertungsverfahren insgesamt 111 indirekte Vergleiche vorgelegt um den Nutzen und Zusatznutzen ihres Wirkstoffes gegenüber der vom GBA festgelegten zVT nachzuweisen.¹²⁶

Damit ein indirekter Vergleich als adäquat angesehen und folglich zur Ableitung von Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen herangezogen werden kann, setzt das IQWiG die Erfüllung einer Liste von Kriterien voraus. Eine entsprechende „Checkliste“ wurde Ende 2015 von Kiefer et al.¹²⁷ veröffentlicht. Darin wird eine transparente und ausführliche Dokumentation des indirekten Vergleichs gefordert. Darunter fallen sowohl eine ausreichende Begründung für die Durchführung des indirekten Vergleichs, eine entsprechende Begründung der Wahl des Brückenkomparators als auch die Durchführung und Beschreibung einer systematischen Literaturrecherche. Ferner sind zentrale Annahmen bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz) zu untersuchen und aus den Ergebnissen entsprechende Schlussfolgerungen zu ziehen. Letztlich sei auch auf die Anwendung und Beschreibung adäquater statistischer Methodik zu achten. Hierunter verstehen die Autoren insbesondere die Anwendung adjustierter indirekter Vergleiche, welches sich mit den Ausführungen in den Methoden des IQWiG¹²⁸ deckt.

Werner et al. (2016¹²⁹; 2017¹³⁰) haben sich in einer Untersuchung detailliert mit den Bewertungen des IQWiG zu den in den Dossiers der Hersteller vorgelegten indirekten Vergleichen befasst. So zeigte sich, dass lediglich 6 % (n=7) der indirekten Vergleiche vom IQWiG anerkannt wurden, während die große Mehrheit (94 %, n=104) eine

¹²⁴ Schmitz et al. (2013)

¹²⁵ Broglio et al. (2015)

¹²⁶ Werner et al. (2017)

¹²⁷ Kiefer et al. (2015)

¹²⁸ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

¹²⁹ Werner & Rasch (2016)

¹³⁰ Werner et al. (2017)

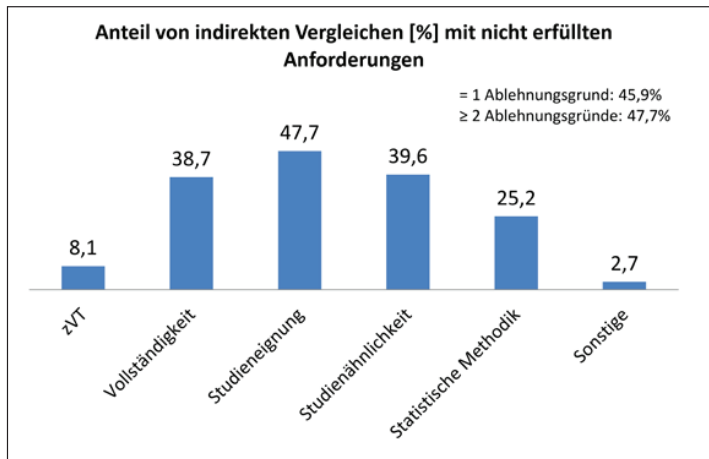
Ablehnung erfuhr. Die Ablehnungsgründe des IQWiG wurden im Weiteren gezielt untersucht. In Anlehnung an die vom IQWiG angesetzten Anforderungen für einen indirekten Vergleich, definierten die Autoren folgende Prüfkriterien für die Analyse:

1. zVT entspricht den Vorgaben des GBA
2. Vollständigkeit der Recherche, des Studienpools, des Ergebnisberichts ist gegeben
3. Studien für Fragestellung grundsätzlich geeignet
4. Ähnlichkeit der Studien hinreichend gegeben
5. Statistische Methodik geeignet (inkl. Bedingungen für aussagekräftigen nicht adjustierten indirekten Vergleich)
6. Weitere Anforderungen (Homogenität/Konsistenz) erfüllt

Bei etwas weniger als der Hälfte der eingereichten indirekten Vergleiche (46 %, n=51) führte die Nichterfüllung eines der oben genannten Kriterien – nach Auffassung des IQWiG – unmittelbar zur Ablehnung des indirekten Vergleiches. Ähnlich häufig erfolgte die Ablehnung aufgrund der Verletzung von zwei oder mehr Kriterien (48 %, n=53).

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass das Hauptproblem in der Zusammenstellung des geeigneten Studienpools liegt (Abbildung 21). So war die fehlende Eignung der eingeschlossenen Studien für die Fragestellung in 48 % (n=53) der nicht akzeptierten indirekten Vergleiche Grund für die Ablehnung durch das IQWiG. 39 % (n=40) wurden abgelehnt, da die Vollständigkeit der Literaturrecherche, des Studienpools und/oder des Ergebnisberichts aus der Sicht des IQWiG nicht hinreichend gegeben war. Fehlende Studienähnlichkeit führte in 40 % (n=37) der Fälle zu abgelehnten indirekten Vergleichen. Die statistische Methodik führte bei 25 % (n=28) der indirekten Vergleiche zur Ablehnung, maßgeblich weil die Anforderung für einen aussagekräftigen, nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Vorliegen dramatischer Effekte) aus Sicht des IQWiG nicht gegeben war. Der vergleichsweise geringe Anteil an Ablehnungen aufgrund der statistischen Methodik begründet sich jedoch vermutlich weniger durch Anwendung der korrekten Methodik, als vielmehr durch den Umstand, dass nach Ablehnung der indirekten Vergleiche aufgrund einer der vorherigen Kriterien die Methodik teilweise nicht weiter betrachtet wurde.

Abbildung 21: Gründe des IQWiG für Nichtberücksichtigung/Ablehnung von indirekten Vergleichen (Mehrfachnennungen möglich)



Aus Sicht der Industrie ist es als problematisch anzusehen, dass indirekte Vergleiche nur selten akzeptiert und für Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen herangezogen werden, da diese oftmals die einzig verfügbare Evidenz für den Vergleich mit der zVT darstellen. Eine Ablehnung aufgrund von Unvollständigkeit bei der Literaturrecherche kann und sollte vermieden werden. Sofern jedoch eine generelle Eignung der identifizierten Studien für die Fragestellung gegeben ist, ist es aus Sicht der Industrie wünschenswert, dass bei unähnlichen Studien alternative statistische Analysemethoden einbezogen werden, die in der Lage sind, die Unterschiede entsprechend zu adressieren.

3.2.4 Ansätze zum Umgang mit ausgewählten Problemfeldern bei indirekten Vergleichen

Anstelle der Ablehnung eines adjustierten indirekten Vergleichs aufgrund fehlender hinreichender Ähnlichkeit sollten demnach weitere Analysen durchgeführt werden, anhand derer eine detaillierte Einschätzung erfolgen kann, ob trotz vorhandener Unterschiede dennoch von hinreichender Ähnlichkeit hinsichtlich relevanter Studien-/Populationsmerkmale ausgegangen werden kann bzw. diese durch entsprechende Methoden (siehe Abschnitt „Unähnlichkeit der Studienpopulation“) adäquat adressiert werden können.

Solche Verfahren könnten auch in der schwierigen Situation eines fehlenden gemeinsamen Brückenkomparators, in der ein Vergleich einzelner Behandlungsarme notwendig wird, hilfreich – wenn auch nach Auffassung des IQWiG nicht adäquat – sein und mögliche Alternativen zu naiven indirekten Vergleichen darstellen (siehe Abschnitt „Einarmige Studien“).

Letztlich kann es auch Situationen geben, in denen es berechtigt sein mag, trotz formal gesehener Verletzung eines der Kriterien, wie beispielsweise unvollständige Informationen zu einer oder mehreren Studien, anhand von Sensitivitätsanalysen zu untersuchen, ob dennoch akzeptable Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen möglich sind (siehe Abschnitt „Sensitivitätsanalysen“).

Unähnlichkeit der Studienpopulationen

Eine ausreichende Ähnlichkeit des Studiendesigns und der Studienpopulationen stellt eine Grundvoraussetzung für die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche dar¹³¹. Wie die Untersuchung von Werner et al.¹³² (siehe Abschnitt 3.2.3) jedoch zeigen konnte, werden diese trotz Verwendung der adäquaten Methodik zur Berechnung in der Praxis häufig vom IQWiG nicht anerkannt. So wurden mehr als ein Drittel der abgelehnten indirekten Vergleiche aufgrund der fehlenden hinreichenden Ähnlichkeit der Studien nicht berücksichtigt. Diese Unähnlichkeiten beziehen sich in der Regel sowohl auf das Design der Studie (z. B. Studiendauer, Operationalisierung der Endpunkte), die Anwendung der Arzneimittel (z. B. Dosierung) als auch insbesondere auf die eingeschlossenen Patienten. (z. B. Vorbehandlung, Krankheitsschwere). Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen kann anhand der Patientencharakteristika bewertet werden, sofern diese Informationen für vergleichbare Parameter verfügbar sind.

Unähnlichkeit der Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen können, falls sie prädiktiven Einfluss auf den Behandlungseffekt haben, bei der Anwendung eines klassischen adjustierten indirekten Vergleiches zu verzerrten Effektschätzern und somit zu falschen Schlussfolgerungen führen. In solchen Situationen kann es sinnvoll sein, alternative Verfahren zu betrachten, die in der Lage sind, Unterschiede in den Studienpopulationen zu berücksichtigen und durch Adjustierung eine größere Homogenität der Studienpopulationen zu erreichen.

Die Problematik der Unähnlichkeit von Studien und wie damit bei einer Akzeptanz der alternativen Methoden umgegangen werden könnte, erläutert folgendes Beispiel. Im Verfahren zu Nivolumab in der Indikation fortgeschrittenes Melanom bei Erwachsenen wurde für nicht vorbehandelte Patienten ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von einer RCT zu Nivolumab und einer RCT zur zVT Vemurafenib durchgeführt. Der gemeinsame Brückenkomparator in beiden Studien war Dacarbazin, jedoch hatten die Studien Patienten mit unterschiedlichem BRAF-Mutationsstatus eingeschlossen. In seiner Dossierbewertung sieht das IQWiG die Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich als nicht hinreichend an.¹³³ Deutlich unter-

¹³¹ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

¹³² Werner & Rasch (2016), Werner et al. (2017)

¹³³ IQWiG (2015) Nutzenbewertung Nivolumab Nr. 331

schiedliche Raten unerwünschter Ereignisse (UE) in den Dacarbazin-Armen der beiden Studien würden dazu führen, dass die vorausgesetzte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Brückenkomparator in den Studien nicht gegeben sei. Dieser Unterschied deute darauf hin, dass die Studien nicht ähnlich genug für den Einschluss in einen gemeinsamen indirekten Vergleich seien. Für das IQWiG ist es unerheblich, ob sich die unterschiedlichen Ergebnisse durch die Unterschiede im BRAF-Mutationsstatus oder sich durch beobachtete Unterschiede in den Patientencharakteristika, wie das Alter, erklären ließen oder aber durch andere Faktoren verursacht worden sind.

Ein Verfahren, mit Hilfe dessen beobachtete Unterschiede zwischen Patientencharakteristika adressiert werden können, ist der von Signorovitch 2010¹³⁴ vorgeschlagene MAIC. Dieser hat den Vorteil, dass patientenindividuelle Daten nur für eine der zu vergleichenden Behandlungen und nicht für das gesamte Netzwerk benötigt werden. Für den Vergleichsarm, in der Regel die zVT, sind aggregierte Daten hinreichend. Das IQWiG lehnt in seiner Methodik die genannten alternativen Methoden ab.¹³⁵

Würde der MAIC die Akzeptanz des IQWiG erfahren, hätte sich in dem zuvor beschriebenen indirekten Vergleich zu Nivolumab beispielsweise die Durchführung eines solchen MAIC angeboten, um herauszufinden, ob sich durch eine Adjustierung der Patientencharakteristika die UE-Raten im Dacarbazin-Arm angleichen ließen. Die Patienten der Nivolumab-Studie hätten so umgewichtet werden können, sodass sie hinsichtlich der Verteilung z. B. des Alters der Population der Vemurafenib-Studie entsprechen. Anschließend hätte man die adjustierten UE-Raten in der RCT zu Nivolumab für die angepasste Population ermittelt. Durch einen Vergleich der angepassten UE-Raten zum Brückenkomparator Dacarbazin in der RCT zu Nivolumab mit denen im Dacarbazin-Arm der RCT zu Vemurafenib hätten anschließend beurteilt werden können, ob die Unterschiede im Wesentlichen durch die beobachteten Unterschiede im Alter der Patienten zu erklären waren oder ob weitere Faktoren (z. B. Mutationsstatus) die Ergebnisse beeinflusst haben müssen. Somit hätte möglicherweise die Validität des ursprünglich durchgeführten indirekten Vergleichs trotz der Unterschiede im BRAF-Mutationsstatus zwischen den Studien gestützt werden können.

In dieser und ähnlichen Situationen, in denen die hinreichende Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Patientenpopulationen nicht gegeben ist oder angezweifelt wird, könnte ein MAIC eine hilfreiche Alternative zum Verfahren nach Bucher¹³⁶ sein bzw. als Sensitivitätsanalyse in unklaren Situationen dienen. So konnte in Simulationsstudien gezeigt werden, dass der MAIC in bestimmten Situationen ebenso valide ist bzw. besser funktioniert als der adjustierte indirekte

¹³⁴ Signorovitch (2010)

¹³⁵ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

¹³⁶ Bucher et al. (1997)

te Vergleich nach Bucher.¹³⁷ Mit Hilfe des MAIC ist die Berechnung eines adjustierten Effektschätzers möglich ohne die Randomisierung innerhalb der im indirekten Vergleich berücksichtigten Studien zu brechen. Bisher werden jedoch populationsadjustierende Methoden wie der MAIC in der Methodik des IQWiG nicht akzeptiert und die indirekten Vergleiche bei inhomogenen Studienpopulationen abgelehnt.

Einarmige Studien

Im Zuge von bedingten Zulassungen oder Zulassungserweiterungen von bekannten Medikamenten vergibt die europäische Zulassungsbehörde (EMA) auch eine Zulassung auf Basis einer einarmigen Studie (z. B. Nivolumab oder Pembrolizumab in der Indikation Hodgkin Lymphom, Vismodegib in der Indikation Basalzellkarzinom und Crizotinib in der Indikation ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom im Bereich der Onkologie oder auch eine Reihe von Zulassungen im Bereich Hepatitis C und HIV). Dies stellt die frühe Nutzenbewertung vor Herausforderungen, da adjustierte indirekte Vergleiche über Brückenkomparatoren in dieser Situation nicht möglich sind.

Folglich besteht die einzige Möglichkeit, einen Vergleich gegenüber der zVT für die Nutzenbewertung herzustellen, in dem Heranziehen einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Unterschiede in den Patientenkollektiven in Bezug auf prognostische Faktoren, aber auch zeitliche Unterschiede bei der Studiendurchführung, resultieren hier in einer Verzerrung, da keine relativen Effekte verglichen werden können. Aufgrund dessen werden bis dato solche indirekten Vergleiche nur dann anerkannt, wenn es sogenannte dramatische Effekte gibt. In diesen Fällen ist aufgrund der großen Effektstärke auszuschließen, dass das Ergebnis nur aufgrund systematischer Verzerrungen zustande gekommen ist.¹³⁸ Dennoch wurde selbst bei sehr großen Effekten in den allermeisten Fällen kein Zusatznutzen solcher Vergleiche ausgesprochen (z. B. Nivolumab versus Standard of Care in der Indikation Hodgkin Lymphom mit einer Hazard Ratio von 0,25 im Gesamtüberleben).

Ein Ausweg sind Verfahren, die eine Adjustierung nach solchen verzerrenden Faktoren ermöglichen (MAIC oder bei patientenindividuellen Daten auch Propensity-Score-Matching), oder die über Simulationen Schwellenwerte festlegen, welche in einer RCT für ein signifikantes Ergebnis zu erreichen wären (Bayes-Benchmarking Analysis). Ein Nachteil dieser Methoden ist die oft geringere Power und die alleinige Möglichkeit für berichtete Faktoren zu adjustieren. Dennoch ist im Zuge der bestverfügbaren Evidenz eine Bewertung dieser Vergleiche wünschenswert.

¹³⁷ Kühnast et al. (2017)

¹³⁸ IQWiG (2017) Methodenpapier Version 5.0

Sensitivitätsanalysen

Ein weiteres Beispiel verdeutlicht, wie Sensitivitätsanalysen dazu dienen können, Ergebnisse aus indirekten Vergleichen einzuordnen.

Im Verfahren zu Safinamid in der Indikation Morbus Parkinson wurde ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von zwei Studien zu Safinamid und vier Studien zur zVT Entacapon durchgeführt. Der gemeinsame Brückenkomparator war in allen sechs Studien Placebo.

In den tragenden Gründen zum Beschluss für Safinamid stellt der GBA klar, dass für die Entacapon-Studien in Hinblick auf die Beschreibung der Studienpopulation nur eingeschränkt Informationen zur Verfügung stehen. Das Fehlen ausreichender Informationen zu den Entacapon-Studien schränke die Bewertung der Ähnlichkeit hinsichtlich der Meta-Analysen sowie die Bewertung der Ähnlichkeit in Bezug auf den adjustierten indirekten Vergleich ein. Der GBA macht jedoch deutlich, dass die grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studien für Safinamid und Entacapon gegeben sei.¹³⁹

Da insgesamt zwei bzw. vier Studien vorlagen, konnten Untersuchungen auf Homogenität der Studien für Meta-Analysen pro Behandlung durchgeführt werden. Bei großen Unterschieden zwischen den Ergebnissen der Studien (Heterogenität) wurden unterschiedliche Kombinationen von Studien verglichen, um zu einer Gesamtschau des Zusatznutzens zu kommen. Auf einen MAIC konnte für Entacapon dabei nicht zurückgegriffen werden, da für die vier Studien zu Entacapon keine ausreichenden Daten zu den Patientencharakteristika für eine adäquate Adjustierung vorlagen. Somit war hier der einzige Ausweg die Verwendung von Sensitivitätsanalysen durch indirekte Vergleiche auf Basis verschiedener Kombinationen von Studien zu Entacapon.¹⁴⁰ Diese führten zu einem konsistenten Bild bezüglich des Vergleichs von Safinamid gegenüber der zVT. Da für einige relevante Endpunkte in der Indikation aufgrund fehlender Daten zur zVT keine Vergleiche möglich waren, wurde vom GBA letztlich kein Zusatznutzen ausgesprochen, der indirekte Vergleich insgesamt aber als valide anerkannt.¹⁴¹

3.2.5 Zusammenfassung/Diskussion

Es ist unumstritten, dass direkte Evidenz aus RCT aufgrund der hohen internen und externen Validität der Goldstandard ist und bleibt. Wenn diese Evidenz allerdings für den Vergleich gegenüber der zVT nicht verfügbar ist, so stellen indirekte Vergleiche die einzige Alternative dar, die unter Berücksichtigung ihrer Limitationen dennoch zu einer Entscheidungsfindung beitragen können und sollten.¹⁴²

¹³⁹ G BA (2015) Safinamid, TrG D168

¹⁴⁰ Zambon (2015) Modul 4A Safinamid (Xadago®)

¹⁴¹ G BA (2015) Safinamid, TrG D168

¹⁴² Jansen et al. (2011)

Durch die frühe Beratung zum Studiendesign der geplanten Phase-III-Studien durch den GBA sollten indirekte Vergleiche eigentlich obsolet werden. Allerdings werden die Studienprogramme in der Regel international aufgelegt, sodass z. B. die Kontrollgruppe nicht immer den Vorgaben des GBA zur zVT folgen kann. Zudem kann sich die zVT aufgrund der Änderung des anerkannten medizinischen Standards über die Zeit ändern, da die zVT erst mit Beschlussfassung final festgelegt wird. Ein Beispiel hierzu ist der Beschluss zu Ipilimumab in der Indikation Melanom, in dem zur Beschlussfassung am Ende des Verfahrens die zVT für BRAF-mutierte Patienten von Dacarbazin zu Vemurafenib geändert wurde.¹⁴³

Im Rahmen von sogenannten bedingten Zulassungen (conditional approvals) und Indikationserweiterungen erlaubt die EMA immer wieder die Zulassung auf Basis einarmiger Studien, wenn der ungedeckte medizinische Bedarf sehr hoch ist. Auch hier sind insbesondere nicht adjustierte bzw. historische Vergleiche notwendig, werden von den regulatorischen Behörden angefordert und bewertet und bilden die einzige Evidenzbasis für die Nutzenbewertung.

In einer gemeinsamen Stellungnahme haben das IQWiG, die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und die biometrische Gesellschaft Deutsche Region darauf hingewiesen, dass indirekte Vergleiche zur Nutzenbewertung herangezogen werden können, wenn auch mit niedrigerer Ergebnissicherheit als mit RCT.¹⁴⁴

Die indirekten Vergleiche müssen dafür allerdings den vorgegebenen Kriterien entsprechen, d. h. unter anderem bezüglich der Studienelektion auf Basis einer adäquaten Literaturrecherche, einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studien, einer ausreichenden Datenbasis in Bezug auf die wichtigen patientenrelevanten Endpunkte und geeigneter Analysemethoden. Für die Anerkennung des indirekten Vergleichs ist dabei eine sorgfältige Durchführung nach dem Prinzip der Stringenz (more rigour) notwendig.¹⁴⁵

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, gibt es Problemfelder, bei denen Lösungsansätze vorliegen und angewandt werden können. Diese sind anhand von Beispielen dargestellt und sollten anerkannt werden. Unter anderem eignet sich der Ansatz der MAIC für den Vergleich einarmiger Studien, wie es unter anderem auch die britische Gesundheitsbehörde NICE in ihrem Methodenpapier zu diesem Thema beschreibt.¹⁴⁶

Es gibt noch großen Forschungsbedarf besonders in Bezug auf nicht adjustierte indirekte Vergleiche. Nichtsdestotrotz liegen zu indirekten Vergleichen schon viele Untersuchungen und Ansätze vor, die die Anwendbarkeit der Lösungsvorschläge in einigen Situatio-

¹⁴³ G-BA (2014) Ipilimumab, TrG D090

¹⁴⁴ Bender et al. (2012)

¹⁴⁵ Carroll & Hemmings (2015)

¹⁴⁶ Phillippo et al. (2016)

nen nahelegen. Einige dieser Ansätze wurde in Abschnitt 3.2.4 adressiert. Allerdings zeigen die Diskussionen in relevanten Fachgesellschaften den weiteren Forschungsbedarf insbesondere zum Umgang mit Vergleichen einarmiger Studien und Vergleichen von Studien mit eingeschränktem Zugang zu Daten bzw. Analysen.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass indirekte Vergleiche auch in Zukunft in vielen Nutzenbewertungsverfahren eine zentrale Rolle spielen werden. Es besteht zudem noch Forschungsbedarf, in welchen Situationen und mit welchen Ansätzen eine adäquate Evidenzbasis entwickelt werden kann, um die Herleitung eines Zusatznutzens zu erlauben.

3.2.6 Literatur

- Austin PC (2011): An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*, 46(3), 399-424.
- Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D (2012): Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen. Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR. Köln, 02.02.2012. Abgerufen von https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.
- Broglio KR, Daar ES, Quintana M, Yuan Y, Kalsekar A, Spellberg B, ... Berry SM (2015): A meta-analysis platform methodology for determining the comparative effectiveness of antihepatitis C virus regimens. *J Comp Eff Res*, 4(2), 101-114.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 50(6), 683-691.
- Carroll K, Hemmings R (2016): On the need for increased rigour and care in the conduct and interpretation of network meta-analyses in drug development. *Pharmaceutical Statistics*, 15(2), 135-142.
- Caro JJ, Ishak KJ (2010): No head-to-head trial? simulate the missing arms. *Pharmacoeconomics*, 28(10), 957-967.
- Fleetwood K (29. Juni 2016): An introduction to network meta-analysis (mixed treatment comparison / indirect treatment comparison) – Quantics Biostatistics. Abgerufen von <http://www.quantics.co.uk/blog/an-introduction-to-network-meta-analysis/>.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe 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 – Ipilimumab (neues Anwendungs-

gebiet). Abgerufen von http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe 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 – Sabinamid. Abgerufen von http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Sabinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf.

Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, ... Cappelleri JC (2011): Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 1. *Value Health*, 14(4), 417–428.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 331. Auftrag: A15-27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abgerufen von http://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf.

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

Kiefer C, Sturtz S, Bender R (2015): Indirect comparisons and network meta-analyses: Estimation of effects in the absence of head-to-head trials – Part 22 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(47), 803–808.

Kühnast S, Schiffner-Rohe J, Rahnenfuhrer J, Leverkus F (2017): Evaluation of adjusted and unadjusted indirect comparison Methods in benefit assessment. A simulation study for time-to-event endpoints. *Methods Inf Med*, 56(3), 261-267.

Lu G, Ades AE (2004): Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*, 23(20), 3105–3124.

Lumley T (2002): Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*, 21(16), 2313–2324.

Peters JL, Rushton L, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Muggleston MA (2005): Bayesian methods for the cross-design synthesis of epidemiological and toxicological evidence. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 54(1).

- Phillippo D, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ (2016): NICE DSA Technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Report by the decision support unit. December 2016. Abgerufen von <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf>.
- Schmitz S, Adams R, Walsh C (2013): Incorporating data from various trial designs into a mixed treatment comparison model. *Stat Med*, 32(17), 2935–2949.
- Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM (2010): Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*, 28(10), 935–945.
- Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 26(9), 753-67.
- Werner S, Rasch A (23. Februar 2016): Akzeptanz von indirekten Vergleichen in der frühen Nutzenbewertung: Untersuchung von IQWiG Ablehnungsgründen. 17. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Köln, 03.–05.03.2016.
- Werner S, Lechterbeck L, Rasch A (2017): Akzeptanz und Ablehnungsgründe von indirekten Vergleichen in IQWiG Nutzenbewertungen. In Vorbereitung 2017.
- Zambon (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Safinamid (Xadago®) – Modul 4A – Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen. Abgerufen von http://www.g-ba.de/downloads/92-975-857/2015-05-15_Modul4A_Safinamid.pdf.

3.3 Indirekte Vergleiche neuer Therapieverfahren und Marktzugangsbewertung – eine kritische Zwischenbilanz

Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher, MPH, Basel Institute for Clinical Epidemiology & Biostatistics, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Basel, Schweiz

3.3.1 Indirekte Vergleiche zur Nutzenbeurteilung neuer Medikamente

Für das Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist die Evidenz von head to head Vergleichen aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), sogenannten direkten Vergleichen von Therapieverfahren, die Grundlage zur Nutzenbeurteilung neuer Therapien. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Medikamente (AMNOG) steht die Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber einer definierten Standardtherapie im Vordergrund. Vielfach liegen bei Marktzulassung neuer Medikamente lediglich die Ergebnisse der Zulassungsstudien vor. Diese vergleichen jedoch gemäß den Anforderungen der Zulassungsbehörde ein neues Medikament mit Placebo, einem Therapiestandard oder best supportive care. Damit fehlt jedoch vielfach der geforderte head to head Vergleich mit dem von IQWiG und B-GA definierten Therapiestandards. Um diesem Dilemma gerecht zu werden erlaubt das IQWiG bei Fehlen von direkten Vergleichsstudien für ein neues Arzneimittel gegenüber einer definierten Vergleichstherapie, dass „verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden [können], die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen“ (AM-NutzenV § 5 Abs 5: indirekte Vergleiche).

3.3.2 Verfahren für indirekte Vergleiche

Indirekte Vergleiche sind meta-analytische Verfahren, welche bei Fehlen von Studien mit direkten head to head Vergleichen die optimale Effektgrösse aufgrund von indirekten Vergleichen schätzen. Es gibt verschiedene Verfahren indirekter Therapievergleiche. Grundsätzlich unterscheiden wir hierbei zwischen nicht adjustierten und adjustierten Methoden. Nicht adjustierte Methoden vergleichen und poolen einzelne Behandlungsarme anhand beispielsweise von Kohortendaten oder randomisierten kontrollierten Studien. Es ist offensichtlich, dass derartige ‚naive‘ Analysen ohne Berücksichtigung der Randomisierung großen Biases unterliegen. Aus diesem Grund lehnen das IQWiG und andere HTA Organisationen berechtigterweise derartige Analysen zur Nutzenbeurteilung von Therapiemaßnahmen ab. Bucher et al. haben die erste adjustierte Methode eines indirekten Vergleichs entwickelt, bei welcher eine Therapie A in (mehreren) randomisierten kontrollierten Studien gegen eine Standard-

therapie C und eine Therapie B in randomisierten kontrollierten Studien gegenüber der Standardtherapie C verglichen wurden.¹⁴⁷ Ein indirekter Vergleich eines gepoolten Behandlungseffekts von Therapie A versus B, welche die Randomisierung der initialen Vergleichsanordnung bewahrt, kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\ln\text{OR}_{AB} = \ln\text{OR}_{AC} - \ln\text{OR}_{BC}, \quad \text{Gleichung 1)}$$

Der Standardfehler wird berechnet mit:

$$\text{SE}(\ln\text{OR}_{AB}) = \sqrt{\text{SE}(\ln\text{OR}_{AC})^2 + \text{SE}(\ln\text{OR}_{BC})^2} \quad \text{Gleichung 2)}$$

Die Methode von Bucher erlaubt keine indirekten Vergleiche von RCTs mit multiplen Behandlungsarmen oder komplexen Netzwerken mit multiplen Behandlungsarmen. Mittels Methoden der mixed treatment comparison können jedoch auch Therapieeffekte in komplexen Netzwerken mit multiplen direkten und indirekten Therapievergleichen evaluiert werden (Netzwerk-Meta-Analysen). Hierbei unterscheiden sich zwei Ansätze: Bayesianische hierarchische Modelle und Metaregressionsmethoden (mittels frequentistischem Ansatz). In einer gemeinsamen Stellungnahme des IQWiG, der deutschen Gesellschaft für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie sowie der International Biometric Society werden diese Verfahren im Falle der Notwendigkeit von indirekten Vergleichen favorisiert, wobei den spezifischen Limitationen und Annahmen dieser Methoden Rechnung zu tragen ist.¹⁴⁸

3.3.3 Kriterien zur Beurteilung der Validität von indirekten Vergleichsmethoden

Netzwerk-Meta-Analysen haben über die letzten 15 Jahre enorm an Bedeutung gewonnen. Die Methodologie wurde weiterentwickelt und es wurden mehrere Tutorials und Manuale zur Durchführung von Netzwerk-Meta-Analysen entwickelt.¹⁴⁹ Ebenso wurden die Richtlinien für das Reporting von Meta-Analysen angepasst, um den spezifischen Punkten von Netzwerk-Meta-Analysen gegenüber traditionellen Meta-Analysen Rechnung zu tragen.¹⁵⁰ Des Weiteren sind verschiedene Tutorials entstanden, welche es Entscheidungsträgern in Klinik und Gesundheitspolitik ermöglichen sollen, die Ergebnisse von Netzwerk-Meta-Analysen kritisch beurteilen zu können.¹⁵¹

Die Durchführung als auch die Interpretation der Ergebnisse von Netzwerk-Meta-Analysen ist anspruchsvoll. Die wichtigen Beurteilungskriterien für Netzwerk-Meta-Analysen unterscheiden sich jedoch nicht von denjenigen konventioneller Meta-Analysen. Die wich-

¹⁴⁷ Bucher (1997)

¹⁴⁸ Bender (2012).

¹⁴⁹ Jansen (2011), Hoaglin (2011).

¹⁵⁰ Hutton (2015).

¹⁵¹ Mills (2012), Kiefer (2015).

tigsten Kriterien für die Beurteilung der methodologischen Stringenz von Netzwerk-Meta-Analysen sollen deshalb hier kurz zusammengefasst werden. Die Kenntnis dieser Kriterien ist eine wichtige Grundlage, um die Problematik der Evidenz von Anträgen, welche auf indirekten Vergleichen beruhen, verstehen zu können.

Patientenpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien von Interventionen

Eine umfassende Literatursuche, sowie klar definierte Einschlusskriterien sind auch die entscheidenden Eckwerte einer methodisch validen Netzwerk-Meta-Analyse. Bei den Einschlusskriterien müssen insbesondere die Patientenpopulation und die für die Analyse in Frage kommenden Intervention (Therapien) klar definiert sein. Gründe für den Ein- oder Ausschluss spezifischer Interventionen sollten explizit im Protokoll einer Netzwerk-Meta-Analyse festgehalten werden. Das Studienprotokoll sollte vorzugsweise im Appendix einer Netzwerk-Meta-Analyse verfügbar gemacht werden. Dies erlaubt die Überprüfung der wichtigen Einschlusskriterien, Annahmen bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und Interventionen sowie der erfolgten Analysen. Für HTA Berichte ist zusätzlich das Vorhandensein des Programmcodes von Netzwerk-Meta-Analysen Voraussetzung, um Analysen zu replizieren und deren Glaubwürdigkeit prüfen zu können.

Transitivität

Die Synthese (Poolen) von Studienergebnissen von direkten und indirekten Vergleichen ist nur sinnvoll, wenn Studien beider Vergleichskategorien genügend ähnlich sind. D. h. Studien, welche für direkte und indirekte Vergleiche herangezogen werden, müssen bezüglich Baseline Charakteristika der Studienpopulationen, Intensität der Intervention oder Dosierung, sowie Studienqualität vergleichbar sein. Ergebnisse von Netzwerk-Meta-Analysen können beispielsweise erheblichen Verzerrungen unterliegen, wenn sich das basale Erkrankungsrisiko der Patientenpopulationen zwischen Studien mit direkten und indirekten Vergleichen unterscheiden. Dies kann dann insbesondere der Fall sein, wenn Netzwerk-Meta-Analysen Vergleiche von älteren Therapien einschließen, welche zeitlich weit zurückliegen und Patienten mit höherem basalen Erkrankungsrisiko untersuchen. Dies ist typischerweise der Fall, wenn erste Interventionen gegen Placebo oder – gemäß aktuellen Standards – gegen eine nicht mehr aktuelle Vergleichsbehandlung verglichen werden und mit späteren Studien in einem Netzwerk gepoolt werden, welche auf einem neuen Vergleichsstandard oder einem head to head Vergleich, z. B. mit einem Konkurrenzprodukt, basieren. Gleiches gilt für Netzwerk-Meta-Analysen, welche Interventionen der Primär- und Sekundärprävention einschließen, mit Patientenpopulationen, welche ein erheblich unterschiedliches Erkrankungsrisiko für die Zielkrankheit aufweisen.

Ein valider indirekter Vergleich von Therapien A versus B basiert also auf der Annahme, dass alle wichtigen Störfaktoren (Effektmodifikatoren) in Studien der Vergleichspaare von Therapien A versus C und von Therapien B versus C vergleichbar sind. Nur wenn diese Bedingung erfüllt ist, dürfen wir annehmen, dass die geschätzten Behandlungseffektgrößen transitiv sind, oder mit anderen Worten, dass die in Gleichung 1 präsentierte logarithmierte Subtraktionsgleichung erfüllt ist.¹⁵² In gewissem Sinne kann Transitivität als eine Erweiterung der Homogenitätsanalyse von Studien wie in traditionellen Meta-Analysen gedacht werden. Die oben erwähnten Beispiele zeigen jedoch, dass die Untersuchung erfüllter Transitivität nicht mit einer einfachen Homogenitätsanalyse gleichzusetzen ist. Beispielsweise kann die Heterogenität von Studien innerhalb der Vergleichspaare von Therapien A versus C und von Therapien B versus C jeweils sehr gering, aber zwischen den Vergleichspaaren erheblich sein. In diesem Fall ist die Bedingung der Transitivität nicht erfüllt.

Ein Spezialfall nicht erfüllter Transitivität liegt vor, falls z. B. Patientencharakteristika oder das Erkrankungsrisiko für die gemeinsamen Vergleichsgruppen C zwischen Paarvergleichen von Therapien A versus C und von Therapien B versus C variieren. In diesem Fall muss die Annahme der Transitivität ebenfalls verworfen werden.

Zur Prüfung, ob die Transitivität einer Netzwerk-Meta-Analyse erfüllt ist, bedarf es klinischer Fachexpertise. Leider fehlt in vielen Publikationen von Netzwerk-Meta-Analysen die Information, damit das Vorliegen von Transitivität stichhaltig beurteilt werden kann. Aus diesem Grund sollten in Fachzeitschriften und HTA-Berichten, die Studienprotokolle und extensive Anhänge aufgeführt werden, wo das Studienmaterial mit detaillierter Information der Studiencharakteristika und der Studienpopulation derart aufbereitet ist, dass eine kritische Beurteilung der Transitivität möglich ist.

Das Vorliegen von Transitivität kann mittels statistischer Verfahren geprüft werden. Voraussetzung hierzu ist, dass verbundene Netzwerke existieren (siehe Abbildung 22) und präferentiell relevante Effektmodifikatoren (wie z. B. Schweregrad der Erkrankung bei Studieneinschluss (Baseline), Alter der Patienten etc.) in den Einzelstudien berichtet werden. Heterogenität von Studien innerhalb von Paarvergleichen (Therapien A versus C und Therapien B versus C) kann wie im Rahmen einer traditionellen Meta-Analyse mit einem random effect Modell untersucht werden¹⁵³ 9. Mittel logistischer Regressionsanalysen (für binäre Endpunkte) lassen sich für alle Vergleiche Kontrastindikatoren bestimmen. Studien mit multiplen Behandlungsarmen können ebenfalls mitmodelliert werden und deren spezifische Korrelationsstruktur mitberücksichtigt werden.¹⁵⁴ Mittels Monte Carlo Simulationen lassen sich unter Bayesianisch Modellan-

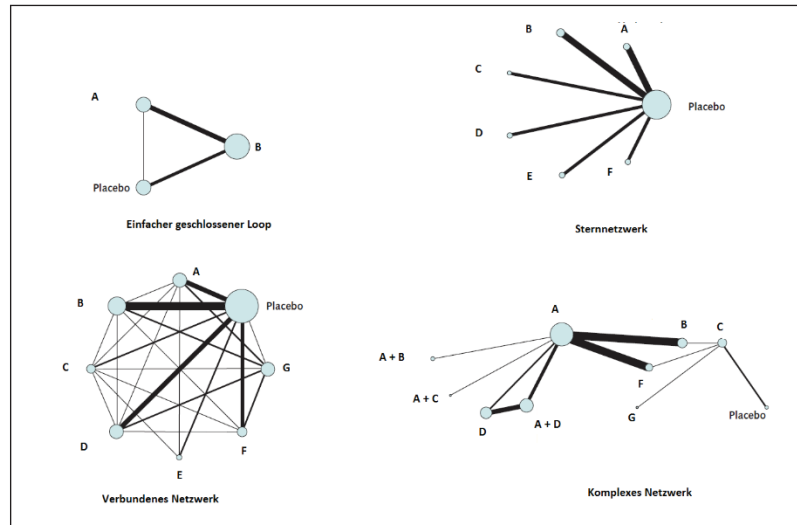
¹⁵² Cipriani (2013).

¹⁵³ DerSimonian (1986).

¹⁵⁴ Cooper (2009).

nahmen die Einflussgrößen unterschiedlicher Behandlungen oder Effektmodifikatoren auf die erklärte Varianz von gepoolten Effektgrößen untersuchen. Hierbei wird das Modell gesucht, welches die besten Werte (modell fit) liefert. Hiermit lassen sich der Einfluss unterschiedlicher Effektmodifikatoren auf die gepoolten Effektgrößen in einem Netzwerk abschätzen.

Abbildung 22: Verschiedene Typen von Netzwerken für indirekte Therapievergleiche



Konsistenz

Konsistenz ist die statistische Offenlegung von Transitivität und ist dann gegeben, wenn die Ergebnisse der Subtraktionsformel (Gleichung 1) von den Daten unterstützt werden.¹⁵⁵ Inkonsistenz beschreibt – ähnlich der Heterogenität, dem Maß für die Bemessung unterschiedlicher Effektgrößen von individuellen Studien – das Maß unterschiedlicher Effektgrößen, welche vergleichsspezifisch aus Ergebnissen von Vergleichspaaren direkter und indirekter Vergleiche resultieren. Hierzu gibt es verschiedene Untersuchungsmethoden, wie z. B. die Loop-spezifische Exploration von Konsistenz¹⁵⁶ oder mittels der oben kurz beschriebenen Modellierungen. Weitere Möglichkeiten sind Sensitivitätsanalysen mittels systematischem Auslassen von z. B. Studien mit direktem Vergleichen (leave one comparison out approach) und unter Beobachtung der veränderten Effektgrößen.¹⁵⁷ Leider ist die statistische Kraft (Power) aller dieser Ansätze beschränkt.

In forest-plots kann die Inkonsistenz von Vergleichsloops visualisiert und analysiert werden (Abbildung 23). Die Punktschätzer stellen

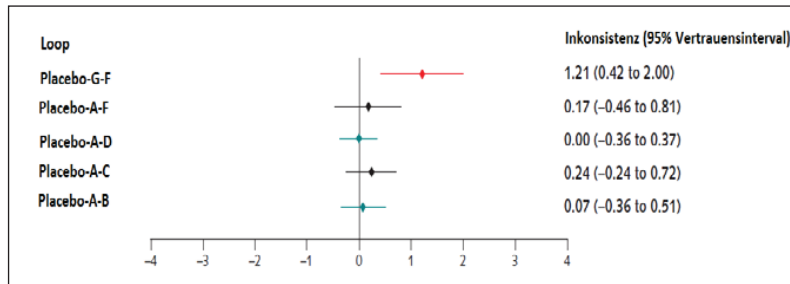
¹⁵⁵ Ciprian (2013).

¹⁵⁶ Bucher (1997).

¹⁵⁷ Ciprian (2013).

den Unterschied zwischen direkten und indirekten Vergleichen dar. Für konsistente loops liegt der Punktschätzer nahe beim Nullwert. Bei statistisch signifikanter Inkonsistenz eines loops liegt der untere Schätzwert des 95 % Vertrauensintervalls über dem Nullwert.

Abbildung 23: Forest Plot zur Darstellung von Inkonsistenz (hypothetisches Beispiel)

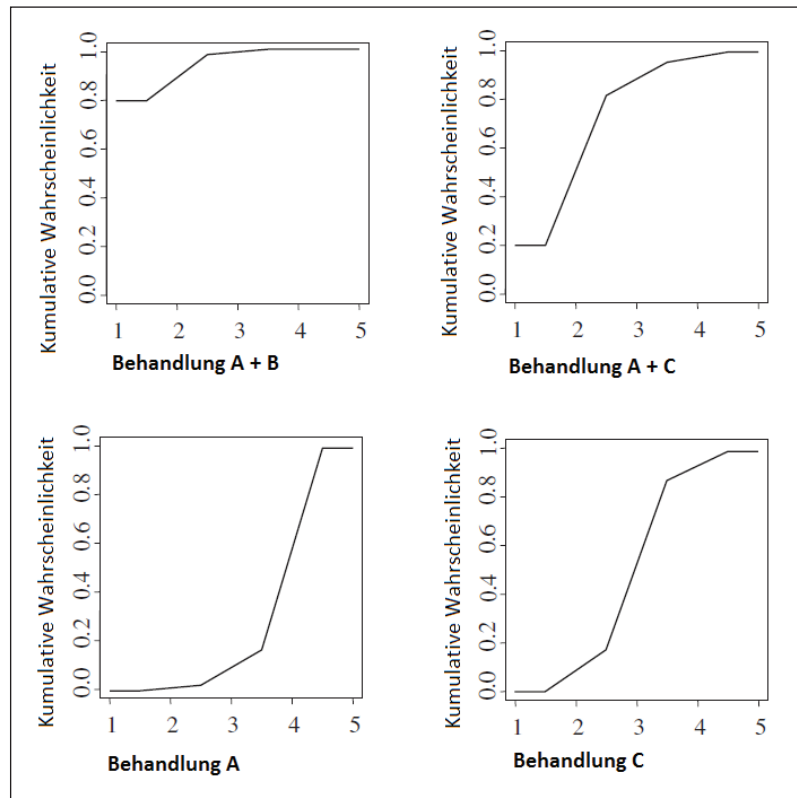


Ranking von Interventionen

Ein Vorteil von Netzwerk-Meta-Analysen ist die Möglichkeit einer umfassenden Darstellung und Evaluation aller Interventionen für eine bestimmte Zielkondition. Für Entscheidungsträger in Klinik und Gesundheitspolitik ist der Vergleich aller Interventionen gegenüber einer Vergleichsbehandlung sowie das Ranking zur Bestimmung der besten Intervention bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit bedeutsam. Im Rahmen einer Bayesian Netzwerk-Meta-Analyse lassen sich nicht nur diejenigen Behandlungen bemessen, welche gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit ausweisen, sondern es lassen sich auch alle relevanten Interventionen untereinander vergleichen. Damit ergibt sich die Möglichkeit eines Rankings in Form von League-Tabellen und einer Wahrscheinlichkeitsaussage, welche Intervention die am besten wirksamste oder verträglichste ist. Die relationale Darstellung von Rankings ist jedoch mit Unsicherheit behaftet und kann Anlass zu Fehlinterpretation geben. Eine Alternative bietet die Darstellung der Wahrscheinlichkeitskurven für das Rating von Behandlungsvergleichen, sogenannte SUCRA Kurven (surface under the cumulative ranking curves).¹⁵⁸ SUCRA Kurven widerspiegeln für alle untersuchten Interventionen eines Netzwerkes die gesamten Wahrscheinlichkeitsverteilungen für das Vergleichsranking mit dem Median (dem „tatsächlichen“ Ranking) und der gesamten Fläche unter der Kurve. Abbildung 24 zeigt ein hypothetisches Beispiel eines Rankings von 4 unterschiedlichen Behandlungen gegenüber Placebo (Behandlung 5). SUCRA Kurven können auch verwendet werden, um Schwellenkurven zu berechnen, welche zeigen, in welchem Wahrscheinlichkeitsausmaß eine bestimmte Intervention gegenüber einem Standard überlegen ist.

¹⁵⁸ Salanti (2011).

Abbildung 24: Wahrscheinlichkeitsranking von Behandlungen (hypothetisches Beispiel)



3.3.4 Häufigkeit und Qualität von indirekten Vergleichen mittels Netzwerk-Meta-Analysen

In einer umfassenden meta-epidemiologischen Studie von 2017 identifizierten Petropoulou et al. für den Zeitraum von 1999 (Bericht der ersten Netzwerk-Meta-Analyse) bis 2015 insgesamt 456 Netzwerk-Meta-Analysen. Hierbei ließ sich eine Verbesserung der Qualität des Reportings feststellen.¹⁵⁹ Die Zahl der Studien, welche Inkonsistenz und Transitivität analysierten, nahm von 2005 bis 2015 von 0 auf 85 % zu. Gut die Hälfte der Studien führte korrekte Analysen zur Prüfung der Konsistenz von direkten und indirekten Behandlungseffekten durch. Ebenso nahm das systematische Reporting aller paarweisen Vergleiche zu, was für die Interpretation der gepoolten Ergebnisse wichtig ist. In 43 % der Studien wurde die Hierarchie der gefundenen Behandlungseffekte (beste Behandlung) berichtet, während SUCRA Kurven lediglich in 33 % der Studien verwendet wurden. Die Studie verdeutlicht jedoch, dass die Methodologie in

¹⁵⁹ Petropoulou (2017).

einer großen Zahl von Netzwerk-Meta-Analysen immer noch ungenügend ist.

3.3.5 Bedeutung von indirekten Vergleichsmethoden bei AMNOG Einreichungen

Lebioda et al. haben für den Zeitraum 2012 bis 2014 in einer systematischen epidemiologischen Arbeit alle AMNOG Anträge mit indirekten Vergleichen untersucht.¹⁶⁰ Es konnten 23 Eingaben identifiziert werden, welche indirekte Vergleiche bezogen, wovon 14 adjustierte Methoden verwendeten. In 10 Eingaben wurde die Methode von Bucher verwendet, eine multi treatment comparison mit einem Bayesianischen Ansatz kam in drei und mit einem Frequentist Ansatz in 5 Eingaben zur Anwendung. In 5 Eingaben war die Bezugsvergleichsbehandlung (common comparator) unterschiedlich oder nicht vorhanden, eine inadäquate Studienpopulation wurde in 7 Eingaben bemängelt, die Heterogenität der eingeschlossenen Studien und eine Inkongruenz der eingeschlossenen Behandlungsindikationen wurden je in einer Eingabe kritisiert. Zusammenfassend war die Wahl der Vergleichsbehandlung in der überwiegenden Zahl der Eingaben nicht kongruent mit den Vorgaben des G-BA und der Antrag wurde nicht beurteilt und/oder abgelehnt. Keine auf indirekten Vergleichen beruhende Eingabe wurde vom IQWiG gutgeheißen.

Somit fällt die Bilanz der Eingaben für neue Arzneimittel basierend auf indirekten Therapievergleichen unter AMNOG ernüchtern aus. In einer überwiegenden Zahl wurden die Anträge aufgrund des ungeeigneten Therapievergleichs abgelehnt. Rein formal betrachtet könnte dieses Dilemma primär durch eine umfassende Netzwerk-Meta-Analyse aller möglichen Therapievergleiche überwunden werden. Allerdings müssten die verglichenen Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung bei Studieneinschluss), die Therapiemodalitäten (Medikamentenapplikation, Indikation und Studiendauer) nebst wichtigen weiteren Faktoren den Vorstellungen von IQWiG und G-BA entsprechen. Eine limitierende Datenlage und unterschiedliche Interpretation von Transitivität, Heterogenität bestimmender Faktoren sowie die Beurteilung der finalen Validität indirekter Vergleiche können jedoch im konkreten Fall unüberwindbare Hindernisse für eine fruchtbare Verwendung indirekter Vergleichsmethodik für die Bemessung des Zusatznutzens von neuen Therapieverfahren darstellen.

3.3.6 Netzwerk-Meta-Analysen und die zukünftige Bemessung von Zusatznutzen

Adjustierte indirekte Vergleiche sind gemäß Stellungnahme des IQWiG, der deutschen Gesellschaft für medizinische Informatik,

¹⁶⁰ Lebioda (2014).

Biometrie und Epidemiologie sowie der International Biometric Society insbesondere wertvoll in der Kosten-Nutzen-Bewertung von neuen Therapien. Kosten-Nutzen-Analysen neuer Therapien werden häufig mit Modellen gerechnet, welche nicht auf Effektivitätsdaten von head to head Vergleichen beruhen. Die bekannten Gründe sind die Ausrichtung von Zulassungsstudien zum Nachweis der efficacy unter Optimierung der internen Validität und der Vergleichsanordnung mit einem Standard oder Placebo.

Das primäre Ziel gesundheitsökonomischer Analysen ist die Evaluation einer gesundheitsökonomischen Strategie (health policy question), nämlich die Bestimmung der in einer Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen (real world evidence) zu erwartenden inkrementellen Kosten und klinischen Ergebnisse einer neuen Intervention gegenüber dem besten ausgewiesenen Standard. Sie zielt auf die vergleichende Wirksamkeit (comparative effectiveness) von Vergleichsstrategien mit Hilfe von Modell- und Simulationsanalysen.¹⁶¹ Der Modellierungsansatz in gesundheitsökonomischen Analysen zur Beurteilung des Zusatznutzens unterliegt somit dem common sense. Es stellt sich somit die Frage, warum dieser Ansatz nicht auch für die Beurteilung der vergleichenden Wirksamkeit (effectiveness) gelten könnte.

Bayesianische Netzwerk-Meta-Analysen sind Evidenzsynthesen, welche ebenfalls aufgrund von komplexen Modellen und Simulationen und unter Berücksichtigung der gesamten verfügbaren Evidenz Schätzgrößen zur Bemessung der zu erwartenden Behandlungseffektivität für alle Interventionen einer Kondition geben. Gut gesättigte Netzwerke mit einem oder mehreren loops können eine sinnvolle Ausgangslage zur Beurteilung des Zusatznutzens einer neuen Intervention bieten. Die Methodik zur Untersuchung von Transitivität hat sich seit der weiteren Verbreitung von Netzwerk-Meta-Analysen verbessert. Damit kann das Problem inkonsistenter Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen besser beurteilt und geschätzt werden. Neue methodologische Kenntnisse zur Reliabilität unterschiedlicher Methoden von Netzwerk-Meta-Analysen sind zu erwarten, welche erlauben werden, die Verlässlichkeit unterschiedlicher Modelle von Netzwerk-Meta-Analysen besser zu verstehen.¹⁶²

Im Sinne einer Methodenkonvergenz von Gesundheitsökonomie und klinischer Epidemiologie in der Beurteilung des Zusatznutzens neuer Interventionen, müsste die Frage diskutiert werden, ob epidemiologische Modellierungs- und Simulationsansätze – wie sie zum Beispiel bei multi treatment comparisons mittels eines Bayesianischen Ansatz erfolgen – nicht eine höhere Gewichtung bei der Beurteilung des Zusatznutzens neuer Interventionen erhalten sollten.

Voraussetzungen hierzu sind die klare Kommunikation der geforderten methodologischen Standards für Netzwerk-Meta-Analysen

¹⁶¹ O'Brian (1996).

¹⁶² Karahalios (2017).

durch HTA Organisationen, sowie eine transparente Darstellung der Beurteilungskriterien und Evaluationen, damit zukünftige Anträge in ihrer Qualität zu verbessert werden können.

Head to head Vergleiche einer neuen Intervention gegenüber einem sowohl von Produzenten und HTA Institutionen anerkannten Standard sind zweifelsohne der Standard zur Nutzenbeurteilung. Diese werden jedoch bei einer Vielzahl von neuen Therapien fehlen und es nicht davon auszugehen, dass dieser Sachverhalt sich in naher Zukunft ändern wird. Neue und vielfach hoch innovative Therapien erhalten die Zulassung und kommen auf den Markt, welche für viele Patienten wichtige oder einzige Behandlungsoptionen darstellen. In einer derartigen Situation wird der Nachweis des Zusatznutzens vielfach mit Unsicherheit behaftet sein auf indirekten Vergleichen beruhen.

Eine Bezugnahme auf die Bayesianische Entscheidungstheorie (Bayesian decision theory), würde im Entscheidungsprozess zur zusätzlichen Nutzensbemeßung einen gewichtigen Fortschritt ermöglichen, da diese einen theoretischen Bezugsrahmen für den Umgang bei Entscheidungen unter Unsicherheit erbringt (decision making under uncertainty).

Ein Bayesianischer Ansatz in der Beurteilung der vergleichenden Wirksamkeit neuer Interventionen (sowohl für direkte als auch indirekte Vergleiche) vermittelt ausgehend von informativen priors probabilistischen Schätzgrößen von zu erwartenden Effekten. Ebenso können Schwellenwerte für Schätzgrößen oder credible Intervalle definiert werden. Sie erlauben im zeitlichen Verlauf, wenn neue Evidenz akkumuliert eine realistischere Einschätzung von Effektgrößen.

Das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information stellte in seinem Bericht von 2009 zu indirekten Therapievergleichen von Therapieverfahren die Schlussfolgerungen auf, dass adjustierte indirekte Vergleiche und multiple treatment comparisons „im Kontext von HTA und Leitlinienerstellung wertvolle Hilfsmittel darstellen, wenn direkte Evidenz für einen Wirksamkeitsvergleich von Therapieverfahren nicht zur Verfügung stehen“.¹⁶³ In Anbetracht der aktuellen Praxis der Nutzenbeurteilung stellte sich diese Einschätzung als falsch heraus. Ob die methodischen Fortschritte von Netzwerk-Meta-Analysen in der zukünftigen Nutzenbeurteilung neuer Interventionen ihren Niederschlag finden werden, bleibt offen, zu wünschen wäre es – zwei Jahrzehnte nach der Veröffentlichung der ersten Methode zu indirekten Therapievergleichen.

¹⁶³ Schöttker (2009).

3.3.7 Literatur

- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997b): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*; 50(6):683-691.
- Bender R, Schenke C, Schmoor C, Hauschke D (2012): Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen. https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf access date 9-1-2018.
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N et al. (2011): Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*; 14(4):417-428.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. (2011): Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*; 14(4):429-437.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C et al. (2015): The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*; 162(11):777-784.
- Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schunemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH (2012): How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA*; 308(12):1246-1253.
- Kiefer C, Sturtz S, Bender R (2015): Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*; 112(47):803-808.
- Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G (2013): Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med*; 159(2):130-137.
- DerSimonian R, Laird N (1986): Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials* 7, 177-188.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Morris D, Ades AE, Welton NJ (2009): Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. *Stat Med*; 28(14):1861-1881.
- Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP (2011): Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-

- treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*; 64(2):163-171.
- Petropoulou M, Nikolakopoulou A, Veroniki AA, Rios P, Vafaei A, Zarin W et al. (2017): Bibliographic study showed improving statistical methodology of network meta-analyses published between 1999 and 2015. *J Clin Epidemiol*; 82:20-28.
- Lebioda A, Gasche D, Dippel FW, Theobald K, Plantor S (2014): Relevance of indirect comparisons in the German early benefit assessment and in comparison to HTA processes in England, France and Scotland. *Health Econ Rev*; 4(1):31.
- O'Brien B (1996): Economic evaluation of pharmaceuticals. Frankenstein's monster or vampire of trials? *Med Care*; 34(12 Suppl):DS99-108.
- Karahalios AE, Salanti G, Turner SL, Herbison GP, White IR, Veroniki AA et al. (2017): An investigation of the impact of using different methods for network meta-analysis: a protocol for an empirical evaluation. *Syst Rev*; 6(1):119.
- Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H (2009): Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd88, editor. https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf access date 9-1-2018.

4 Ergebnisse der § 130b-Erstattungsbetragsverhandlungen

4.1 Rabatte und Preisauflschläge

4.1.1 Preisbildungssystematik

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 Verhandlungseinkunft.¹⁶⁴

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

¹⁶⁴ 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. Der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen stellte deshalb im Rahmen des Gutachtens 2014 fest, dass entsprechende Rabattverträge zum damaligen Zeitpunkt noch keine große Marktbedeutung erreicht hatten.¹⁶⁵ Es ist davon auszugehen, dass diese auch sechs Jahre nach Einführung der frühen Nutzenbewertung keine marktbeeinflussende Größenordnung erreicht haben. Demgegenüber sind zuletzt gehäuft den zentralen Erstattungsbetragsvereinbarungen vorgreifende Ab-

¹⁶⁵ SVR-Gesundheit (2014), S. 110 f.

schlüsse nach § 130a Abs. 8 SGB V, z.B. für Sacubitril/Valsartan¹⁶⁶, Sofosbuvir¹⁶⁷ oder Propranolol¹⁶⁸ vereinbart worden.

4.1.2 Nutzenbewertungsrabatte

Bis Ende 2017 wurden 277 Nutzenbewertungsverfahren basierend auf 186 Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff vom G-BA abgeschlossen. Nachfolgend aufgelistete Rabatte ergeben sich aus der zum 15.03.2018 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 15.03.2018 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 bislang zwei Drittel aller seit 2011 neu eingeführten Wirkstoffe (n=122) konnte erfolgreich ein Erstattungsbetrag verhandelt werden. 21 weitere Erstattungsbeträge sind heute nach Festsetzung durch die Schiedsstelle gültig. Für acht bis Ende 2017 nutzenbewertete Wirkstoffe lag zum 15.03.2018 noch kein Erstattungsbetrag vor. Die übrigen Wirkstoffe sind heute nicht mehr in Deutschland verfügbar (vgl. Kap. 4.4). 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.¹⁶⁹ 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.¹⁷⁰

Die von den Vertragsparteien vereinbarten Nutzenbewertungsrabatte liegen bei durchschnittlich 22,9 % (Spanne: 0 % bis 69,6 %; Median: 19,7 %).¹⁷¹ Dies deckt sich mit Angaben des GKV-Spitzenverbandes, welcher als bisherigen ungewichteten Durchschnittsrabatt

Nutzenbewertungsrabatte auf konstantem Niveau

¹⁶⁶ Ärzteblatt (2016).

¹⁶⁷ O.V. (2015).

¹⁶⁸ DAZ online (2015).

¹⁶⁹ GKV-Spitzenverband (2017b), S. 26.

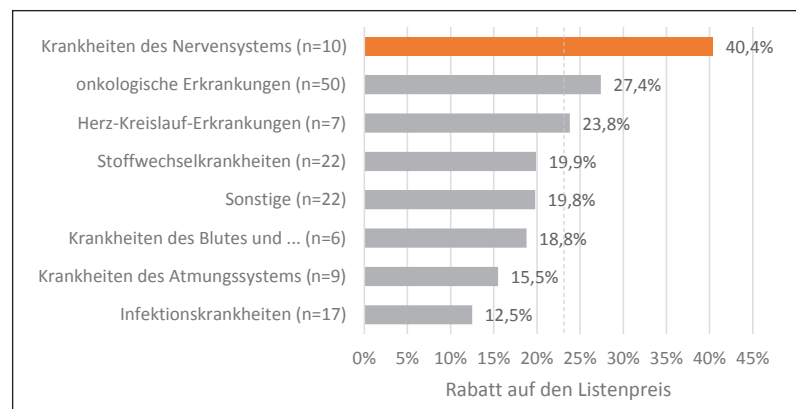
¹⁷⁰ Braun, Brüderl (2018), S. 47f.

¹⁷¹ 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

rund 26 % nennt (umsatzgewichtet ca. 22 %).¹⁷² Damit ist das durchschnittliche Rabattniveau im Vergleich zum Vorjahr leicht gestiegen. Für weniger als die Hälfte aller bislang vereinbarten Erstattungsbeträge (44 %, n=63) 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 (ohne Berücksichtigung des abgelösten Herstellerrabattes ergibt sich ein durchschnittlicher Nutzenbewertungsrabatt von 26,0 %). Zudem wurden gestaffelte Rabattvereinbarungen berücksichtigt, welche im Zeitverlauf zu höheren Einsparungen für den GKV-Spitzenverband führen.

Das durchschnittliche Rabattniveau variiert stark nach therapeutischem Anwendungsgebiet (vgl. Abb. 25).

Abbildung 25: Durchschnittliche (ungewichtete) Nutzenbewertungsrabatte in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt, Stand: 15.03.2018)



Die größten Abweichungen vom „AMNOG-Rabattdurchschnitt“ zeigen Wirkstoffe zur Behandlung neurologischer Erkrankungen. Dies ist bedingt durch die hohen Rabatte auf die Erstattungsbeträge von Tecfidera® (Dimethylfumarat, 36,1 %), Famyra® (Fampridin, 57,4 %) zurückzuführen, für die jeweils ein komparatorbasierter Preis aufgrund eines zuvor nicht belegten Zusatznutzens gebildet werden musste. Unabhängig davon ist das Erstattungsniveau für diese Wirkstoffe aufgrund des hohen etablierten Preisniveaus im Bestandsmarkt auch abzüglich der hohen Nutzenbewertungsrabatte immer noch vergleichsweise hoch.

Im Sinne des Konzeptes der nutzenbasierten Preisbildung von hervorgehobenem Interesse ist der Effekt der Nutzenbewertungsergebnisse auf die Erstattungsbetragsverhandlungen. Dabei ergeben sich in Kombination mit dem Grad der Ergebnissicherheit bei einem Zu-

beschränken und insofern kein Erstattungsbetrag in der Lauer Taxe ausgewiesen wird. GKV-Spitzenverband (2015a).

¹⁷² BT-DRS 19/916, S. 8.

satznutzen 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. Bei Betrachtung der mittleren Abschläge der Wirkstoffe, welche sich zum 15.03.2018 noch im Vertrieb befanden und für die bis zu diesem Datum ein Erstattungsbetrag vereinbart oder festgesetzt wurde (n=145), ist eine grundsätzliche Tendenz erkennbar: Der durchschnittliche Herstellerrabatt beträgt für Wirkstoffe mit beträchtlichem Zusatznutzen 19,7 % (vgl. Tab. 19). Erwartungsgemäß liegen die durchschnittlichen Nutzenbewertungsrabatte für die Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen mit 23,1 % bzw. für Wirkstoffe mit nicht belegtem Zusatznutzen mit 26,3 % über diesem Wert.

Tabelle 19: Nutzenbewertungsrabatte nach Zusatznutzenausmaß (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt; Stand: 15.03.2018)

| Zusatznutzen | Ø-Rabatt | Median | Spanne |
|----------------------------------|----------|--------|----------------|
| Erheblich (n=2) | – | – | 6,6 % – 22,6 % |
| Beträchtlich (n=41) | 19,7 % | 19,4 % | 0,2 % – 49,3 % |
| Gering (n=30) | 23,1 % | 19,7 % | 2,1 % – 47,4 % |
| Nicht quantifizierbar (n=25) | 22,7 % | 18,1 % | 4,6 % – 40,5 % |
| Zusatznutzen nicht belegt (n=45) | 26,3 % | 19,0 % | 0 % – 69,6 % |

Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt für Wirkstoffe, für die ein Premiumpreis aufgrund eines Zusatznutzens im gesamten Anwendungsgebiet vereinbart wurde (n=52), liegt bei 22,4 %. Abschläge auf den Listenpreis für Wirkstoffe mit Mischpreis liegen mit 20,2 % auf annähernd vergleichbarem Niveau (n=46).

Vergleichbar zur Diskussion um den Einsatz neuer, hochpreisiger Hepatitis C-Therapien vor wenigen Jahren stehen derzeit die Kosten der Behandlung mit Palbociclib (Ibrance®), ein Kinasehemmer zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebses, im politischen¹⁷³ wie auch populärmedialen Kontext¹⁷⁴ im Fokus. Kritisiert wird, dass das Präparat trotz eines basierend auf den verfügbaren Daten nicht belegten Zusatznutzens breit vermarktet wurde.¹⁷⁵ Nach Angaben des GKV-Spitzenverbandes betrug die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung für Palbociclib (Ibrance®) bis November 2017 rund 225 Mio. Euro.¹⁷⁶ Je nachdem, in welchem Stadium der Brustkrebs ist und ob sich die Patientinnen vor, in oder nach der Menopause befinden, hatte der G-BA sechs Wirkstoffe als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ festgelegt. Vier

Aktuelle Preisdebatten

¹⁷³ BT-Drs. 19/916, S. 10.

¹⁷⁴ Exemplarisch: ARD (2017), Grill (2017).

¹⁷⁵ ARD (2017).

¹⁷⁶ BT-Drs. 19/916, S. 10.

dieser sechs Wirkstoffe waren generisch verfügbar und damit entsprechend preisgünstig. Lediglich für eine Patientenuntergruppe (postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie) hat der G-BA neben günstigen Generika auch die teureren Wirkstoffe Fulvestrant und Everolimus als zVT benannt. Trotz dieser schwierigen Ausgangssituation gelang Anfang 2018 der Interessenausgleich zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband. Seit März 2018 gilt ein um 43 % reduzierter Erstattungsbetrag.

4.1.3 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 festgelegt 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).¹⁷⁷

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.¹⁷⁸ Für 26 Wirkstoffe konnte das Preisniveau der zVT nicht oder nur zum Teil bestimmt werden. Grund dafür sind in der Regel patientenindividuell verschiedene Therapien. In einigen Verfahren trifft das lediglich auf einzelne Teilpopulationen zu. In diesen Fällen wurden die entsprechenden Patientengruppen aus der Bil-

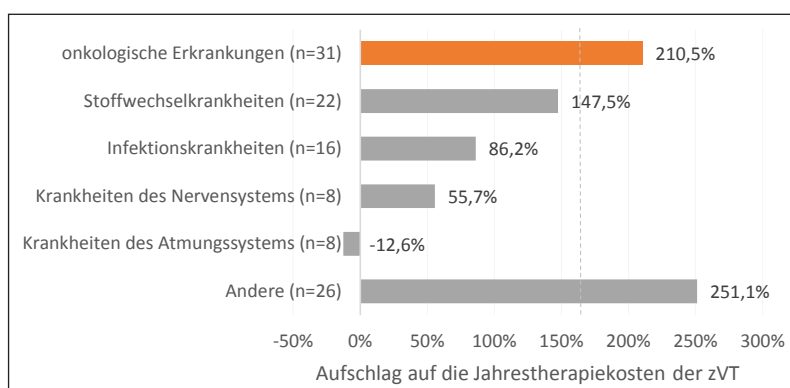
¹⁷⁷ Für diese beschließt der G-BA über das Ausmaß des Zusatznutzens ohne Festlegung einer zVT. Das „Bottom-Up-Prinzip“ ist für Orphan Drugs deshalb nicht anwendbar. Stattdessen erfolgt die Preisbildung hier im „Top-Down-Prinzip“ ausgehend vom frei festgelegten Listenpreis.

¹⁷⁸ Obwohl in der Praxis ein hiervon abweichendes Vorgehen möglich ist.

derung der gewichteten Jahrestherapiekosten ausgeschlossen.¹⁷⁹ Vom Markt genommene Wirkstoffe wurden analog zum Vorgehen zur Ermittlung der Preisabschläge auf die Listenpreise nicht berücksichtigt.

Der durchschnittliche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT beträgt bislang 164 % (Spanne: -69 % bis +3.036 %; n=101). Werden auch jene Wirkstoffe berücksichtigt, welche nach Abschluss des Preisbildungsverfahrens vom Markt genommen wurden, liegt der bisherige Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT bei 143 % (n=116). Dabei zeigt sich eine deutliche Beziehung zum therapeutischen Anwendungsgebiet (vgl. Abb. 26).

Abbildung 26: Durchschnittliche (ungewichtete) Preisauflschläge auf die zVT in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (nur im Vertrieb befindliche Arzneimittel berücksichtigt, Stand: 15.03.2018)



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 belegtem Zusatznutzen nach Abschluss des Preisbildungsverfahrens bislang im Durchschnitt deutlich höhere Aufschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT als Wirkstoffe, für die ein Zusatznutzen bislang nicht belegt ist (Zusatznutzen beträchtlich: 244 %, Spanne: -49 % bis 3.036 %; gering: 273 %, Spanne: -25 % bis 1.453 %). Wird basierend auf einem Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet ein Premiumpreis vereinbart, so liegt dieser bislang durchschnittlich 524 % (Spanne: +17 % bis +3.036 %) oberhalb der Jahrestherapiekosten der zVT. Ein vereinbarter Mischpreis führte hingegen zu geringeren mittleren Aufschlägen in Höhe von 171 % (Spanne: -49 % bis +1.452 %). 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

¹⁷⁹ Vgl. für diesen Ansatz auch das Vorgehen der Schiedsstelle im Schiedsverfahren zu Vortioxetin vom 29.06.2016, S. 14.

Ausmaß des Zusatznutzens hat zwar wenig Einfluss auf die Rabatthöhe, sehr wohl aber tendenziell auf den Preisaufschlag zur zVT.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass hier angegebene Werte nur eine Näherung darstellen. So ergeben sich für Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen basierend auf den vorliegenden Berechnungen nicht immer im Vergleich zur zVT 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.

Insgesamt zeigen inzwischen verschiedene Studien, dass der relative Aufschlag (oder die umgekehrte Rabatthöhe) deutlich davon abhängt, ob überhaupt ein Zusatznutzen festgestellt wurde.¹⁸⁰ Zudem haben – der gesetzlichen Logik folgend – der festgestellte Zusatznutzen und die Kosten der zVT einen bedeutenden Einfluss auf den Erstattungsbetrag, womit die Preisverhandlung der Nutzenbewertung folgen. Es lässt sich bislang allerdings keine Vorhersagbarkeit eines konkreten Erstattungsbetrags auf Grundlage des Zusatznutzenurteils ableiten.¹⁸¹ Dafür unterliegen zu viele potentielle Einflussfaktoren dem Verhandlungsprozess.

4.1.4 Festbeträge

Keine weiteren Festbeträge

Gegenüber dem Vorjahr unverändert ist die Anzahl von Wirkstoffen mit Festbetrag. Lediglich fünf der bislang nutzenbewerten neuen Arzneimittel sind in eine bestehende Festbetragsgruppe aufgenommen worden (Azilsartan/Medoxomil, Fluticasonfuroat/Vilanterol-Triphenat, Olodaterol, Pitavastatin unmittelbar nach Abschluss der Nutzenbewertung, Safinamid anderthalb Jahre nach Abschluss der Nutzenbewertung). Das heißt, dass für die übrigen Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen (n=73) aufgrund fehlender Festbetragsgruppen ein Erstattungsbetrag verhandelt werden musste. 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 Vertrieß. Zum 15. Januar 2016 wurden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pitavastatin erneut auf den Markt gebracht.

¹⁸⁰ Zusammenfassend: König, Penske (2017).

¹⁸¹ König, Penske (2017).

4.1.5 Praxisbesonderheiten

Für Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen war mit Einführung des AMNOG in § 130b Abs. 2 SGB V vorgesehen, im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen bundeseinheitliche Anerkennungen als Praxisbesonderheit zu vereinbaren. Von dieser Kann-Regelung wurde bis dato bei 25 Wirkstoffen (13 %), darunter 13 Orphan Drugs, Gebrauch gemacht.¹⁸² Der Anteil der Wirkstoffe mit einem Status als Praxisbesonderheit ist zuletzt gestiegen, was auch auf die Beschlusspraxis der Schiedsstelle zurückzuführen ist. In acht Schiedssprüchen legte die Schiedsstelle eine Praxisbesonderheit zumindest für einen Teil des gegenständlichen Anwendungsgebietes fest. Eine Häufung in bestimmten Anwendungsgebieten zeigt sich bislang nicht.

**Immer
mehr Praxis-
besonderheiten**

4.1.6 Reformbedarf am Preisbildungsverfahren

Das Preisbildungsverfahren in der frühen Nutzenbewertung ist nach sieben 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. In Ermangelung eben jenes Algorithmus entscheidet auch die Schiedsstelle „[...] unter freier Würdigung aller Umstände des Einzelfalls und berücksichtigt dabei die Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes“.¹⁸³ In der Urteilsbegründung zur Aufhebung des Schiedsstellenbeschlusses zu Albiglutid hat das LSG Berlin-Brandenburg jedoch die Art und Weise, wie die Schiedsstelle hier den Zusatznutzen des Arzneimittels monetarisiert hat, sowie die mangelnde Begründung dieser Festsetzung kritisiert. Der Schiedsspruch habe sich vielmehr gar nicht an diesen Kosten orientiert, sondern ohne weitere Begründung auf eine „Zahlungsbereitschaft der Krankenkassen“ abgestellt.¹⁸⁴

Dabei gelte, dass die Begründungslast für die Schiedsstelle umso intensiver werde, je weiter die Bildung des Zuschlages sich von den Kosten der Vergleichstherapie (im strittigen Fall um fast das Fünffache) entferne.¹⁸⁵ In dem Beschluss im einstweiligen Rechtsschutz hatte das LSG sogar noch konkreter vorgegeben, dass diese gesteigerten Begründungsanforderungen greifen, sobald der vereinbarte

**Kein multi-
plikativer Preis-
aufschlag**

¹⁸² Entsprechende Vereinbarungen sind auf der Homepage des GKV-Spitzenverbandes abrufbar.

¹⁸³ § 130b Abs. 4 SGB V.

¹⁸⁴ LSG Berlin-Brandenburg AZ L 9 KR 213/16.

¹⁸⁵ LSG Berlin-Brandenburg AZ L 9 KR 213/16.

oder festgesetzte Preisaufschlag das Doppelte der Kosten der Vergleichstherapie überschreite.¹⁸⁶ In der Sache schlägt das LSG hier vor, neben einem absoluten Preisaufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT bei der Monetarisierung des Zusatznutzens auch einen relativen Zusammenhang zu beachten.¹⁸⁷ Aus ökonomischer Sicht ist ein fixer multiplikativer Aufschlag (z. B. bei geringem Zusatznutzen immer um das Zweifache) zur Monetarisierung des Zusatznutzens jedoch nicht herleitbar, insbesondere nicht vor dem Hintergrund, dass die Kosten der Vergleichstherapien ihrerseits in der Regel nicht auf einem nutzenbasierten Preisbildungsprozess beruhen.¹⁸⁸

Hoher Mehrwert aus Kosten-Nutzen-Analysen

Als Geburtsfehler der frühen Nutzenbewertung ist hingegen zu werten, dass Daten aus Kosten-Nutzen-Analysen, u. a. in Form von cost-offsets, also Einsparungen in anderen Leistungsbereichen, z. B. vermiedenen Krankenhausaufenthalten, faktisch keine Berücksichtigung im Verfahren finden. Denn auch wenn Daten aus Kosten-Nutzen-Analysen mit Unsicherheit verbunden sind (ebenso wie jene aus der frühen Nutzenbewertung), liegen sie zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung in der Regel bereits auf Basis globaler Modelle vor oder könnten mit entsprechendem Vorlauf auch für den deutschen Versorgungskontext angepasst werden.

Die Gründe, warum entsprechende Daten in Deutschland anders als im internationalen Vergleich faktisch irrelevant sind, können vielfältig sein. Denkbar wäre z. B., dass der Gesetzgeber einen transparenten Diskurs über die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel vermeiden möchte.¹⁸⁹ Dabei hätten Daten aus entsprechenden Analysen insbesondere in Debatten um hohe Markteinführungspreise eine sinnvolle weitere Informationsgrundlage darstellen. Dies zeigt zum Beispiel eine aktuelle Argumentation der Bundestagsfraktion DIE LINKE auf das Ergebnis einer kleinen Anfrage an die Bundesregierung zur Höhe von Arzneimittelpreisen in Deutschland. Darin wird gefordert, den Preis für Arzneimittel, deren Zusatznutzen für Patienten belegt sei, hauptsächlich an Produktions- und Entwicklungskosten zu orientieren.¹⁹⁰ Diese sind jedoch methodisch schwer sowie nur mit zahlreichen angreifbaren Annahmen zu erfassen und daher in ihrer Höhe in hohem Maße umstritten.¹⁹¹

Es wäre insofern vielmehr wünschenswert, wenn der Gesetzgeber das Verfahren für zusätzlichen Informationen aus Kosten-Nutzen-Analysen öffnen würde. Die derzeitige Regelung zur Durchführung

¹⁸⁶ LSG Berlin-Brandenburg AZ L 9 KR 437/16 KL ER.

¹⁸⁷ Vgl. Huster (2017).

¹⁸⁸ Einen entsprechenden relativen Preisbildungszusammenhang gibt es auch in der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik der Effizienzgrenze zur Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen. Diese ist – neben anderen Gründen – auch deshalb in der Vergangenheit stark kritisiert worden. Vgl. z. B. Greiner et al. (2010).

¹⁸⁹ Vgl. aktuell zu dieser Debatte Wasem (2018).

¹⁹⁰ Ärzteblatt (2018)

¹⁹¹ Exemplarisch Prasad, Milankody (2017).

entsprechender Analysen nach gescheiterten Schiedsverfahren ist schon allein vor dem Hintergrund der dann noch benötigten Zeit nicht praktikabel. Dabei ist klarzustellen, dass eine fakultative Kosten-Nutzen-Bewertung keinen automatischen Einstieg in die Rationierung bedeuten würde. Ein solches Instrument gibt es weltweit nicht, auch nicht im auf QALYs basierenden Bewertungssystem in England.

4.2 Mischpreise

4.2.1 Wie entstehen Mischpreise?

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.

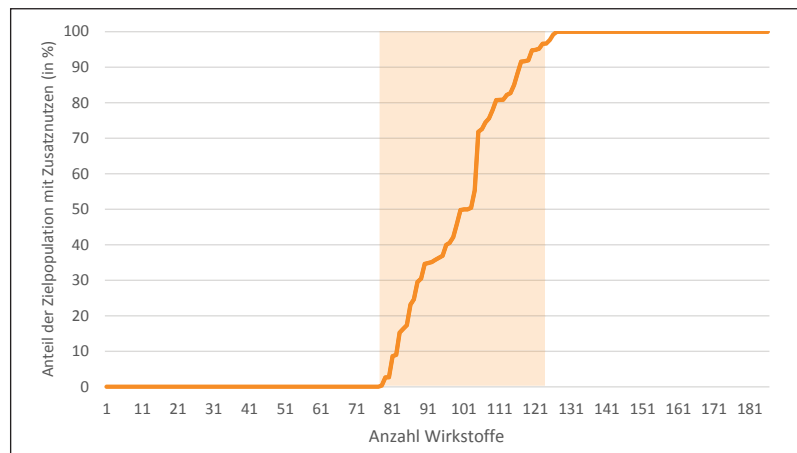
Die Bildung eines Mischpreises, welcher entweder unterschiedliche Zusatznutzenniveaus oder Preisniveaus der zVT reflektiert, ist erforderlich, da § 78 Abs. 3 AMG keine Preisdifferenzierung je Pharmazentralnummer (PZN) vorsieht. Eine dem § 130b SGB V entsprechende nutzenbasierte Preisbildung ist insofern nur bei neuen Wirkstoffen mit einer einzigen zugelassenen Indikation und homogener Zielpopulation sicher möglich. Im Umkehrschluss ist die Bildung eines mengewichteten Mischpreises aufgrund einer fehlenden gesetzlichen Regelung in entsprechenden Konstellationen unumgänglich.

Bis Ende 2017 gab es 49 nutzenbewertete Wirkstoffe (26 %), für die aufgrund eines nur zum Teil belegten Zusatznutzens ein Mischpreis verhandelt werden musste (vgl. Abb. 27). Diesen Mischpreisen liegen 94 Bewertungsverfahren bzw. 229 Teilpopulationen zugrunde. Damit hat inzwischen jeder vierte nutzenbewertete Wirkstoff einen Mischpreis. Dabei wurde die Mischpreisbildung nach unterschiedlichen Verfahrensschritten erforderlich:

49 Wirkstoffe mit Mischpreis

- Für 38 Wirkstoffe war die Bildung eines Mischpreises aufgrund nur zum Teil Zusatznutzentragender Teilpopulationen innerhalb der Erstbewertung erforderlich.
- Für fünf Wirkstoffe erfolgte die Mischpreisbildung nach einer erneuten Nutzenbewertung (zweimal auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers, zweimal nach Überschreiten der Umsatzschwelle eines Orphan Drugs, einmal nach Fristablauf).
- In sechs weiteren Fällen wurde die Bildung eines Mischpreises nach Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes erforderlich (viermal nachdem zuvor kein Zusatznutzen identifiziert wurde, zweimal nachdem zuvor im gesamten Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen festgestellt worden war).

Abbildung 27: Anteil der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe mit Mischpreis (Stand: 31.12.2017)



4.2.2 Praktische Umsetzung eines „gemischten Preises“

Zur Mengengewichtung der Teilpopulationen ist ein Faktor erforderlich, welcher in der Lage ist, die Relevanz der jeweiligen Teilpopulationen angemessen in einem gewichteten Preis wiederzugeben. Grundsätzlich möglich ist es, diese Anpassung ex ante, also prospektiv für einen Vertragszeitraum (in der Regel ein Jahr), oder ex post und damit rückwirkend für eine zu definierende Periode vorzunehmen:

Ex ante: Gewichtung einzelner Preiskomponenten im Mischpreis

- Prävalenzschätzung des G-BA
- „Weiche Faktoren“ (z. B. angenommene Marktdurchdringung)

Ex post: Rückwirkend laufende Anpassung des Mischpreises

- Bislang (vermutlich) nur durch Vertragskündigung und Neuverhandlung

Es ist anzunehmen, dass zur ex ante Gewichtung in der Regel die im G-BA-Beschluss angegebene Prävalenz herangezogen wird. Diese basiert jedoch häufig auf einer Schätzung der Erkrankungshäufigkeit (z. B. auf Basis von GKV-Routinedaten) und ist mit hoher Unsicherheit verbunden. Die Analysen in Kapitel 2.3.3 haben gezeigt, dass der G-BA die zugrundeliegende Anzahl der Patienten in 55 % (n=310) der bewerteten Populationen bzw. Teilpopulationen nur als Spanne angibt. Dies trifft insbesondere auf die den bisherigen Mischpreisen zugrundeliegenden Teilpopulationen zu. In 70 % (n=160) der in Mischpreisverfahren differenzierten Teilpopulationen quantifizierte der G-BA die betreffende Prävalenz nicht in Form eines einzigen Schätzwertes, sondern gab eine Spanne an. In 62 dieser Teilpopulationen nahm er sogar keine spezifische Schätzung vor, sondern gab eine mehrere Teilpopulationen umfassende Spanne an. Ein auf dieser Basis vereinbarter Mischpreis reflektiert zwangsläufig auch diese Unsicherheit. Hinzu kommt, dass bereits verfahrensübergreifende Inkonsistenzen in der Höhe der geschätzten Prävalenz diskutiert wurden.¹⁹²

Aus wissenschaftlicher Sicht unverständlich ist, wieso nicht längst Initiativen ergriffen worden sind, diese Informationslücke zu schließen. Begrüßenswert ist eine laufende Untersuchung des IQWiG, welche sich mit methodischen Fragen der Ermittlung der Prävalenz für Typ 2-Diabetes auf Basis von GKV-Routinedaten beschäftigt.¹⁹³ Entsprechende Anstrengungen sollten auf Ebene der gemeinsamen Selbstverwaltung – unabhängig von der Mischpreisthematik – intensiviert werden. Die bislang im Rahmen der Erstattungsbeitragsverhandlungen verfügbaren Daten nach § 217f Abs. 7 SGB V („MorbiRSA-Daten“) sind in vielen Fällen aufgrund ihrer Limitationen methodisch nicht geeignet, spezifische Fragen zur Erkrankungsprävalenz oder zum Versorgungsgeschehen zu klären.¹⁹⁴ So wäre es beispielsweise denkbar, am DIMDI einen entsprechenden Informationsdienst einzurichten, welcher auf Antrag – und somit auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung – in einem transparenten und standardisierten Verfahren auf Basis von Abrechnungsdaten der GKV sowie unter Heranziehung weiterer Datenquellen (Daten kommerzieller Anbieter, Register, Literaturreviews) Analysen zur Prävalenz bestimmter Erkrankungen durchführt.

Denkbar sind auch von der Prävalenz abweichende Vereinbarungen, z. B. auf Basis angenommener Marktanteile. Die Schiedsstelle hat diese in der Vergangenheit bereits explizit als Gewichtungsfaktoren herangezogen.¹⁹⁵ Allerdings dürfte dieser Faktor mit noch größerer Unsicherheit verbunden sein und sich nur in bestimmten Fällen zur Gewichtung von Teilpopulationen eignen. Die Marktdurchdrin-

**Standardisierte
Prävalenzberechnung durch das DIMDI?**

Gewichtung über Erwartungswerte?

¹⁹² Ten Thoren et al. (2016).

¹⁹³ Vgl. das laufende Projekt des IQWiGs unter der Verfahrensnummer [GA16–03].

¹⁹⁴ Exemplarisch: König, Penske (2017).

¹⁹⁵ Vgl. hierzu das Vorgehen der Schiedsstelle im Verfahren von Albiglutid. LSG Berlin Brandenburg, AZ L 9 KR 213/16.

gung eines neuen Wirkstoffes ist verschiedenen Einflussfaktoren unterworfen (u. a. Einstellungen der Ärzte und Patienten, diagnostische und therapeutische Entwicklungen im Anwendungsgebiet), welche eine halbwegs valide Schätzung auch für den pharmazeutischen Unternehmer erschwert.¹⁹⁶ Maßgeblichen Einfluss hat er jedoch auf seine Vermarktungsstrategie. Im Verfahren von Albiglutid beantragte der pharmazeutische Unternehmer eine von der geschätzten Prävalenz abweichende Mengengewichtung der teilpopulationsspezifischen Preisbestandteile. Er bot an, das Präparat nur in der Teilpopulation mit Zusatznutzen (20 % der geschätzten Indikation) aktiv zu vermarkten.¹⁹⁷ Die Schiedsstelle folgte in diesem Verfahren dem Antrag des Unternehmers und gewichtete zur Ermittlung des Erstattungsbetrages entsprechend.

Die ex ante Mengengewichtung der Preisbestandteile eines Mischpreises kann dann gelingen, wenn die später realisierten Verordnungsanteile der zugrunde gelegten Schätzung folgen. Dies ist jedoch schwer nachvollziehbar, da sich die Verordnungsmengen je Teilpopulation nur teilweise in den Abrechnungsdaten der GKV abgebildet wird (vgl. hierzu ausführlich Kap. 6.4).

4.2.3 Warum wird der Mischpreis kritisiert?

In der derzeitigen Praxis der Mischpreisbildung werden drei Argumente kritisch diskutiert:

1. Vom Mengengewicht des Mischpreises abweichende Verordnungsmengen führen zu nicht nutzenadäquaten Preisverzerrungen.¹⁹⁸
2. Die Differenzierung von Teilpopulationen ist nicht in jedem Fall angebracht bzw. wird nicht durch die verfügbare Evidenzlage unterstützt.¹⁹⁹
3. Die Ablehnung eines Zusatznutzens erfolgt in vielen Fällen nicht auf Basis der bestverfügbaren Evidenz.²⁰⁰

„Nicht nutzenadäquate Preisverzerrungen“

Gerade wenn der Arzt ein Medikament in einer Teilpopulation verordnet, für die kein Zusatznutzen festgestellt wurde, ist die Wirtschaftlichkeit der Verordnung umstritten, sofern der Preis die Kosten

¹⁹⁶ In Modul 3, Abschnitt 3.3.6, des Herstellerdossiers schätzt der pharmazeutische Unternehmer bereits zu Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens die potentiellen Versorgungsanteile des neuen Wirkstoffes, u. a. in Relation zum Bestandmarkt. Diese Daten sind jedoch bislang so heterogen und unstrukturiert, dass sie sich der Möglichkeit einer wirkstoffübergreifenden Analyse entziehen.

¹⁹⁷ Vgl. Schiedsspruch zu Albiglutid vom 14.04.2016, S. 17.

¹⁹⁸ 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 f.

¹⁹⁹ Rasch, Dintsios (2015), S. 76.

²⁰⁰ Frick (2015), S. 33.

der zweckmäßigen Vergleichstherapie übersteigt.²⁰¹ Bei einem Mischpreis muss dies zwangsläufig der Fall sein, da dieser eben nur im Mittel, also in einer theoretischen Populationsbetrachtung, und nicht im Einzelfall wirtschaftlich sein kann.

Zu dieser Verfahrenspraxis liegen inzwischen Gerichtsentscheidungen vor. Da weder Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA noch verhandelte Erstattungsbeträge klagefähig sind, stellt – im Falle des Scheiterns der Preisverhandlungen – die Schiedsstellenentscheidung den ersten Akt dieses Verfahrens dar, der unmittelbar zur gerichtlichen Überprüfung gebracht werden kann. Dem LSG Berlin-Brandenburg kommt damit – zumindest bis zu einer höchstrichterlichen Klärung durch das BSG – eine Schlüsselrolle zu.²⁰² Dieses hat in einem richtungsweisenden und viel beachteten Urteil Aussagen zur Zulässigkeit der Bildung von Mischpreisen und den Kriterien der Monetarisierung des Zusatznutzens durch die Schiedsstelle gemacht. Im Wesentlichen hat das LSG den durch die Schiedsstelle gebildeten Mischpreis für das GLP-1-Analogen Albiglutid (Eperzan®) für rechtswidrig erklärt.²⁰³ Für diesen Wirkstoff hatte der G-BA fünf Patientenpopulationen differenziert, aber nur für eine von ihnen einen „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ festgestellt. Für alle anderen sah er keinen Vorteil gegenüber vorhandenen Therapieoptionen. Nach Auffassung des LSG ist die dem Schiedsspruch zugrunde liegende Monetarisierung des Zusatznutzens rechtswidrig, weil sie an einem Begründungsmangel leide. Danach bestünden erhebliche Zweifel an der Rechtmäßigkeit der praktizierten Mischpreisbildung, weil der Mischpreis keine nutzenadäquate Vergütung darstelle und er keine Grundlage im Gesetz finde.

Mischpreis rechtlich in Frage gestellt

Nach Auffassung des LSG könne ein Mischpreis zu nicht nutzenadäquaten Preisverzerrungen führen, da er

- bei anteilig höheren Verordnungsmengen in der Teilpopulation ohne belegten Zusatznutzen nachteilig zulasten der GKV,
- bei anteilig höheren Verordnungsmengen in Teilpopulationen mit belegtem Zusatznutzen nachteilig zulasten des pharmazeutischen Unternehmers und
- als potentielle zVT nachteilig für künftige Nutzenbewertungen und Preisfindungen

ist. Die der Argumentation des LSG wesentlich zugrunde liegende Norm in § 130b Abs. 3 S. 1 SGB V, wonach der Erstattungsbetrag für Arzneimittel ohne Zusatznutzen nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führen darf, ist indes zur Preisbildung für den Fall ausgelegt, dass kein Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet vorliegt.²⁰⁴ Zudem führt das LSG mit dem Mischpreis verbunde-

²⁰¹ Exemplarisch: GKV-Spitzenverband (2017a).

²⁰² Huster (2017).

²⁰³ LSG Berlin Brandenburg, AZ L 9 KR 213/16.

²⁰⁴ Huster (2017).

ne Regressrisiken für den Vertragsarzt heran, welche in der Vergangenheit vonseiten der Vertragsärzteschaft immer wieder vorgebracht wurden.²⁰⁵ Juristisch wurde dieses Argument mit dem Hinweis in Frage gestellt, dass eine nicht mit der nutzenbasierten Preisfindung abgestimmte Wirtschaftlichkeitsprüfung kein Argument per se gegen den Mischpreis sein könne.²⁰⁶

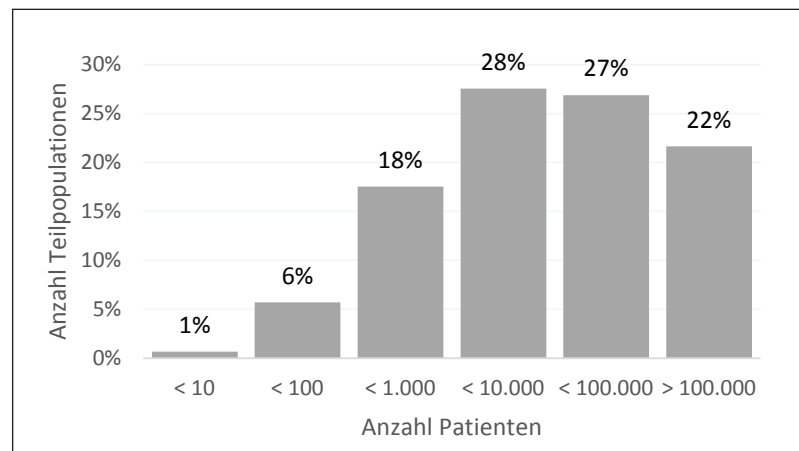
Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ließe sich jedoch noch argumentieren, dass durch die Berücksichtigung der Patientengruppen ohne Zusatznutzen der Erstattungsbetrag gesenkt wird und ihnen dadurch aufgrund des Systems der internationalen Preisreferenzierung weitere Nachteile drohen.²⁰⁷

Teilpopulationen in der Verfahrenspraxis des G-BA

Ø 4,8 Teilpopulationen mit Mischpreis

Insbesondere vonseiten der Industrie wird kritisiert, dass das Mischpreisproblem zum Teil auch auf die etablierte Systematik der Nutzenbewertung in einzelnen, zum Teil sehr kleinen, Teilpopulationen zurückzuführen sei. In mehr als der Hälfte aller Nutzenbewertungsverfahren bildet der G-BA Teilpopulationen, wobei in diesen Verfahren durchschnittlich 3,2 Patientengruppen unterschieden werden. Hinzu kommen ggf. Indikationserweiterungen. Bei Wirkstoffen mit Mischpreis liegen sogar durchschnittlich 4,8 Teilpopulationen bzw. Teilanwendungsgebiete vor. Die bislang vom G-BA gebildeten Teilanwendungsgebiete umfassen laut Beschluss im Mittel 128.000 Patienten (Median: 8.450). In 25 % der bislang gebildeten Teilpopulationen beträgt die vom G-BA geschätzte Prävalenz dabei weniger als 1.000 Patienten (Abb. 28).

Abbildung 28: Verteilung der Prävalenz in den bislang differenzierten Teilpopulationen laut G-BA-Beschluss (n=441, Stand: 31.12.2017)



²⁰⁵ Ärzteblatt (2017).

²⁰⁶ Huster (2017).

²⁰⁷ Vgl. zu dieser Argumentation: Ulrich, Cassel (2016), S. 31.

Das französische Haute Autorité de Santé (HAS) – institutionelles Gegenstück zu G-BA und IQWiG in einem in vielerlei Hinsicht vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren – differenziert das zugelassene Anwendungsgebiet hingegen nur in knapp jedem sechsten Verfahren (n=27) überhaupt in zwei oder mehr Teilpopulationen.²⁰⁸

„Zusatznutzen nicht belegt“ ≠ „Zusatznutzen nicht belegt“

Regelmäßig umstritten ist die Ausgangssituation eines Mischpreises, ein in einer Teilpopulation bzw. in einem weiteren Anwendungsgebiet nicht belegter Zusatznutzen. Für 54 % (n=123) der einem Mischpreis zugrundeliegenden Teilpopulationen lautete der Beschluss des G-BA entsprechend. Kritisch ist dieses Bewertungsergebnis, weil es sich in einer Vielzahl der Fälle nicht aus der verfügbaren Evidenzlage ergibt, sondern gerade aus dem Fehlen einer solchen. Daher ist die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ nicht damit gleichzusetzen, dass ein Zusatznutzen nicht vorhanden ist. So war bis Ende 2017 lediglich in 16 % (n=20) der den Mischpreisen gegenständlichen Teilpopulationen ein Zusatznutzen in der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz nicht belegt.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass das Ergebnis einer Nutzenbewertung auf einer Durchschnittsbetrachtung auf Basis eines selektierten Patientenkollektivs in klinischen Studien beruht. Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung spielen bei der Entscheidung zwischen therapeutischen Alternativen neben dem formalen „Zusatznutzen“ aber weitere patientenbezogene Aspekte (z. B. Kontraindikationen oder Compliance-fördernde Aspekte) eine Rolle. Der G-BA trug diesem Umstand in der jüngeren Vergangenheit bereits Rechnung, indem er in einigen Verfahren trotz nicht belegten Zusatznutzens darauf hinwies, dass der entsprechende Wirkstoff für bestimmte Patienten eine relevante Behandlungsoption sein kann.²⁰⁹

Durchschnittsbetrachtung ≠ Einzelfall

4.2.4 Gibt es Wege aus dem Mischpreisdilemma?

Der „klassische“ Mischpreis ist nicht alternativlos

Die derzeitige Praxis der Mischpreisbildung ist nicht alternativlos. Vielmehr haben sich in der aktuellen Debatte drei Lösungsoptionen herauskristallisiert. Dabei wird die grundsätzlich denkbare Möglichkeit, das Ausmaß des Zusatznutzens zukünftig nur noch auf Ebene des gesamten Anwendungsgebietes zu quantifizieren und so die teilpopulationsspezifische Preisbildung zu umgehen, im Hinblick auf die inzwischen etablierten Verfahrensprozesse hier nicht weiter dis-

²⁰⁸ Eigene Auswertung basierend auf 168 Nutzenbewertungsverfahren, welche bis zum 31.12.2017 auf www.has.fr verfügbar waren. Für die Argumentation vgl. Frick (2016).

²⁰⁹ Exemplarisch für dieses Vorgehen: Tragende Gründe zum Beschluss von Crizotinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ROS1-positiv vom 16.03.2017). Dies ist zeitlich zudem als Reaktion auf den LSG-Beschluss zum Schiedsspruch von Albiglutid zu sehen.

kutiert. Auch eine gesetzliche Regelung zur Normierung der bisherigen Mischpreispraxis scheint angesichts der derzeitigen Diskussionslage nicht mehr realistisch und wünschenswert.²¹⁰

3 Alternativen zum Mischpreis

Ein Mischpreis könnte insofern zukünftig ersetzt werden durch:

1. Teilverordnungsausschlüsse
2. Indikationsspezifische Preise
3. Modifikationen des „klassischen Mischpreises“

Option 1: Teilverordnungsausschluss

In seinem Beschluss zum Schiedsverfahren zu Albiglutid deutete das LSG Berlin-Brandenburg an, dass Verordnungseinschränkungen oder Ausschlüsse zur Lösung der Mischpreisproblematik geeignet seien.²¹¹ Auch im Beschluss über den Schiedsspruch von Idelalisib merkte das LSG an, dass der G-BA „[...] zur Klarstellung die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels in Bereichen ohne Zusatznutzen [...] schon nach bisheriger Rechtslage auf der Grundlage von § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V einschränken oder ausschließen oder mit einem Therapiehinweis belegen“ kann.²¹² Gleichzeitig bemerkt das LSG jedoch auch, dass der G-BA alleine die Problematik der Mischpreisbildung durch einen Verordnungsausschluss nicht lösen können, da gem. VerFO des G-BA (4. Kapitel § 5) vor Entscheidungen über Verordnungsausschlüsse oder Therapiehinweise ein Stellungnahmeverfahren durchzuführen sei. Dies stünde einem zeitgleich mit Beschlussfassung über das Ergebnis der Nutzenbewertung festgelegten Verordnungsausschluss entgegen.²¹³ In jedem Fall aber entfernt sich das Preisbildungssystem damit von der ursprünglichen Idee des AMNOG, das sicherstellen sollte, dass innovative Arzneimittel zeitnah dem Versorgungssystem zur Verfügung stehen sollen.²¹⁴

Hohe Absätze unter Mischpreis

Sowohl hinsichtlich der bislang erzielten Umsätze als auch der monatlich verordneten Mengen (in Tagesdosen/DDD, vgl. hierzu Abb. 29) haben Wirkstoffe, die nur in einem Teil der Patientenpopulationen einen Zusatznutzen belegen konnten, eine hervorzuhebende Marktposition.²¹⁵

²¹⁰ Haas, Pietsch (2018), S. 51.

²¹¹ LSG Berlin-Brandenburg AZ L 9 KR 213/16.

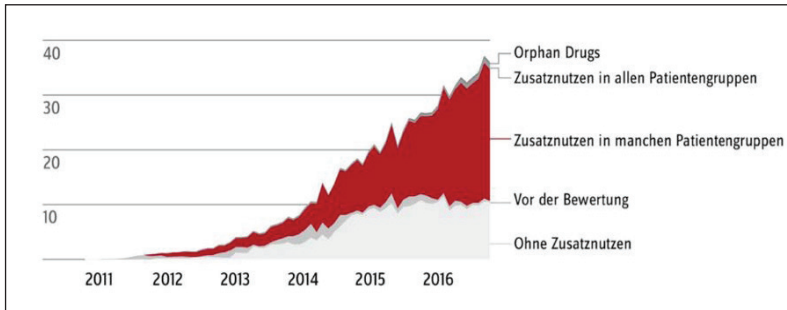
²¹² LSG Berlin-Brandenburg AZ L 9 KR 72/16 KL., S. 42.

²¹³ LSG Berlin-Brandenburg AZ L 9 KR 72/16 KL., S. 43.

²¹⁴ BT-Drs. 17/2413, S. 1.

²¹⁵ Die inzwischen vorliegenden Daten für den gesamten GKV-Markt decken sich mit vergleichbaren älteren Berechnungen auf Basis von Daten der DAK-Gesundheit. Vgl. Greiner, Witte (2017), S. 175.

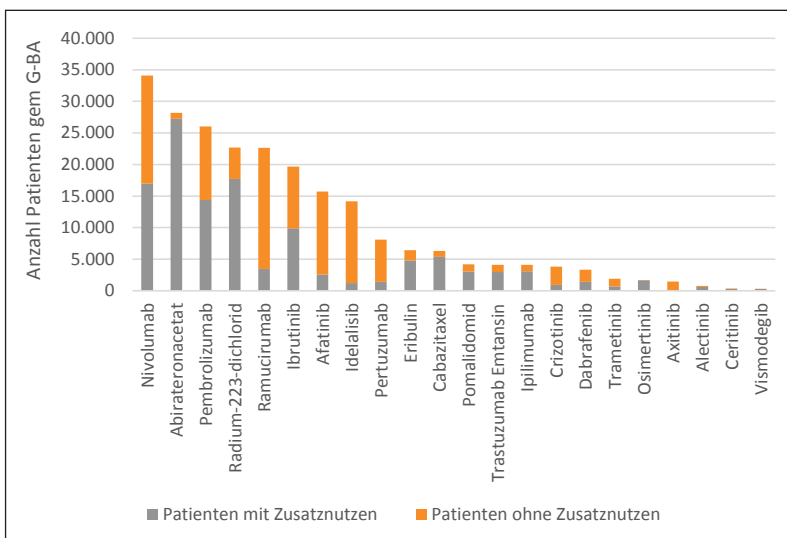
Abbildung 29: Monatliche Verordnungsmenge von AMNOG-Arzneimitteln in Mio. DDD 2011–2016
(Quelle: GKV-Spitzenverband 2017)



Bei einem obligatorischen Verordnungsausschluss entsprechender Teilindikationen stehen diese Verordnungen zumindest anteilig in Frage. Die Konsequenz für die Versorgung lässt sich exemplarisch am Beispiel neuer Onkologika veranschaulichen: Für 22 der 54 bis Ende 2017 nutzungsbewerteten Onkologika wurde aufgrund eines nur zum Teil belegten Zusatznutzen ein Mischpreis vereinbart. Würde man nun die Teilanwendungsgebiete ohne belegten Zusatznutzen aus der Verordnungsfähigkeit ausschließen, stünden diese 22 Produkte für 48 % der potentiell in Frage kommenden Patienten in den jeweiligen Anwendungsgebieten nicht mehr zur Verfügung (vgl. Abb. 30).²¹⁶ Aktuelle Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass der Trend zu Mehrfachindikationen in der Onkologie weiter zunehmen wird.²¹⁷

50 % der Onkologika unter Mischpreis

Abbildung 30: Teilpopulation mit und ohne Zusatznutzen neuer Onkologika unter Mischpreis (Stand: 31.12.2017)



²¹⁶ Vgl. zu dieser Argumentation auch Sucker-Sket (2017).

²¹⁷ IMS (2014).

Verordnungsausschlüsse bereits heute möglich

Selektive Verordnungsausschlüsse sind jedoch kein „neues“ Konstrukt, sondern bereits heute im SGB V verankert. Für die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab hat der G-BA bereits vor dem maßgeblichen LSG-Beschluss Mitte 2016 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 umsetzbar²¹⁸, dürften aufgrund ihrer weitreichenden Versorgungskonsequenz jedoch – sowohl aus Industrie- als auch Versorgungsperspektive – nur in wenigen Konstellationen die zu bevorzugenden Lösungsoption darstellen.

Denn aus Herstellersicht ist beispielsweise zu berücksichtigen, dass die zum Zeitpunkt der Bewertung in der Regel noch unsichere Evidenzlage ggf. zu einem „Fehler zweiter Art“ führt, also dem Vorkommen eines wirksamen Medikamentes. Aus diesem Grund, als auch wegen der mit einem Verordnungsausschluss verbundenen Einengung der Therapieauswahl sowie ggf. erforderlichen therapeutischen Umstellungen ist dieser Lösungsansatz nicht als generelles Vorgehen geeignet. Es können zudem im Einzelfall medizinische Gründe (Verträglichkeit, Komorbiditäten etc.) für Einsatz eines Arzneimittels mit Mischpreis auch in der Teilpopulation ohne Zusatznutzen bestehen.

Option 2: Indikationsspezifische Preise („nutzenorientierte Erstattung“)

Eine weitere Lösung der Mischpreisproblematik könnten indikationsspezifische Preise sein. In den USA wurde ein entsprechendes Modell bereits 2014 vorgeschlagen, um den Wert eines Medikaments über mehrere Indikationen oder Subgruppen hinweg zu bestimmen.²¹⁹ In Deutschland schlug der GKV-Spitzenverband eine am tatsächlichen Nutzen im jeweiligen Anwendungsgebiet orientierte Preisbildung unter dem Namen „nutzenorientierte Erstattung“ (NoE) 2016 vor.²²⁰ Das Konzept sieht vor, für jede Subgruppe künftig einen unterschiedlichen Erstattungsbetrag zu vereinbaren. Startpunkt wäre ein Basispreis, der sich an der zVT orientiert. Ein belegter Zusatznutzen in einer Teilindikation führt zu einem Aufschlag auf diesen Basispreis. Das Modell sieht zudem Ausschlusskriterien vor. Reicht ein Unternehmen kein Dossier mit Daten ein oder ist das neue Präparat in Teilbereichen schlechter als etablierte Therapien („geringerer Nutzen“), erfolgt ein Teilverordnungsausschluss.²²¹ In

²¹⁸ Vgl. hierzu Wasem (2018).

²¹⁹ Bach (2014).

²²⁰ Haas et al. (2016).

²²¹ Haas (2016).

einem früheren Papier von Autoren des GKV-Spitzenverbandes war zusätzlich noch ein optionaler Verordnungsausschluss für Patientengruppen ohne belegten Zusatznutzen vorgeschlagen worden.²²²

Kern einer indikationsspezifischen Preisbildung ist die Zuordnung und Dokumentation der Verordnungen entlang der vom G-BA spezifizierten Teilpopulationslogik. Mögliche Nachteile einer indikationsspezifischen Preisbildung sind jedoch:

Nachteile NoE

- Hoher Kodieraufwand in der ambulanten Versorgung
- Hoher Finanzierungsbedarf
- Manipulationsanfälligkeit
- Fehlende Flexibilität im Einzelfall

So würden indikationsspezifische Preise zwar das Problem der Wirtschaftlichkeit lösen, weil sie aus einer im Einzelfall zweckmäßigen Verordnung eine Verordnung machen würden, die im Einzelfall zweckmäßig und wirtschaftlich ist (weil ja ein anderer Preis zur Anwendung kommt). Erforderlich ist im Modell der indikationsspezifischen Preise jedoch die Einführung einer flächendeckenden Kodierung der Verordnungen entlang der im G-BA-Beschluss enthaltenen Teilpopulationen. Die derzeit für das AIS entwickelte Infrastrukturböte hierfür einen geeigneten Anknüpfungspunkt. Allerdings wäre eine Kodierung durch alle Vertragsärzte nicht nur mit erheblichem Mehraufwand für die Ärzteschaft verbunden, was hinsichtlich der Akzeptanz eines auf das Ziel der Informationsvermittlung ausgerichteten AIS nicht förderlich ist²²³, sondern ist potentiell auch fehler- und strategieanfällig („up- und right-coding“).²²⁴

Bereits heute ist zudem in Ausnahmefällen eine indikationsspezifische Preisbildung möglich und für bestimmte AMNOG-Arzneimittel auch erfolgt (z. B. für den Wirkstoff Cabozantinib). Dies wird dadurch möglich, wenn getrennte Erstattungsbeträge bei Produkten mit gleichem Wirkstoff und unterschiedlichen Handelsnamen mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten vereinbart werden. Der Gesetzgeber hat durch die Regelung des sogenannten Härtefalls in § 130b Abs. 3a SGB V festgelegt, dass ein eigener Erstattungsbetrag vereinbart werden kann, wenn der gleiche Erstattungsbetrag im Hinblick auf die Versorgung nicht sachgerecht wäre oder eine unbillige Härte darstellen würde.

Indikationsspezifischer Preis bereits möglich

Option 3: Modifikation des „klassischen“ Mischpreises

In einer dritten Variante könnte der Mischpreis als teilmengengewichteter einheitlicher Erstattungsbetrag erhalten bleiben. Denkbar

²²² Haas, Tebinka-Olbrich (2015), S. 21.

²²³ Vgl. hierzu auch die Debatte um die Einführung einer Kodierpflicht Ende 2016. Exemplarisch: Ärzte Zeitung (2016).

²²⁴ Vgl. hier zu jüngste Debatte um die Manipulationsanfälligkeit der Diagnosestellung im Hinblick auf den MorbiRSA. Z. B. bei Ärzte Zeitung (2017).

wäre jedoch eine Weiterentwicklung in zwei verschiedenen Varianten:

1. „Ex ante Modell“ über Preis-Mengen-Verträge
2. „Ex post Modell“ über realisierte Mengenanteile auf Basis eines Ärztesamples

Gemein ist beiden Modellen, dass grundsätzlich eine gesetzliche Klarstellung zur Mischpreisbildung und der damit verbundenen Wirtschaftlichkeit des Erstattungsbetrags erforderlich wäre, dieser sich zukünftig jedoch besser am tatsächlichen Versorgungsgeschehen orientieren ließe.

Preis-Mengen-Verträge

Einfache und schnelle Lösung möglich

Nach Angaben des GKV-Spitzenverbandes enthält bereits heute jeder Vertrag nach § 130b SGB V, der nach Inkrafttreten des AM-VSG geschlossen wurde, einen vertraglichen Passus über mengenbezogene Aspekte.²²⁵ Eine Konkretisierung der derzeitigen Mischpreissystematik über eine obligatorische Staffelung des Erstattungsbetrages in Abhängigkeit der im Markt realisierten Verordnungsvolumina böte insofern die Möglichkeit eines vergleichsweise transaktionskostenarmen und schnell umsetzbaren Interessensausgleiches zwischen Industrie und Kostenträgern.²²⁶ Im Falle einer obligaten Verknüpfung von Erstattungsbetrag und (prognostiziertem) Umsatzvolumen wären für den Fall der Überschreitung des ex ante definierten Schwellenwertes drastische Preissenkungen für nachfolgende Verordnungen Gegenstand der Vereinbarung. So wäre beispielsweise eine Absenkung des Erstattungsbetrages auf null Euro oder auf eine Höhe, welche nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führt, möglich. Darüber hinaus sind weitere Modelle, wie z. B. eine schrittweise Preisreduktion, bei ansteigendem Verordnungsvolumen denkbar.²²⁷

In der Theorie bietet dieses Prinzip mehrere Vorteile: Für Kostenträger ein kalkulierbares Preis- und Mengengerüst, für die pharmazeutischen Unternehmen einen – die entsprechende Marktdurchdringung vorausgesetzt – garantierten Mindestumsatz verbunden mit einem Abbau von Marktdurchdringungshürden.²²⁸ Dabei wäre allerdings auszuschließen, dass die Parallelität globaler und regionaler Wirtschaftlichkeitskonzeptionen einer Umsetzung der Volumenvereinbarung entgegensteht. Aus Sicht des GKV-SV sprechen gegen Preis-Mengen-Vereinbarungen jedoch im Wesentlichen drei Argumente:²²⁹

²²⁵ BT-Drs. 19/916, S. 12.

²²⁶ Hanna et al. (2017).

²²⁷ Ferrario, Kanavos (2013).

²²⁸ Cassel, Ulrich (2017), S. 104.

²²⁹ V. Stackelberg et al. (2017), S. 173.

- Verschleierung des tatsächlichen Erstattungsbetrages
- Intransparenz zum Erstattungsbetrag bei dem Arzt zum Zeitpunkt der Verordnung
- Zusätzliche Bürokratiekosten der Rückabwicklung über Routinedaten der Krankenkassen

Kritik an Preis-Mengen-Verträgen

Zur praktischen Umsetzung eines Preis-Mengen-Vertrages sind aus Sicht des GKV-SV sowohl die Vereinbarungsinhalte (mengenbezogene Preisstaffelung, Verordnungsvoluminagrenzen) als auch der Zeitpunkt der vereinbarungsauslösenden Mengenüberschreitung öffentlich bekannt zu machen.²³⁰ Dies ist jedoch zur Abwicklung von an Verordnungsmengen geknüpfte Preisvereinbarungen ebenso wenig erforderlich, wie eine Abbildung der Teilindikationen in GKV-Routinedaten, da es sich dabei um eine bilaterale Vereinbarung zwischen dem GKV-SV als (Preis-)Nachfrager und dem pharmazeutischen Unternehmer als Anbieter handelt, welche auch nur auf dieser Ebene abgewickelt wird.

Unabhängig davon sind Preis-Mengen-Vereinbarungen, insbesondere in Fällen mit einer potentiell großen Zielpopulation, international ein etabliertes Instrument zur Ausgabensteuerung.²³¹ Auf Wirkstoffebene wurden entsprechende Verträge beispielsweise für hochpreisige Wirkstoffe wie Sofosbuvir berichtet.²³² Auf nationaler Ebene spielen Preis-Mengen-Verträge innerhalb der europäischen Union in Frankreich und in Italien eine entscheidende Rolle im Preisbildungsprozess.²³³ Nach Angaben des französischen Comité économique des produits de santé (CEPS) betragen die Einsparungen aus Preis-Volumenverträgen in 2016 insgesamt 409 Millionen Euro, wobei der Anteil der Einsparungen aus entsprechenden Vereinbarungen im Vergleich zu den Vorjahren rückläufig ist.²³⁴

Internationale Erfahrungen

Ex post Anpassung über ein Ärztesample

Zur Lösung des Problems der versorgungsadäquaten Mengengewichtung müssen reale Versorgungsdaten erhoben werden, welche die Verordnungsanteile eines Arzneimittels in den jeweils nutzenbewerteten Teilpopulationen abbilden. Basierend auf diesen Daten könnte ein Mischpreis im Nacherstattungsverfahren zu einem nutzenadäquaten Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V ausgeglichen werden.

Erhebung realer Verordnungsanteile

Entsprechende Informationen müssen also durch die verordnenden Ärzte dokumentiert und kodiert werden, damit sie nachvollziehbar sind. Eine entsprechende Kodierung sieht auch das unter Option 2 vorgestellte Modell der indikationsspezifischen Preise respektive der nutzenorientierten Erstattung vor. Allerdings geht mit diesem Konzept auch eine Reihe von Nachteilen einher (siehe ebd.). Auch

²³⁰ V. Stackelberg et al. (2017), S. 173.

²³¹ Faulkner et al. (2016); Vogler et al. (2012).

²³² Einecke (2016), S. 10; Taylor (2014).

²³³ Messori (2016), S. 599; Meyer (2012).

²³⁴ Comité économique des produits de santé (2017).

die damit befürchtete Versorgungssteuerung der Ärzteschaft durch die Kostenträger bzw. den GKV-Spitzenverband²³⁵ dürfte zu hohen Akzeptanzproblemen dieses Lösungsansatzes führen.

Vorteile einer Stichprobe

Grundsätzlich möglich wäre es jedoch auch, die zum Nachausgleich eines Mischpreises benötigten realen Mengenanteile über ein Ärztesample bestehend aus Vertrags- und Krankenhausärzten zu erheben. Dies wäre entgegen einer „Gesamtmarktlösung“ mit einer Reihe von Vorteilen verbunden. Grundsätzlich lassen sich vier Vorteile von Stichproben gegenüber einer Vollerhebung benennen, welche auch für die Lösung der Mischpreisproblematik relevant sind:

1. **Niedrigere Kosten:** Der durch die Kodierung entstehende Mehraufwand muss nur für eine geringe Anzahl an Ärzten abgegolten werden.
2. **Höhere Geschwindigkeit:** Die Datenerhebung und -konsolidierung ist schneller zu bewerkstelligen, also stehen die Ergebnisse schneller zur Verfügung als bei einer Vollerhebung.
3. **Höhere Flexibilität und besserer Fokus:** Nicht alle Ärzte sind für den AMNOG-Markt von gleicher Relevanz, und durch die Umgestaltung der Stichprobe kann schneller auf veränderte Rahmenbedingungen (z. B. Kodierhinweise) reagiert werden.
4. **Höhere Genauigkeit:** Durch die geringere Anzahl an Ärzten kann mehr Aufwand in ein adäquates Training und die Qualitätssicherung der Daten investiert werden.

Unbedingt notwendig ist dafür allerdings, dass die Methodik der Stichprobengenerierung höchsten Standards genügt. Dies gilt insbesondere für eine statistisch angemessene Größe und Repräsentativität der Stichprobe. Um dies zu erreichen, wären vorab Determinanten festzulegen, an denen die Repräsentativität gemessen werden soll. Möglich wären beispielsweise das Verordnungsvolumen für Arzneimittel mit § 130b-Erstattungsbetrag, die Facharztdisziplin und die Region der Verordner. Die Qualität der Stichprobendaten müsste zudem fortlaufend überwacht werden.

4.2.5 Zusammenfassende Bewertung

Der bislang verfahrensübergreifend einheitlich umgesetzte Mischpreis ist als Behelfslösung aufgrund einer fehlenden gesetzlichen Regelung zur Herstellung eines nutzenadäquaten Erstattungsbetrages grundsätzlich geeignet und findet auch nach dem LSG-Beschluss derzeit weiter Anwendung. Dies wird sich auch kurzfristig nicht ändern, da alle zuvor diskutierten Mischpreisalternativen Konkretisierungen des Gesetzgebers im SGB V erfordern. Auch aus Sicht des LSG müsste der Gesetzgeber oder mindestens die Parteien der Rahmenvereinbarung nach § 130 b Abs. 9 SGB V (RahmenV)

²³⁵ Exemplarisch KBV et al. (2018).

die Preisbildungssystematik im Mischpreis neu regeln. Letzteres erscheint vor dem Hintergrund der Tragweite einer entsprechenden Regelung jedoch eher unwahrscheinlich.²³⁶ Ersteres ist wiederum erst nach Abschluss der anhängigen BSG-Verfahren zu erwarten.

Der Vorsitzende der Schiedsstelle, Prof. Wasem, hat bis zu einer juristischen Lösung durch den Normgeber angedacht, dass die Schiedsstelle in strittigen Mischpreisverfahren zukünftig einen Erstattungsbetrag festlegt, welcher lediglich die Teilindikationen mit Zusatznutzen reflektiert.²³⁷ Alle weiteren bis dahin diskutierten Lösungsoptionen gehen mit Vor- und Nachteilen einher, welche abzuwägen sind. Am einfachsten und schnellsten umsetzbar erscheinen den Mischpreis kontinuierlich anpassende Preis-Mengen-Vereinbarungen. Die erforderlichen Instrumente hierfür stehen im SGB V bereits zur Verfügung und müssten nur geringfügig geschärft werden. Entscheidet sich der Gesetzgeber hingegen dafür, die Preisbestandteile eines Mischpreises zukünftig an reale Verordnungsmengen in den jeweiligen Teilanwendungsgebieten zu koppeln, erscheint es ratsam, nicht die Einführung des AIS mit einer Kodierpflicht für AMNOG-Teilpopulationen für die gesamte Ärzteschaft zu verbinden. Mit einer Erhebung entsprechender Daten in einem repräsentativen Sample ließe sich eine ordnungsgewichtete Mischpreisbildung schneller, kostengünstiger und letztlich auch genauer erreichen.

Pragmatische Lösung der Schiedsstelle?

4.3 Schiedsverfahren

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.²³⁸ Die Schiedssprüche können von jedermann bei der Schiedsstelle vor Ort eingesehen werden. Eine Veröffentlichung, z. B. auf einer Homepage, erfolgt allerdings nicht.

Beide Vertragsparteien haben die Möglichkeit, auf die konkretisierenden Anträge der Gegenseite schon vor der mündlichen Verhandlung bei der Schiedsstelle oder im laufenden Verfahren einzuge-

Einigung ohne Schiedsspruch

²³⁶ Vgl. hierzu auch: Sucker-Sket (2017).

²³⁷ Wasem (2018).

²³⁸ Huster (2017).

hen.²³⁹ Für insgesamt 24 Wirkstoffe wurde bis Anfang 2018 ein bereits begonnenes Schiedsverfahren durch Einigung der Vertragsparteien oder nach Antragsrücknahme in Folge einer Marktrücknahme vorzeitig und ohne Schiedsspruch beendet.

40 Schiedssprüche Bis zum 15.03.2018 lagen 40 Schiedssprüche zur Festsetzung eines Erstattungsbetrages für 35 Wirkstoffe vor (Tab. 20).²⁴⁰ Für vier Wirkstoffe ergingen nach Abschluss weiterer Verfahren zwei oder drei Schiedssprüche. Damit konnte bislang für knapp jeden fünften 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 Aufrufung der Schiedsstelle gerechnet.²⁴¹ Drei hier nicht aufgeführte Schiedsstellenentscheidungen beziehen sich auf die Festsetzung der Rahmenvereinbarung bzw. notwendiger Ergänzungen dieser.

Tabelle 20: Schiedsverfahren mit Festsetzung eines Erstattungsbetrages (Stand: 15.03.2018)

| Wirkstoff | AZ | Datum | Zusatznutzen | Status |
|---|-----------------------|------------|--------------|-----------------------------|
| Bromfenac | 1-12 | 30.08.2012 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Retigabin | 3-12 | 26.02.2013 | Nicht belegt | Opt-Out* |
| Cannabis Sativa | 4-12 | 14.03.2013 | Gering | Im Handel ¹ |
| Vemurafenib | 1-13 | 29.05.2013 | Beträchtlich | Im Handel ¹ |
| Perampanel | 2-13 8-14 11-14 | 28.11.2013 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Lixisenatid | 1-14 | 18.06.2014 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Vildagliptin/Metformin | 3-14 | 25.08.2014 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Vildagliptin | 4-14 | 20.08.2014 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Linaclotid | 5-14 | 10.07.2014 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofo- viridisoproxi | 6-14 | 08.09.2014 | Nicht belegt | Im Handel |
| Pomalidomid | 7-14 | 26.11.2014 | Beträchtlich | Außer Vertrieb ² |
| Insulin degludec | 4-15 | 02.09.2015 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Lebende Larven <i>Lucilia sericata</i> | 8-15 | 19.09.2015 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |

²³⁹ Vgl. für Letzteres aktuelle das Schiedsverfahren von Empagliflozin.

²⁴⁰ Nicht berücksichtigt werden die Verhandlungen der Schiedsstelle mit den Importeuren von Perampanel.

²⁴¹ Apotheke adhoc (2015).

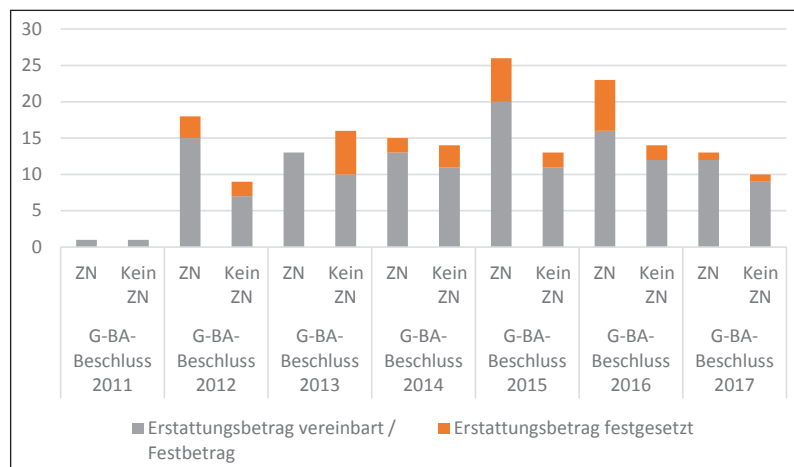
| Wirkstoff | AZ | Datum | Zusatznutzen | Status |
|---------------------------------|-------|------------|--------------|------------------------|
| Siltuximab | 9-15 | 19.09.2015 | N. q. | Im Handel |
| Mirabegron | 7-15 | 03.11.2015 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Daclatasvir | 13-15 | 11.11.2015 | Beträchtlich | Im Handel |
| Idelalisib | 14-15 | 20.01.2016 | N. q. | Im Handel |
| Ataluren | 16-15 | 25.02.2016 | Gering | Außer Vertrieb |
| Insulin degludec | 17-15 | 11.03.2016 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Albiglutid | 15-15 | 14.04.2016 | Gering | Im Handel |
| Dulaglutid | 1-16 | 15.04.2016 | Gering | Im Handel |
| Vortioxetin | 4-16 | 29.06.2016 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Insulin degludec/ Liraglutid | 5-16 | 04.07.2016 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Netupitant/Palonosetron | 11-16 | 19.10.2016 | Nicht belegt | Im Handel |
| Nivolumab | 9-16 | 07.11.2016 | Beträchtlich | Im Handel |
| Idebenon | 12-16 | 05.12.2016 | N. q. | Im Handel |
| Empagliflozin | 13-16 | 30.01.2017 | Beträchtlich | Im Handel |
| Fingolimod | 14-16 | 08.02.2017 | Gering | Im Handel |
| Blinatumomab | 15-16 | 06.03.2017 | N. q. | Im Handel ³ |
| Sacubitril/Valsartan | 17-16 | 17.03.2017 | Beträchtlich | Im Handel |
| Afamelanotid | 1-17 | 03.04.2017 | N. q. | Im Handel |
| Mepolizumab | 2-17 | 25.04.2017 | Gering | Im Handel |
| Daratumumab | 6-17 | 28.06.2017 | N. q. | Im Handel |
| Ataluren | 9-17 | 30.08.2017 | Gering | Außer Vertrieb |
| Talimogen laherparepvec | 11-17 | 22.09.2017 | Nicht belegt | Im Handel |
| Vortioxetin | 13-17 | 27.09.2017 | Nicht belegt | Außer Vertrieb |
| Tasimelteon | 14-17 | 23.10.2017 | N. q. | Im Handel |

| Wirkstoff | AZ | Datum | Zusatznutzen | Status |
|--|----|-------|--------------|--------|
| AZ – Aktenzeichen; n. q. – Zusatznutzen nicht quantifizierbar | | | | |
| * Retigabin war nach Abschluss des Schiedsverfahrens noch im Markt, wurde jedoch nach Abschluss des erneuten Nutzenbewertungsverfahrens vom Hersteller vom Markt genommen. 1 – Eine Einigung über die Höhe des Erstattungsbetrages konnte nach Ablauf der einjährigen Mindestlaufzeit des Vertrages über den festgesetzten Erstattungsbetrag und erfolgter Kündigung durch den pharmazeutischen Unternehmer erzielt werden. 2 – Der Erstattungsbetrag von Pomalidomid wurde teilweise vereinbart (Wirkstärken 3 mg / 4 mg) und teilweise festgesetzt (1 mg / 2 mg). Die im Preis festgesetzten Wirkstoffstärken wurden nach Abschluss des Schiedsverfahrens vom Markt genommen, jedoch zum 01.10.2016 wieder in Deutschland verfügbar gemacht. 3 – In Folge einer erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf, in welcher der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen feststellte, laufen derzeit Erstattungsbetragsverhandlungen. | | | | |

Mehr Verfahren trotz belegten Zusatznutzens

Die Anrufung der Schiedsstelle zur Festsetzung des Erstattungsbetrages erfolgte in der Vergangenheit insbesondere dann, wenn zuvor kein Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt wurde (Tab. 20 bzw. Abb. 31).

Abbildung 31: Wirkstoffe mit durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag (Stand: 15.03.2018)



Im letzten AMNOG-Report konnte noch gezeigt werden, dass zwei Drittel der bis Mitte 2016 durchgeführten Schiedsverfahren ein im Rahmen der Nutzenbewertung nicht belegter Zusatznutzen zu Grunde lag (n=16 bis Mitte 2016).²⁴² Von den 15 seitdem durchgeführten Schiedsverfahren ging jedoch nur in vier Fällen ein durch G-BA nicht belegter Zusatznutzen voraus. Damit ist inzwischen in mehr als jedem zweiten Verfahren ein durch die Schiedsstelle festzusetzender Premium- oder Mischpreis Gegenstand des Verfahrens. Gleichwohl ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Wirkstoff ohne Zusatznutzen nach erfolgtem Schiedsspruch vom Markt genommen

²⁴² Vgl. hierzu Greiner, Witte (2017), S. 166.

wird, gegenüber jenen mit Zusatznutzen deutlich erhöht (Odds Ratio: 36,8).

Auch die herstellerseitige Reaktion auf ergangene Schiedssprüche hat sich in den vergangenen zwei Jahren verändert. Als Reaktion auf strittige Schiedsstellenentscheide sind von den Wirkstoffen mit festgesetztem Erstattungsbetrag bis Mitte 2016 knapp zwei Drittel in Deutschland vom Markt genommen worden. Seitdem sind lediglich zwei weitere Wirkstoffe als Reaktion auf einen durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag nicht mehr verfügbar (Ataluren war bereits im Anschluss an den ersten Schiedsspruch herstellerseitig vom Markt genommen worden). Mit einer Marktrücknahmequote von inzwischen „nur“ noch 43 % hat sich der bereits im vergangenen Jahr beobachtete Trend zunehmender, erfolgreicher Schiedsverfahren weiter bestätigt.

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. Grundsätzlich 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, sodass 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.²⁴³

Bis Anfang 2018 ist in 19 Fällen Klage gegen einen Schiedsspruch erhoben worden. Dem liegen acht Schiedssprüche aus den Jahren 2016 oder 2017 zugrunde. Vier Schiedsstellenentscheidungen sind inzwischen vom LSG-Berlin Brandenburg aufgehoben worden. Dies betrifft die Schiedssprüche zu den Verfahren von Albiglutid, Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, Linaclotid und Idealisib (vgl. Tab. 21).

Weniger Marktrücknahmen nach Schiedssprüchen

Klageverfahren gegen Schiedsstellenentscheidungen

²⁴³ Huster (2017).

Tabelle 21: Beklagte Schiedssprüche mit vorliegendem Urteil des LSG Berlin-Brandenburg

| Wirkstoff | Verfahrens-AZ (Urteilsdatum) | Gegenstand | Beschluss des LSG |
|---|-------------------------------|---|--------------------------|
| Idelalisib | L 9 KR 72/16 KL (28.06.2017) | Monetarisierung des Zusatznutzens (Mischpreisbildung) | Schiedsspruch aufgehoben |
| Albiglutid | L 9 KR 213/16 KL (28.06.2017) | Monetarisierung des Zusatznutzens (Mischpreisbildung) | Schiedsspruch aufgehoben |
| Linaclotid | L 1 KR 295/14 KL (25.01.2018) | Festlegung der zVT durch den G-BA | Schiedsspruch aufgehoben |
| Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil | L 1 KR 376/14 KL (22.02.2018) | Fehlendes Stellungnahmeverfahren | Schiedsspruch aufgehoben |

Gericht hebt 4 Schiedssprüche auf

Ausgangspunkt dieser Verfahren war jeweils ein Schiedsspruch über den Erstattungsbetrag. Beklagt wurden jedoch unterschiedliche Sachverhalte durch die jeweiligen Vertragsparteien. In den bereits unter 4.2 diskutierten Verfahren zu Idelalisib und Albiglutid wurde jeweils der Weg der Zusatznutzenmonetarisierung im Rahmen der Bildung eines Mischpreises durch den GKV-Spitzenverband beklagt. In den Verfahren von Linaclotid und Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil beklagte jeweils der pharmazeutische Unternehmer den vorangegangenen Schiedsspruch. In allen vier Fällen gab das LSG dem Antrag des Klägers stand und hob die festgesetzten Vertragsinhalte für die gegenständlichen Arzneimittel auf.

Im Verfahren von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ist eingewendet worden, dass die Preisfindung der Schiedsstelle maßgeblich auf ermittelten Daten aus dem Risikostrukturausgleich basierte, welche nicht Gegenstand der Verhandlung vor der Schiedsstelle gewesen sind. Der Schiedsspruch verletze insofern den Grundsatz des rechtlichen Gehörs.²⁴⁴ Maßgeblich war aus Sicht des Gerichtes also, dass dem pharmazeutischen Unternehmer keine Gelegenheit zur Stellungnahme zu diesen Daten gegeben wurde sowie die Tatsache, dass ihm diesen Daten nicht ohne weiteres zur Verfügung standen.²⁴⁵ Eine Rahmenvereinbarung über die Weitergabe von Risikostrukturausgleichsdaten, die nach dem Gesetz gerade Voraussetzung für die Verwendung der Daten bei der Bestimmung des Erstattungsbetrages sein sollte, gab es zum Zeitpunkt des Schiedsspruches noch nicht, die entsprechende Regelung ist in § 13 Abs. 6 der Rahmenvereinbarung erst auf der Grundlage eines Schiedsspruches vom 25. Juni 2015 eingefügt worden.

²⁴⁴ LSG Berlin-Brandenburg L 1 KR 376/14 KL, Rn. 32.

²⁴⁵ LSG Berlin-Brandenburg L 1 KR 376/14 KL, Rn. 35.

Das den Schiedsspruch aufhebende Urteil zum Erstattungsbetrag von Linaclotid ging ein Beschluss des G-BA vom 17.10.2013 voraus, in welchem er festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zVT nicht belegt sei. Als zVT wurde die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) definiert. Nach Auffassung des LSG leide der Beschluss des G-BA jedoch unter Rechtsmängeln, die auch zur Rechtswidrigkeit des streitgegenständlichen Schiedsspruches führten.²⁴⁶ So habe der G-BA entgegen der vom IQWiG in dessen Dossierbewertung dargelegten Auffassung und entgegen der einschlägigen Leitlinie nicht nachvollziehbar dargelegt, weshalb er die Psychotherapie als Vergleichstherapie für generell irrelevant ansehe. Ferner sei die Annahme, die ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung als Teil der Vergleichstherapie sei für die gesetzliche Krankenversicherung nicht mit Kosten verbunden, nicht tragfähig. Es dürfe nicht einfach unterstellt werden, diese ärztlichen Bemühungen seien durchweg durch die sog. Grundpauschale abgedeckt.

In jedem der genannten vier Verfahren ist die Revision beim BSG zugelassen. Für die Wirkstoffe Albiglutid und Idelalisib sind entsprechende Verfahren bereits beim BSG anhängig.

4.4 Marktrücknahmen

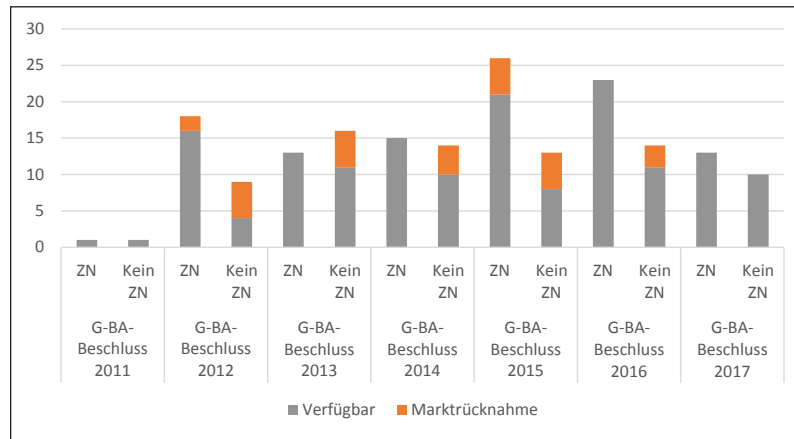
4.4.1 Häufigkeit von Marktrücknahmen

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 277 abgeschlossenen Verfahren (Stand: 31.12.2017) zeigt sich, dass negative Bewertungsergebnisse oder gescheiterte Preisverhandlungen regelhaft zu Marktrücknahmen führen. Von den bis Ende 2017 nutzenbewerteten Wirkstoffen sind Anfang 2018 die Erstattungsbetragsverhandlungen von 148 Wirkstoffen abgeschlossen. Für acht Wirkstoffe liegt zu diesem Zeitpunkt noch kein Erstattungsbetrag vor. 29 dieser Wirkstoffe und damit jeder Fünfte seit 2011 neu eingeführte Wirkstoff ist Anfang 2018 allerdings nicht mehr in Deutschland verfügbar.²⁴⁷ Der Anteil vom Markt genommenen Wirkstoffe ist dabei zuletzt rückläufig (vgl. Abb. 32).

²⁴⁶ LSG Berlin-Brandenburg, AZ L 1 KR 295/14 KL.

²⁴⁷ Damit stehen der Versorgung entsprechende Wirkstoffe nicht mehr als therapeutische Alternative zur Verfügung. Schwerwiegende Versorgungslücken in Folge einer Marktrücknahme wurden bislang jedoch nicht berichtet.

Abbildung 32: Anteil der verfügbaren Wirkstoffe in Relation zum Nutzenbewertungsergebnis²⁴⁸ und dem Datum der Erstbewertung (Stand: 15.03.2018)



Nach Marktrücknahme wieder verfügbar

Andere Wirkstoffe wurden nach vorheriger Marktrücknahme inzwischen wieder in Deutschland verfügbar gemacht. Insgesamt betraf dies bis Anfang 2018 vier Wirkstoffe (Mirabegron, Osimertinib, Perampnel und Pitavastatin). Osimertinib (Tagrisso®) wurde beispielsweise Anfang 2017 in Folge einer Bewertung ohne Zusatznutzen aus dem deutschen Markt zurückgezogen, ist seit November 2017, nach Ablauf der Beschlussbefristung und erneuter Nutzenbewertung mit einem beträchtlichen Zusatznutzen, jedoch wieder in der Lauer Taxe gelistet. Bereits zuvor wurde das Präparat nach Bekanntwerden der überzeugenden Studienergebnisse aus Italien importiert und durch die Kostenträger erstattet.²⁴⁹

Zum 01.12.2017 wurde auch das Antiepileptikum Perampnel wieder in Deutschland eingeführt. Bereits nach dem ersten Nutzenbewertungsbeschluss im Jahr 2013 nahm der Hersteller das Präparat aus wirtschaftlichen Erwägungen vom Markt. Es konnte zuvor, jedoch auch im Rahmen eines erneuten Bewertungsverfahrens Ende 2014, keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT belegt werden. Über ein Import-Programm aus der Schweiz war das Medikament jedoch auch danach in Deutschland verfügbar.²⁵⁰ Allerdings nur solange, bis das Präparat nach Abschluss der erneuten Nutzenbewertung „Opt-Out“ ging. Die Nutzenbewertungsverfahren von Perampnel wurden bis dahin insbesondere durch die medizinischen Fachgesellschaften kritisch begleitet. Argumentiert wurde, dass die vom G-BA als „Standardtherapie“ definierte zVT so in der Epilepsitherapie nicht existiere, ein Zusatznutzen gegenüber einer entsprechend de-

²⁴⁸ 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.

²⁴⁹ Laschet (2017), S. 55.

²⁵⁰ DAZ online (2017a).

finierten zVT sich also aus methodischen Gründen nicht belegen ließe.²⁵¹ Inzwischen haben sich Hersteller und GKV-Spitzenverband jedoch auf einen Erstattungsbetrag einigen können. Dieser sieht einen Preisnachlass in Höhe von 62 % gegenüber dem Listenpreis des pharmazeutischen Unternehmers vor.

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.²⁵² 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.²⁵³ Für den pharmazeutischen Unternehmer besteht der Unterschied beider Optionen darin, dass beim Marktrückzug nach der Nutzenbewertung („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-Vertriebsnahme“ 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.²⁵⁴

Insgesamt wurde bis Anfang 2018 (Stand: 15.03.2018) für 30 Arzneimittel der Vertrieb in Deutschland vom Hersteller ganz oder teilweise eingestellt (vgl. Tab. 22). Hierbei handelt es sich um vier Arzneimittel mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, zwei Arzneimittel mit einem beträchtlichen Zusatznutzen, ein Arzneimittel mit

30 Marktrücknahmen

²⁵¹ DAZ online (2017a).

²⁵² IFA (2015).

²⁵³ IFA (2015).

²⁵⁴ Cassel, Ulrich (2015), S. 36.

einem geringen Zusatznutzen und 22 Arzneimittel mit nicht belegtem Zusatznutzen. Grundsätzlich ist das Risiko einer Marktrücknahme für neue Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen damit fast sechs Mal so hoch wie für Wirkstoffe mit Zusatznutzen (Odds Ratio: 5,8). Dabei wurde zwölfmal von der Opt-Out-Lösung Gebrauch gemacht, also das neue Präparat unmittelbar nach Abschluss der Nutzenbewertung vom Markt genommen. In 16 weiteren Fällen erfolgte eine Rücknahme als Reaktion auf das Ergebnis des sich anschließenden Preisbildungsverfahrens. Für SipuleucelT wurde im Mai 2015 herstellerseitig die Zulassung zurückgezogen, da der pharmazeutische Unternehmer insolvent ging.

Tabelle 22: Marktrücknahmen nutzenbewerteter Wirkstoffe (Stand: 15.03.2018)

| Wirkstoff | Zusatznutzen | Beschluss | 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 |
| Linaclotid | Nein | 17.10.2013 | Außer Vertrieb | 01.05.2014 |
| Vildagliptin | Nein | 01.10.2013 | Außer Vertrieb | 01.07.2014 |
| Vildagliptin/Metformin | Nein | 01.10.2013 | Außer Vertrieb | 01.07.2014 |
| 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 |
| Lebende Larven <i>Lucilia sericata</i> | Nein | 20.11.2014 | Außer Vertrieb | 15.06.2015 |
| Tafluprost/Timolol | Nein | 18.06.2015 | Opt-Out | 01.08.2015 |
| Insulin degludec | Nein | 16.10.2014 | Außer Vertrieb | 15.01.2016 |
| 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 |
| Boceprevir | Ja | 01.03.2012 | Außer Vertrieb | 15.07.2016 |

| Wirkstoff | Zusatznutzen | Beschluss | Status | Marktrücknahme |
|--|--------------|------------|----------------------------|----------------|
| 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 |
| 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 |
| 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“. | | | | |

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 73 % der bisherigen Marktrücknahmen für Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen erfolgten. Zwischen 2016 und 2017 wurden jedoch auch sieben Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen vom Markt genommen. Allerdings ist in diesen Fällen jeweils eine differenzierte Betrachtung der Gründe erforderlich. So ist die Marktrücknahme von Boceprevir und Telaprevir sowie die zuletzt erfolgten Rücknahmen von Dasabuvir und der Fixkombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eher als Konsequenz des Innovationswettbewerbes im Hepatitis C-Markt zu sehen. Neuere Substanzklassen haben diese Wirkstoffe in der Versorgung verzichtbar gemacht. Zudem sinkt durch den mit Einführung der neuen Wirkstoffklassen verbundene therapeutische Erfolg in Form einer Heilung einer Vielzahl der Patienten auch das potentiell verfügbare Absatzpotential. Das Orphan Drug Glybera (Wirkstoff Alipogentiparvovec) ging Anfang 2018 ebenfalls trotz belegten Zusatznutzens (allerdings nicht quantifizierbaren Ausmaßes) EU-weit vom Markt, da der Hersteller aufgrund ausbleibender Akzeptanz die EU-Zulassung auslaufen ließ. Das Orphan Drug wurde 2012 für einen fünfjährigen Zeitraum unter strengen regulatorischen Auflagen zugelassen. Nach Schätzung kamen zum Launchzeitpunkt in Europa etwa 150 bis 200 Patienten für eine Therapie infrage.²⁵⁵

Andere Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen, wie z. B. Colestilan, sind hingegen aus wettbewerblichen Erwägungen nicht mehr in

Marktrücknahmen nach Innovationswettbewerb

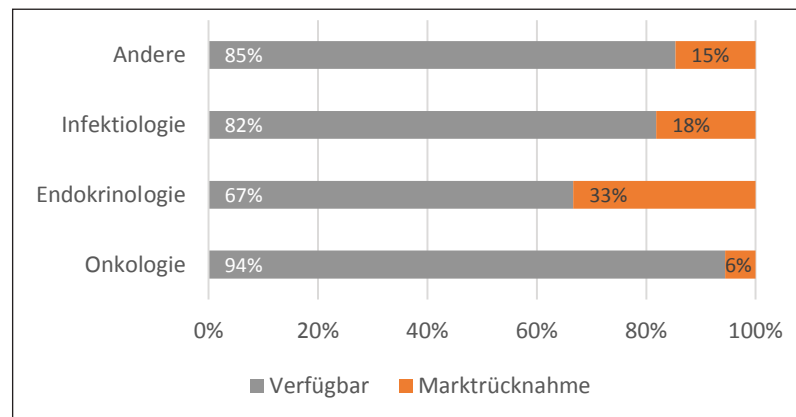
²⁵⁵ DAZ online (2017b).

Deutschland verfügbar. Im Fall von Colestilan hat beispielsweise ein Mitbewerber ein vergleichbares Nachfolgeprodukt (Sucroferric Oxyhydroxide, Velphoro®) besser im Markt platziert.²⁵⁶

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. 33).

Abbildung 33: In Deutschland vom Markt genommene nutzenbewertete Wirkstoffe nach Anwendungsgebiet (Stand: 15.03.2018)



Für diesen verantwortlich gemacht wurden in der Vergangenheit vielfach methodische Rahmenbedingungen der Nutzenbewertung in diesem Marktsegment, insbesondere die Festlegung von in der Regel generischen zVT wurde kritisiert.²⁵⁷ Dabei sind bislang aus allen Klassen neuer Antidiabetika (DPP-4 Hemmer, GLP-1 Analoga, Basalinsulin, SGLT-2 Hemmer) seit 2011 neu auf den Markt gekommene Arzneimittel in Deutschland nicht mehr verfügbar. In den Klassen der DPP-4 Inhibitoren, der SGLT-2 Hemmer bzw. der GLP-1 Analoga stehen jedoch jeweils Alternativprodukte im Markt zur Verfügung. Auch nach der erneuten (negativen) Nutzenbewertung der DPP-4 Hemmer Saxagliptin und Sitagliptin bzw. deren Fixkombination mit Metformin gelang es den Vertragsparteien, einen Erstattungsbetrag zu vereinbaren und so die Rücknahme weiterer Antidiabetika zu vermeiden.

„Verfügbarkeitslücken“ post AMNOG?

Der Vorsitzende der AMNOG-Schiedsstelle, Prof. Wasem, stellte zuletzt zudem nochmals die These auf, dass ein Einfluss der „starken Position“ des GKV-Spitzenverbandes im Nutzenbewertungs- und Verhandlungsverfahren auf die Anzahl der Marktrücknahmen oder den Verzicht auf Markteintritt möglich sei.²⁵⁸ Für letzteres Argument sahen Cassel und Ulrich im Rahmen eines Gutachtens für den BPI

²⁵⁶ Haas, Pietsch (2018), S. 52.

²⁵⁷ Staeck (2016).

²⁵⁸ Wasem (2018).

empirische Belege²⁵⁹, welche jedoch methodisch gravierende Schwächen aufweisen.²⁶⁰ Als „Verfügbarkeitslücken“ klassifizierten die Autoren Wirkstoffe, die entweder trotz EMA-Zulassung nicht in Deutschland in Verkehr gebracht oder die nach erfolgter Nutzenbewertung wieder in Deutschland vom Markt genommen wurden. Letztere zu ermitteln, ist vergleichsweise einfach (vgl. hierzu den vorangegangenen Abschnitt). Nach Angaben von Cassel und Ulrich blieb seit Einführung des AMNOG jedoch bei 30 Wirkstoffen die Markteinführung in Deutschland aus. Allerdings machen die Autoren nicht deutlich, um welche Wirkstoffe es sich dabei handelt. So ist nicht nachvollziehbar, welche möglichen Beweggründe (z. B. der parallele Markteintritt erfolversprechenderer Therapieansätze) zum Verzicht des Markteintrittes geführt haben können. Auch bleibt offen, ob es ggf. nur zu einer verzögerten Markteinführung in Deutschland gekommen ist.

4.5 Einsparungen in Folge der Nutzenbewertungsrabatte

Das AMNOG wurde initial als Kostendämpfungsgesetz konzipiert, welches eine nutzenbasierte Preisfindung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland mit dem Ziel einführen sollte, Einsparungen im patentgeschützten Arzneimittelsegment zu generieren. Ausgangspunkt waren damals diskutierte starke Ausgabenzuwächse in eben diesem Marktsegment.²⁶¹ Durch die Bewertung des Zusatznutzens und 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 Preissenkungspotential in der Gesetzesbegründung des AMNOG auf durchschnittlich 16 %.²⁶² Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt liegt seit 2012 relativ stabil bei knapp über 20 %. Industrieseitig wird jedoch beklagt, dass eben jene Rabatte dazu geführt haben, dass sich das Preisniveau für neue, patentgeschützte Arzneimittel in Deutschland inzwischen unterhalb des europäischen Durchschnittes befinde.²⁶³

Da jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Industrie nach Einführung auf die erwartbaren Preisabschläge mit einer Erhöhung des Listenpreises bei Markteinführung reagiert hat, ist das durchschnittliche Rabattniveau nicht als Parameter zur Bewertung des „Erfolges“ der Nutzenbewertung geeignet. Alternativ wird des-

²⁵⁹ Cassel, Ulrich (2017), S. 122 ff.

²⁶⁰ Vgl. hierzu Haas, Pietsch (2018), S. 51.

²⁶¹ BT-Drs. 17/2413, S. 1.

²⁶² BT-Drs. 17/2413, S. 39.

²⁶³ Vfa (2016). Gleichwohl lassen sich entsprechenden Untersuchungen andere Studien gegenüberstellen, welche zu dem Ergebnis kommen, dass neue Arzneimittel in Deutschland nach wie vor zu Preisen oberhalb des europäischen Durchschnitts erstattet werden. Vgl. aktuell Vogler (2017) oder Busse et al. (2017).

halb regelhaft auf das mit diesen Rabattwerten verbundene Einsparvolumen verwiesen (vgl. Tab. 23).

Tabelle 23: Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge (in Millionen Euro)

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|-------|-------|------|------|------|--------|-------|
| AVR ²⁶⁷ | 0 | 25 | 150 | 443 | 925* | 1.350* | n. a. |
| Atlas ²⁶⁸ | | | 93 | 468 | 960 | n. a. | n. a. |
| GKV-SV ²⁶⁹ | n. a. | | 180 | 450 | 925 | 1.350 | n. a. |
| IQVIA ²⁷⁰ | n. a. | n. a. | 144 | 369 | 771 | 1.150 | 1.573 |
| * Umfasst auch Einsparungen aus individuellen parenteralen Zubereitungen. | | | | | | | |

Deutlich gestiegene jährliche Einsparungen

Zur Bezifferung des aus § 130b-Erstattungsbeträgen innerhalb der GKV-Versorgung bislang erzielten Einsparvolumens liegen unterschiedliche, jedoch hinsichtlich der Größenordnung vergleichbare Angaben vor. Je nach Quelle belief sich das Einsparvolumen im Jahr 2016 auf 1,1 bis 1,3 Milliarden Euro. Für 2017 wird ein weiterer Anstieg von 36,8 % auf 1,6 Milliarden Euro berichtet.

Das im Gesetzesentwurf genannte jährliche Einsparziel von zwei Milliarden Euro wurde inzwischen erreicht.²⁶⁸ Nach Angaben des GKV-Spitzenverbandes summieren sich die § 130b-Abschläge im Zeitraum von 2012 bis 2016 insgesamt zu Einsparungen von ca. 2,9 Mrd. Euro.²⁶⁹ Die bis dato als verfehlt bezeichneten Einsparergebnisse des AMNOG relativieren sich jedoch auch dadurch, dass der Gesetzgeber mit den genannten zwei Milliarden Euro eher eine Prognose („[...] bei vollständiger Umsetzung des Vertragsmodells [...]“)²⁷⁰ der erzielbaren Einsparungen formuliert hat und zudem die Marktentwicklung entsprechender Präparate entscheidenden Einfluss auf den Zeitpunkt der Zielerreichung hatte. Insofern wäre zu berücksichtigen, dass der Gesetzgeber Einsparpotentiale im Bestandsmarkt mit einberechnet hat. Diese sind seit Aufhebung der Bestandsmarkt看wertung 2013 aus der Bewertung der Zielerreichung herauszurechnen. Die finanziellen Auswirkungen durch den Wegfall der sogenannten Bestandsmarktbewertung ergeben sich durch das Fehlen eines auf einer abgeschlossenen Nutzenbewertung basierenden Erstattungsbetrages für diese Arzneimittel. Zum anderen haben diese Bestandsmarktarzneimittel Einfluss auf die Verhandlung von Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V, wenn sie einerseits vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wur-

²⁶⁴ Schwabe, Ludwig (2017), S. 25.

²⁶⁵ Häussler (2016).

²⁶⁶ BT-DRS 19/916.

²⁶⁷ Wald-Eßer (2017).

²⁶⁸ BT.-Drs. 17/2413, S. 38.

²⁶⁹ BT-Drs. 19/916, S. 2.

²⁷⁰ BT.-Drs. 17/2413, S. 38. GKV-Spitzenverband (2017b):

den und somit als Untergrenze herangezogen werden oder andererseits als vergleichbare Arzneimittel definiert werden.²⁷¹ Zur Abbildung der vollständigen AMNOG-induzierten Einsparungen könnten zudem weitere Kompensationsmaßnahmen, wie der seinerzeit von sechs auf sieben Prozent erhöhte Herstellerrabatt, berücksichtigt werden.

4.6 Literatur

- Apotheke adhoc (2015): Neues AMNOG in 2016. Apotheke adhoc online vom 31.12.2015.
- ARD (2017): Neue Krebsmittel – Teuer, aber ohne Vorteile für Patienten? URL: <http://www.daserste.de/information/wirtschaft-boerse/plusminus/sendung/neues-krebsmittel-100.html>.
- Ärzteblatt (2016): Chronische Herzinsuffizienz: Viel Zustimmung für Entresto. Deutsches Ärzteblatt; 113 (41): 37.
- Ärzteblatt (2017): Regressrisiko bei Verordnung neuer Arzneimittel: KBV fordert gesetzliche Klarstellung vom 26.04.2017.
- Ärzteblatt (2018): Linke kritisiert Bundesregierung wegen Arzneimittelpreisen vom 27.02.2018.
- Ärzte Zeitung (2016): Kodierpflicht. Kein Thema für die Regierung vom 15.12.2016.
- Ärzte Zeitung 2017: Kodierung. Forscher vermuten Manipulation vom 14.06.2017.
- Braun A, Brüderl K (2018): AMNOG – gut gedacht, schlecht gemacht? AMNOG-Verfahren und regionale Ebene. G+S; 1/2018: 44-49.
- BT-Drs. 17/2413: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 06.07.2010.
- 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.
- Busse R, Panteli D, Schröder H, Schröder M, Telschow C, Weiss J (2017): Europäischer Preisvergleich für patentgeschützte Arzneimittel, in: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. Springer Verlag, Heidelberg.

²⁷¹ 268 BT-Drs. 19/916, S. 13.

- Cassel D, Ulrich V (2017): AMNOG-Check 2017. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden.
- Comité économique des produits de santé (2017): Rapports d'activité du CEPS. URL: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>.
- DAZ online (2015): Frühzeitiger Erstattungsbetrag für Hemangiöl. DAZ online vom 15.07.2015.
- DAZ online (2017a): Fycompa kehrt zurück. DAZ online vom 28.11.2017.
- DAZ online (2017b): Gentherapie Glybera. Wenn das teuerste Arzneimittel der Welt scheitert. DAZ online vom 04.01.2017.
- Deutscher Bundestag (2016): Stenografischer Bericht. 199. Sitzung. Berlin, 10. November 2016.
- Einecke D (2016): Wie geht es weiter bei Hepatitis C, Hepatitis B und HIV? MMW; 158 (13): 10-11.
- Faulkner SD, Lee M, Qin D, Morrell L, Xoxi E, Sammarco A, Cammarata S, Russo P, Pani L, Barker R (2016): Pricing and Reimbursement experiences and insights in the EU and US: Lessons learned to approach adaptive payer pathways.
- Ferrario A, Kanavos P (2013): Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMINet, Brussels, Belgium.
- Frick M (2015): AMNOG-Subgruppen versus wirtschaftliche Verordnungsweise aus Sicht der Industrie, in: Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse, Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Roche Forum, Heft 1, Juli 2015: 28-37.
- Frick M (2016): Wie passt das AMNOG in die regionale Arzneimittelregulierung: Top-down oder bottom-up? Vortrag im Rahmen einer Veranstaltung des Förderverein ärztliche Fortbildung in Hessen am 29.06.2016.
- GKV-Spitzenverband (2017a): Konzept zur nutzenorientierten Erstattung im Arztinformationssystem. GKV 90 Prozent, Ausgabe 04. März 2017. URL: https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/04/meldungen/04_noe-konzept/04_noe-konzept.html
- GKV-Spitzenverband (2017b): Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes für die 19. Legislaturperiode 2017–2021. 20.07.2017, Berlin.
- GKV-Spitzenverband (2015): Vereinbarung für erste zugelassene Gentherapie gegen Enzymmangel steht. Gemeinsame Pressemitteilung des GKV-Spitzenverbandes und der Chiesi GmbH vom 23.11.2015.

- Greiner W, Witte J (2017): AMNOG-Report 2017. Medhochzwei-Verlag, Heidelberg.
- Greiner W, Kuhlmann A, Schwarzbach C (2010): Ökonomische Beurteilung des Effizienzgrenzenkonzeptes. *Gesundh ökon Qual manag*; 15: 241–250.
- Grill M (2017): 66.000 Euro teures Brustkrebs-Medikament von Pfizer hat keinen Zusatznutzen. *Correctiv online* vom 18.05.2017. URL: <https://correctiv.org/recherchen/wirtschaft/artikel/2017/05/18/zweifel-wichtigem-brustkrebsmedikament-von-pfizer/>.
- Haas A (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Erstattung. Präsentation im Rahmen der Veranstaltung AWMF im Dialog vom 08.07.2016, Berlin.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A (2015): Das Wirtschaftlichkeitsgebot im Einzelfall und der Mischpreis, in: *Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse, Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung*, Roche Forum, Heft 1, Juli 2015: 14-21.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A, Kleinert JM, Rózyńska C (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- Haas A, Pietsch K (2018): Der „AMNOG-Check 2017“ – Alter Wein in neuen Schläuchen. *G+S*; 1/2018: 50-53.
- Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, Auquier P (2018): Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health Policy*; 122 (3):217-229.
- Huster S (2017): Mischpreis und Nutzenmonetarisierung. *NZS 2017*, 681.
- IMS (2014): *IMS Midas Q4 2014, IMS Global Oncology Trend Report 2015*.
- KBV, KVWL, BÄK, ÄKdÄ, DKG, AWMF, BAG (2018): *Gemeinsames Statement zum Arzteinformationssystem („AIS“) vom 16.01.2018*, Berlin.
- König M, Penske M (2017): Wirtschaftliche Erstattungsbeträge sind verhandelbar. *Monitor Versorgungsforschung*; 06/2017: 40-46.
- Laschet H (2017): Arznei ohne Zusatznutzen – aber wichtig für die Versorgung. *Im Focus Onkologie*; 20 (5): 55.
- Messori A (2016): Application of the Price–Volume Approach in Cases of Innovative Drugs Where Value-Based Pricing is Inadequate: Description of Real Experiences in Italy. *Clin Drug Investig*; 36 (8): 599-603.

- Meyer F (2012): Health Technology Assessment, Pricing and reimbursement in France and European collaboration. Vortrag im September 2012, Tokyo. URL: <http://www.pp.u-tokyo.ac.jp/HTA/events/2012-09-06/documents/hta20120906-meyer.pdf>.
- O.V. (2015): Gilead Sciences GmbH begrüßt vorzeitige Einigung zum Erstattungsbetrag für Harvoni® mit dem GKV Spitzenverband. Aktien-check-online vom 04.09.2015. URL: http://www.aktiencheck.de/news/Artikel-Gilead_Sciences_GmbH_begruesst_vorzeitige_Einigung_zum_Erstattungsbetrag_fuer_Harvoni_GKV_Spitzenverband-6696766.
- Prasad V, Milankody S (2017): Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med*;177 (11): 1569-1575.
- Rasch A, Dintsios CM (2015): Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine methodische Bestandsaufnahme. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen*; 109, 69-78.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014): Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Gutachten 2014.
- Schwabe U, Ludwig WD (2017): Arzneiverordnungen 2016 im Überblick, in: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer Verlag, Heidelberg.
- Sucker-Sket K (2017): Gericht mahnt Regelung zu Mischpreisen an. *Deutsche Apothekerzeitung online* vom 29.06.2017.
- Taylor P (2014): France agrees lowest Sovaldi pricing in EU - Government brings cost of hepatitis C drug to V5,000 below list price. *PMLive online* vom 21.11.2014.
- 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.
- Ulrich V, Cassel D (2016): Arzneimittelforschung und ihre Finanzierung: Sparen wir am falschen Ende? *G+G*; 2/2016: 28-35.
- Vogler S, Zimmermann N, Habl C, Plessnegger J, Bucsecs A (2012): Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *Southern Med Review*; 5 (1): 38-46.
- Vogler S (2017): Kostenintensive Krebsmedikamente – Preise im internationalen Vergleich, in: Grandt D, Schubert I (2017): *Arzneimittelreport 2017*. Asgard Verlagsservice GmbH, Siegburg.
- von Stackelberg JM, Haas A, Kleinert JM, Zentner A, Tebinka-Olbrich A (2017): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens

rens, in: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.):
Arzneiverordnungs-Report 2017. Springer Verlag, Heidelberg.

Wald-Eber D (2017): Trends und Schlüsselfaktoren am Arzneimittelmarkt im Jahr 2017. URL: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/medieninformationen/iqvia-gesundheitsdaten-27-02-18-pk-handout.pdf?_=1519738685524

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: Arztinformationssystem

5.1 Einführung

5.1.1 Offene Konzeptionsfragen

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 auch eine Verbesserung der Qualität der Arzneimittelversorgung durch mehr Transparenz über den Zusatznutzen beabsichtigt.²⁷² Sowohl vonseiten der Industrie („AMNOG-gerechte Versorgungsquote“²⁷³) als auch der Kostenträger („nutzenorientierte Erstattung“²⁷⁴) wurden jedoch zuletzt Konsequenzen aus der fehlenden Kongruenz von Nutzenbewertung und Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel diskutiert. Ursächlich dafür können verschiedene Faktoren sein. Erste explorative Untersuchungen deuten jedoch u. a. auf eine fehlende Praxisreichweite der G-BA-Beschlussinformationen hin.²⁷⁵ Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sollen deshalb zukünftig so aufbereitet und über ein 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.

Der geplante Transfer der Nutzenbewertungsergebnisse in die Versorgungspraxis kann potentiell 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 AMNOGs ist insofern bei allen Systembeteiligten gleichermaßen vorhanden.²⁷⁶ Gleichwohl sind Zweckrichtung und praktische Ausgestaltung des AIS umstritten, auch wenn zuletzt deutlich wurde, dass dieses eher als Informations- denn als Steuerungssystem konzipiert werden wird.²⁷⁷ Grundlegende Entscheidung bei der Einführung eines AIS ist, ob die Informationen aus der Beschlussfassung des G-BA zukünftig in inhaltlich aufbereiteter oder in ursprünglicher Form den Ärzten zur Verfügung gestellt werden soll (vgl. Abb. 33). Letzteres Modell wurde wiederholt von Vertretern der pharmazeutischen Industrie vorgeschlagen.²⁷⁸ Es

**Höhere
Transparenz
durch AIS**

²⁷² BT-Drs.17/2413, S. 22.

²⁷³ Vfa (2015).

²⁷⁴ Haas et al. (2016).

²⁷⁵ Glaeske et al. (2015), S. 155; Greiner, Witte (2016), S. 141 f.

²⁷⁶ Exemplarisch: Vfa (2017)

²⁷⁷ Ärztebalgt (2018).

²⁷⁸ Exemplarisch: Schütze (2017).

ist jedoch fraglich, ob z. B. ein verfügbarer Download der Beschlussfassung des G-BA auch im Hinblick auf die kurzen Kontaktzeiten je Patient eine praxistaugliche Form der Informationsvermittlung bedeuten würde.²⁷⁹ Die strukturierte Aufbereitung der Nutzenbewertungsinformationen erscheint insofern die effektivere Variante, um nachhaltige Effekte in der Versorgung zu ermöglichen. Gleichwohl ist dabei zu diskutieren, wie ein entsprechender Informationskanal gestaltet werden soll und welche Art von „Versorgungseffekt“ intendiert ist.

Zielsetzung des AIS offen

Die Formulierung eines mit Einführung des AIS verbundenen wünschenswerten Versorgungseffektes ist Aufgabe des Gesetzgebers. Denkbar wäre eine qualitative Zielsetzung, z. B. die zur Kenntnisnahme der Beschlussinhalte. Quantitative Versorgungsziele des AIS könnten sich zum Beispiel am Nutzenbewertungsergebnis orientieren. So ließe sich als Erwartungshaltung formulieren, dass nach Einführung des AIS Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen – sofern es die therapeutische Situation der Patienten zulässt – schneller oder in größerem Umfang durch Ärzte verordnet werden.

Zur Umsetzung der noch unklaren Zielsetzung des AIS kann grundsätzlich zwischen einer monodirektionalen Informationsvermittlung und einer bidirektionalen Informations- und Dokumentationsfunktion unterschieden werden. Letzteres böte einen einfachen Einstieg in die vom GKV-Spitzenverband zur Lösung der derzeitigen Mischpreisproblematik vorgeschlagene nutzenorientierte Erstattung – mit den bereits zuvor diskutierten Nachteilen²⁸⁰, insbesondere hinsichtlich der Akzeptanz durch die Ärzteschaft.²⁸¹ Dies wäre auch bei einer starken Reduktion der Informationsinhalte zum Zwecke der Steuerung in Form eines „Ampelsystems“ erwartbar gewesen. Ein solches wurde ursprünglich mal von Kostenträgerseite aus diskutiert²⁸², um dem Arzt eine einfache Orientierung zu ermöglichen, welches Arzneimittel indikationsgerecht die beste Wahl ist. Inzwischen wird jedoch auch vonseiten des GKV-Spitzenverbandes des GKV-Spitzenverbandes ein differenzierteres Inhaltsmodell präferiert.

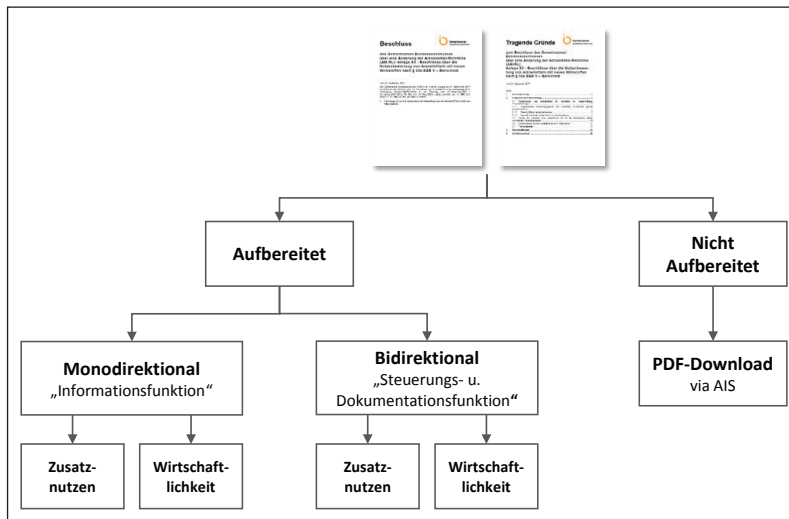
²⁷⁹ PZ-online (2010).

²⁸⁰ Vgl. hierzu Kap. 4.2

²⁸¹ KBV et al. (2018).

²⁸² GKV-Spitzenverband (2016).

Abbildung 34: Konzeptionsmöglichkeiten eines AMNOG-Arztinformationssystems aus wissenschaftlicher Perspektive



Unbestritten ist, dass in der Konzeption eines AIS eine Reihe von Komplexitätstreibern zu beachten sind. Auf Ebene der Nutzenbewertung zählen dazu insbesondere:

Viele Komplexitätstreiber

- Der Kontextbezug der Nutzenbewertung (z. B. Hintergründe eines nicht belegten Zusatznutzens, Ergebnisse auf Endpunktebene; siehe Kap. 2.4 bzw. 2.7).
- Die Volatilität der Nutzenbewertung aufgrund sich ändernder Beschlussfassungen und veränderlicher Therapiestandards (siehe Kap. 2.5).
- Die zum Teil kontroverse Bildung von Teilpopulationen (siehe Kap. 2.3).
- Die nach wie vor offene Mischpreisproblematik (siehe Kap. 4.2).

Auf Ebene der Versorgungspraxis sind zudem zu berücksichtigen:

- Regional unterschiedliche Steuerungskonzeptionen zur Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebotes (siehe Kap. 6.5).
- Mögliche Abweichungen zu medizinischen Leitlinien.

Insbesondere hinsichtlich der strukturellen Komplexität eines Nutzenbewertungsbeschlusses kommt der widerspruchsfreien Aufbereitung der Beschlussinhalte besondere Bedeutung zu. Am Beispiel des Beschlusses zu Apixaban vom 19.02.1025 lässt sich exemplarisch veranschaulichen, wieso die alleinige Wiedergabe der zentralen Beschlussinformationen aus dem G-BA-Beschluss – Teilpopulation, zVT und Ausmaß des Zusatznutzens – zu kurz greifen könnte (vgl. Tab. 24). Während in der Beschlussfassung für Apixaban für das 2. Anwendungsgebiet (Langzeitprophylaxe von rezidivierenden

Kontextbezug der Nutzenbewertung

tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie) kein Zusatznutzen belegt werden konnte, weist der G-BA im Abschnitt zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung darauf hin, dass unter bestimmten Konstellationen eine Anwendung von Apixaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten doch vorteilhaft sein kann.

Tabelle 24: G-BA-Beschluss zum Wirkstoff Apixaban (Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien) vom 19.02.2015

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Zusatznutzen |
|---|--|--|
| 1. Initial-Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) und parallel einzuleitende Prophylaxe bei Erwachsenen (für eine Behandlung bis 6 Monate) | Heparine bzw. Vitamin-K-Antagonisten (Sekundär-Prophylaxe) | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen |
| 2. Langzeitprophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) bei Erwachsenen (nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung der TVT oder LE), für die eine weiterführende Antikoagulation angezeigt ist | Vitamin-K-Antagonisten | Zusatznutzen gilt als nicht belegt |
| <p>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung „[...] Für Patienten, für die nach Einschätzung des Arztes eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten, vor allem unter dem Aspekt der mit der Umstellung verbundenen Gefährdung der Patienten, nicht in Frage kommt, aber eine weiterführende Prophylaxe (über 6 Monate hinaus) geboten ist, kann die Fortführung der Therapie mit Apixaban gemäß Fachinformation angezeigt sein.“</p> | | |

5.1.2 Das Für und Wieder von „trial and error“

Hinsichtlich der letztlichen Umsetzung des AIS sind aus wissenschaftlicher Sicht Fragen zum Detailumfang der dargestellten Informationen hervorzuheben. Sinnvoll erscheint der inzwischen geplante Einbezug von Kommunikationsexperten zur Aggregation der abzubildenden Informationsmengen durch den G-BA.²⁸³ Darüber hinaus muss der Arzt als Nutzer des AIS an der inhaltlichen Entwicklung beteiligt werden. Grundsätzlich sind Nutzer von Technologien in der Forschung erst in den letzten Jahren als einflussreiche Akteure für den Innovationsprozess entdeckt worden. Die Betrachtung einer Innovation und ihres Erfolges auf dem Markt beinhaltet immer auch deren Anwendung durch den Nutzer, der durch seine eigene Werte-

²⁸³ Laschet (2017).

prägung mitunter anderen Aspekten hohe Wertschätzung beimisst, die bei der ursprünglichen Entwicklung nicht berücksichtigt wurden.²⁸⁴ Die Nutzung etablierter Instrumente zur Messung der Nutzungsintention bzw. der Technikakzeptanz könnte und sollte deshalb in der Entwicklungsphase des AIS Anwendung finden.

Entsprechende Instrumente zur Messung der Technikakzeptanz wie beispielsweise die „Unified Theory of Acceptance and Use of Technology (UTAUT)“ sind verfügbar und etabliert. Die Technikakzeptanz lässt sich dabei über sieben aufeinander aufbauende Dimensionen abbilden:²⁸⁵

1. Technikaffinität
2. Leistungserwartung
3. Persönlicher Nutzen
4. Aufwandserwartung
5. Soziale Determinanten
6. Erleichternde Umstände
7. Nutzungsintention

Dabei konnten verschiedene Studien zur Technikakzeptanz zwei wesentliche Akzeptanztreiber identifizieren:

- Geringe Anzahl zusätzlicher (neuer) Anwenderinteraktionen.
- Keine Unterbrechung des Workflows.²⁸⁶

Für das AIS bedeutet dies, dass die dem Arzt zur Verfügung gestellten Informationen weitestgehend aufwandsneutral, einfach handhabbar und synchron zum Verordnungsprozess, das heißt ohne aufwändige Nutzerinteraktion („Klicks“), abrufbar sein sollten. Der Stellenwert verordnungssynchroner Informationen wurde dabei zuletzt im Kontext von Anwendungen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) diskutiert. In Interventionsstudien, welche Ärzten Schulungsmaterial sowie strukturiertes Feedback zu ihrem zurückliegenden Verordnungsverhalten gaben, konnte kein belastbarer Effekt auf das Verordnungsverhalten im Sinne einer Vermeidung potentiell inadäquater Arzneimittelverschreibungen belegt werden.²⁸⁷ Anderen Studien²⁸⁸ gelang es wiederum in Form von im PVS integrierten Softwarelösungen Verhaltensänderungen auf Seiten der verordnenden Ärzte herbeizuführen.

Aufgrund der rechtsverbindlichen Wirkung des Informationssystems erscheint letztlich die Pilotierung und Evaluierung in einem Modell-

**Technikakzeptanz
ist wichtiger
Erfolgsfaktor**

**Pilotierung und
Evaluation
erforderlich**

²⁸⁴ Giesecke (2003).

²⁸⁵ Venkatesh (2003).

²⁸⁶ Exemplarisch am Beispiel von Entscheidungsunterstützungssystemen für klinisch tätige Pharmazeuten (English et al. 2017).

²⁸⁷ Ärzte Zeitung (2016).

²⁸⁸ Kresser et al. (2016).

projekt sinnvoll, was im Gesetz derzeit jedoch nicht vorgesehen ist. Auf diese Weise ließen sich Anwendungsdefizite, welche in einer frühen Phase einer Technik- oder Softwareimplementierung regelmäßig vorkommen, monitorieren und Anpassungen vor einem flächendeckenden Rollout vornehmen. Die anhaltenden Probleme um die Einführung der Telematik-Infrastruktur (TI) sollten hierfür mahnendes Beispiel sein.²⁸⁹ Zudem ließe sich auf diese Weise eruieren, ob das Informationssystem mittelfristig als Instrument zur Evidenzgenerierung aus dem Versorgungsalltag genutzt werden kann. Gegen eine Modellphase spräche ggf. die Sorge, den flächendeckenden Transfer der Nutzenbewertungsergebnisse in die Versorgungspraxis deutlich zu verzögern. Für eine z. B. im Rahmen des Innovationsfonds finanzierte Studie wäre wenigstens mit einer Dauer von drei bis vier Jahren zu rechnen.

5.1.3 Literatur

Ärzteblatt (2018): Rechtsverordnung zum Arztinformationssystem soll im Juni kommen vom 20.03.2018.

Ärzte Zeitung (2016): Arzneiberatung. Studie kommt zu frustrierendem Ergebnis vom 01.12.2016.

BT-Drs. 17/2413: Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 06.07.2010.

English D, Ankem K, English K (2017): Acceptance of clinical decision support surveillance technology in the clinical pharmacy. *Informatics For Health And Social Care*; 42 (2): 135–152.

Frick M, Götting U (2018): Arztinformationssystem: Information oder Steuerung? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Heft 6, Februar 2018.

GKV-Spitzenverband (2016): Industrieneutraler Wissenstransfer für Ärzte nötig – Infos über den Zusatznutzen neuer Arzneimittel auf einen Blick. Pressemitteilung vom 25.05.2016, Berlin.

Giesecke S (2003): Technikakzeptanz durch Nutzerintegration. VDI/VDE-Technologiezentrum Informationstechnik GmbH, Teltow 2003.

Glaeske G, Ludwig WD, Thürmann P (2015): Innovationsreport 2015. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln – Eine Analyse von Evidenz und Effizienz. SOCIUM, Bremen.

Greiner W, Witte J (2016): AMNOG-Report 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Beiträge zur Gesundheits-

²⁸⁹ Exemplarisch: PZ-online (2018).

- ökonomie und Versorgungsforschung (Band 12). Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A, Kleinert JM, Rózyńska C (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- KBV, KVWL, BÄK, ÄKdÄ, DKG, AWMF, BAG (2018): Gemeinsames Statement zum Arztinformationssystem („AIS“) vom 16.01.2018, Berlin.
- Kresser J, Schmidt N, Schindl M, Witte J, Leppert F, Greiner W (2016): Ein Plädoyer für AMTS 2.0. E-health-Journal; 1 (1): 70–73.
- Laschet H (2017): Arznei ohne Zusatznutzen – aber wichtig für die Versorgung. Im Fokus Onkologie; 20 (5): 55.
- PZ-online (2010): Barmer-GEK-Arztreport: Acht Minuten pro Patient. Ausgabe 04/2010.
- PZ-online (2018): Telematik-Rollout: KBV fordert Fristverlängerung vom 28.03.2018.
- Schütze S (2017): Arztinformationssysteme und das Ampelsystem aus Sicht der Industrie. Vortrag im Rahmen der User Group „Neue Wege in der Pharmaindustrie“ am 26.09.2017, Leipzig.
- Venkatesh V, Morris MG, Davis GB, Davis FD (2003): User Acceptance of Information Technology: Toward a Unified View. MIS Quarterly; 27 (3): 425–478.
- vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2015): AMNOG-Praxis schafft Versorgungsdefizite! Pressemitteilung vom 23.09.2015.
- vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (2017): Arztinformationssystem: Nur therapierelevante Informationen für den Arzt. Artikel online vom 05.12.2017.

5.2 Therapieentscheidungen im Kontext der Einführung eines AMNOG-Arztinformationssystems

Ein Gastbeitrag von Dr. Jürgen Bausch (ehem. G-BA und KV Hessen)

Aus Sicht der Regelungselite, (in G-BA, IQWiG, Spitzenverband der Krankenkassen, KBV), die vor 8 Jahren vom Gesetzgeber beauftragt wurde, den Nutzen von neuen Arzneimitteln im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten, ist es vollkommen unverständlich, warum nur circa 15 Prozent der Ärzte die Nutzenbewertungsergebnisse bei ihrer Verordnungsentscheidung berücksichtigen. (AVR, 2017, S. 176). Belastbare Erhebungen darüber, wie vielen Patienten die Behandlung mit einem Arzneimittel mit positivem Nutzenbewertungsergebnis aus Unkenntnis versagt werden, liegen nicht vor.

Es gibt jedoch wenig Zweifel, dass sich viele neue hochwirksame und positiv nutzenbewertete Pharmaka ebenso langsam und allmählich im Markt durchsetzen wie vor Einführung des AMNOG. Neuzulassungen – auch solche ohne Zusatznutzen – finden ihre Verordner und Patienten. In Deutschland nur allmählich. Darunter auch seltene Spezialpräparate, die nahezu ausschließlich von Ärzten in Spezial-Ambulanzen großer Krankenhäuser oder Universitätskliniken eingesetzt werden. Eine schnelle Marktdurchdringung von neuen Wirkstoffen ist für das deutsche Marktgeschehen nicht typisch. Das musste bereits der Thrombozytenaggregationshemmer Ticagrelor erfahren, der 2011 in der allerersten frühen Nutzenbewertung des G-BA in Subgruppen dem Clopidogrel überlegen war, und dennoch zunächst verhalten verordnet wurde. Übrigens trotz Anerkennung einer „Praxisbesonderheit“, die vor Regressen schützt. Und in den Folgejahren als sinnvolles Signal an die Verordner nahezu in Vergessenheit geraten ist.

5.2.1 Aufklärung durch AIS

Diese sich nahezu regelhaft wiederholende Verordnungsretardierung trotz Nutzenbewertung soll nun anders werden, wenn es nach dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVStG) geht, das im Sommer 2017 in Kraft getreten ist. Getreu den Erkenntnissen von Immanuel Kant („Aufklärung ist der Ausgang des Menschen aus seiner selbstverschuldeten Unmündigkeit“) wird ein neues elektronisches Arzneimittelinformationssystem (AIS) entstehen, das zum Ziel hat, den Vertragsärzten über ihre Praxis-EDV die G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung unmittelbar zur Verfügung zu stellen.

Die Krankenhausärzte verharren allerdings in ihrer „selbstverschuldeten Unmündigkeit“. Es sei denn, sie hätten Interesse an dem, was der G-BA zweimal monatlich zum Arzneimittelnutzen neuer im Markt verfügbarer Produkte beschließt. Denn Ärzte im Krankenhaus sind von den G-BA-Beschlüssen nicht direkt betroffen. Ob ein neues Arz-

neimittel in einem Krankenhaus bei einem Patienten eingesetzt wird, entscheidet die hausinterne Arzneimittelkommission oder der Abteilungschef. Auf jeden Fall aber auch der Arzneimittelpreis und seine Erstattung durch die Krankenkasse des Patienten im Rahmen der Vergütungsregeln bei stationärer Versorgung (DRG, Sonderentgelt etc.).

5.2.2 Komplexe Mechanismen

Therapieentscheidungen von Ärzten sind häufige und sehr komplexe Vorgänge. Denn das Lösen von Patientenproblemen mit Hilfe von Arzneimitteln ist in allen nicht-operativen Fachgebieten das tägliche Kerngeschäft. Aber auch die Operateure haben die Pharmakotherapie voll „im Programm“, wenn es beispielsweise um Schmerzreduktion, Infektionsvermeidung oder das Risiko einer postoperativen Thrombose geht. Es gibt nur wenige Ärzte, die ohne Arzneimittel erfolgreich ihren Beruf ausüben können, weswegen alle im Rahmen ihrer täglichen Berufsausübung über ein eigenes eingeübtes und erprobtes therapeutisches Konzept verfügen, um anstehende Patientenprobleme erfolgreich lösen zu können.

Es liegt in der Natur der Dinge, dass keineswegs jeder Arzt zu allen Zeiten seines Berufslebens immer mit einem leitlinienkonformen Therapiekonzept hantiert. Man orientiert sich vor allem an dem Erlernten in Aus- und Weiterbildung, stützt sich auf seine eignen – natürlich anekdotischen – Erfahrungen, lässt sich mitunter von den Marketingaktivitäten der Hersteller beeinflussen und übernimmt neue Konzepte allmählich, wenn sie Bestandteil der Vorgehensweise in den umgebenden Krankenhäusern beziehungsweise der Fachkollegen geworden sind.

Nur wenn der eingeschlagene Weg nicht wirkt oder nicht vertragen wird, wendet sich der erfahrene Arzt neuen therapeutischen Konzepten zu. Oder er bedient sich – vor allem in schweren Fällen – der Mithilfe von Spezialisten in Klinik oder Praxis. Das Verlassen eines als erfolgreich erfahrenen Therapiepfades gehört nicht zu den Verordnungsgewohnheiten deutscher Ärzte mit Ausnahme der Umstellung vom Original auf ein preiswerteres Generikum. (Allerdings erst nach einem langen Erziehungsprozess durch die KVen!)

Insofern kann man getrost davon ausgehen, dass bei extrem seltenen Krankheitsbildern, für die es bislang keinen therapeutischen Ansatz gibt, „orphan drugs“ schnell den Betroffenen zugänglich gemacht werden, da diese ohnehin in Spezialambulanzen mitversorgt werden. Ähnlich sieht es in der Onkologie aus, wo bei Therapieversagen des Standards zwangsläufig nach vorhandenen Alternativen gegriffen wird, selbst wenn die Beleglage der frühen Nutzenbewertung des G-BA eine solche Therapieentscheidung nicht stützt. Der Onkologe im Krankenhaus braucht diese Beleglage ohnehin nicht zu beachten und der niedergelassene Spezialist richtet sich zu aller-

erst nach dem Zustand seines in der Regel große Hoffnung auf Besserung habenden Patienten. Zusätzlich hilft bei Tumorprogress ein Blick in aktuelle Therapieleitlinien oder Empfehlungen der Fachgesellschaften (z. B. Onkopedia, DGHO). Das Votum des GBA ist gegebenenfalls eine zusätzliche Informationsquelle. Tumorboards ergänzen den Entscheidungsprozess.

In vielen anderen Indikationsbereichen folgt der Umstellungsprozess den alten Verordnungsgewohnheiten für neue Produkte. Vorsichtig abwarten, schlechte Erfahrungen dadurch vermeiden, das ist die Regel. Wie das Beispiel der neuen oralen Antikoagulationen jedoch zeigt, geht die Marktdurchdringung auch schneller, wenn das neue Produkt das Arzneimittelmanagement merklich erleichtert. Das könnte auch den Markterfolg eines negativ bewerteten Fumarsäurepräparates gegen Multiple Sklerose erklären, das sich als vergleichsweise unkompliziertes orales Produkt verkauft wie „geschnittenes Brot“. Und der altbekannte Wirkstoff in der Psoriasisstherapie schon längst etabliert war.

5.2.3 AMNOG und Erstattungspreis

Trotz solcher Ausnahmen wird sich an der Verordnungszurückhaltung bei neuen Arzneien durch das neue elektronische Arztinformationssystem (AIS) nichts grundsätzlich ändern. Die frühe Nutzenbewertung gemäß AMNOG ist vom Gesetzgeber implementiert worden, um die Krankenkassen in die Lage zu versetzen, mit dem Hersteller einen fairen Erstattungspreis aushandeln zu können. Von Verordnungssteuerung, quasi als Abfallprodukt der Nutzenbewertung, war zu Beginn zumindest auf parlamentarischer Ebene nicht die Rede. Dass Krankenkassen frühzeitig erkannt haben, welchen Nutzen eine Verordnungssteuerung durch Nutzenbewertung erzielen könnte, ist nachvollziehbar.

5.2.4 Evidenzbasierte Nutzenbewertung

Denn frühe Nutzenbewertung erfolgt nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin auf sehr hohem wissenschaftlichen Niveau, sodass die deutschen G-BA-Beschlüsse überall in Europa und darüber hinaus in Fachkreisen aufmerksam studiert werden und Einfluss auf die nationale Arzneimittelversorgung vor Ort haben.

In der Tat führt der Nutzenbewertungsprozess außerordentlich früh zu belastbaren Ergebnissen, die durchaus Therapierelevanz haben können. In der Historie der Arzneimittelversorgung der Patienten in Deutschland gibt es keine vergleichbare Verbesserung im Wissen um die klinische Eignung neuer Produkte, wenn sie in den Markt eingeführt werden. Der Marktzugang setzt in einem hochrangigen Verfahren der Zulassung den Wirkungsnachweis voraus. In der Regel auf europäischer Ebene (EMA). Aber ob ein neues Arzneimittel

einen patientenrelevanten Nutzen hat, konnte man vor AMNOG erst allmählich in Erfahrung bringen. Mitunter kräftig beeinflusst durch das Absatzinteresse des Herstellers. Arzneimittelmarketing ist Bestandteil unserer Wirtschaftsordnung.

5.2.5 Positivlisten gescheitert

Das AMNOG ist bekanntlich nicht der erste Versuch des Gesetzgebers, nach dem Nutzen von Arzneimitteln Ausschau zu halten, wenn diese zulasten der GKV verordnet werden dürfen. Zweimal scheiterte das Positivlistenkonzept der Politik aus machtpolitischen Gründen. Nach langem politischem Tauziehen wurde die Positivliste im AMPoLG 2003 endgültig beerdigt. Die damalige Fachkommission des BMG hatte den gesetzlichen Auftrag, alle im Markt befindlichen Fertigarzneimittel positiv zu listen, die einen „mehr als geringfügigen therapeutischen Nutzen, gemessen am Ausmaß des erzielbaren therapeutischen Effekts“ haben. Seitdem wissen wir, wie schlecht es um die Nutzenbeleglage älterer, aber auch neuer Produkte auf dem deutschen Markt bestellt ist. (Mittel der „besonderen Therapierichtungen“ und abenteuerliche Mixturen zur Desensibilisierung ohne Neuzulassung einmal ganz außen vor gelassen! Sie werden erstattet, was man mit Blick auf AMNOG nicht verstehen kann. Aber sie spielen finanziell keine Rolle und haben jedoch weder einen belastbaren Wirkungs- noch einen Nutznachweis.)

Während die Ärzte vor 15 Jahren eine Positivliste akzeptiert hätten, nutzen sie heute vielfach die Entscheidungen des G-BA zum Arzneimittelzusatznutzen eher verhalten. Da spielt gewiss eine Rolle, dass Informationsdefizite zu beheben sind. Keineswegs ist das allerdings die Hauptursache!

5.2.6 Akzeptanzmangel

Denn zwei wichtige Gründe für den Akzeptanzmangel werden gerne übersehen: Zum einen eine breite Welle der Enttäuschung der Vertragsärzte darüber, dass nutzenbewertete Arzneimittel mit ausgehandeltem Preis dennoch unwirtschaftlich sein können. Obwohl die Kassen in allen Verfahrensstufen mitwirken! Denn das Regressdruckpotential wird von den Ärzten ernst genommen, obwohl tatsächliche Regresse extrem selten sind.

Und zum anderen wegen der Besonderheiten der Nutzenbewertungsmethodik: bei mehr als der Hälfte der zur frühen Nutzenbewertung anstehenden Fälle kommt es zur getrennten Beurteilung der Ergebnisse des Nutzens bei unterschiedlichen Patientengruppen. Sogenannte „bunte Subgruppenergebnisse“. (DGHO) Der gleiche Wirkstoff kann z. B. in der einen Subgruppe untersuchter Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweisen, aber in einer anderen

keinen. Obwohl der Wirkstoff für die Therapie seiner Indikation entsprechend breit zugelassen ist.

Und erschwerend kommt hinzu: Ganz selten ergibt sich in einer Subgruppe das Ergebnis „kein Zusatznutzen“ als negatives Ergebnis der Studienlage. Denn überaus häufig wird „kein Zusatznutzen“ ausschließlich deswegen konstatiert, weil in der betrachteten Patientensubgruppe keine Studie durchgeführt wurde. Formal korrekt: „Keine Studie, kein Nutznachweis.“ Da der Wirkstoff jedoch in der arzneimittelrechtlichen Zulassung den Wirkungsnachweis im Rahmen seiner Indikation erbracht hat, ist das negative Subgruppenergebnis in der Nutzenbewertung denklogisch dann ein Problem, wenn aus dem Fehlen einer Studie ein fehlender Nutzen konstatiert wird. Obwohl dies tatsächlich nur nach Auswertung direkter Studienergebnisse festgestellt werden kann. (Sog. „Head to Head“-Studien.)

„Formal richtig, inhaltlich fraglich“, fördert nicht das Vertrauen der Ärzte in die absolute Weisheit eines Entscheidungsgremiums. (Wobei solche Gremien, in denen „die Kassen“ mitmischen, ohnehin nicht zum Freundeskreis der Ärzte gezählt werden.)

5.2.7 Unverständlich

Wenn dann beispielsweise noch hinzukommt, dass nach einem Nutzenbewertungsverfahren eines SGLT-2-Inhibitors zur Behandlung des Diabetes Mellitus II bei getrennter Verordnung mit Metformin ein gewisser Zusatznutzen zur Vergleichstherapie zu verzeichnen ist und dennoch die Fixkombination der beiden gleichen Wirkstoffe in gleicher Dosis keinen Zusatznutzen hat, weil dazu eine Fix-Kombi-Studie fehlt, dann entstehen ungewollte, aber vorhersehbare Akzeptanzprobleme. Es macht in der Arzneimittelwirkung keinen Unterschied, ob man die Wirkkomponenten zeitgleich getrennt oder en bloc herunterschluckt, wenn die Dosis identisch ist.

Kundige Thebaner wissen übrigens, dass der Kinderarzt in gut 70 % seiner Verordnungen auf Wirkstoffe angewiesen ist, die in dieser „Subgruppe“ nie zulassungsgeprüft oder nutzenbewertet worden sind. Obwohl Kinder bekanntlich keine „kleinen Erwachsenen“ sind, geht man schon immer ganz pragmatisch von einem Evidenztransfer aus.

Im Falle der Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit des Therapiestandards weicht man als Arzt notwendigerweise auf eine zugelassene therapeutische Alternative aus. Krankenkassen jedoch sehen in der Verordnung von Arzneimitteln mit fehlendem Zusatznutzen prinzipiell eine Unwirtschaftlichkeit, oder zumindest den Verdacht darauf. Dieser Dissens, zu dem auch die Mischpreisproblematik gehört, die das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg 2017 in einem Urteil störend und verwirrend aufgegriffen hat, erleichtert den Ärzten nicht ihre Therapieentscheidung zugunsten einer qualitativ

hochwertigen Versorgung. Die Ärzte brauchen deswegen eine Klärstellung durch das BSG und gegebenenfalls eine Nachjustierung durch das Parlament in der Mischpreisproblematik.

5.2.8 Mischpreisproblematik

Es ist jedoch vorherzusehen, dass ein Grundproblem aus dem AMNOG-Prozess mit den bunten Subgruppenergebnissen, sowie ausgehandelter oder geschiedster Mischpreise die Ärzte in ihren Therapieentscheidungen die Arbeit nicht erleichtert. Denn aus Kassensicht ist ein Wirkstoff – in Gänze oder im Detail ohne Zusatznutzen – unwirtschaftlich. Aus ärztlicher Sicht ist jedoch seine Therapieentscheidung lösungsorientiert. Er braucht die Therapiefreiheit zur Verordnung auf dem Markt verfügbarer Wirkstoffe, um vorhandene Patientenprobleme lösen zu können. Dieser Grundsatz gilt für zugelassene positiv bewertete Wirkstoffe ungeschmälert und es ist auch im Patienteninteresse für negativ bewertete Subgruppen zwingend, wenn der Standard nicht vertragen wird oder nicht hilft.

Wenn „alt“ und „neu“ wirkungs- und preisgleich sind, erübrigt sich ein Streit über die „richtige“ Therapie ohnehin. Es handelt sich jedoch um eine seltene Fallkonstellation.

5.2.9 Indikationsspezifische Preise

Nach einigen nicht realisierbaren Vorläuferüberlegungen lautet nunmehr vom Spitzenverband der Krankenkassen der Vorschlag in der politischen Diskussion: „Indikationsspezifische Preise.“ Zwar fehlen die „technischen Voraussetzungen, um den nach Indikationen differenzierten Zusatznutzen in differenzierten Erstattungsbeträgen abzubilden.“ (AVR 2017, Seite 179, Springer-Verlag). Aber die Ärzte ahnen natürlich ganz konkret, da kommt weitere Dokumentationsbürokratie auf die Praxen zu, die es den Kassen sogar noch leichter macht, das wirtschaftliche Verordnen zu prüfen.

Sie lehnen das indikationsspezifische Preiskonzept ab und fordern: Mischpreise aushandeln und die Eingrenzung grober Mengenabweichungen durch Preisvolumenvereinbarungen zwischen dem Spitzenverband der Kassen und dem Hersteller.

Der AMNOG-Prozess wurde bereits bei Beginn als „lernendes System“ angesehen. Und an manchen Stellen hat man inzwischen vorsichtig nachreguliert. Die Beschlüsse und Begründungen der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA findet man leicht auf der Website des G-BA. Bis Ende 2017 wurde dort über 328 Ergebnisse berichtet. Allerdings sind die umfangreichen Textdarstellungen von Juristen für Juristen geschrieben. Und insoweit nicht besonders gut verständlich, vom Zeitaufwand ganz abzusehen.

5.2.10 Herausforderung AIS

Das geplante Arztinformationssystem ist in der technischen Umsetzung eine Herausforderung, bei der noch manche Hürden zu überwinden sein werden. Aber das größere Problem wird kommen, wenn die Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA mit Hinweisen zur wirtschaftlichen Verordnung verknüpft werden, wie es kassenseitig lange Zeit gewünscht wurde. Die Ärzteschaft sträubt sich gegen diese Verknüpfung von Informationen mit ökonomischem Druck. Aus dem Haus des G-BA wird zu Recht darauf verwiesen, dass offizielle Hinweise des G-BA zur wirtschaftlichen Verordnung einer zusätzlichen Beschlussfassung bedürfen. Das verlängert den Verfahrensprozess erheblich.

Bei dieser hochkomplexen Gemengelage wird man in IQWiG und G-BA vermutlich anstreben, die Subgruppenfiligranisierung auf das zwingend Notwendige zurückzufahren. Die meisten Subgruppen ergeben sich allerdings aus der Studienlage bei Zulassung. Die Krankenkassen sind gut beraten, die AMNOG-Ergebnisse nur für die Preisverhandlung zu nutzen. Und die Drohkulisse der Unwirtschaftlichkeit bei negativ bewerteten Subgruppen abzurüsten. Und die Fachgesellschaften und KVen werden mehr und mehr die Informationsvorteile zugunsten wohlbegründeter Therapieentscheidungen durch den qualitativ hochwertigen AMNOG-Prozess herausstellen.

Ziel muss sein:

Nicht nur bei extrem seltenen Krankheiten und in der Onkologie muss tatsächlicher pharmatherapeutischer Fortschritt allen Patienten zukommen, wenn der aktuelle Therapiestandard nicht hinreichende Besserung oder Heilung bringt.

5.3 Die Arzneimittelinformationen durch die Praxissoftware der Ärzteschaft in Gegenwart und Zukunft

Ein Gastbeitrag von: Dr. Karl Sydow, Elisa Beggerow, Maximilian Kuhn, Dr. Antje Haas; GKV-Spitzenverband

5.3.1 Praxisverwaltungssoftware und der gegenwärtige Wissenstransfer aus der Nutzenbewertung

Defizite zum Wissenstransfer der Arzneimittel-Richtlinie im Alltag des Arztes

Für eine hochwertige ärztliche Versorgung mit Arzneimitteln sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erlassenen Richtlinien essentiell. Insbesondere die frühe Nutzenbewertung ermöglicht mit Inkrafttreten des AMNOG den Vergleich eines neuen Arzneimittels zum Therapiestandard bereits sechs Monate nach Inverkehrbringen. Seitdem wächst der Input aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) stetig. Der Gesetzgeber beabsichtigte von vornherein, dass die Beschlüsse der frühen Nutzenbewertung („§ 35a-Beschlüsse“) nicht nur als Grundlage der Preisfindung für die Erstattungsbetragsverhandlungen, sondern auch als wertvolle, industrieunabhängige, transparente und neutrale Informationsquelle zum patientenrelevanten Nutzen und Zusatznutzen neuer Arzneimittel dienen soll.²⁹⁰ Für den behandelnden Arzt, der im Praxisalltag gegebenenfalls innerhalb weniger Minuten eine Therapieentscheidung treffen muss, sind jedoch die § 35a-Beschlüsse in ihrer vereinfachten Sprache unpraktikabel. Auch ihr riesiger Umfang macht eine schnelle Information unmöglich. So gaben in einer Untersuchung der DAK-Gesundheit und der Zeitschrift „Der Hausarzt“ 2015 auch nur 12 % der teilnehmenden Ärzte an, Informationen über neue Arzneimittel von den Internetseiten des G-BA oder IQWiG zu beziehen.²⁹¹ Ein verbesserter Wissenstransfer der Inhalte der AM-RL, insbesondere der Bewertungsergebnisse der § 35a-Beschlüsse, zum behandelnden Arzt ist also dringend notwendig.

Das Praxisverwaltungssystem (PVS) zählt heutzutage zur elektronischen Grundausrüstung der niedergelassenen Ärzte. Aktuelle Preis- und Produktinformationen zu über 80.000 Arzneimitteln unterstützen die Ärzte im Praxisalltag. Auch einige Informationen der AM-RL sind bereits heute über diese Software zugänglich. Damit der behandelnde Arzt die Details der AM-RL während des Verordnungsvorgangs nutzen kann, müssen diese jedoch zielgerichteter aufbereitet und intuitiver angezeigt werden. Ärzte haben den Stellenwert eines neuen Arzneimittels im Vergleich zum Therapiestandard bei der Therapieentscheidung bereits gegenwärtig zu berücksichtigen,

²⁹⁰ Deutscher Bundestag (2016).

²⁹¹ Greiner, Witte (2016).

werden dabei jedoch noch nicht adäquat durch aufbereitete Informationen der § 35a-Beschlüsse unterstützt. Zudem benötigt der Arzt Hinweise zur Wirtschaftlichkeit seiner Verordnung in einfach zugänglicher Form.

Mit einem intelligenten Arztinformationssystem (AIS) in Ergänzung zur bestehenden Verordnungssoftware verbessert sich für den Patienten die Behandlungsqualität und die Ärzteschaft kann mehr Sicherheit bei Auswahl wirtschaftlicher Therapieoptionen gewinnen.

Derzeitige Abbildung der § 35a-Beschlüsse und der Arzneimittel-Richtlinie

Der GKV-Spitzenverband und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) verhandeln bereits seit Jahren Anforderungen an die Zertifizierung der von den Vertragsärzten eingesetzten PVS. Diese werden im „Anforderungskatalog nach § 73 SGB V für Verordnungssoftware/Arzneimitteldatenbanken“ (Anforderungskatalog) vereinbart. Hintergrund für die Notwendigkeit eines solchen Katalogs war der frühere Einsatz werbegesteuerter Verordnungssoftware. Mit dem Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz im Jahr 2006 ist der Einsatz solcher werbegesteuerten Software nicht mehr gestattet.

Im Anforderungskatalog werden Regeln (sog. Pflichtfunktionen) für die Arzneimittelstammdaten und die Verordnungssoftware festgelegt, die in der vertragsärztlichen Versorgung zur elektronischen Verordnung von Arzneimitteln zum Einsatz kommen. Nach der letzten Fassung des Anforderungskataloges (Version 4.0) vom 01.10.2017 müssen die § 35a-Beschlüsse nur als pdf-Datei hinterlegt sein. Teilweise wurden von den Anbietern bis dato lediglich Links, von denen man auf die Webseiten des G-BA gelangt, angeboten.

Aus den weiteren Anlagen I-VII der AM-RL werden bereits heute Inhalte bzw. Merkmale dezidiert einzelnen Produkten zugeordnet, beispielsweise das Merkmal für Arzneimittel, die Verordnungseinschränkungen/-ausschlüssen unterliegen. Bei der Auswahl entsprechender Produkte werden teilweise einzelne Passagen der Texte der AM-RL, z. B. die der Kategorie „Rechtliche Grundlagen und Hinweise“, angezeigt. So erfolgt ein Hinweis zur Verordnungseinschränkung von z. B. Evolocumab dann, solange eine Verordnung „mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.“ (Anlage III der AM-RL, BAnz AT 28. Juni 2017). Für die zielgerichtete Anzeige dieser Hinweise sind Verknüpfungen zwischen Informationen der AM-RL, aktuellen Preis- und Produktinformationen sowie von der Ärzteschaft hinterlegten Patientendaten Voraussetzung.

Die Informationen der frühen Nutzenbewertung hätten, ähnlich den Inhalten der Anlagen I-VII der Richtlinie, bereits nach Veröffentlichung der ersten § 35a-Beschlüsse seit 2011 besser in die vertrags-

ärztliche Versorgung transportiert werden sollen. Doch die bloße Anzeige der kompletten Text-Informationen im direkten Verordnungsprozess, der unmittelbar im Beisein des Patienten stattfindet, ist für den Arzt nicht praktikabel.

Bisherige technische Anforderungen

Technische Anforderungen werden direkt und indirekt vom Gesetzgeber vorgegeben. Die Einführung der Zertifizierungspflicht für die Verordnungssoftware durch den Gesetzgeber war 2006 ein Novum im Rahmen des SGB V. Die im Katalog festgelegten technischen Anforderungen an das PVS sind Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Zertifizierung durch die KBV. Eine solche Zertifizierungspflicht gibt es weder für Softwaresysteme der Apotheke noch für sog. Krankenhausinformationssysteme. Mit der Einführung des Entlassmanagements (§ 39 Abs. 1a SGB V) gelten hier für den stationären Sektor erstmals die Bestimmungen der vertragsärztlichen Versorgung. Somit besteht seit 2017 indirekt auch eine Pflicht zur einheitlichen Prüfung der Krankenhausinformationssysteme. Ob und wie dies umgesetzt wird, ist offen. Perspektivisch lassen sich jedoch nur durch ein sektorenübergreifendes, standardisiertes Arzneimittelverordnungsmodul einheitliche Qualitätsanforderungen erreichen und technische Konflikte vermeiden.

Der hohe Stellenwert einheitlicher informationstechnischer Standards lässt sich sowohl in der Gesetzgebung zum PVS als auch bei der Normsetzung zu einheitlichen Datengrundlagen nachzeichnen. Hierzu zählen u. a. Vorgaben zu einheitlichen Preis- und Produktangaben durch die pharmazeutischen Unternehmer (§ 131 SGB V), bundeseinheitlichen Kennzeichen für Arzneimittel (Pharmazentralnummer (PZN) nach § 300 SGB V) sowie der Festlegung oder den Gebrauch einheitlicher Klassifikationssysteme (ATC-Code nach § 73 SGB V, ICD 10 nach § 295 SGB V).

In der Praxissoftware findet dann das Zusammenspiel der unterschiedlichen Informationsquellen statt. Für die Umsetzung des AIS in der PVS ist zudem die Aktualität der Arzneimittelstammdaten in der Verordnungssoftware eine Grundvoraussetzung. Umsetzungsgrundlagen wurden, wenn auch verzögert und mit Übergangsfristen versehen, unter Beteiligung des Schiedsamtes am 16.08.2017 geschaffen. Dies zeigt, dass auch technische Mindestanforderungen teilweise leider nur mit deutlichem Zeitverzug in den Versorgungsalltag integriert werden. Mit Wirkung ab dem 1. April 2018 erfolgt verpflichtend – statt wie bisher quartalsweise – übergangsweise ein monatliches Update der Arzneimittelinformationen. Spätestens im Jahr 2020 müssen die Arzneimittelinformationen 14-tägig aktualisiert werden.

Darüber hinaus bieten viele Softwareanbieter bereits heute Produkte an, die über die Vorgaben des Anforderungskataloges hinausgehen, z. B. prüfen einige Softwaremodule die verordneten Wirkstoffe

auf mögliche Interaktionen oder schlagen eine Arzneimitteltherapie ausgehend von der gewählten Indikation vor.

Die technischen Anforderungen der Praxissoftware sind daher Grundvoraussetzung für die zukünftige Entwicklung des AIS. Neue Standards verbessern zudem einheitliche Qualitätsanforderungen, insbesondere zur Abbildung der § 35a-Beschlüsse.

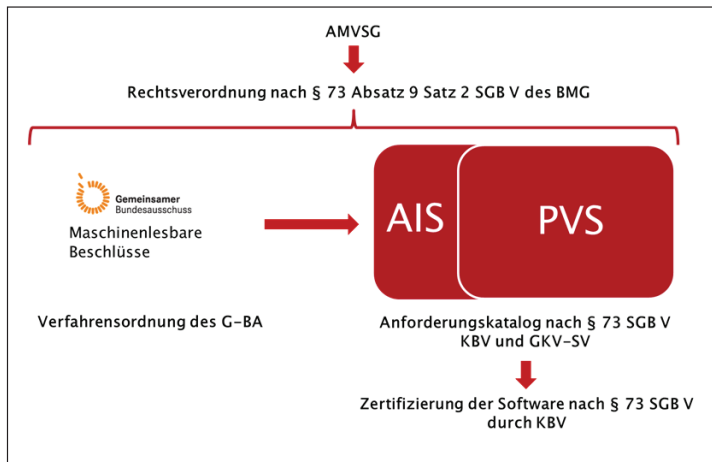
Neue Vorgaben und Möglichkeiten durch das AMVSG

Mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) von Mai 2017 wurden die Grundlagen für die Weiterentwicklung der Praxissoftware geschaffen. In Zukunft wird es durch ein Informationssystem ergänzt, das die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung situationsadäquat und nutzerorientiert in die Versorgung trägt.

Durch das Gesetz wird das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erstmals ermächtigt, eine Rechtsverordnung zu erlassen, die weitere Details zur Ausgestaltung des AIS regelt. Die Rechtsverordnung kann u. a. Vorgaben zur Abbildung von Zweckmäßigungs- und Wirtschaftlichkeitsaspekten einer Verordnung im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten machen. Wie in Abbildung 35 veranschaulicht, hängen die Möglichkeiten der Weiterentwicklung des AIS als Aufgabe der Verhandlungen zum Anforderungskatalog und der wettbewerblichen Bemühungen der Softwarehersteller somit von den Vorgaben der Rechtsverordnung ab. Zur Vorbereitung der Rechtsverordnung hat das BMG eine öffentliche, schriftliche Konsultation durchgeführt, bei der interessierte Personen und Institutionen aufgerufen wurden, bestimmte Fragen zu Vorstellungen eines solchen AIS zu beantworten. Dies waren u. a. Fragen zur Hierarchisierung der Beschlussinformationen, zur Darstellung und technische Detailfragen.

Auch offene Punkte, die nicht in der Rechtsverordnung ausgestaltet oder auch nur thematisiert werden, sind als weitere Einzelheiten lt. Gesetz im Anforderungskatalog zu regeln. Es liegt dann an den Verhandlungspartnern Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und GKV-Spitzenverband, zu den Details adäquate Kompromisse zu finden.

Abbildung 35: Gestaltungsmöglichkeiten der Rechtsverordnung nach § 73 Abs. 9 Satz 2 SGB V



5.3.2 Chancen durch eine erste Ausbaustufe der neuen Arztinformation

Aufbereitung und Abbildung der AMNOG-Beschlüsse in maschinenlesbares Format

Um die Informationen der § 35a-Beschlüsse in die Arztsoftware zu überführen, müssen die Beschlüsse im ersten Schritt in eine maschinenlesbare Fassung übersetzt werden. Die hieraus entstehende Datenbank an Beschlüssen bildet die Grundlage für die Darstellung in der Verordnungssoftware.

Derzeit umfassen die bestehenden § 35a-Beschlussunterlagen zusammengenommen mehr als 13.000 Seiten PDF. Eine semantische datentechnische Aufbereitung dieser Informationen ist allein aufgrund der Informationsfülle geboten. Die in der Praxissoftware verwendeten Arzneimittelstammdaten werden bereits seit Jahrzehnten strukturiert in maschinenlesbarer Form verarbeitet. Ein pragmatischer Ansatz kann daher nur sein, auch alle Informationen der Beschlüsse in eine computerlesbare Sprache, sog. Auszeichnungssprache (z. B. XML), zu übersetzen. Die Informationen aus den Beschlüssen müssen dabei standardisiert und interessensneutral in eine maschinenlesbare Fassung umgewandelt werden. Allein der G-BA als beschließendes Organ der gemeinsamen Selbstverwaltung kann dieser Aufgabe gerecht werden. Jedoch ist die Erarbeitung technischer Teile auch als Fremdvergabe im Auftrag des G-BA denkbar. Grundlage für die Informationen der maschinenlesbaren Beschlüsse müssen einheitliche und allgemein gültige Klassifikationssysteme, wie z. B. ATC-Code, ICD-10 oder ggf. auch noch zu entwickelnde Standards, sein. Die maschinenlesbaren Informatio-

nen der Nutzenbewertung werden so für alle Beteiligten des Gesundheitswesens nutzbar.

Die jetzigen Beschlüsse sind bereits nach einem relativ einheitlichen Schema aufgebaut. Nach Einführung des maschinenlesbaren Formats sind die Beschlüsse in PDF-Form zukünftig ein Abbild der elektronisch hinterlegten Informationen. Hierfür ist eine noch intensivere Standardisierung der Beschlüsse, wo es möglich ist, erforderlich. Diese betrifft z. B. die Vereinheitlichung der Bezeichnung von Teilindikationen. Hier ist Reibung nicht zu vermeiden, da der G-BA seine Teilindikationen nur soweit standardisieren kann, wie der Zulassungstext der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Vereinheitlichung zulässt.

Es gibt in der Beschlussystematik des G-BA eine logische Verknüpfung der Informationen zu dem Arzneimittel, den Teilindikationen und dem jeweiligen Zusatznutzen. In dieser Systematik kann es keine Bewertung des Zusatznutzens zu einem Wirkstoff ohne entsprechende Zugehörigkeit zu einer Teilindikation bzw. Indikation geben. Die Teilindikation stellt dabei die Ebene mit dem höchsten Detailgrad an Informationen dar. Daher lassen sich ausgehend von der Teilindikation bzw. mehreren Teilindikationen alle § 35a-Beschlüsse datentechnisch sinnvoll aufbauen. Diese Systematik entspricht zudem der Verordnungspraxis. Arzneimittel werden ausgehend von den individuellen Bedingungen bzw. der Teilindikation, der der Patient aufgrund einer Diagnose zuzuordnen ist, verordnet.

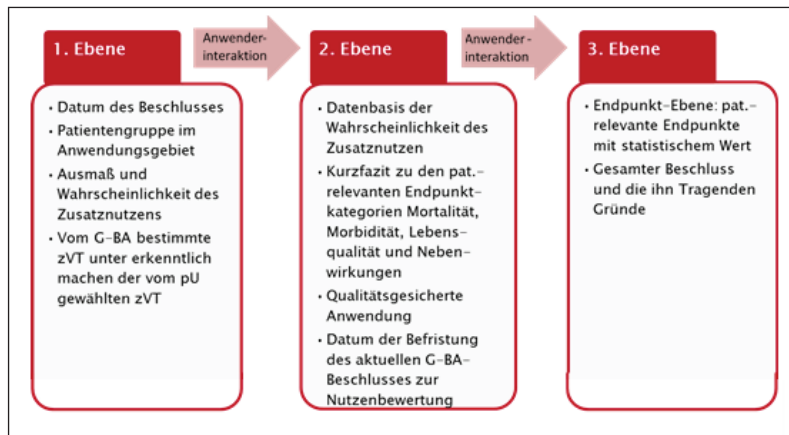
Komplexität, Datenstruktur und Hierarchieebenen

Damit eine Transformation vom derzeitigen § 35a-Beschluss über eine maschinenlesbare Fassung in ein übersichtliches und gut verständliches AIS erfolgen kann, müssen klare Anforderungen an die abschließende, einheitliche Darstellung gestellt werden. Die Anforderungen zur Darstellung gehen Hand in Hand mit der Struktur der Datenbank.

Betrachtet man nur einen Beschluss und übersetzt diesen von Anfang bis Ende, nimmt der Informationsgehalt, ausgehend vom bloßen Wirkstoffnamen, Handelsnamen, etc. bis hin zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung, zu. Eine solche vertikale Betrachtung ist dazu prädestiniert, auf Grundlage der bisherigen Gliederung der Beschlüsse Hierarchien mit unterschiedlichem Informationsgehalt zu bilden. Würden alle Informationen des G-BA-Beschlusses ohne Priorisierung oder Ordnung auf den Bildschirmen der Ärzte erscheinen, könnte niemand das geplante Arztinformationssystem als Informationssystem betrachten. Erst durch eine Hierarchisierung der Informationen wird es alltagstauglich. Dabei werden Informationsebenen unterschieden, die der behandelnde Arzt obligatorisch zur Kenntnis nehmen muss und solche, die ihm fakultativ für weitergehende Recherche zur Verfügung stehen. Obligatorische Informationen für den Arzt sind dabei nicht zu verwechseln mit obligatorisch

anzubietenden Inhalten für die Softwarehersteller – diese sind im Allgemeinen umfangreicher und im Anforderungskatalog zu regeln. In der folgenden Abbildung 2 ist der Inhalt eines Beschlusses in drei Hierarchieebenen mit zunehmender Informationstiefe gegliedert, wobei die Informationen der ersten Ebene im Verordnungsvorgang obligatorisch zur Kenntnis genommen werden sollten, wohingegen die weiteren Ebenen fakultativer Natur sind.

Abbildung 36: Mögliche Hierarchieebenen und deren Inhalte



Obligatorische Informationen für den Vertragsarzt sollten unseres Erachtens lediglich sein: das Datum des Beschlusses, die jeweiligen Teilindikationen im Anwendungsgebiet mit dem dazugehörigen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Die weiteren relevanten Details zu den einzelnen Endpunktkategorien kann sich der Arzt durch eine Anwenderinteraktion, also bspw. ein aktives Klicken oder ein Mouseover, anzeigen lassen. Auch weitere Informationen, wie z. B. Informationen zu den Zulassungsstudien, können der Ärzteschaft so schrittweise in unterschiedlichem Detailgrad angeboten werden.

Damit sind jederzeit alle Inhalte des § 35a-Beschlusses verfügbar. Durch kontextsensitive Anzeige dieser Inhalte wird dem Arzt die für ihn jeweils notwendige Informationstiefe ermöglicht. Der Arzt kann sich, wenn er dies möchte, zukünftig auf Endpunktkategorie-Ebene genau über den Zusatznutzen des jeweiligen Arzneimittels informieren. Ärzte benötigen bei einer Erstverordnung eines neuen Arzneimittels bspw. eine andere Informationstiefe, als im Falle einer Folgeverordnung oder bei Verordnung eines hinreichend bekannten Arzneimittels.

Außerdem steht allen Ärzten die gesamte Informationsbreite der Nutzenbewertungsinhalte zur Verfügung. Jeder Arzt beschäftigt sich vorrangig nur entsprechend seiner fachärztlichen Spezialisierung intensiv mit bestimmten neuen Wirkstoffen aus seinem Fachgebiet.

So wurden vom G-BA, bspw. im Bereich der Dermatologie, fünf Beschlüsse zu vier Arzneimitteln gefasst wohingegen in der Pneumologie zu zwölf Arzneimitteln dreizehn Beschlüsse vorliegen (Stand: 08.02.2018). Insofern profitiert die gesamte Ärzteschaft von einem anwenderfreundlichen AIS.

Zusammengefasst kann die Aufarbeitung und Übersetzung der einzelnen § 35a-Beschlüsse mithilfe einer Datenbank erfolgen, die es ermöglicht, unterschiedliche Informationen in Hierarchieebenen abzubilden und nur benötigte Inhalte anzeigen zu lassen. Dies ist der Schlüssel sowohl zur Reduktion der Komplexität innerhalb eines Beschlusses ohne Informationsverlust als auch zur anwenderorientierten Darstellung in der Verordnungssoftware.

Verknüpfung der Informationen zu Arzneimitteln untereinander

Damit der Arzt bei der Therapieentscheidung die bestmögliche Arzneimittelauswahl treffen kann, muss er wissen, welche Alternativen ihm im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen und wie diese, falls auch sie eine Nutzenbewertung durchlaufen haben, hinsichtlich ihres Zusatznutzens gegenüber dem Therapiestandard bewertet wurden. Eine „horizontale“ Orientierung auf Ebene des Therapiegebietes schließt sowohl den Vergleich nutzenbewerteter Arzneimittel untereinander als auch zu den Arzneimitteln des Bestandsmarktes ein. Das Prinzip einer solchen Orientierung im Anwendungsgebiet wird derzeit nicht ausreichend von den Informationen des G-BA-Beschlusses abgedeckt, obwohl ein Vergleich nutzenbewerteter Arzneimittel untereinander dringend benötigt wird. Einmal etabliert, könnten in weiteren Ausbaustufen zukünftig auch Therapiesequenzen als therapeutische Strategien abgebildet und untereinander verglichen werden.

Die Relevanz solcher Vergleiche im Therapiegebiet zeigt sich bspw. in der vom G-BA beschlossenen, offiziellen Beauftragung des IQWiG zur Bewertung der biotechnologisch hergestellten Wirkstoffe im Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis. Dies ist ein wichtiger Schritt, da zum einen die ca. 550.000²⁹² erkrankten Patienten, die lebenslang mit einem Arzneimittel therapiert werden müssen, von einer verbesserten Indikationsqualität profitieren und zum anderen der wirtschaftliche Einsatz in der GKV bewertet werden kann.

Wichtig bei horizontalen Vergleichen ist, dass der einzelne § 35a-Beschluss richtig in Kontext zu anderen Beschlüssen gestellt wird. Folgendes Beispiel soll dies veranschaulichen:

Der Wirkstoff Vemurafenib zur Behandlung des BRAF-V600-mutierten Melanoms hat gegenüber dem damaligen Therapiestandard Dacarbazin durch Vorteile im Gesamtüberleben und bei unerwünschten Ereignissen einen Zusatznutzen nachweisen können. Aufgrund

²⁹² Zink (2010).

dieser gezeigten Vorteile wurde der Vergleichsmaßstab im Anwendungsgebiet auf Vemurafenib geändert. Das hat zur Folge, dass der später zugelassene Wirkstoff Dabrafenib sich nun gegenüber Vemurafenib vergleichen musste, er aber keinen Zusatznutzen nachweisen konnte. Würde auf Basis der Einzelbeschlüsse ohne Kenntnis des geänderten Vergleichsgegenstandes der Zusatznutzen der beiden BRAF-Inhibitoren verglichen, so entstünde fälschlicherweise der Eindruck einer Überlegenheit von Vemurafenib gegenüber Dabrafenib. Zur Fairness bei der vergleichenden Darstellung gehört damit zwingend auch der jeweilige Vergleichsmaßstab. Dies kann durch geeignete Verknüpfungen realisiert werden. Eine vergleichende Verknüpfung zweier Beschlüsse ist nur möglich, wenn die Beschlüsse den vorher beschriebenen einheitlichen strukturellen Aufbau besitzen und miteinander in Beziehung gesetzt werden können. In den Arzneimittelstammdaten werden Verknüpfungen beispielsweise über das einheitliche Klassifikationssystem des ATC-Codes hergestellt. Es gibt neben diesen pharmakologisch-therapeutischen Verknüpfungen auch Verknüpfungen zur Wirtschaftlichkeit, wie z. B. die Kennzeichnung eines Festbetrags oder eines Rabattarzneimittels. Die maschinenlesbaren Beschlüsse sollten, wie eingangs beschrieben, aufbauend auf den Teilindikationen in der Datenbank hinterlegt sein. Eine auf Teilindikationen basierende Systematik lässt unterschiedliche Verknüpfungen zu. Es gibt zum einen eindeutige bzw. technische Verknüpfungen. Hierunter fallen Verknüpfungen von Beschlüssen mit identischer zweckmäßiger Vergleichstherapie oder mit identischem Wirkstoff zu verschiedenen Anwendungsgebieten bzw. Teilindikationen. Auch eine Verknüpfung über das Datum zweier Beschlüsse ist rein technischer Natur.

Die Verknüpfung identischer Teilindikationen ist die einfachste Möglichkeit, der Ärzteschaft einen horizontalen Überblick über Therapiealternativen zu geben. Vor allem bei Indikationen, bei denen eine Vielzahl neuer, nutzenbewerteter Therapiealternativen zur Verfügung steht, ist die Orientierung auf Ebene des Therapiegebietes ein relevanter Informationsgewinn. Dabei ist zu beachten, dass je nach Anwendungsgebiet die Granularität der gebildeten Teilindikationen variieren kann. Zudem können sich vermeintlich gleiche Teilindikationen im Wortlaut unterscheiden. Verknüpfungen von Teilindikationen zweier Arzneimittel, die nur eine teilweise Überschneidung besitzen, sind daher differenziert zu betrachten.

Eine separate Kodierung der Teilindikation durch den Arzt – mittels welchen Klassifikationssystems auch immer – ist aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes nicht notwendig. Da auch heute schon in der Patientendokumentation der Praxissoftware die Wirkstoffauswahl automatisch gespeichert wird, soll auch zukünftig der Verlauf der AIS-unterstützten Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Teilindikation abgespeichert werden. Datentechnisch werden hierbei die G-BA-Informationen zur Teilindikation hinterlegt. Diese Morbiditätsinformation ist bei neuen Wirkstoffen, vor allem derer der

sogenannten „Präzisionsmedizin“, im Vergleich zu ICD-10-Codes wesentlich spezifischer. Durch die Speicherung wird eine zusätzliche Dokumentation für den Vertragsarzt effektiv vermieden und der Verordnungsvorgang nicht verzögert. Gleichzeitig steht dem Arzt die Information über die jeweilige Teilindikation im System hinterlegt auch später zur Verfügung.

So kann der Arzt effektiv antizipieren, in welchen Fällen eine ausführlichere Begründung der Therapieentscheidung zur Vermeidung späterer Regresse sinnvoll ist; überflüssiger Dokumentationsaufwand wird vermieden.

Es sinkt das Regressrisiko für den Vertragsarzt durch die reflektierte und differenzierte Entscheidung *vor* der Verordnung und durch die Dokumentation der Verordnungsentscheidung und ggf. ihrer Hintergründe. Eine Speicherung der Teilindikation bietet jedoch nicht nur für den behandelnden Arzt Vorteile. Die Information über die Verordnungsanteile eines Arzneimittels in den einzelnen Teilindikationen in anonymisierter Form bezüglich Patient und Behandler kann beispielsweise für die Erstattungsbetragsverhandlungen von sogenannten „Mischpreisen“ verwendet werden, um die Preisgerechtigkeit zu verbessern (s. hierzu Abschnitt 5.3.3, „Mischpreise oder indikationsspezifische Preise“).

Hinweise zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Verordnung

Die Anzeige von bundesweiten, regionalen und kassenspezifischen Verträgen und aktuellen Preisinformationen zu den jeweiligen Arzneimitteln ist in der Praxissoftware seit Jahren im Anforderungskatalog festgeschrieben und aus der ärztlichen Arbeit nicht mehr wegzudenken. Diese Rolle der Verordnungssoftware soll dabei nach § 73 Abs. 9 Satz 3 SGB V weiter gestärkt werden, indem Hinweise zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung dieser Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten gegeben werden. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung des G-BA ist der Erstattungsbetrag noch nicht vereinbart. Durch die regelmäßige Aktualisierung der Arzneimittelstammdaten werden die Preisinformationen, beispielsweise zum Erstattungsbetrag, und aktualisierte Wirtschaftlichkeitshinweise ergänzt. Der Arzt erhält somit eine aktuelle Übersicht aller therapielevanten Informationen für eine wirtschaftliche Verordnungsweise.

Der Grad der Verbindlichkeit dieser Hinweise des Informationssystems für den Arzt ist bereits durch den Gesetzgeber im SGB V definiert worden. Im Verhandlungsprozess nach § 73 Abs. 9 SGB V existiert ein Zielkonflikt zwischen dem Wunsch der Ärzte nach völliger Therapiefreiheit und dem Schutzbedürfnis vor Regressen.

Im Zusammenspiel der aufbereiteten Informationen der § 35a-Beschlüsse zur Zweckmäßigkeit und den gebündelten Informationen und Hinweisen zur Wirtschaftlichkeit der Arzneimittel in der Verord-

nungssoftware steckt das Potential, die Anforderungen des SGB V so intuitiv und anwenderfreundlich in den Praxisalltag zu integrieren, wie es unser digitales Zeitalter erfordert.

5.3.3 Langfristige Entwicklungsmöglichkeiten im Sinne der Behandlungsqualität

Arzneimittel-Richtlinie, Leitlinien und Behandlungspfade

Im Zusammenhang mit der Diskussion zum AIS wird auch die Abbildung von Leitlinien intensiv diskutiert. Jedoch unterscheiden sich die Anlagen der AM-RL sowohl mit Blick auf formale als auch auf inhaltliche Aspekte grundlegend von Leitlinien. Leitlinien sollten daher aktuell keinen Eingang ins AIS finden:

Im Vergleich zur Richtlinie ist eine Leitlinie eine empfehlende Handlungsanweisung mit deutlich geringerer Bindungswirkung. Grundsätzlich gilt, dass eine Leitlinie empfiehlt, hingegen eine Richtlinie normativ fordert. Damit werden Leitlinien, im Gegensatz zu den verbindlichen Richtlinien, als eine Entscheidungshilfe für ein adäquates Vorgehen verstanden.

Die Beschlüsse des G-BA basieren auf einem einheitlichen Entstehungsprozess und sind strukturiert aufgebaut. Demgegenüber unterscheiden sich Leitlinien untereinander erheblich mit Blick auf ihre methodische Qualität (S1, S2k, S2e, S3), Aktualität, Transparenzanforderungen, Grad an und Umgang mit Interessenkonflikten und Umfang der Beteiligung der externen Fachöffentlichkeit und von Patientenvertretern. Nationale und internationale Leitlinien bilden unterschiedliche Versorgungsrealitäten und Zulassungsvoraussetzungen ab. Dabei haben diese keine einheitliche Struktur, was eine Darstellung in maschinenlesbarer Form aktuell unmöglich macht.

Falls Leitlinien dennoch in das AIS eingebunden werden sollen, müssen einheitliche Voraussetzungen gelten. Dazu gehört, dass relevante Leitlinien identifiziert und von einem unabhängigen Institut, wie bspw. dem IQWiG, gesichtet und unter evidenzbasierten Kriterien bewertet werden. Bei der Bewertung sind relevante Informationen aus den unterschiedlichen Leitlinien unter Beachtung des deutschen Versorgungskontextes herauszuarbeiten. Es müsste quasi die „Trumpfleitlinie“ von einem unabhängigen Institut bestimmt werden oder es werden mehrere gleichwertige Leitlinien konsolidiert, wobei die Evidenz die Auswahl bedingt. Aus dem Bewertungsergebnis des unabhängigen Instituts könnten in der Folge die generierten Informationen in Form eines Behandlungspfades aufbereitet und zur Verfügung gestellt werden. Ein solcher, vom G-BA verabschiedeter Behandlungspfad böte dem Arzt das relevante Maß an Informationen und ermöglichte eine informierte, patientenindividuelle Entscheidung im gesamten Indikationsgebiet unter Einbezug der AM-NOG-bewerteten Arzneimittel und derer des Bestandsmarkts.

Hierfür wären die gleichen semantischen und technischen Vorgaben bezüglich der Struktur und Interoperabilität der maschinenlesbaren Beschlüsse des G-BA anzuwenden. Der hohe Aufwand zur Integration einheitlicher, qualitativ hochwertiger und meinungsunabhängiger Leitlinien in das AIS ist ohne eindeutigen gesetzlichen Auftrag derzeit nicht möglich.

Mischpreise oder indikationsspezifische Preise

Bei ca. 30 Prozent der nutzenbewerteten Arzneimittel liegt eine differenzierte Nutzenbewertung des G-BA vor: das Arzneimittel hat in bestimmten Teilindikationen einen Zusatznutzen, in anderen jedoch nicht (der sogenannte gemischte Zusatznutzen).

Diese Konstellation stellt allerdings die anschließenden Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmen vor eine Herausforderung, da die Grundlagen für die Preisbestimmung in beiden Fällen unterschiedlich sind: In der Teilindikation mit Zusatznutzen ist ein preislicher Aufschlag auf die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, in der Teilindikation ohne Zusatznutzen sollen nach den gesetzlichen Vorgaben des § 130b SGB V die Kosten maximal denen der wirtschaftlichsten zVT entsprechen.

Ein Mischpreis bestimmt sich aus den Preiskomponenten der Gruppen mit und ohne Zusatznutzen beziehungsweise mit unterschiedlichem Grad an Zusatznutzen. Der Mischpreis erscheint bei isolierter Betrachtung der Teilindikation ohne Zusatznutzen zu hoch und umgekehrt bei Betrachtung der Teilindikation mit Zusatznutzen zu niedrig. Dadurch kann bei einem Mischpreis nicht per se von einer wirtschaftlichen Verordnung ausgegangen werden. Mischpreise wären nur dann wirtschaftlich, wenn die tatsächlichen Verordnungsmengen in den jeweiligen Teilindikationen den zum Zeitpunkt des Vertragsschlusses zugrunde gelegten Proportionen der Preiskomponenten entsprächen. Um diese Proportionen bestimmen zu können, müssten die Mengenverhältnisse der Verordnungen im klinischen Alltag einsehbar sein. Vermieden werden sollten Mehrausgaben für die Versichertengemeinschaft ohne Nutzenzuwächse.

Indikationsspezifische Preise könnten in bestimmten Fällen eine Lösung für diese Thematik sein. Dabei wird je nach (Teil-) Indikation ein passender Preis festgelegt und abgerechnet. Indikationsspezifische Preise können als folgerichtige Weiterentwicklung des AM-NOG-Grundsatzes der nutzenadäquaten Preisfindung gesehen werden. Da der G-BA in seinen Beschlüssen die Erkenntnislage und Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln für die unterschiedlichen Teilindikationen differenziert abbildet, kann sich diese Differenzierung auch in der Erstattungsbetragsgestaltung wiederfinden. In allen Anwendungsgebieten wird damit sichergestellt, dass ein (zusatz-)nutzenorientierter Preis festgelegt wird. Strukturell kommt man bei indikationsspezifischen Preisen damit einer wirtschaftlichen Verordnung sehr viel näher.

In bestimmten Fällen sind indikationsspezifische Preise auch heute schon gesetzlich umsetzbar. Getrennte Erstattungsbeträge bei Arzneimitteln mit gleichem Wirkstoff und unterschiedlichem Handelsnamen mit unterschiedlichen Anwendungsgebieten können vereinbart werden. Der Gesetzgeber hat durch die Regelung des sogenannten Härtefalls in § 130b SGB V festgelegt, dass ein eigener Erstattungsbetrag bestimmt werden kann, wenn der gleiche Erstattungsbetrag im Hinblick auf die Versorgung nicht sachgerecht wäre oder eine unbillige Härte darstellen würde. Von einem indikationsspezifischen Preis kann man auch in den Fällen ausgehen, in denen der G-BA einen teilweisen Verordnungsausschluss nach § 92 SGB V beschlossen hat (z. B. Wirkstoffklasse der PCSK-9-Inhibitoren). Dass die ausgeschlossene Therapieoption nicht mehr zur Verfügung steht, kann dabei als Nachteil betrachtet werden.

Beide Preisbildungssysteme haben also auch zukünftig bei der Bestimmung eines Erstattungsbetrages in den jeweils dazu passenden Fällen ihre Berechtigung. Eine differenzierte Betrachtung der Teilindikationen im AIS wird in beiden Konstellationen dem Arzt die notwendigen Wirtschaftlichkeitsinformationen liefern können.

5.3.4 Fazit

Ein pragmatisch und intelligent aufgebautes AIS in der Praxissoftware unterstützt die optimal informierte Therapieentscheidung des Arztes, sodass einerseits der Patient durch verbesserte medizinische Behandlungsqualität profitiert und andererseits der Arzt höhere Sicherheit bei der Verordnung gewinnt. Diese Sicherheit resultiert sowohl aus der bedarfsgerechten Information zum Zusatznutzen eines Arzneimittels in der relevanten Teilindikation als auch aus der Kenntnis von Wirtschaftlichkeitsaspekten. Eine willkommene Folge des AIS ist, dass spätere Konflikte und Regressbefürchtungen vermieden werden können.

5.3.5 Literatur

Zink A, Minden K, List SM (2010): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 49. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert Koch-Institut.

Deutscher Bundestag (07. November 2016): BT Drs. 18/10208. Gesetzesentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). Bundesanzeiger Verlag.

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

5.4 Arzneimittelinformationssystem (AIS): Versorgungssteuerung durch Information

Ein Gastbeitrag von: Thomas Müller²⁹³ und Dr. Antje Behring, Gemeinsamer Bundesausschuss, Abteilung Arzneimittel

5.4.1 Sinn und Zweck des Arztinformationssystems

Seit 2011 werden in Deutschland im Rahmen der frühen Nutzenbewertung alle neuen Arzneimittel in einem strukturierten und transparenten Verfahren vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geprüft. Die vollständigen Studiendaten, die der pharmazeutische Unternehmer vorlegt, werden bewertet und mit klinischen Sachverständigen und medizinischen Fachgesellschaften diskutiert. **Dafür werden die kompletten, aber auch komplexen Informationen aus dem Nutzenbewertungsverfahren auf den Internetseiten des G-BA zur Verfügung gestellt.** Sie umfassen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, die Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Dossierbewertung des IQWiG bzw. des G-BA (bei Orphan Drugs). Nach Abschluss des Anhörungsverfahrens werden die Informationen aus dem Stellungnahmeprozess, wie beispielsweise das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung, und schließlich die Beschlussdokumente, bestehend aus dem Beschluss zum Zusatznutzen und den dazugehörigen Tragenden Gründen, veröffentlicht. Sie bilden das Ergebnis eines intensiven Beratungsprozesses über den Zusatznutzen des Arzneimittels in der zu bewertenden Indikation gegenüber einer zuvor festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen allerdings, dass die umfangreichen Informationen und die Schlussfolgerungen aus diesem Verfahren, nämlich für welchen Wirkstoff bei welchen Patienten ein Zusatznutzen festgestellt wurde oder eben nicht, nur zu einem geringen Teil bei den Ärztinnen und Ärzten in der klinischen Praxis bekannt sind. Noch viel weniger ist bekannt, aus welchen Gründen der G-BA zu diesem Ergebnis gekommen ist, warum der G-BA welche Teilpopulationen betrachtet hat, was die Evidenzgrundlage für die Aussagen zum Zusatznutzen ist oder was die Gründe für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Die sehr umfangreichen Beschlussdokumente des G-BA stellen in der Regel keine geeigneten Informationen für die klinische Entscheidungspraxis dar.

Insbesondere vor dem Hintergrund der sehr aussagekräftigen und aktuellen Informationen zu neuen Wirkstoffen, sowie der Bindungswirkung der Arzneimittel-Richtlinie wird allerdings erwartet, dass sich die Ärztinnen und Ärzte mit den Entscheidungen des G-BAs vertraut machen.

²⁹³ Abteilungsleitung Abteilung Arzneimittel G-BA bis 31. März 2018

Betrachtet man jedoch die Entstehung der Beschlussdokumente und deren ursprünglichen Zweck, ist es nachvollziehbar, warum sich das Format dieser Dokumente nicht für eine Integration in den klinischen Praxisalltag eignen:

In die Diskussionen beim G-BA fließen, basierend auf der Dossierbewertung, die Argumente der Stellungnehmer und der Akteure des G-BA, also Vertreter der Krankenkassen, der Ärzteschaft, der Krankenhäuser und der Patienten, mit ein. Diese münden schließlich im Beschluss in eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen des Arzneimittels differenziert nach Teilpopulationen, die innerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebietes separat betrachtet werden. Der Beschluss bildet die Grundlage der anschließenden Erstattungsvertragsverhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen. Beschluss und Tragende Gründe sind somit das Resultat von Abwägungen und Argumenten der unterschiedlichen Beteiligten im G-BA, um eine abschließend neutrale und ausgewogene Darstellung zum klinischen Zusatznutzen des Arzneimittels abzubilden. Der Richtlinienentext ist weitestgehend als rechtssicherer Text und nicht zum Zweck einer Arztinformation formuliert.

Der Gesetzgeber hat das Defizit der bisher aus dem G-BA-Verfahren bereitgestellten Dokumente erkannt und beabsichtigt, für die klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte besser geeignete Informationen in den Arztinformationssystemen anzubieten.

Das Ziel soll sein, dass zum Wohle der Patientenversorgung die Informationen aus den Beschlüssen zu neuen Arzneimitteln gut verständlich, neutral und aussagekräftig als Unterstützung für die individuelle Therapieentscheidung beim Arzt zur Verfügung gestellt werden.

Entsprechend wurden die Anforderungen an die Praxissoftware durch Konkretisierungen im Rahmen des GKV – Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) § 73 SGB V ergänzt, damit die Ärzteschaft über die Inhalte und Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung besser informiert werden.

In den Praxisprogrammen sind die Informationen aus den Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung mit dem jeweils aktuellen Datenstand abzubilden. Auch wenn bereits in den bislang vorgeschriebenen Anforderungen in § 73 SGB V an die Praxissoftwareprogramme festgelegt war, dass beispielsweise neben Inhalten aus Arzneimittelvereinbarungen nach § 84 SGB V auch die Arzneimittel-Richtlinie inkl. ihrer Anlagen bereitzustellen ist, führte bislang die alleinige, unveränderte und unbearbeitete Zurverfügungstellung der komplexen Beschlussdokumente nicht zu einer umfassenden Information der Ärztinnen und Ärzte. Es zeigt sich, dass eine nutzerfreundliche Aufbereitung der Angaben aus dem Beschluss entscheidend für die Anwendung ist. Das bedeutet, dass die in den Beschlüssen enthaltenen therapierelevanten Angaben, wie Informationen zum Zusatz-

nutzen der einzelnen Patientengruppen oder zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Anwendungsgebiet, direkt für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte verfügbar werden sollen. Eine wesentliche Fragestellung vor der Umsetzung ist dabei, welche Informationen, in welcher Aufbereitung, mit welchen Metadaten und in welchem Kontext bereitzustellen sind, um das Ziel einer praxisorientierten Nutzung zu erreichen. Eine Auseinandersetzung sowohl mit den verfügbaren Daten und Informationen als auch mit den Bedürfnissen im klinischen Alltag ist deswegen unerlässlich. Die Ausgestaltung der konkreten Umsetzung von Arzneimittelinformationen in den Praxisprogrammen ist vertraglich als Anlage zum Bundesmantelvertrag – Ärzte (BMV-Ä) geregelt. Aufgabe des G-BA wird sein, die dafür erforderlichen Daten der Beschlussdokumente maschinenlesbar in derartiger Art und Weise aufzubereiten, dass die unterschiedlichen Programme die Informationen abrufen und verarbeiten können. Zudem sollte auch in Krankenhäusern ein entsprechendes Informationssystem implementiert werden, um Krankenhausärzten ebenfalls die relevanten Informationen zu neuen Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen und Schnittstellenprobleme zu vermeiden.

5.4.2 Abzubildende Informationen

Hinsichtlich der Frage, welche Informationen abzubilden sind, werden konkrete Hinweise von der derzeit noch ausstehenden Rechtsverordnung erwartet. Es besteht jedoch Konsens bei allen Beteiligten, dass die Integration der relevanten Informationen des Beschlusses eine notwendige Erweiterung und eine Bereicherung für die bestehenden Praxisinformationssysteme darstellt. Dabei sind einerseits nicht alle Informationen aus dem Beschluss unmittelbar für die Therapieentscheidung relevant und andererseits müssen weitere Angaben zu dem Beschluss ergänzt werden, damit eine gezielte Auswahl der Informationen situationsgerecht erfolgen kann. Informationen aus dem Beschluss, die nicht unmittelbar für die Therapieentscheidung relevant sind, sollten dennoch bei Bedarf separat abrufbar sein. Dazu zählen beispielweise die Angaben zu den Patientenzahlen. Im Folgenden werden die einzelnen Kerninhalte des Beschlusses und deren Konsequenzen für die Abbildung im AIS beleuchtet.

Patientengruppen

Zu einem einzelnen Wirkstoff kann eine Vielzahl von Beschlüssen gefasst worden sein, die unterschiedliche Therapiegebiete und Patientengruppen betreffen. Aber auch die einzelnen Beschlüsse können wiederum Aussagen zu unterschiedlichen Patientenpopulationen (z. B. verschiedene Genotypen) und Therapiesituationen (z. B. Kombinationstherapie vs. Monotherapie) enthalten. Beschlüsse werden bei Befristungsablauf oder bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in Gänze oder teilweise aufgehoben, sodass eine

ursprünglich abgegrenzte Patientenpopulation modifiziert wird oder mit anderen Patientenpopulationen verschmilzt. Deshalb ist es für die klinische Entscheidung relevant, die Informationen auf der Ebene der Teilpopulationen abzubilden, zu denen eine Aussage zum Zusatznutzen getroffen wurde. Beispielsweise wurden für das Arzneimittel Opdivo® mit dem Wirkstoff Nivolumab bis zum 13.02.2018 insgesamt zehn Beschlüsse gefasst (siehe Tabelle 25). Opdivo® hat laut Fachinformation (Stand November 2017) unter 4.1. folgende Anwendungsgebiete gelistet:

Melanom: OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. [...] (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Nierenzellkarzinom (RCC): OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL): OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN): OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Urothelkarzinom: OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

Tabelle 25: Übersicht: Beschlüsse zu Nivolumab (Stand 1. März 2018)

| Beschlussdatum | Anlass des Beschlusses | Indikation |
|-------------------|--------------------------------------|--|
| 7. Januar 2016 | Markteinführung von Nivolumab | Melanom |
| 15. Dezember 2016 | Aufhebung der Befristung | Melanom |
| 4. Februar 2016 | Anwendungsgebiets- erweiterung | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie |
| 20. Oktober 2016 | Anwendungsgebiets- erweiterung | NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie |
| 20. Oktober 2016 | Anwendungsgebiets- erweiterung | Nierenzellkarzinom nach Vortherapie |
| 15. Dezember 2016 | Anwendungsgebiets- erweiterung | Melanom (Kombination mit Ipilimumab) |
| 7. Dezember 2017 | Neubewertung (Ablauf der Befristung) | Melanom (Kombination mit Ipilimumab) |
| 15. Juni 2017 | Anwendungsgebiets- erweiterung | rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) |
| 17. November 2017 | Anwendungsgebiets- erweiterung | Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie |
| 21. Dezember 2017 | Anwendungsgebiets- erweiterung | Urothelkarzinom nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie |

In den zehn Beschlüssen zu den 6 Therapiegebieten (Melanom, Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL), Nierenzellkarzinom (RCC), Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (SCCHN) und Urothelkarzinom) wurden Aussagen zu insgesamt 18 Teilpopulationen getroffen, inklusive der Therapiesituation Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab.

Dieses Beispiel zeigt, dass es wichtig ist, jeder einzelnen Patientengruppe die entsprechende übergeordnete Indikation zuzuordnen, um die Information, die für den konkreten Patienten wesentlich ist, nicht mit unzutreffenden Angaben zu überlagern, denn dadurch

würde die Relevanz des Arztinformationssystems für die Praxis leiden. In einem ersten Schritt käme die Zuordnung zu einer ICD-10-GM-Kategorie in Frage, um Teilpopulationen eindeutig einem bestimmten Therapiegebiet zuzuordnen. Um beispielsweise die zu Nivolumab getroffenen Aussagen in der Indikation Melanom anzuzeigen, müsste jeder Teilpopulation der entsprechende Code zugeordnet werden: ICD C43.- Bösartiges Melanom der Haut.

Diese Zuordnung zu einem übergeordneten Therapiegebiet ist auch in der Hinsicht wichtig, dass ein Verweis auf weitere in dieser Indikation relevante Wirkstoffe und getroffene Beschlüsse für die Ärztin oder den Arzt hilfreich bei der Therapieentscheidung sein kann.

Bislang hat der G-BA in 277 Beschlüssen Feststellungen zum Zusatznutzen zu insgesamt circa 580 Teilpopulationen getroffen (Stand Dezember 2017). Auch bei Beschlüssen, die ähnliche oder gleiche Anwendungsgebiete betrafen, sind die in den Beschlüssen berücksichtigten Teilpopulationen nicht immer in ihren Charakteristika deckungsgleich. Die Abgrenzung der einzelnen Teilpopulationen kann abhängig vom Forschungsstand unter Umständen sehr dynamisch sein und ist zudem auch von der Zulassung des Arzneimittels abhängig. Zum Beispiel wird danach unterschieden, ob Patienten vorbehandelt wurden oder nicht. In anderen Fällen werden die Patientengruppen nach Schweregrad der Erkrankung, Komorbiditäten oder Histologie unterschieden. Die Informationen zu den Patientengruppen müssen so gestaltet sein, dass sie alle erforderlichen Informationen enthalten, die eine klinische Zuordnung der Patientin/ des Patienten zu den einzelnen Gruppen weitestgehend ermöglicht, damit eine zielgenaue Verordnung der Therapien für die Patienten in der Praxis möglich ist. Der G-BA sollte sich in dieser Hinsicht so weiterentwickeln, dass die in der klinischen Praxis relevanten Patientengruppen im Beschluss betrachtet werden, Evidenzlücken für nicht untersuchte Patientengruppen aufgezeigt werden und die Patientengruppen, für die ein Zusatznutzen vorliegt, eindeutig abgrenzbar benannt sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß des Zusatznutzens zu jeder einzelnen Teilpopulation ist die Kernaussage des Beschlusses. Dabei bildet, vereinfacht dargestellt, das Ausmaß die qualitative (Schwere der Symptomatik und Nebenwirkungen) und quantitative (Effektgröße) Größenordnung des klinischen Effektes in der Zusammenschau der Ergebnisse ab. Die Wahrscheinlichkeit bildet die Sicherheit oder Unsicherheit der Evidenzgrundlage ab. Diese Aussage lässt sich nur interpretieren, sofern der Anker der Aussage, also die Vergleichstherapie, bekannt ist. Deshalb sind die Feststellungen zum Zusatznutzen immer vor dem Hintergrund der Vergleichstherapie zu lesen. Da der G-BA zum Teil eine Vielzahl von geeigneten, zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer Indikation bestimmt, von denen in den Studien nur einzel-

ne Vergleichstherapien berücksichtigt werden, sind beide Informationen relevant, um der Ärztin/dem Arzt eine Interpretation der Aussage zum Zusatznutzen zu ermöglichen. Die Kenntnis der Vergleichstherapien des G-BA ist von Bedeutung für die Erwägung von Therapiealternativen, die Kenntnis der konkreten Vergleichstherapie als Bewertungsreferenz für den Zusatznutzen und für die Interpretation der im Beschluss dargestellten klinischen Effekte.

Sofern die Feststellung getroffen wurde „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“, ist insbesondere zu prüfen, gegenüber welcher Vergleichstherapie der Vergleich durchgeführt wurde. Teilweise stellen in sehr dynamischen Therapiegebieten die neuen Arzneimitteltherapien, die bereits die Nutzenbewertung durchlaufen haben und einen Zusatznutzen nachweisen konnten, dann „neue“ Vergleichstherapien dar und setzen damit neue Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens. Dies zeigt, dass in einem Fall trotz guter vergleichender Evidenzlage die Feststellung „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ kein Mangel an Zweckmäßigkeit des Arzneimittels in der betreffenden Therapiesituation darstellen muss. In den Fällen, in denen mangels Studien oder Evidenz ein Nachweis des Zusatznutzens nicht belegt ist, bedeutet die Aussage „Ein Zusatznutzen ist nicht belegt“ schlicht, dass keine Evidenz hinsichtlich eines Mehr- oder Minderwertes eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Eine Sonderkonstellation entsteht in diesen Fällen bei manchen Orphan-Drugs, bei denen aufgrund von fehlenden aussagekräftigen Daten eine Aussage zum Zusatznutzen nicht möglich ist. Aufgrund der gesetzlichen Fiktion eines belegten Zusatznutzens für Orphan Drugs kann der G-BA dann nur die Feststellung treffen: „Ein Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar“. Die differenzierte Begründung zum Zusatznutzen lässt sich in Gänze den Tragenden Gründen zu dem Beschluss entnehmen. Für schnelle Einschätzung eines Mehrwertes eines neuen Arzneimittels in der klinischen Praxis ist es besonders wichtig, eine knappe und übersichtliche Form der Begründung zum Zusatznutzen zur Verfügung zu stellen, ohne dass die gesamten Tragenden Gründe zu dem Beschluss abgebildet werden müssen.

Evidenzgrundlage, Studienergebnisse

Wie bereits beschrieben, ist die differenzierte Begründung, warum ein Zusatznutzen in welchem Ausmaß festgestellt wurde oder eben nicht, umfangreich und rechtssicher den Tragenden Gründen zu entnehmen. Aus dem Beschluss selbst sind umfangreiche Ergebnistabellen, differenziert je nach betrachteter Teilpopulation, mit Daten zu den einzelnen Endpunkten (u. a. Effektschätzer, Konfidenzintervalle, Signifikanzgrenzen etc.) abzulesen. Für einen kompakten Überblick über die Studienergebnisse ist diese meist mehrseitige Darstellung nicht geeignet. Da sowohl die Ergebnisse zu den klinischen Endpunkten als auch die Informationen über die Qualität der Studie, relevante Informationen für die klinische Praxis sind, sollte eine

schnell zu erfassende, knappe Übersicht, die diese Angaben enthält, in das Arzneimittelinformationssystem integriert werden. Dabei wäre es beispielsweise ausreichend, auf Ebene der Endpunktkategorien, wie Mortalität, Nebenwirkungen etc., abzubilden, ob Voroder Nachteile des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Hinsichtlich der Evidenzbasis wären Eckdaten zum Evidenzlevel, beispielsweise ob es sich um eine RCT oder um einen indirekten Vergleich handelt, hilfreich. Aber auch die Information, dass für eine Patientengruppe keine Daten vorgelegt worden sind, ist eine wichtige Information, um Evidenzlücken aufzuzeigen. Diese Informationen sollten für einen Überblick hinreichend sein, ohne die Aussagen aus den Beschlussdokumenten inhaltlich zu verzerren. Sofern Bedarf für weitere Details besteht, wie beispielsweise Patientencharakteristika, Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie Limitationen der Endpunkterhebung, so sind diese den Tragenden Gründen zu entnehmen. Die Beschlussdokumente sollten aus dem Programm heraus leicht aufrufbar sein.

Therapiekosten

Im Beschluss werden die Therapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels als auch die Kosten der Vergleichstherapien bezogen auf einen Zeitraum von einem Jahr dargestellt. Diese standardisierte Bezugsgröße ist wichtig, denn allein anhand der bereits jetzt in der Praxissoftware zur Verfügung stehenden Angaben zu den Arzneimittelpackungspreisen, lassen sich die Kosten der Therapien nicht vergleichen, da sich aufgrund unterschiedlicher Dosierungen und Packungsgrößen die erforderliche Anzahl der Packungen für die Therapie unterscheidet. Die Informationen über die Jahrestherapiekosten des bewerteten Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind essenziell, um in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der Nutzenbewertung eine Abwägung der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels im Einzelfall vorzunehmen. Die Entscheidung, inwiefern eine Verordnung wirtschaftlich ist, ist unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum Zusatznutzen, der Kosten und der individuellen Anforderungen des Patienten in jedem Fall zu prüfen. Dabei dienen die Jahrestherapiekosten als Orientierungshilfe in Bezug auf eine wirtschaftliche Verordnungsweise im Vergleich zu den Kosten der Vergleichstherapie und weiteren Therapiealternativen.

Die im Beschluss abgebildeten Kosten zeigen die der GKV entstehenden Kosten zu dem zum Zeitpunkt der Beschlussfassung geltenden Preisen. Durch die der Nutzenbewertung nachgelagerten Verfahrensschritte, wie den Erstattungsbetragsverhandlungen und ggf. dem Schiedsverfahren, werden diese Angaben allerdings innerhalb kurzer Zeit wieder überholt. Daher ist es erforderlich, die Therapiekosten anhand des im Beschluss angewendeten Berechnungsmodus regelmäßig dynamisch zu aktualisieren, um den Ärztinnen und

Ärzten jeweils die Informationen über die aktuell tatsächlich entstehenden Kosten bereitzustellen.

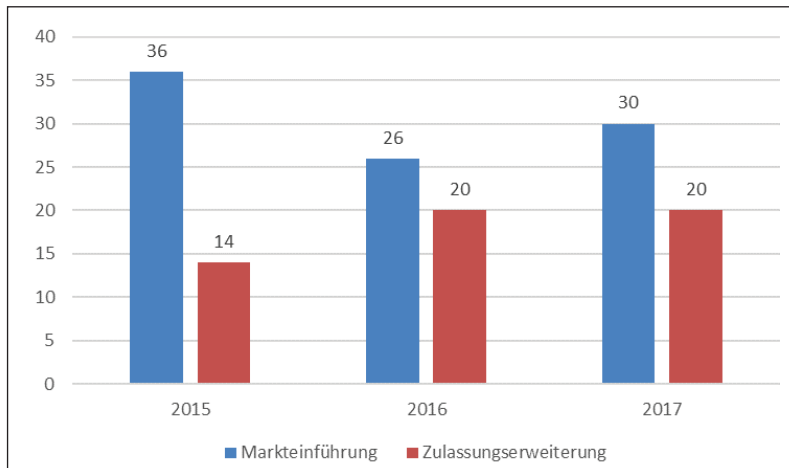
Inwiefern zusätzliche Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise der neuen Arzneimitteltherapien oder Empfehlungen zu einer bevorzugten Verordnung bestimmter Therapien eingepflegt werden sollten, die sich aus den bestehenden Regelungen und Feststellungen der Arzneimittel-Richtlinie ergeben, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt noch offen, da dies in der noch ausstehenden Rechtsverordnung geregelt werden muss.

5.4.3 Herausforderungen und Perspektiven

Die Auseinandersetzung mit der aktuellen Evidenz, mit Leitlinien, der individuellen Anamnese und Diagnostik jedes Einzelfalls und die daraus folgende Abwägungsentscheidung für die optimale Therapie für die Patientin/den Patienten wird für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte weiterhin unerlässlich sein. Ein Arzneimittelinformationssystem sollte diese Aufgabe nicht durch zusätzliche Komplexität erschweren, sondern bestmöglich unterstützen. Dabei ist unstrittig, dass die aktuellen und validen Daten des Bewertungsverfahrens für einen neuen Wirkstoff durch den G-BA eine wertvolle Ergänzung der ärztlichen Entscheidung darstellen. Die Ärztinnen und Ärzte werden sich nicht allein aus einer vereinfachten Darstellung der Beschlüsse über die Evidenzlage in dem Therapiegebiet informieren. Jedoch wird eine transparente übersichtliche Abbildung der Angaben eines Nutzenbewertungsbeschlusses einen wichtigen Teil zur Entscheidungsfindung beitragen und auch offenlegen, wo noch Evidenzlücken bestehen. Wichtige Informationen sind hierbei die Angaben des Zusatznutzens des Arzneimittels je Patientengruppe, zusammen mit den Informationen, in welchen Endpunktkategorien das Arzneimittel einen Vorteil oder Nachteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte.

Pro Jahr kommen im Durchschnitt etwa 30 neue Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen auf den deutschen Markt, zusätzlich sind pro Jahr etwa 20 Anwendungsgebietserweiterungen von bereits zugelassenen Arzneimitteln zu berücksichtigen (siehe Abbildung 37). Aufgrund der hohen Dynamik im Arzneimittelmarkt mit ständig neuen Therapieoptionen und der Masse an unterschiedlichen Informationen benötigen Ärztinnen und Ärzte eine verlässliche, aktuelle und industrieunabhängige Übersicht über die Vor- und Nachteile der neuen Arzneimittel und deren Evidenz, um gute Entscheidungen für Patienten treffen zu können.

Abbildung 37: Anzahl der Nutzenbewertungen zu Markteinführungen und neuen Anwendungsgebieten für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen von 2015–2017 in Deutschland



Eine Herausforderung bei der konkreten Ausgestaltung des Arztinformationssystems wird sein, die Balance zwischen notwendigen Informationen einerseits und erweiterten Informationen bei Bedarf andererseits sowie deren Vernetzung zu finden, ohne dabei das Praxissoftwaresystem zu überladen. Von dieser Ausgestaltung wird es abhängig sein, wie gut die Bereitstellung der Informationen von der Ärzteschaft genutzt und angenommen wird.

Weiterhin ist Pflege und Aktualität sowie der Ausbau dieser Informationsplattform eine kontinuierliche Aufgabe. Auch die Aufbereitung der bereits getroffenen Beschlüsse stellt eine Herausforderung dar. Zukünftig wird die Abbildung der Informationen im AIS bereits bei der Beschlussfassung verstärkt eine Rolle spielen, sodass die Angaben im Beschluss entsprechend strukturiert werden. Sofern sich die jetzigen Erwartungen an das Arztinformationssystem realisieren lassen, ist zu überlegen, ob sich das AIS erweitern lässt und ein Einpflegen weiterer Informationen, wie beispielsweise Leitlinien, möglich ist. Somit könnte die Ärztin oder der Arzt bei Bedarf auch Zugriff auf weitere wissenschaftliche Daten eines Medikamentes haben. Vorerst beschränkt sich die Aufgabe jedoch darauf, die Kernaspekte der frühen Nutzenbewertung besser in den Versorgungsalltag zu integrieren und bestenfalls auch in Krankenhäusern zu etablieren.

5.4.4 Literatur

- Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) vom 4. Mai 2017; Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 Teil I Nr. 25,
- Bundemantelvertrag – Ärzte, Anlage 23 Anforderungskatalog nach § 73 SGB V für Verordnungssoftware/Arzneimitteldatenbanken http://www.kbv.de/media/sp/23_AVWG.pdf (zuletzt aufgerufen am 3. Dezember 2017)
- 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, vom 7. Januar 2016, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2443/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_BAnz.pdf
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab, vom 15. Dezember 2016, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2800/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab-Aufhebung%20Befristung_D-176_BAnz.pdf
- 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), vom 4. Februar 2016, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf
- 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), vom 20. Oktober 2016, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2733/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_BAnz.pdf
- 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), vom 20. Oktober 2016, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf
- 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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab), vom 15. Dezember 2016, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf

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 (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf), vom 7. Dezember 2017, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3158/2017-12-07_AM-RL-XII_Nivolumab-Ipilimumab_D-295_BAnz.pdf

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: Hodgkin-Lymphom), vom 15. Juni 2017, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2971/2017-06-15_AM-RL-XII_Nivolumab_D-267_BAnz.pdf

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 Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich), vom 17. November 2017, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_BAnz.pdf

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: Urothelkarzinom), vom 21. Dezember 2017, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf

5.5 Arztinformationssystem: Informieren ja, steuern nein

Ein Gastbeitrag von Dr. Martin Zentgraf, Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI)

Als erstes sei noch einmal an den Zweck des AIS erinnert: Es soll informieren! Informationen über ein Arzneimittel, die dazu dienen, die (Therapie-)Wahl zu unterstützen, sind sinnvoll. Wir unterstützen, dass Ärzte noch besser über Arzneimittel aufgeklärt werden. Es braucht dazu ein ehrliches Informationsmodell, das nicht vorgibt, nicht einschränkt und vor allem die Nutzenbewertungsbeschlüsse nicht isoliert zum Leitfaden der Arzneimittelauswahl macht. Wichtig ist dabei, dass die Informationen neutral präsentiert werden und die Verordnungsfreiheit des Arztes nicht beeinflussen. Eine Software aber, die hinterlegten Patientendaten mit einer Verordnung abgleicht, die allein auf Basis der frühen Nutzenbewertung Arzneimittelauswahl und Wirtschaftlichkeitsprüfung für Ärzte erledigt, dient dagegen folgendem Zweck: der Verordnungssteuerung! In der Folge würde die Versorgung der Patienten zukünftig automatisiert – patientenorientierte, individuelle Entscheidungen wären unmöglich.

Das AIS dient der Versorgungsverbesserung

Ausgehend von den Ergebnissen des in der 18. Legislaturperiode zwischen Vertretern der Bundesministerien für Gesundheit, Forschung und Wirtschaft und der Pharmaindustrie geführten „Pharmadialogs“, hat das Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AMVSG)²⁹⁴ im SGB V den Grundstein für den Aufbau eines elektronischen Arztinformationssystems (AIS) für die „AMNOG“-Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gelegt.

Ausgangspunkt Pharmadialog

Das im Pharmadialog proklamierte Anliegen der Beteiligten ist es, dadurch die Ergebnisse aus den „AMNOG“-Bewertungen des G-BA nach § 35a SGB V regelhaft direkt an den Arzt zu kommunizieren, um eine „noch bessere Versorgung“ der Patientinnen und Patienten sicherzustellen, den gezielten Einsatz neuer Arzneimittel und damit den Zugang der Patienten zu Innovationen zu verbessern und die Therapiefreiheit des Arztes zu stärken.²⁹⁵

Unschärfe Konturen im Gesetz

Das SGB V legt in §§ 35a Abs. 3a, 73 Abs. 9 S. 1 Nr. 5 SGB V den Grundriss für den Aufbau des AIS fest und bleibt bezüglich Inhalt und Darstellung des zu publizierenden Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA recht unscharf.

²⁹⁴ Gesetz v. 4. Mai 2017, BGBl. I, S. 1050.

²⁹⁵ Siehe BMG, Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs, S.29, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog_Abschlussbericht.pdf

Wie so oft, delegiert der Gesetzgeber auch hier die inhaltliche Ausgestaltung an Exekutive und Selbstverwaltung:

- Das BMG soll mit Erlass einer konkretisierenden Rechtsverordnung das Fundament für das AIS legen.

Binnen drei Monaten nach Inkrafttreten der Rechtsverordnung

- soll der G-BA Details zur elektronischen Fassung der Frühbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V in seiner Verfahrensordnung regeln und
- gleichzeitig sind die Partner des Bundesmantelvertrags Ärzte gehalten, Vorgaben für die Praxissoftware festzulegen (Anlage 23 BMV-Ä: Anforderungen an Datenbanken und Software für Vertragsarztpraxen).

Angesichts der Bedeutung der Ausgestaltung des AIS ist gesetzlich für die Ergänzung der G-BA-Verfahrensordnung ausnahmsweise ein Anhörungsverfahren vorgesehen, § 35a Absatz 3a Satz 3 SGB V. Die elektronische Fassung der Frühbewertungsbeschlüsse ist dann künftig einen Monat nach der Beschlussfassung durch den G-B fertigzustellen. Für die Aufarbeitung des „Altbestands“ sind sechs Monate vorgesehen.

Bislang ist nicht bekannt, wie das BMG das Fundament des AIS gestalten möchte. Es handelt sich um eine Ministerverordnung ohne Kabinettsbefassung und Zustimmung des Bundesrates. Nachdem nunmehr die Regierungsbildung abgeschlossen und der neue Bundesgesundheitsminister im Amt ist, kann es zügig voran gehen. Die Vorstellungen der Stakeholder wurden in einem Konsultationsverfahren im Sommer 2017 und im Rahmen mündlicher Anhörungen im Februar 2018 abgefragt.

Zentrale Weichenstellung

Allen Beteiligten dürfte klar sein, dass es hier um eine ganz zentrale Weichenstellung für die Zukunft geht. Erstmals sollen dem Arzt im Verordnungsvorgang auf seiner Praxisverwaltungssoftware Informationen zu Arzneimitteln zur Verfügung gestellt werden, die den G-BA-Beschlüssen entsprechen oder aus ihnen abgeleitet werden.

Genau da liegt bereits ein kritischer Punkt: Werden die G-BA Beschlüsse insgesamt zur Verfügung gestellt, aber praxistauglich handhabbar gemacht, z. B. durch Sprungmarkierungen zur jeweiligen (Sub-) Indikation oder durch Hervorhebungen, oder sollen sie redaktionell bearbeitet werden?

Im letzteren Fall stellen sich viele Fragen: Mit welchem Ziel, was wird weggelassen, was hervorgehoben? Werden nur medizinische Informationen aus der frühen Nutzenbewertung bereitgestellt oder auch – oder sogar vor allem – Wirtschaftlichkeitssignale gesetzt?

Reden wir also von einem Arztinformations- oder einem Verordnungssteuerungssystem? Das sind absolut zentrale Fragen für die Zukunft, denn wenn es diese Infrastruktur erst einmal gibt, dann liegt eine zukünftige Ausweitung auf andere Arzneimittel nicht fern.

Alles hängt also letztlich von der konkret gewählten Darstellungsform ab. Zusammenfassenden oder symbolhaften Abbildungen wie Ampeln kommt z. B. eine hohe Steuerungswirkung zu. Bei der Systematik ist entscheidend, nach welchen Merkmalen die Darstellung geordnet ist (Wirkstoffen, Anwendungsgebieten oder Patientengruppen) und in welcher Abfolge die jeweiligen nachgeordneten Informationen dargestellt werden. Darüber hinaus ist wichtig, ob und gegebenenfalls welche Inhalte zwingend beim Aufruf des AIS angegeben werden und welche nur auf gezielte Anfrage des Arztes.

Die Position des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie und auch der anderen Pharmaverbände ist hier glasklar: Wir reden von einem Arztinformationssystem. Aus der frühen Nutzenbewertung können für die Therapie wertvolle Informationen resultieren, aber sie müssen eingeordnet und erklärt werden. Denn das AMNOG ist gemacht, um Preise zu bilden. Es hat eine eingeschränkte Perspektive: Den Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht den Vergleich mit allen Therapieoptionen. Das muss für den Arzt deutlich werden. Den Verordnern muss klar sein, dass das Urteil „Kein Zusatznutzen nachgewiesen“ eben nicht bedeutet, dass bewiesenermaßen kein Zusatznutzen vorhanden ist, vielmehr – häufig aus methodischen Gründen – der Beleg (noch) fehlt. Daher müssen aus unserer Sicht die G-BA – Beschlüsse in toto abgebildet, aber durch indikationsbezogene Sprungmarken und Hervorhebungen für den Arzt praxistauglich gestaltet werden. Ferner sollten Leitlinien – welche die gesamten Therapieoptionen betrachten – bereitgestellt werden.

Mit der Forderung nach einem System, das besser informiert, aber nicht steuert, sehen wir uns im Einklang mit dem politisch Gewollten und den rechtlichen Vorgaben.

Denn die Maßgabe, dass Inhalt und Verbindlichkeit der elektronischen Arztinformationen über die „AMNOG“-Beschlüsse des G-BA nicht weiter reichen können und dürfen als die der „AMNOG“-Beschlüsse selbst, ist so simpel wie einleuchtend.

Begrenzter Aussagegehalt der Frühbewertungsbeschlüsse des G-BA nach § 35a SGB V

Wie bereits erwähnt, beinhalten die „AMNOG“-Beschlüsse keine Behandlungsstandards für eine Erkrankung, sondern vergleichen zwei Therapien in einem Indikationsgebiet miteinander darauf hin, ob sich Nachweise finden für die Überlegenheit der „neuen“ Therapie gegenüber der nach bestimmten Kriterien ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird gefragt, wie viel „besser“ die neue Therapie ist und wie valide diese Aussage ist. Dementspre-

chend ist der Aussagegehalt der „AMNOG“-Bewertungsbeschlüsse des G-BA relativ und bezogen auf den Erkenntnisstand zum Bewertungszeitpunkt.

Auch Wirtschaftlichkeitsfragen bzw. Angaben zu Jahrestherapiekosten sind Momentaufnahmen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung, die nach Vorliegen eines Erstattungsbetrags ein anderes Bild ergeben können. Nur mit diesem begrenzten Informationsgehalt werden die Beschlüsse Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinien. Es liegt auf der Hand, dass es keinen Unterschied machen kann, ob die Arzneimittel-Richtlinien auf der G-BA-Webseite abrufbar sind oder über ein elektronisches System direkt in die Praxissoftware des Arztes eingespült werden. Anders gesagt: Aussagegehalt und Verbindlichkeit der AM-RL dürfen sich nicht allein dadurch ändern, dass die „AMNOG“-Beschlüsse aus der Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie nunmehr auch in der Praxissoftware hinterlegt werden sollen.

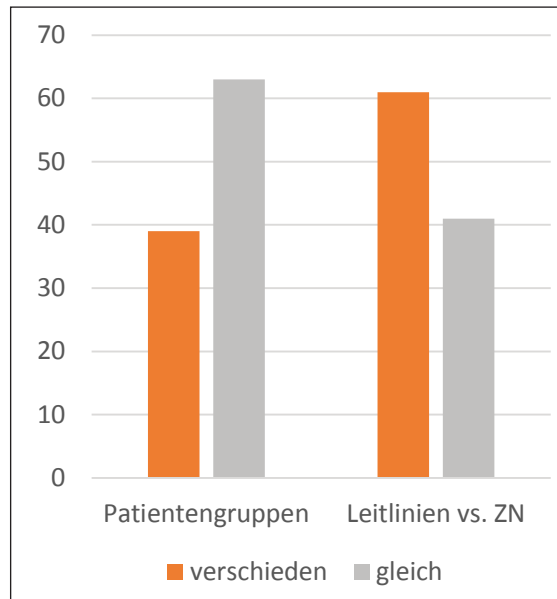
Im Rahmen des „AMNOG“-Verfahrens erfolgt eben keine Einordnung der zu bewertenden Therapien in den Gesamtkontext der in dem Indikationsgebiet zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten. Das ist auch nicht die Zielstellung der Frühbewertung nach § 35a SGB V. Diese ist vielmehr die Vorbereitung und die Schaffung einer Grundlage für Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag, vgl. § 130b Absatz 1 Satz 1 SGB V.

Keine Versorgungsperspektive

Da die G-BA Beschlüsse die Versorgungsperspektive nicht in hinreichendem Maße abbilden – was auch nicht deren Zweck ist – ist es auch nicht verwunderlich, dass die Empfehlungen in Therapieleitlinien der Onkologie sich nicht mit den Ergebnissen der Frühbewertung decken und auch die für die Frühbewertung eingeteilten Patientengruppen im Vergleich zu den Patientengruppen in den klinischen Leitlinien relevante Diskrepanzen aufweisen.²⁹⁶

²⁹⁶ Gutachten von HealthEcon vom 27.07.2017 im Auftrag des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa): „Vergleich Leitlinien und G-BA Beschlüsse Widersprüche von Leitlinienempfehlungen und G-BA-Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung am Beispiel der Onkologie“, abrufbar unter <https://www.vfa.de/embed/analyse-widersprueche-leitlinienempfehlungen-gba.pdf>.

Abbildung 38: Vergleich von Leitlinien mit der frühen Nutzenbewertung



Die Patientengruppenbildung der G-BA Beschlüsse weicht in 38 % (n = 39 von 102) partiell oder komplett von den in den Leitlinien dargestellten Patientengruppen ab. Bezüglich des Vergleichs von Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung zeigt sich ein partieller oder kompletter Widerspruch („Diskordanz“) bei 60 % der Patientengruppen (n = 61 von 102); über alle Tumorentitäten hinweg.

Diese hohe Abweichung ist darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patientengruppen Medikamente in der Leitlinie empfohlen werden, die beim G-BA die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ erhielten. Die betreffenden Arzneimittel werden dabei i. d. R. als sinnvolle Behandlungsalternative aber teilweise auch als alternativlose Behandlung empfohlen.²⁹⁷ Dies zeigt: Ergebnisse zu partiellen Fragestellungen können nicht nachträglich in Therapieempfehlungen umgedeutet werden.

Aussagesicherheit

Ausgehend von der Methodik des IQWiG²⁹⁸ unterscheidet auch der G-BA drei verschiedene Aussagesicherheiten: Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt.

²⁹⁷ Siehe vorherige Fußnote.

²⁹⁸ IQWiG, Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017, S. 52.

Tabelle 26: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

| | | Anzahl Studien | | | | |
|---|--------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|---|
| | | 1 (mit statistisch signifikantem Effekt) | ≥ 2 | | | |
| | | | Homogen | Heterogen | | |
| | | | Metaanalyse statistisch signifikant | Gleichgerichtete Effekte ^a | | |
| Deutlich | Mäßig | Nein | | | | |
| Qualitative Ergebnissicherheit | Hoch | Hinweis | Beleg | Beleg | Hinweis | - |
| | Mäßig | Anhaltspunkt | Hinweis | Hinweis | Anhaltspunkt | - |
| | Gering | - | Anhaltspunkt | Anhaltspunkt | - | - |
| a: zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text | | | | | | |

Die „Ad Hoc Kommission Nutzenbewertung“ der AWMF hat 224 Verfahren von 2011 bis 2016 analysiert. Basierend auf 469 Subgruppen wurde ermittelt, dass es in den Frühbewertungen für 73 % der Subgruppen gar keine Aussage zur Ergebnissicherheit gab. Nur bei 1 % waren die Daten ausreichend, um das Ergebnis als belegt anzusehen. Dies liegt darin begründet, dass es bei dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ keine weiteren Angaben zur Ergebnissicherheit gibt. Die Gründe sind aber vielfältig (siehe dazu auch Abbildung 40).²⁹⁹

Tabelle 27: Aussagesicherheit von Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG (Quelle: AWMF)

| Aussagesicherheit | N | % |
|---|-----|------|
| Beleg | 5 | 1,1 |
| Hinweis | 53 | 11,3 |
| Anhaltspunkt | 68 | 14,5 |
| Keine Aussage | 343 | 73,1 |
| Alle | 469 | 100 |
| Die Analyse von 469 Subgruppen zeigt die Unsicherheit der Festlegung durch den G-BA | | |

²⁹⁹ Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, „Wird die Therapiefreiheit durch ein Arztinformationssystem eingeschränkt?“, in: Schriftenreihe „Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung“, Heft 6, Seite 55. Abrufbar unter https://www.aerztezeitung.de/includes/pdf/plattform_zur_nutzenbewertung/6/arztinformation_via_software_-_wege_und_ziele.pdf.

Die AMNOG-Beschlüsse eignen sich also bereits auch deswegen nicht als singuläre Grundlage für Therapieentscheidungen, weil diese für die überwiegende Zahl von Patienten gar keine bzw. nicht bewertbare Aussagen zum Zusatznutzen machen.

Beteiligungsmöglichkeiten und Rechtsschutz

Auch das zeitlich eng getaktete Verfahren mit eingeschränkten Beteiligungsmöglichkeiten für die pharmazeutischen Unternehmen (Stellungnahmemöglichkeit nur zur Nutzenbewertung, nicht zum Beschluss selbst, § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V) und nachgelagertem Rechtsschutz (reguläre Klagemöglichkeit erstmals neun Monate nach dem G-BA-Beschluss gegen die Schiedsentscheidung, § 35a Abs. 8 SGB V) verbietet das Konstruieren einer Bindungswirkung der G-BA-Beschlüsse über deren Informationsgehalt hinaus. Denn faktisch handelt es sich um eine einseitige Bewertung, die in der Regel nicht mehr gerichtlich überprüft wird.

Abbildung 39: Zentrale Fragestellungen für die frühe Nutzenbewertung



Dass die G-BA-Bewertungen inhaltlich keinesfalls richtig sein müssen, ist kürzlich in dem Verfahren zu dem Wirkstoff Linaclotid deutlich geworden.³⁰⁰ Hier hatte der G-BA im Bewertungsverfahren einen Zusatznutzen als nicht nachgewiesen bewertet. Auf dieser Grundlage hatte die Schiedsstelle einen Schiedsspruch zur Festsetzung des Erstattungsbetrages abgesetzt, schließlich wurde das Produkt außer Vertrieb genommen. Klagegegenstand war erstmalig allein der G-BA-Beschluss.

³⁰⁰ LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 25.01.2018, L 1 KR 295/14 KL.

Die Auslegung der gesetzlichen Vorgaben und der Vorgaben der AMNutzenV ist nach Auffassung des erkennenden Ersten Senats beim Landessozialgericht Berlin-Brandenburg gerichtlich voll überprüfbar und bezieht sich

- auf die Frage, ob es sich um ein erstattungsfähiges Arzneimittel mit neuem Wirkstoff handelt
- ob ein Zusatznutzen als nachgewiesen gelten kann
- auf die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- auf die Kosten der Therapie für die GKV sowie
- die Vollständigkeit der Berücksichtigung der maßgeblichen Studienlage.

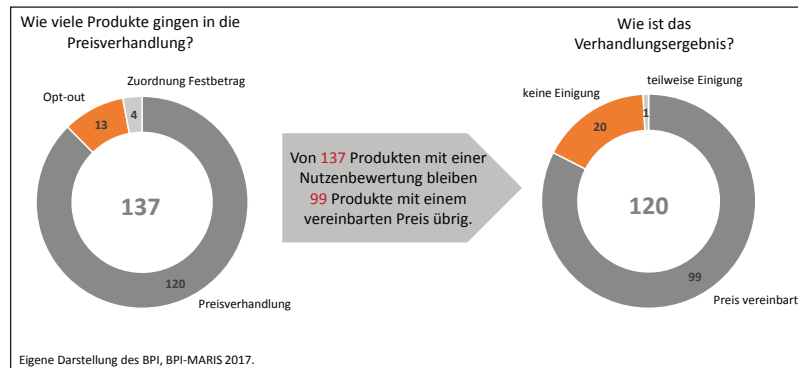
Zweifel gab es im konkreten Fall bei der Kostenbetrachtung, die nach Auffassung des Gerichts in Bezug auf ärztliche Behandlungskosten und Psychotherapie weiter gefasst werden müsste – die im Beschluss ausgewiesenen Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie(n) waren damit insgesamt zu niedrig.

Losgelöst vom konkret zugrundeliegenden Fall zeigt sich daran, dass es eine stärkere Bindungswirkung des Nutzenbewertungsbeschlusses nicht geben darf. Denn wenn z. B. die Jahrestherapiekosten im G-BA-Beschluss für die Wirtschaftlichkeitsfrage bei der Verordnung zwingend zu beachten wären, hätten die Ärzte für einen relevanten Zeitraum (hier waren es dreieinhalb Jahre) eine falsche Informationsbasis gehabt, die bei entsprechender Ausrichtung des Ordnungsverhaltens ungerechtfertigte Verwerfungen im Markt ausgelöst hätte.

Andere Fälle lassen sich leicht antizipieren: Was wäre, wenn die Zusatznutzenbewertung sich im Ergebnis als falsch herausstellt? Oder wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie falsch bestimmt wurde?

Die Tatsache, dass erstmals seit sieben Jahren „AMNOG“ ein G-BA-Beschluss inhaltlich überprüft und im Ergebnis auch moniert wurde, ist kein Indiz für die regelhafte Richtigkeit der Beschlüsse, sondern zum einen ein Reflex des Minimalrechtsschutzes im „AMNOG“-Verfahren, zum anderen auch in der Natur der Sache begründet: Da das Verfahren auf eine Preisfindung abzielt, werden inhaltliche Streitfragen oftmals auf dieser Ebene gelöst.

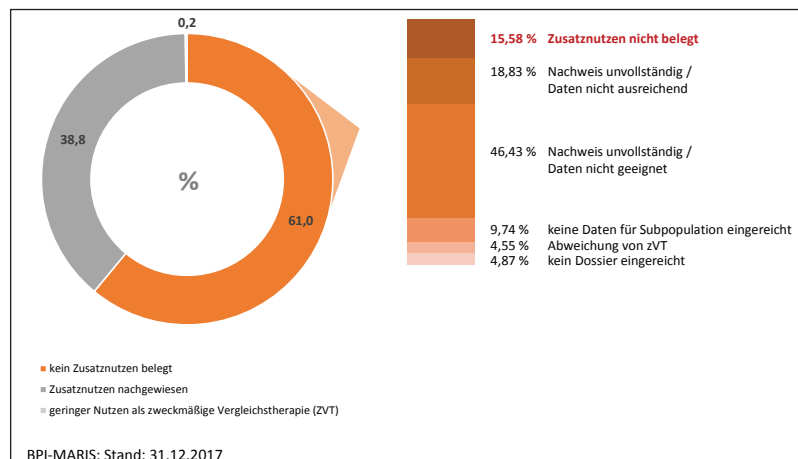
Abbildung 40: Preisverhandlungen und Preisvereinbarungen nach der frühen Nutzenbewertung



Die nur scheinbar bestehende Reibungslosigkeit der Bewertungsverfahren sollte nicht dazu verleiten, über die Arztinformation auf Grundlage „ungeprüfter“ Bewertungen Einfluss auf die Therapieentscheidung der Ärzte zu nehmen. Zum einen würde damit viel stärker als bisher in die Rechtssphäre der pharmazeutischen Unternehmen eingegriffen, noch viel essentieller wären aber die Auswirkungen auf die Patienten – die letztendlich auch Wähler sind.

Wenn die Ausgestaltung des AIS beispielsweise dahin gehen würde, dass Ärzte nach Möglichkeit Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen bzw. für bestimmte Patientengruppen nicht mehr verordnen, lohnt es sich, einmal einen Blick auf die Ergebnisse und Hintergründe der Frühbewertungen des G-BA zu werfen:

Abbildung 41: Warum wurde kein Zusatznutzen in den Teilpopulationen nachgewiesen?



In den weit überwiegenden Fällen würde Patienten der Zugang zu neuen Arzneimittel deshalb verwehrt, weil der pharmazeutische Un-

ternehmer aus formalen Gründen einen Zusatznutzen nicht nachweisen konnte.

Das wäre weder in der Sache gerechtfertigt, noch politisch gewollt. Denn mit dem AMNOG sollten den Menschen „im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung stehen“.³⁰¹ Der Gesetzgeber hat daher auch ganz bewusst an das Frühbewertungsverfahren keine Konsequenzen für die Verordnungsfähigkeit der bewerteten Arzneimittel geknüpft.

Bewertungsgrundlagen/Beibringungsgrundsatz

Die AMNOG-Beschlüsse für die Versorgungssteuerung zu nutzen, verbietet sich außerdem vor dem Hintergrund, dass für die Vollständigkeit der Bewertungsgrundlagen und die Vorlage nicht etwa der G-BA verantwortlich zeichnet, sondern der pharmazeutische Unternehmer. Im „AMNOG“-Verfahren mag das seine Berechtigung haben, denn im Kern geht es um eine faire Vergütung. Aus einem solchen Verfahren können aber keine Konsequenzen für die Versorgung der Versicherten abgeleitet werden.

Dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt die „Beweislast“ für den Zusatznutzen, § 5 Abs. 1 Satz 1 AMNutzV. Stellt er sich dieser nicht, wird er auf der Pricingenebene bestraft, neuerdings sogar nicht nur mit der Kostengrenze der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern mit einem für dieses Fehlverhalten „angemessenen“ Abschlag davon, § 130b Abs. 3 Satz 5 SGB V.

Anders als in Verfahren zum Ausschluss von Arzneimitteln aus der Verordnungsfähigkeit (§ 92 Abs. 1 Satz 1, 4. Halbsatz SGB V) oder zum Erlass von Therapiehinweisen (§ 92 Abs. 2 S. 7 SGB V) hat der G-BA im „AMNOG“-Verfahren keine Amtsermittlungspflicht.³⁰²

Ähnlich einem Gericht bei der Anspruchsbegründung im Zivilprozess bewertet der G-BA subsumptiv, ob und in wie weit die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten die Zuerkennung eines Zusatznutzens rechtfertigen. Das Ergebnis der „AMNOG“-Bewertung hängt also davon ab, ob überhaupt ein Dossier eingereicht wird und auch von dessen Qualität. Davon darf aber die Versorgung der Versicherten nicht abhängen. Dieser Aspekt wird oftmals ausgeblendet.

Anderes Verfahren erforderlich

Eine verbindliche Einordnung von „AMNOG“-Beschlüssen in den Therapiekontext erforderte daher ein gänzlich anderes, „verobjektiviertes“ Verfahren, für das der G-BA als staatliche Institution in Gänze verantwortlich zeichnet und welches aufgrund der weitergehen-

³⁰¹ Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG), BT-Drs. 17/3116, S. 1.

³⁰² Vgl. § 5 Absatz 1 Satz 2 AMNutzV.

den Implikationen mit den notwendigen rechtsstaatlichen Instrumenten, wie einer Anhörung, direkt zum Beschlussentwurf und einer direkten Klagemöglichkeit versehen ist.

Daher stoßen auch Vorschläge zur horizontalen Verknüpfung diverser G-BA-Beschlüsse untereinander an rechtliche Grenzen: Ohne Einhaltung der dafür vorgesehenen Verfahren kann nichts, was nicht unmittelbar Gegenstand von entsprechenden G-BA-Verfahren war, miteinander in Beziehung gesetzt werden.

Staatliches Informationshandeln ist Verantwortung

Die elektronische Einspielung der AMNOG-Beschlüsse in die Praxissoftware der Ärzte stellt eine Form staatlichen Informationshandelns dar. Dieses ist nicht grenzenlos, sondern unterliegt dem Grundsatz der Objektivität, Richtigkeit und Wettbewerbsneutralität. Dies verbietet mithin irreführende Darstellungen, die verkürzenden Symbolen und/oder Ampelfarben innewohnen, da die Inhalte der „AMNOG“-Beschlüsse zwar in ihrer Aussagekraft limitiert, aber in diesem Rahmen außerordentlich komplex sind.

Versorgung außerhalb der GKV

Es stellt sich zudem auch noch ein anderes Problem, das naturgemäß von der GKV nicht gesehen wird: Die Praxissoftware unterscheidet nicht nach Privatärzten und Vertragsärzten. Ungeachtet dessen, dass die Restriktionen hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit von Leistungen (ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich) im privatärztlichen Bereich weitgehend nicht gelten und das medizinische Notwendige umfassen, besteht bei der privatärztlichen Behandlung auch ein anderer Qualitätsstandard.

Es ist zwar im AMNOG-Konzept vorgesehen, dass die PKV von den Ergebnissen des Verfahrens insofern profitiert, als dass die im Rahmen dieses Prozesses festgelegten Preise auch für den Bereich der privaten Krankenversicherung gelten.³⁰³ Dies ist eine grundsätzliche Entscheidung des Gesetzgebers gewesen und bereitet für die Versorgung der Privatversicherten dann keine Probleme, wenn sich das AMNOG-Verfahren für sie „nur“ auf die Arzneimittelkosten auswirkt. Kritisch würde es aber dann werden, wenn die AMNOG-Beschlüsse zur Therapiesteuerung genutzt würden.

Während der Qualitätsstandard in der GKV sich auf den „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ beschränkt (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V).

Das Bundessozialgericht fordert im Grundsatz, dass die jeweilige Behandlungsmethode „von einer großen Mehrheit der einschlägigen Fachleute befürwortet wird. Von einzelnen, nicht ins Gewicht fallenden Gegenstimmen abgesehen, muss über die Zweckmäßig-

³⁰³ § 78 Absatz 3a Satz 2 AMG.

keit einer Therapie Konsens bestehen.“³⁰⁴ Ein solcher Konsens setzt im Regelfall voraus, dass über „Qualität und Wirksamkeit der neuen Methode zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können.“ Hierfür muss sich der Erfolg einer Methode aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Studien über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ergeben.³⁰⁵

Nach § 4 Abs. 6 der Musterbedingungen des Verbandes der Privaten Krankenversicherung (MB/KK) gilt für die privatärztliche Behandlung, dass der private Krankenversicherer solche Arzneimittel zahlt, die „von der Schulmedizin überwiegend anerkannt“ sind. Die Anforderungen für die Anerkennung einer Leistungspflicht sind also niederschwelliger.

Damit werden die „AMNOG“-Beschlüsse in ihrer Bedeutung für die privatärztliche Versorgung grundsätzlich in Frage gestellt. Dies ist für den Behandler bedeutsam, da es um die Erfüllung vertraglich vereinbarter Leistungspflichten geht. Diese kann im privatärztlichen Bereich durch eine vorrangige Beachtung der „AMNOG“-Beschlüsse bei der Therapieentscheidung problematisch werden. Es gibt also viele gute Gründe für das von der pharmazeutischen Industrie präferierte Modell der schlichten Information.

Nach alledem mag es zwar einigen nicht gefallen, dass man das AIS nicht als „mehrstöckiges Hochhaus mit Fahrstuhl“ ausgestalten kann, sondern „nur“ als Bungalow mit Garten. Dieses bietet dafür aber mehr Bewegungsfreiheit für alle Beteiligten. Informationen über ein Arzneimittel, die dazu dienen, die (Therapie-)Wahl zu unterstützen, sind sinnvoll. Wir unterstützen, dass Ärzte noch besser über Arzneimittel aufgeklärt werden. Es braucht dazu ein ehrliches Informationsmodell, das nicht vorgibt, nicht einschränkt und vor allem die Nutzenbewertungsbeschlüsse nicht isoliert zum Leitfaden der Arzneimittelauswahl macht.

Wichtig ist dabei, dass die Informationen neutral präsentiert werden und die Verordnungsfreiheit des Arztes nicht beeinflussen. Eine Software aber, die hinterlegten Patientendaten mit einer Verordnung abgleicht, die allein auf Basis der frühen Nutzenbewertung Arzneimittelauswahl und Wirtschaftlichkeitsprüfung für Ärzte erledigt, dient dagegen folgendem Zweck: der Verordnungssteuerung! In der Folge würde die Versorgung der Patienten zukünftig automatisiert – patientenorientierte, individuelle Entscheidungen wären unmöglich.

Unterstützung „on demand“: Das Informationsmodell der pharmazeutischen Industrie

Der BPI spricht sich für Arzneimittelinformationen aus, bei denen die Therapieentscheidung in den Händen von Arzt und Patient liegt. Dem Arzt muss dafür das vollständige „Kartenmaterial“ zur Verfö-

³⁰⁴ Siehe etwa BSGE 84, 90 (96); 115, 95 (100 f)

³⁰⁵ Siehe etwa BSGE 84, 90 (96); 76, 194 (199); 115, 95 (101)

gung stehen, um sich umfassend informieren zu können. Ein Arztinformationssystem braucht daher neben den Informationen über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung auch wichtige Informationen aus ärztlichen Leitlinien. Nur so fließen die Erfahrungen der klinischen Praxis mit ein, die für eine adäquate patientenindividuelle Therapie unerlässlich sind. Dem Arzt muss zu jedem Zeitpunkt der gesamte Arzneimittelschatz zur Verfügung stehen und die Therapiefreiheit muss für jede Verordnung gewährleistet sein.

Das Modell, das wir als Industrie befürworten, ist eine praxisgerechte Abbildung nicht nur der G-BA-Beschlüsse, die ohne Zusatzkosten für den Arzt in vorhandene IT-Strukturen eingebettet werden. Die Arzneimittel werden alphabetisch aufgeführt, sodass der Arzt leicht navigieren kann. Der Mediziner bekommt alle für die Therapie nötigen Informationen, insbesondere die Leitlinien als Zusatzinformation der vorliegenden klinischen Evidenz und die Kennzeichnung aller Arzneimittel mit Erstattungsbetrag. Die Informationen erscheinen im einheitlichen Layout und es bedarf keiner zusätzlichen Dokumentationspflichten für den Arzt. Außerdem gibt es keinen Datenrückfluss an die Kassen, keine vorselektierte Liste und keine Codierungen. Der Arzt wird nicht gesteuert, sondern navigiert selbst. Alle Informationen stehen ihm immer und genau dann zur Verfügung, wenn er sie benötigt. Das Modell der pharmazeutischen Industrie bietet „Unterstützung on demand“.

Ein Arztinformationsmodell der pharmazeutischen Industrie kennt nur Gewinner: Der Patient, dem der gesamte Arzneimittelschatz für seine Behandlung zur Verfügung steht; der Arzt, der seinen Patienten individuell und ganzheitlich, mit Rücksicht auf Vorerkrankungen und Ko-Medikation behandeln kann; einzelne Krankenkassen, die nicht die Versorgung ihrer Versicherten abschneiden müssen; die Industrie, deren Medikamente da ankommen, wofür sie erforscht wurden. und nicht zuletzt die Politik, die den Patienten gegenüber ihr Versprechen hält, ihnen die bestmögliche Versorgung mit Arzneimitteln schnell zur Verfügung zu stellen.

5.6 Umsetzungsmöglichkeiten und technische Herausforderungen des AIS

Ein Gastbeitrag von Gwenda Elmen, Beratungsapothekerin, MPH, gevko GmbH, Prof. Dr. med. Guido Noelle, Geschäftsführer gevko GmbH

5.6.1 Einleitung

Am 30. Juni 2010 wurde das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, kurz AMNOG, als Reaktion auf die stetig steigenden Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen verabschiedet. Primäres Ziel des Gesetzes war, die Balance zwischen Innovation und der Bezahlbarkeit von Medikamenten wiederherzustellen. Hierfür sollten die Preise neuer Arzneimittel von Herstellern nicht mehr frei gewählt werden können, sondern auf Basis des Zusatznutzens für den Patienten festgelegt werden.

Konkret bedeutet das AMNOG-Gesetz, dass Hersteller bei der Markteinführung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen den Nachweis für einen Zusatznutzen vorlegen müssen. Das Ausmaß und die Art des Zusatznutzens werden anschließend binnen einer festgesetzten Frist vom gemeinsamen Bundesausschuss, kurz G-BA, festgelegt. Der Zusatznutzen wird auf Ebene der in den Studien betrachteten Patientensubgruppen festgelegt und reicht von verschiedenen Abstufungen des Zusatznutzens über keinen erkennbaren Zusatznutzen bis hin zu einem Mindernutzen. Hierbei kommt es nicht selten dazu, dass der Zusatznutzen zwischen den Patientensubgruppen eines Wirkstoffes differiert und sowohl Patientensubgruppen mit einem Zusatznutzen als auch solche ohne Zusatznutzen vorliegen. Auf Basis dieser Verteilung an Nutzenbewertungskategorien innerhalb eines Arzneimittels ergeben sich die dann nachfolgenden Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband als Vertreter der gesetzlichen Krankenversicherungen und dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer (PU).

Arzneimittel ohne erkennbaren Zusatznutzen werden in den Festbetrag eingestuft. Beim Fehlen von zuordenbaren Festbetragsgruppen wird der Erstattungsbetrag zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem PU verhandelt, wobei dieser die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht überschreiten darf. Konnte für alle Patientensubgruppen des Arzneimittels ein Zusatznutzen nachgewiesen werden, wird zwischen GKV-Spitzenverband und PU ein Erstattungspreis verhandelt, der das Maß des Zusatznutzens in ausreichendem Maß widerspiegelt. Tritt der nicht seltene Fall auf, dass sowohl Patientensubgruppen mit als auch ohne Zusatznutzen vorliegen, so wird ein sogenannter Mischpreis verhandelt. Dieser entsteht in der Form, dass die Kosten für Patienten ohne Zusatznutzen nicht über denen der ZVT liegen dürfen, für Patienten mit Zusatznutzen dieser aber ausreichend vergütet wird. Auf Basis der zu erwar-

tenden Anwendungsfälle je Nutzenbewertungskategorie wird der Mischpreis kalkuliert.

Aufgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind dabei die Prüfung der eingereichten Unterlagen, die Bewertung und Einordnung des Zusatznutzens und die Veröffentlichung der Beschlüsse. Neben dem Beschluss zu Nutzenbewertung nach § 31a SGB V bildet der G-BA auch die tragenden Gründe, welche die Beschlussentstehung erläutern, ab. Er definiert darüber hinaus im Vorfeld die ZVT und berät die Hersteller im Rahmen des Verfahrens.

38 der im Jahr 2017 eröffneten Verfahren sind inzwischen abgeschlossen, wobei es sich bei neun davon um sogenannte Orphan Drugs handelt, welche eine Sonderstellung einnehmen. 17 der verbleibenden 29 Verfahren konnten keinen Zusatznutzen, sieben einen gemischten Zusatznutzen und fünf Verfahren einen Zusatznutzen für alle Patientensubgruppen feststellen. Die durchschnittliche Länge der veröffentlichten Beschlüsse lag bei acht Seiten, die Spanne betrug drei bis 20 Seiten.

Ein deutlicher Rückgang der Arzneimittelkosten konnte durch das AMNOG-Gesetz nicht erreicht werden. Auch ein direkter Einfluss auf die Verordnungshäufigkeit durch die Nutzenbewertungskategorien konnte nicht nachgewiesen werden. Für Wirkstoffe ohne Zusatznutzen konnte eine Wachstumsrate, bezogen auf die verordneten Tagesdosen, von 13,8 % nachgewiesen werden, während diese bei Wirkstoffen mit einem Zusatznutzen nur zwischen 12,9 und 13,5 % lag.

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass auch mehr als sechs Jahre nach Einführung der frühen Nutzenbewertung die G-BA-Beschlüsse nur unzureichend in die Therapieentscheidungen niedergelassener Ärzte einfließen. Der hohe Arbeitsaufwand, welcher durch die umständliche Beschlussuche und die fehlende Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte notwendig wird, scheint hierbei ein bedeutender Aspekt zu sein. Als weitere Ursache sind die G-BA-Beschlüsse selbst zu vermuten, da sie zum Teil sehr umfangreich und vom Sprachgebrauch her schwer lesbar sind. Hinzu kommt, dass Patientensubgruppen sich immer häufiger nur auf der Detailebene unterscheiden, welche über den Informationsgrad hinausgeht, den der Arzt zur Therapieentscheidung benötigt. Somit wird ihm die Zuordnung seines Patienten zu einer Patientensubgruppe erschwert. Die Abweichung der Bezeichnung von identischen Patientensubgruppen zwischen Beschlüssen eines Indikationsgebietes erschwert die Wiedererkennung der Gruppen für den Arzt. Des Weiteren ist eine Vergleichbarkeit von Nutzenbewertungen zwischen Beschlüssen per se nicht gegeben, was die Interpretation und den Informationsgewinn aus den G-BA-Beschlüssen schwierig und zeitintensiv macht.

5.6.2 Arzneimittel-Verordnungsstärkungsgesetz

Die Tatsache, dass auch nach über fünf Jahren die Beschlüsse der frühen Nutzenbewertung kaum Einfluss auf das Verordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte hatten, führte dazu, dass die Politik im vergangenen Jahr mit dem Arzneimittel-Verordnungsstärkungsgesetz (AM-VSG) reagierte. Dieses wurde am 9. März 2017 in dritter Lesung im Bundestag verabschiedet. Kernpunkte sind unter anderem die Abbildung der Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung in der Arztsoftware und damit einhergehend die Verpflichtung des G-BA, binnen vier Wochen nach Veröffentlichung eine maschinenlesbare Form zu erstellen. Ziel des Gesetzes ist es, die Information der frühen Nutzenbewertung dem Arzt direkt zur Verfügung zu stellen. Detaillierte Anforderungen sowohl an die abzubildenden Inhalte als auch an die Art der Abbildung müssen vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in einer Rechtsverordnung erarbeitet werden. Diese Rechtsverordnung soll die Mindestanforderung an die Abbildung der frühen Nutzenbewertung in der Arztsoftware definieren, unter anderem zum Beispiel Vorgaben zur Abbildung von Wirtschaftlichkeit im Vergleich zu anderen Therapiealternativen.

Die Rechtsverordnung des BMG wird derzeit im Sommer dieses Jahres erwartet. Die Ansprüche sind hoch. Es müssen eine Vielzahl von Aspekten geregelt werden, unter anderem:

- Technische Abbildung der Informationen beim Arzt (Schnittstellenlösung, eigenständige Software oder native Umsetzung)
- Aktualisierungszeiträume
- Umfang und Detailgrad der Information

Vor allem bedarf es einer deutlichen Klarstellung, um eine annähernd einheitliche Abbildung bei allen Ärzten zu gewährleisten. Festzulegen sind u. a.:

- Abbildung auf Ebene der Patientensubgruppen
- Hinweise zur Wirtschaftlichkeit von Verordnungen
- Abbildung des gesamten Indikationsgebietes
- Abbildung des Bestandsmarktes
- Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Anzeige der Nutzenbewertungskategorien
- Abbildung von zu Grunde liegenden Studienergebnissen
- Darstellung der Jahrestherapiekosten
- Hinweise zum Stand der Erstattungspreisverhandlungen

Neben den Anforderungen an den Inhalt müssen ebenfalls Anforderung an die Darstellung definiert werden. Hierunter fallen sowohl die Farbgebung, die Nutzung von Symbolen als auch die Definition von

Abläufen im Rahmen der Navigation zwischen den Informationen. Des Weiteren müssen Zuständigkeiten im Rahmen der Prozesse geregelt werden.

Das AM-VSG wird seit seiner Veröffentlichung kontrovers diskutiert. Die Kritik reicht vom befürchteten Eingriff in die Therapiehoheit des Arztes bis hin zur nicht möglichen Abbildbarkeit solch komplexer Zusammenhänge. Die Vorschläge zur Abbildung der G-BA-Beschlüsse reichen von der reinen Verlinkung mit der Internetseite des G-BA über die Einbindung von PDFs in die Arztsoftware bis hin zu einer mehrere Detailebenen umfassenden Abbildung auf Ebene der Patientensubgruppen.

5.6.3 Optionen zur Abbildung in einem AIS

Grundsätzlich können die Informationen zur frühen Nutzenbewertung auf verschiedenen Wegen in die Arztpraxis gelangen. Zur Auswahl stehen dabei etwa:

- **Isolierte Softwarelösung:** Eine eigene Softwarelösung hat zum Vorteil, dass auf Kompatibilitätsprobleme mit der bestehenden Arztsoftware keine Rücksicht genommen werden muss. Aktualisierungen können unabhängig von den Aktualisierungszeiträumen der Arztinformationssysteme erfolgen, was ein höheres Maß an Flexibilität bietet. Nachteilig ist, dass der Arzt aus seiner Arztsoftware heraus mit einem zweiten System arbeiten muss, was umständlich und wenig anwenderfreundlich ist. Darüber hinaus kann er nicht auf die in seiner Arztsoftware hinterlegten patientenspezifischen Informationen zugreifen und muss diese zwischen den Systemen übertragen, was einen zusätzlichen Arbeitsaufwand für den Arzt bedeutet.
- **Native Implementierung in die bestehenden Arztinformationssysteme:** Die native Abbildung in der Arztsoftware hat für den Arzt den Vorteil, dass er in seiner vertrauten Arbeitsumgebung arbeiten kann und die Information in den Verordnungsprozess integriert wird. Die technische Umsetzung ist bei über 160 durch die KBV zertifizierten Arztsoftwaresystemen sehr aufwendig. Jedes der Systeme muss Aktualisierungen eigenständig einbauen, qualitätssichern und ggf. freigeben lassen, was mit einem hohen Personalaufwand und somit hohen Kosten verbunden ist.
- **Interoperable Schnittstellenlösung:** Die aus unserer Sicht anzustrebende Lösung ist die Abbildung der Information zur frühen Nutzenbewertung über eine Schnittstelle. Nach einer einmaligen Implementierung und Zertifizierung der Schnittstelle könnten Aktualisierungen und Vertragsinhalte ohne hohen Aufwand über die Schnittstelle eingelesen werden. Vorteil für den Arzt ist, dass er die Information in seiner vertrauten Arbeitsumgebung erhält und nicht auf ein separates System zugreifen muss. Für die Arztsoft-

waresysteme ist von Vorteil, dass sich der Aufwand gegenüber einer nativen Implementierung deutlich reduziert.

5.6.4 Schnittstellenlösung als Option der Wahl

Schnittstellenlösungen haben sich bereits in anderen Projekten bewährt. So hat die gevko für die Arzneimittelinitiative Sachsen-Thüringen, kurz ARMIN, entsprechende Lösungen entwickelt, die im Rahmen der Implementierung in großen AIS-Systemen derzeit eine Reichweite von ca. 80 % der niedergelassenen Ärzte hat. Basierend auf diesen Vorarbeiten, hat die gevko einen AMNOG Prototypen entwickelt, der Mitte 2017 auch im Interoperabilitätsverzeichnis vesta der gematik eingereicht wurde.

Zielsetzung bei der Entwicklung des Prototyps war, den Arzt bei der Auswahl einer für den Patienten bestmögliche Therapie zu unterstützen. Grundvoraussetzung hierfür ist eine anwenderfreundliche, informative und übersichtliche Abbildung im Verordnungsprozess. Um dies zu erreichen, müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Strukturierte Abbildung aller G-BA-Beschlüsse eines Indikationsgebietes
- Anzeige der Informationen und Nutzenbewertung auf Ebene der Patientensubgruppe
- Einbeziehung des Patientenkontextes
- Hinweis auf Aktualität der Beschlüsse
- Vergleichbarkeit der Bewertung des G-BA (Goldstandard)

Therapieentscheidungen werden in der Regel im Patientenkontext und in Abwägung zu anderen Therapieoptionen im Indikationsgebiet getroffen. Um die hierfür notwendigen Informationen bereit zu stellen, sollten dem Arzt alle Beschlüsse des Indikationsgebietes angezeigt werden. Die Anzeige auf Ebene der Patientensubgruppen ergibt sich aus dem Aufbau der G-BA-Beschlüsse. Die Zuordnung der ZVT, ebenso wie die Bewertung des Zusatznutzens, findet auf dieser Ebene statt. Bei einer Betrachtung nur auf Ebene des Wirkstoffes würde ein hohes Maß an Information verloren gehen.

Um bei der Abbildung einer hohen Zahl an Patientensubgruppen die Übersichtlichkeit gewährleisten zu können, sollte der Arzt visuell auf die Patientensubgruppe bzw. Patientensubgruppen hingewiesen werden, die die größte Übereinstimmung mit dem Patientenkontext aufweisen. Hierfür können in der Arztsoftware hinterlegte, strukturiert vorliegende Patienteninformationen, wie Alter, Geschlecht, Diagnosen (ICD 10) und Co-Medikation (ATC, PZN), genutzt werden.

Um dem Arzt Therapieentwicklungen innerhalb eines Indikationsgebietes sichtbar zu machen, müssen die Wirkstoffe bezüglich ihrer Aktualität gekennzeichnet werden. Dies kann z. B. über die Reihen-

folge der Anzeige oder eine Kennzeichnung erfolgen. Wichtig ist diese vor dem Hintergrund, dass die Beschlüsse des G-BA in ihrer ursprünglich veröffentlichten Form bestehen bleiben, unabhängig von den aktuellen und künftigen Entwicklungen im Indikationsgebiet.

Um die bestmögliche Therapie für einen Patienten auswählen zu können, muss nicht nur der Patientenkontext mit einbezogen werden, sondern wie schon erwähnt auch das Indikationsgebiet betrachtet und die Wirkstoffe miteinander verglichen werden. Um die Nutzenbewertungskategorien verschiedener Wirkstoffe miteinander vergleichen zu können, müssen zwei Grundvoraussetzungen erfüllt sein:

- Übereinstimmung der Patientensubgruppe
- Bewertung gegen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es kann jedoch in der Regel nicht davon ausgegangen werden, dass diese zwei Kriterien zutreffen, sodass der Arzt die Nutzenbewertungskategorien zweier Arzneimittel nicht per se miteinander vergleichen kann. Gegebenenfalls muss er sich vorher detailliert sowohl mit den Patientensubgruppen als auch mit den zweckmäßigen Vergleichsgruppen beschäftigen. Um dem Arzt hier ein größtmögliches Maß an Übersichtlichkeit und Zeitersparnis zu gewähren, müsste das derzeitige Bewertungssystem des G-BA ergänzt oder ersetzt werden. Statt einer isolierten Betrachtung des Wirkstoffes müsste der Kontext des Indikationsgebietes mit einbezogen werden. Optimalerweise sollte die Bewertung gegen einen Goldstandard des Indikationsgebietes erfolgen. Da ein solcher nicht immer vorliegt, sollten alternative Parameter, wie die letzte im Indikationsgebiet genutzte ZVT, gefunden und verwendet werden.

Um sicherzustellen, dass bei allen Ärzten die Informationen zur frühen Nutzenbewertung richtig und in ähnlicher Art und Weise angezeigt werden und die Abläufe im Rahmen der Abbildung gleich sind, muss bei einer Abbildung über eine Schnittstelle diese zertifiziert werden. Hierbei wird geprüft, inwiefern die im Funktionskatalog festgelegten Anforderungen an die Abbildung und Abläufe eingehalten werden. Individuelle Abweichungen, welche im Rahmen des unterschiedlichen Aufbaus der Arztsoftwaresysteme und möglicher Kompatibilitätsprobleme durchaus wahrscheinlich sind, können hierbei betrachtet und gegebenenfalls Anpassungen gefordert werden. Die Zertifizierung wäre z. B. bei der KBV anzusiedeln, da diese auch für die Zertifizierung der Arztsoftwaresysteme zuständig ist.

Die Schnittstelle als Lösungsansatz ermöglicht die Erstellung eines einzigen Datenpaketes, welches einem durch die Schnittstelle definierten, strukturierten Format entspricht. Dieses Datenpaket kann über die Schnittstelle in jedes zertifizierte Arztinformationssystem eingelesen werden. Um sicher zu gehen, dass die Inhalte der Datenpakete korrekt sind, müssen diese geprüft und freigegeben wer-

den. Dieser Schritt erfolgt bei jeder Aktualisierung, d. h. bei jeder Veröffentlichung eines neuen Beschlusses in der Arztsoftware. Auch hier gilt es, die Zuständigkeiten zu klären.

5.6.5 Allgemeine Prozesse und Prozessketten

Ist die Entscheidung getroffen, wie die Informationen technisch beim Arzt abgebildet werden sollen und wer hierfür zuständig ist, sind im nächsten Schritt die vom Zeitpunkt der ersten Implementierung an sich stetig wiederholenden Prozesse festzulegen. Hierunter fallen sowohl die Erstellung und Qualitätssicherung der Datenpakete und der darin enthaltenen Informationen, als auch der Umgang bei/mit Konflikten mit anderen Arzneimittelsteuerungen und anderen gesetzlichen Anforderungen.

Das Arzneimittelverordnungsstärkungsgesetz (AM-VSG) gibt vor, dass der GBA binnen vier Wochen nach Beschlussveröffentlichung eine maschinenlesbare Form des Beschlusses erstellen muss. Zu klären ist, wer für die Generierung des an die Softwarehersteller zu liefernden Datenpaketes zuständig ist, wer die Qualitätssicherung und die Freigabe der Daten übernimmt. Vor allem letzteres ist insbesondere aus rechtlicher Sicht ein wichtiger Aspekt. Ebenfalls noch offen ist, auf welchem Weg die Datenpakete an die Softwarehersteller geliefert werden und wie eine Aktualisierung durch den Arzt sichergestellt werden kann.

Bei einer Abbildung der G-BA-Beschlüsse in einer bestehenden Arztsoftware müssen die hier etablierten Aktualisierungszyklen berücksichtigt werden. Seit dem 1. April 2018 müssen die Arzneimitteldatenbanken vierwöchentlich aktualisiert werden. Vorher galt ein quartalsweiser Aktualisierungszyklus. Langfristig ist eine zweiwöchentliche Aktualisierung, wie es in den Apotheken schon längst übliche Praxis ist, avisiert. Die Umsetzbarkeit der vierwöchentlichen Zyklen hängt von mehreren Faktoren ab, unter anderem der Netzabdeckung in einigen Regionen Deutschlands sowie bestehenden Vorbehalten einiger Ärzte gegenüber der Nutzung des Internets und von Online-Updates. Können oder sollen Online-Updates nicht genutzt werden, verlängert sich der Vorlauf, der zur Aktualisierung der Arzneimitteldaten notwendig ist, da die Datenpakete auf Datenträger gebrannt und an die Arztpraxis ausgeliefert werden müssen, wo sie dann noch manuell durch das Praxispersonal einzuspielen sind. All dies muss bei der Erstellung und Planung der Prozesse zur Abbildung der frühen Nutzenbewertung beim Arzt berücksichtigt werden.

Sollen die Informationen der frühen Nutzenbewertung in die bestehende Arztsoftware integriert werden, lässt sich eine prozessbedingte Verzögerung zwischen Veröffentlichung des Beschlusses durch den G-BA und die Abbildung beim Arzt nicht vermeiden. Daher muss im Vorfeld geklärt werden, wie im Regressfall mit dieser

Verzögerung umgegangen wird. Maßgeblichen Einfluss auf die zeitliche Verzögerung hat die Frist von vier Wochen, welche dem G-BA zur Veröffentlichung einer maschinenlesbaren Version des Beschlusses gewährt wird. Auf Basis des Beschlusses und der maschinenlesbaren Fassung muss nun eine Steuerdatei erstellt werden, welche anschließend einer Qualitätssicherung und einem Freigabeprozess unterzogen wird. Je nach Komplexität der Aufarbeitung und Abbildung der Beschlüsse, müssen neben dem neu veröffentlichten Beschluss auch im Indikationsgebiet bereits veröffentlichte Beschlüsse angepasst werden. Die fertiggestellten Steuerdatenpakete müssen den Arztsoftwaresystemen zum Einbau zur Verfügung gestellt werden, wobei der Aufwand auf Seiten der Softwarehersteller von der Art des Einbaues abhängt (Schnittstelle vs. Native Implementierung). Die Softwaresysteme prüfen anschließend noch einmal auf Inkompatibilitäten und Überschneidungen mit anderen Inhalten und liefern das Datenpaket anschließend im Rahmen des üblichen Aktualisierungszyklus an die Ärzte aus. Es ist davon auszugehen, dass zwischen der Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses und der Abbildung beim Arzt eine Zeitspanne von mindestens drei Monaten vergehen wird. Um Verzögerungen bei diesen komplexen Prozessen zu vermeiden, müssen sie im Vorfeld klar definiert und die Zuständigkeiten verteilt werden.

5.6.6 Konflikte mit anderen Arzneimittelsteuerungen

Vor Einführung des Arzneimittelverordnungsstärkungsgesetzes wurde von einem durch die KBV zertifizierten Arztinformationssystem gefordert, dass es folgende Hinweise abbilden kann:

- Hinweise zu Rabattverträgen
- Hinweise zu Arzneimittelvereinbarungen
- Inhalte des Bundesmantelvertrages
- Arzneimittel mit vergleichbaren Wirkstoffen

Mit dem Arzneimittelverordnungsstärkungsgesetz ist die Anforderung um die Abbildung eines Medikationsplans sowie die Abbildung von Hinweisen zur frühen Nutzenbewertung erweitert worden. Damit werden die Regelungen, die bei einer Verordnung berücksichtigt und vor allem angezeigt werden müssen, stetig komplexer. Entsprechend steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es im Rahmen unterschiedlicher Regelungen und Informationsquellen zu Überschneidungen kommt. Um vor allem die Entstehung von sogenannten Hinweisaskaden, also das gegenseitige Auslösen von Regelungen und somit die Unterbrechung des Verordnungsprozesses, zu vermeiden, müssen die Prioritäten der in der Arztsoftware abgebildeten Informationen geklärt werden. Es muss festgelegt werden, ob ein Selektivvertrag eine höhere Priorität als eine regionale Arzneimittel-

vereinbarung hat, und welche Priorität die Informationen zur frühen Nutzenbewertung haben.

Basierend aus unseren Erfahrungen in der Vergangenheit scheint dabei folgendes Vorgehen sinnvoll:

- Regelungen zur frühen Nutzenbewertung haben höchste Priorität (Einstieg)
- Regelungen innerhalb spezieller Projekte (z. B. aus dem Innovationsfonds, ARMIN, etc.) haben zweithöchste Priorität
- Regelungen zu Selektivverträgen oder der Hausarztzentrierten Versorgung (HzV) haben dritthöchste Priorität
- Regelungen im Kollektivvertrag und regionalen Arzneimittelvereinbarungen haben niedrigste Priorität

5.6.7 § 291d SGB V

Die im Rahmen des E-Health-Gesetzes beschlossenen Regelungen zu „offenen Schnittstellen in informationstechnischen Systemen“ wurden 2017 u. a. um den Bereich elektronischer Programme, die nach § 73 Abs. 9 Satz 1 für die Verordnung von Arzneimitteln zugelassen sind, erweitert. Damit will sich das BMG die Möglichkeit schaffen, Ordnungsmodulen, die nicht den jeweiligen gesetzlichen Anforderungen entsprechen, die Zulassung zu entziehen und sie durch rechtskonforme Alternativen austauschen zu können. Entsprechende Vorarbeiten hierzu haben bei der KBV bereits begonnen. Es soll eine FHIR-/Rest-Schnittstelle seitens der KBV spezifiziert werden, die dann durch die Softwarehäuser zwingend umzusetzen und bei der KBV zu zertifizieren ist. Da heute die meisten Arzneimittelverordnungsmodule tief in den Rest der Praxissoftware integriert sind, dürfte eine Lösung über eine Rest-Schnittstelle seitens der betroffenen Anwender nur zweite Wahl sein (siehe oben), da erhebliche Performance- und Komforteinbußen zu befürchten sind und die Kosten auf die Anwender im Rahmen der Pflegepauschalen umgelegt werden dürften.

5.6.8 Zusammenfassung der technischen und inhaltlichen Anforderungen

Eine übersichtliche und anwenderfreundliche Abbildung der Beschlüsse der frühen Nutzenbewertung ist Voraussetzung für die Bereitschaft der Ärzte, diese in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen. Folgende inhaltliche Aspekte müssen hierfür adäquat gelöst werden:

- Hoher Detailgrad und uneinheitliche Benennung von Patientensubgruppen: Beide Aspekte erschweren dem Arzt die Wiedererkennung von Patientensubgruppen in verschiedenen Beschlüs-

sen eines Indikationsgebietes und die Zuordnung von Patienten zu Patientensubgruppen. Ein möglicher Lösungsansatz wären klare Vorgaben durch den G-BA, sowohl bezüglich der Benennung von Patientensubgruppen als auch bezüglich ihrer Definition.

- **Fehlende Vergleichbarkeit von Nutzenbewertungen:** Eine Möglichkeit, dem Arzt miteinander vergleichbare Nutzenbewertungen anzuzeigen, gibt es derzeit nicht. Um die Anwenderfreundlichkeit zu fördern und den Aufwand für die Informationsgenerierung für den Arzt zu minimieren, müssen hier innovative Lösungsansätze gefunden werden.
- **Hinweise zur Aktualität eines Beschlusses:** Um die zeitliche Entwicklung innerhalb eines Indikationsgebietes abzubilden, müssen die Nutzenbewertungen auf Basis ihrer Aktualität gekennzeichnet werden. Hierfür müssen entsprechende Funktionen im Funktionskatalog der Schnittstelle hinterlegt werden. Die hier aufgezeigten, inhaltlichen Anpassungen würden in Teilen eine Anpassung des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung des G-BA notwendig machen, ein Umstand, der, möchte man die Beschlüsse wirklich in das Ordnungsverhalten der niedergelassenen Ärzte integrieren, unausweichlich erscheint. Neben den betrachteten inhaltlichen Anforderungen sind auch technische Aspekte zu beachten:
- **Kennzeichnung von Wirkstoffen:** Eine eindeutige Kennzeichnung von Wirkstoffen ist entscheidend, um den Arzt schon früh im Ordnungsprozess auf verfügbare Informationen hinzuweisen. Hierbei sollten Wirkstoffe der frühen Nutzenbewertung, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und des Bestandsmarktes für den Arzt eindeutig gekennzeichnet werden. Diese Anforderung muss im Funktionskatalog der Schnittstelle definiert und von den Arztsoftwaresystemen umgesetzt werden.
- **Hervorheben von Patientensubgruppen im Patientenkontext:** Eine hohe Anzahl von Patientensubgruppen schränkt die Übersichtlichkeit der Abbildung deutlich ein. Das Hervorheben einzelner, im Patientenkontext besonders wichtiger Patientensubgruppen kann nur auf Basis strukturiert vorliegender Daten erfolgen. Unter anderem können Laborparameter nicht berücksichtigt werden.
- **Navigation zwischen Informationsebenen und Wirkstoffen:** Um dem Arzt die Möglichkeit zu geben, Informationen in beliebiger Detailtiefe zu erhalten, ohne dass die Übersichtlichkeit verloren geht, sollte die Darstellung auf mehreren Informationsebenen erfolgen. Maßgeblich ist hierfür das interaktive Navigieren zwischen verschiedenen Detailebenen und Wirkstoffen. Die hierfür notwendigen Vorgaben müssen im Funktionskatalog der Schnittstelle hinterlegt werden.

Die genannten Anforderungen und Lösungsansätze dienen der Akzeptanz und Anwenderfreundlichkeit bei der Abbildung von Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung in der Arztsoftware, welche Voraussetzung dafür ist, dass AMNOG, wie gefordert im Verordnungsprozess und somit in der Praxis ankommt.

5.6.9 Fazit

Auch wenn wir auf die konkrete Ausgestaltung der Rechtsverordnung heute (Stand März 2018) noch warten, zeigt sich, dass die Anforderungen an die Abbildung der frühen Nutzenbewertung komplex und vielfältig sind, aber deren zeitnahe und nachhaltige Umsetzung nicht unmöglich ist. Lösungen existieren dazu bereits auf dem Markt, allein der gemeinschaftliche politische Wille für eine „gute“ und für die Ärzte und Industrie „praktikable“ Lösung ist derzeit noch nicht zu erkennen. So mag es gut sein, dass am Schluss eine erste Umsetzung der erwarteten Rechtsverordnung noch nicht den Mut zu einer nachhaltigen Lösung beweist und aus einer ersten Lösung erst Erfahrungen generiert werden müssen, die in den nächsten Jahren in eine neue Rechtsverordnung einfließen können. Der Leser erinnert sich an dieser Stelle vielleicht an die Einführung des papiergebundenen Medikationsplanes oder der ersten Disease Management Programme (DMP) auf Papier.

5.7 Das Arztinformationssystem aus kommunikationswissenschaftlicher Perspektive

Ein Gastbeitrag von Prof. Dr. Matthias Hastall; TU Dortmund

Die Einführung neuer technischer Systeme in bestehende Strukturen ist herausfordernd und stößt schnell auf individuelle wie strukturelle Widerstände. Umso wichtiger ist es, schon ab den frühesten Konzeptionsphasen zu überlegen, wie sowohl der Entwicklungs- als auch der Einführungs- und Nutzungsprozess optimal gestaltet werden. In diesem Beitrag werden hierfür einige Impulse aus einer kommunikationswissenschaftlichen Perspektive gegeben.

5.7.1 Grundlegende Überlegungen

Die mit Abstand größte Zahl technischer Neuentwicklungen schafft es nicht einmal ansatzweise, erfolgreich implementiert und nachhaltig eingesetzt zu werden. Die Gründe für die Misserfolgsquote sind vielfältig und zu einem großen Teil nichttechnischer Natur.³⁰⁶ Ein entscheidender Erfolgs- wie Risikofaktor ist die Kommunikation. Projektmanagement ist ohnehin primär Kommunikationsmanagement, Schätzungen zufolge besteht rund 90 % der Tätigkeit von Projektmanagern aus Kommunikation:³⁰⁷ Informieren, dokumentieren, motivieren, Konflikte klären, produktive Arbeitsatmosphären schaffen, Beziehungen innerhalb des Teams sowie mit Stakeholdern aufbauen und pflegen – kommunikative Aktivitäten wie diese sind essenziell für den Entwicklungs- und Projekterfolg und werden zunehmend in der Projektmanagement-Literatur thematisiert.³⁰⁸

Aspekte der Kommunikation werden noch wichtiger, wenn es um ein Informationssystem geht, das auf der Basis verschiedener Indikatoren (z. B. Nutzen- und Wirtschaftlichkeitsbewertungen) evidenzbasierte Informationen bereitstellen soll, die im Endeffekt Entscheidungen über Therapieoptionen von Ärztinnen und Ärzten verbessern sollen. Ein System, das von einer anspruchsvollen und durchaus ausgelasteten Zielgruppe akzeptiert und eingesetzt werden soll. Wobei die Mitglieder dieser Berufsgruppe zu einem gewissen Teil als „statistische Analphabeten“ gelten, da sie statistische und diagnostische Angaben „so wenig wie ihre Patienten verstehen“.³⁰⁹ Eine Zielgruppe, die aus mehreren Gründen bislang unzureichenden Zugang zum aktuellen medizinischen Forschungsstand hatte³¹⁰ und das Wissen idealerweise adäquat an ihre Patientinnen und Patienten weitergibt, obwohl – vorsichtig ausgedrückt – patientenzentrierte Kommunikation bis vor kurzem kein nennenswerter Schwerpunkt in der medizinischen Ausbildung war.³¹¹ Kommunikative Kompetenzen

³⁰⁶ Kohnke (2014).

³⁰⁷ vgl. Freitag (2016).

³⁰⁸ z. B. Kuster et al. (2011).

³⁰⁹ Heckl (2018).

³¹⁰ Antes, Blümle & Lang (2014).

³¹¹ vgl. z. B. von Hirschhausen (2007); Frank (2015).

gewinnen weiter an Gewicht, wenn die Entwicklung des Systems von diversen Interessenverbänden und Institutionen beobachtet und kommunikativ begleitet wird, da die mit ihm verbundenen Erwartungen oft in einem gewissen Spannungsverhältnis stehen.

Aus einer kommunikationswissenschaftlichen Perspektive ist natürlich Kommunikation der zentrale Erfolgs- und Risikofaktor und sind diverse „Baustellen“ denkbar, die ein besonders kompetentes kommunikatives Agieren erfordern. Zwei „Sollbruchstellen“, die besondere Aufmerksamkeit verdienen, werden nachfolgend besprochen; zuvor erscheint ein kurzer Exkurs zum Themenbereich Kommunikation sinnvoll.

Moderne Zugänge zur Kommunikation

Unter Kommunikation versteht man den „Austausch von Informationen zwischen zwei oder mehreren Personen, wobei die Mitteilung sprachlich (verbal) oder/und nichtsprachlich (nonverbal) erfolgen kann“.³¹² Kommunikation kann direkt zwischen zwei Personen erfolgen (z. B. persönliches Gespräch), aber auch technisch (z. B. Telefonat), massenmedial oder durch Social-Media-Kanäle vermittelt sein (z. B. Fernsehwerbung, Twitter-Meldungen). Kommunikation kann vielen Zwecken dienen, dementsprechend viele Dimensionen hat kommunikative Kompetenz: Hierzu zählen die Aktivierung von Gesprächsbereitschaft, das Herstellen und die Pflege von Beziehungen, Zuhören, Verstärken, Motivieren, Verhandeln, Überzeugen, die Übermittlung von Informationen, die Beendigung von Gesprächen, die Leitung von Kleingruppen sowie nonverbales Verhalten.³¹³ Idealerweise sind die Fähigkeiten der Gesprächsführung komplementiert von Kompetenzen in der Mediengestaltung, wozu Grundlagen des Layouts, des Farbeinsatzes, der Bebilderung der Typographie sowie Kenntnisse des Medienrechts zählen können, der aber auch (Webseiten- oder App-) Programmierungen, Kamertechniken, Soundeffekte, Animationen, Druckverfahren, PDF-Erstellung, usw.³¹⁴ Aufgrund der Breite des Tätigkeitsfeldes ist eine zunehmende Professionalisierung und Spezialisierung der Kommunikationsaktivitäten auszumachen (z. B. Public Relations, Werbung/Marketing, Issue Management, Change Management, Human Relations, Gesundheitskommunikation, Krisenkommunikation).

Die Akzeptanz und Nutzung von Informationssystemen lässt sich selbstredend nicht nur mittels Kommunikation fördern, sondern auch durch rechtliche bzw. gesetzgeberische Aktivitäten, technische Mittel oder fiskalische Anreiz- oder Bestrafungssysteme. Wie Proteste im Kontext der Einführung des E10-Kraftstoffs, des Bauvorhabens „Stuttgart 21“ oder des Gen-Food-Anbaus zeigen, erfordern selbst diese Zugänge adäquate begleitende Kommunikationsstrate-

³¹² Köck & Ott (1994), S. 213.

³¹³ Hargie (2013).

³¹⁴ Böhringer, Bühler, Schlaich & Sinner (2014).

gien. Fünf grundlegende Prämissen, auf denen die späteren Überlegungen aufbauen, werden nachfolgend kurz skizziert.

Empfängerorientierung

Kommunikation hat sich an den Bedürfnissen, Horizonten und Bewertungsmaßstäben der Empfänger zu orientieren. Entscheidend ist weniger, was gesagt wurde, sondern was bei den Empfängern tatsächlich ankommt und welche Gedanken, Empfindungen und Verhaltensimpulse bei ihnen ausgelöst werden. Sowohl das zu entwickelnde System als auch die begleitende Kommunikation müssen zielgruppenspezifisch sein; im Marketing wird dies auch mit dem Sprichwort „Der Wurm muss dem Fisch schmecken und nicht dem Angler“ illustriert.³¹⁵ Empfängerorientierte Kommunikation setzt eine gute Kenntnis der Zielgruppe voraus sowie ein grundlegendes Verständnis der menschlichen Informationsverarbeitung, Einstellungsbildung und Verhaltenssteuerung. Relevante Persönlichkeitsunterschiede, kulturelle Werte oder Differenzen im Vorwissen sind dabei selbstredend zu berücksichtigen.

Technologieaneignung als Prozess

Mit Ausnahme seltener Impulskäufe und -nutzungen ist Technologieakzeptanz ein Prozess, der aus mehreren aufeinander folgenden Phasen besteht.³¹⁶ Zwar können diese Phasen je nach Produkt und Person variieren, folgende Stadien lassen sich dennoch meist unterscheiden:

- keine Kenntnis vom Produkt
- grobe Kenntnis vom Produkt (ohne Nutzungsintention)
- Intention zur Nutzung bzw. zum Testen
- initiale Nutzung oder Test
- Bereitschaft zum Erwerb/zur Installation
- dauerhafte, gewohnheitsmäßige Nutzung
- Wiederaufnahme der Nutzung nach Pause/Abbruch
- Abbruch des Prozesses, ggf. Ablehnung des Produkts

Jede Phase ist durch einen bestimmten Informationsstand der Zielperson und, daraus resultierend, spezifischen Empfindungen, Gedanken, Handlungsimpulse und informative Bedürfnisse gekennzeichnet. Angestrebt wird in der Regel ein Durchlaufen der Phasen von der Nichtkenntnis bis zum Erwerb und der gewohnheitsmäßigen Nutzung. Allerdings kann an jeder Stelle ein Abbruch erfolgen: Es ist eher der Normalfall als die Ausnahme, dass die erste Kenntnis von einem System keine Intention zum Testen oder Erwerb auslöst, sondern Desinteresse oder sogar Ablehnung. Eine wichtige

³¹⁵ z. B. Pepels (2008), S. 64.

³¹⁶ vgl. z. B. Hastall, Dockweiler & Mühlhaus (2017); Kollmann (2004); Rogers (1983).

Konsequenz für die Förderung der Technologieakzeptanz ist, dass jede Phase einer phasenspezifischen Kommunikation bedarf: Informationen zum System, die in einer Phase hilfreich zur Förderung der Akzeptanz sind, können in einer anderen Phase das Gegenteil bewirken.

Ablehnung und Abwehr

Die Einführung neuer Technologien bewirkt oft eine zumindest anfängliche Ablehnung. Diese kann mehrere Ursachen haben. So mögen viele Menschen keine „von oben angeordneten“ Veränderungen und nehmen sie als Einschränkung ihrer Freiheit wahr, was Reaktanz auslösen kann.³¹⁷ Menschen behalten bewährte Arbeitsroutinen gern bei und versuchen zudem, zeitliche und finanzielle Ressourcen (z. B. für den Erwerb, die Einrichtung oder das Erlernen neuer Systeme) zu vermeiden. Selbst wenn neue Lösungen klar überlegen sind, ist mit einer initialen Ablehnung zu rechnen.³¹⁸ Da ein gewisser Widerstand gleichzeitig ein Zeichen für Veränderung ist, kann es allerdings ebenso bedenklich sein, wenn überhaupt kein Widerstand bemerkbar ist.

Für eine zielführende Kommunikation ist es wichtig, die vielfältigen Ursachen der Ablehnung genau zu kennen. Ängste, Unsicherheiten und finanzielle, zeitliche, rechtliche oder auf die Autonomie und Reputation bezogene Verluste spielen dabei eine große Rolle: Wie viele zeitliche und finanzielle Ressourcen sind zu investieren, bis das System funktioniert? Ist es tatsächlich ausreichend intuitiv bedienbar, damit sich die bedienende Person keinesfalls inkompetent vorkommt? Wie wird es den Umgang mit Patienten, Mitarbeitern oder Kollegen beeinflussen? Inwieweit reduziert es die Entscheidungsfreiheit bei Behandlungen? Welche neuen rechtlichen oder langfristigen finanziellen Risiken kommen dazu? Derartige Ängste und Unsicherheiten müssen erkannt, ernst genommen und in der Systementwicklung sowie der begleitenden Kommunikation effektiv adressiert werden.

Soziale Einbettung und situative Einflüsse

Da es sich bei der Technologieakzeptanz und -nutzung im Endeffekt um eine Verhaltensänderung handelt, ist zu berücksichtigen, in welchem starkem Maße Menschen durch ihre sozialen Kontakte (z. B. Familienmitglieder, Freunde, Kollegen, Patienten), institutionellen Werte und situative Faktoren beeinflusst werden.³¹⁹ Für eine erfolgreiche System Einführung ist daher nicht nur die Zielperson bzw. -gruppe, sondern auch ihr soziales Umfeld (inkl. Vorgesetzte) samt institutioneller Abhängigkeiten von entscheidender Bedeutung und muss daher in der Kommunikationsstrategie einbezogen werden.

³¹⁷ Brehm (1966).

³¹⁸ Chies (2016).

³¹⁹ vgl. z. B. Hastall, Dockweiler & Mühlhaus (2017).

Motivation

Es ist zweifellos eine große Kunst, Menschen zu motivieren, ihr Verhalten zu ändern. Unzählige Motivationsansätze wurden bereits postuliert, die an dieser Stelle nicht diskutiert werden können.³²⁰ Für die nachfolgenden Ausführungen soll eine simple Heuristik ausreichen, die sich die Erkenntnis der Neurobiologie zunutze macht, dass im Menschen getrennte neuronale Systeme für Annäherungs- und Abwehrimpulse verantwortlich sind.³²¹ Positive, belohnende Reize (z. B. Vorteile, Kompetenzwahrnehmung, Selbstwertgefühl) aktivieren das Annäherungssystem, negative Reize (z. B. Bestrafungen, Verluste, Ängste, Unsicherheiten, Ego-Bedrohungen) hingegen das Abwehrsystem. Da es sich um separate Systeme handelt, die parallel aktiv sind, lohnt es sich, konzeptionell zwischen Faktoren zu differenzieren, die Annäherung und Vermeidung auslösen. Denn die Anwesenheit positiv-belohnender Reize bewirkt nicht zwangsläufig Zuwendung, solange noch aversive Reize vorhanden sind; in solchen Konstellationen kann es zu blockierenden Annäherungs-Vermeidungs-Konflikten kommen. Sowohl die Systementwicklung als auch die begleitende Kommunikation sollten daher darauf gerichtet sein, aversive Reize zu minimieren und positiv-belohnende Reize zu stärken. Strategien hierfür finden sich in der Regel kaum in der klassischen Projektmanagement-Literatur, lassen sich aber gut aus dem Bereich der Werbung ableiten.³²²

5.7.2 Zwei „Sollbruchstellen“

Nachfolgend werden zwei leicht antizipierbare „Sollbruchstellen“ für eine erfolgreiche Implementierung eines Arztinformationssystems im Versorgungsalltag besprochen, die sich aus der Komplexität der beteiligten Interessen, informationsbezogenen Herausforderungen sowie Spezifika der Arzt-Patient-Interaktionen ergeben.

Einbezug der Nutzerperspektive

Noch immer ist es eher Regel als Ausnahme, dass technische Systeme ohne ausreichende Berücksichtigung der Bedarfe der primären und sekundären Zielgruppen entwickelt werden.³²³ Eine erste Sollbruchstelle liegt damit darin, dass das Wissen um die spezifischen Wünsche, Werte, Fähigkeiten und Barrieren der Zielgruppen unbekannt bleiben und dementsprechend nicht in die Entwicklung einfließen. Die verschiedenen (und zunächst zu identifizierenden) Zielgruppen unterscheiden sich in der Regel nicht nur stark voneinander,³²⁴ sondern auch von den Entwicklerinnen und Entwicklern

³²⁰ vgl. z. B. Deci & Ryan (2000); Heckhausen & Heckhausen (2010); Schönbach (2016); Venkatesh & Bala (2008).

³²¹ Gray (1982).

³²² z. B. Armstrong (2010); Schönbach (2016).

³²³ vgl. z. B. Hahn & Thilo (2017); Kohnke (2014); Shah, Robinson & AlShawi (2009).

³²⁴ Hahn & Thilo (2017); Shah & Robinson (2008).

des Informationssystems, die naturgemäß zu Projektbeginn unzureichende Einblicke in die tägliche Arbeitspraxis von Ärzten und bedarfsbezogenen Anforderungen haben werden.

Unter Bezeichnungen wie User-Centred Design, User Integration, User Experience Design, User Innovation oder partizipative Technologie-Entwicklung finden sich Konzepte in der Literatur, die die verschiedenen Endnutzergruppen und deren Bedürfnisse stärker ins Zentrum der Entwicklung stellen. Dies geschieht idealerweise während des gesamten Entwicklungsprozesses, insbesondere in den frühen konzeptionellen Phasen. In Anlehnung an ein Whitepaper³²⁵, zu dem eine ausführliche Toolbox verfügbar ist,³²⁶ lassen sich z. B. drei Hauptphasen unterscheiden:

1. **Understanding:** Identifikation möglicher Zielgruppen und Stakeholder; Generierung von Wissen bezüglich systemrelevanter Einstellungen, Werte, Verhaltensroutinen, Bedürfnissen, Problemen, Befürchtungen, Erwartungen und struktureller Kontexte
2. **Conceptualization:** Definition relevanter Nutzungsszenarien (Use Cases); Festlegung der konkreten Funktionen, Interaktionsmöglichkeiten und der optischen Aufmachung
3. **Testing:** Test einzelner Komponenten, Prototypen oder des fertigen Systems in möglichst realistischen Settings; Erhebung der Nutzbarkeit und des Nutzungserlebens

Eine Integration der Nutzerperspektiven in die Entwicklung mag simpel erscheinen, ist aber nicht ohne Tücke: „Integrating users into the innovation process is a great way to create an outstanding product – and to waste resources“.³²⁷ Was bei einer unkritischen Berücksichtigung von Nutzerwünschen herauskommen kann, ist in der Simpsons-Folge „Oh Brother, Where Art Thou?“ unterhaltsam dargestellt: Homer Simpson soll helfen, ein Auto für den durchschnittlichen US-Amerikaner zu entwickeln. Das Endprodukt sorgt bei seiner Präsentation allerdings für Entsetzen – und den Bankrott des Unternehmens.

Es ist wichtig, zu wissen, wessen Meinung man einholt, wie man mit vielen und ggf. widersprüchlichen Aussagen der potenziellen Endnutzerinnen und Endnutzern umgeht – und wie man „typisch menschliche“ Verzerrungen in den Daten minimiert. Menschen nehmen ihre Realität selektiv wahr, erinnern sich selektiv und können generell nur schlecht ihr künftiges Verhalten voraussagen – erst recht, wenn sie nach Systemen gefragt werden, die zu dem Zeitpunkt noch nicht existieren. Zudem tendieren sie dazu, sozial erwünscht sowie konsistent mit eigenen früheren Aussagen zu antworten. Diese und weitere Fehlerquellen (z. B. Bestätigungsfehler, Anker-Effekt, Rückschaufehler, Konsensfehler, Nachahmungseffek-

³²⁵ Nedopil, Schaubert & Glende (2013).

³²⁶ Ambient Assisted Living Association & YOUSE GmbH (2013).

³²⁷ Nedopil, Schaubert & Glende (2013), S. 7.

te, Dunning-Kruger-Effekt) sind möglichst zu vermeiden.³²⁸ Das erfordert Experten, die sowohl mit geeigneten Methoden des Beziehungsaufbaus und der Gesprächsführung als auch Techniken der validen Erfassung der Nutzung und des Nutzererlebens vertraut sind (z. B. Interviews, Focusgruppen, Beobachtungsverfahren, Card Sorting, Walt-Disney-Methode, Storyboard, Shadowing, Cognitive Walkthrough, Co-Discovery, Brainwriting, Tracking-Methoden, standardisierte Skalen, usw.).³²⁹

Charakteristika des Informationssystems

Die zweite Sollbruchstelle besteht in der Herausforderung, ein System zu entwickeln, das den hohen formalen und inhaltlichen Ansprüchen an Informationssysteme im medizinischen Bereich entspricht und dessen Nutzung darüber hinaus von der Zielgruppe als angenehm und hilfreich empfunden wird. Dies erfordert Integration von Erwartungen, die nicht selten in einem gewissen Spannungsverhältnis stehen, sowie den Einbezug weiterer Expertisen.

Vorausgesetzt wird zunächst, dass die gängigen und z. B. in DIN EN ISO 9241-11 sowie DIN EN ISO 9241-110 festgelegten Anforderungen an die Gebrauchstauglichkeit und Benutzerfreundlichkeit bestmöglich erfüllt sind, was durch umfassende Usability-Tests belegbar sein sollte.³³⁰ Hierbei geht es um Aspekte wie die Effektivität, Effizienz, Selbstbeschreibungsfähigkeit, Erwartungskonformität, Fehler-toleranz und Individualisierbarkeit von Systemen.

Auch die optische Gestaltung des Systems, der präsentierten Informationen sowie aller begleitenden Informations- und Werbematerialien sollte professionell und ansprechend ausfallen.³³¹ Zur Generierung einer Annäherungs- und Nutzungsmotivation ist das Auslösen positiver Emotionen essenziell, denn nur sie „schaffen die nötige Motivation, um das Produkt mit Freude zu nutzen und aktiv weiterzuempfehlen“. ³³² Zudem bietet sich fast immer eine Ansprache aller Sinne an (multisensuelle Kommunikation),³³³ auch hierbei handelt es sich um Aufgaben für professionelle Texter und Grafiker.

Für die Aufbereitung der im Arztinformationssystem präsentierten Informationen wird eine andere Expertise benötigt. Dass die dort präsentierten Informationen aktuell, verlässlich und möglichst vollständig sein müssen, ist selbstevident. Kritisch ist die Frage danach, was genau das System auf welche Weise präsentiert. Ein System, das Ärzte bei der Entscheidung von Medikamenten unterstützen soll, muss (1.) die relevanten Entscheidungskriterien ken-

³²⁸ Hastall, Dockweiler & Mühlhaus (2017); Kohnke (2014); Nedopil, Schauber & Glende (2013).

³²⁹ vgl. z. B. Ambient Assisted Living Association & YOUSE GmbH (2013); Wilson (2009).

³³⁰ Tullis & Albert (2013); Rubin & Chisnell (2008).

³³¹ Böhringer, Bühler, Schlaich & Sinner (2014).

³³² Moser (2012), S. 3.

³³³ vgl. z. B. Haug (2012).

nen, (2.) Informationen entsprechend strukturieren und (3.) die entscheidungsrelevanten Aspekte adäquat und fokussiert präsentieren können. Und damit umgehen können, dass Präferenzen je nach Arzt und Patient (sowie Stakeholder) variieren; die Folgen unterschiedlicher Prioritätensetzungen (z. B. Evidenz vs. Nebenwirkungen vs. Kosten) sollten jedoch stets transparent sein.

Abgesehen von den verschiedenen Interessen besteht eine besondere Herausforderung – und gleichzeitig bedeutende Chance – des Systems darin, die skizzierten Defizite bezüglich des Wissens um die aktuellen und wirksamen Therapieoptionen sowie des Umgangs mit Wahrscheinlichkeiten bei Ärzten zu kompensieren. Es gibt unzählige Möglichkeiten, den Nutzen eines Medikaments, mögliche Risiken oder den Grad der Evidenz schnell erkennbar zu machen (z. B. durch Farben oder Symbole). Die wesentlichen Aspekte für verständliche Darstellungen sind in Anleitungen für evidenzbasierte Gesundheitsinformationen³³⁴ oder der entsprechenden Leitlinie³³⁵ dokumentiert. In ihnen werden insbesondere Hinweise zur sprachlichen und grafischen Darstellungen von Wahrscheinlichkeiten (Nutzen und Risiken) gegeben, die unbedingt Beachtung finden sollten.

Nimmt man die Prämisse der Empfängerorientierung ernst, ist festzuhalten, dass das Arztinformationssystem letztlich den Patienten zugutekommen soll. Ein System, das zusätzlich Aufmerksamkeit des Arztes bindet und bewirkt, dass die Zeit für Interaktionen mit den Patienten weiter zurückgeht, wäre aus deren Perspektive sicher kaum wünschenswert. Ein Arztinformationssystem könnte relativ leicht helfen, sowohl die Interaktion mit den Patienten als auch den Informationstransfer sowie die Entscheidung über Therapieoptionen zu verbessern.

Als geeigneter theoretischer Rahmen hierfür bietet sich die partizipative Entscheidungsfindung (engl.: shared decision making) an.³³⁶ Diese erfordert, dass Arzt und Patient eine gemeinsame informierte Entscheidung über die weitere medizinische Behandlung treffen, bei welcher die Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten vollumfänglich berücksichtigt werden. Dies impliziert neben einer Aufklärung über den Gesundheitszustand eine leicht verständliche Übersicht über sämtliche Handlungsoptionen – inklusive der Option, nichts zu tun oder auf fragwürdige Therapieangebote auszuweichen, zumindest insofern Patienten diese tatsächlich in Erwägung ziehen. Die entscheidenden Punkte, die sachgerecht aufbereitete Information sowie die Berücksichtigung individueller Präferenzen, kann durch Informationssysteme leicht unterstützt werden. Hier wären viele Optionen denkbar. Im einfachsten Fall reicht bereits eine Entscheidungshilfe (engl.: decision aid), die aus einer Gegenüberstellung relevanter Therapieoptionen mit verständlicher Darstellung der jeweiligen Chancen und Risiken, bezogen natürlich auf den konkreten

³³⁴ z.B. Albrecht, Mühlhauser & Steckelberg (2014).

³³⁵ Lühnen, Albrecht, Mühlhauser & Steckelberg (2017).

³³⁶ z.B. Loh, Simon, Kriston & Härter (2007).

Fall, besteht. Im angloamerikanischen Sprachraum sind derartige Entscheidungshilfen bereits in unterschiedlicher Komplexität verfügbar³³⁷ und demonstrieren, wie eine empfängerzentrierte Informationsweitergabe aussehen kann, welche die Entscheidung über Therapieoptionen auf Augenhöhe unterstützt. Die verfügbaren Vorlagen sind selbstredend gleichermaßen sinnvoll, um geeignete Darstellungsformen für Ärzte zu ermitteln. Da letztlich jedoch die Patienten über die weitere Behandlung entscheiden sollen, ist es aus einer Kommunikationsperspektive in jeder Hinsicht sinnvoll, von vornherein zu überlegen, inwieweit das Arztinformationssystem auch den Transfer der Information zum Patienten, eine adäquate Arzt-Patient-Interaktion und die partizipative Entscheidungsfindung fördern kann. Eine klare Befürwortung des Systems durch Patienten und ihre Interessenvertretungen schadet sicherlich auch nicht.

5.7.3 Zusammenfassung und Ausblick

Gerade in Zeiten von (auch rhetorisch) erstarkter Gegenöffentlichkeit in sozialen Netzwerken ist die kommunikative Kompetenz der Projektverantwortlichen oft ausschlaggebender für den Erfolg eines Systems als die technische Expertise. Kommunikation spielt zudem nicht nur in allen Projektphasen eine wichtige Rolle, sondern auch im Arzt-Patient-Gespräch, wo sie entscheidender für den Behandlungserfolg sein kann als die eigentliche Therapie.³³⁸ Dementsprechend viel Aufmerksamkeit verdienen Kommunikationsprozesse und -strategien.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Kapitels war noch nicht endgültig entschieden, welche Funktionen und Inhalte das geplante Arztinformationssystem letztendlich haben soll und auf welche konkrete Weise die enthaltenen Informationen den Endnutzerinnen und Endnutzern präsentiert werden sollen. Der wahrnehmbare Diskussionsstand entsprach eher dem einer fortgeschrittenen Konzeptionsphase, in der in deutlich stärkerem Maße Befürchtungen als Vorteile des Systems artikuliert wurden. Bemerkenswert ist zudem die hohe Anzahl an involvierten und bezüglich ihrer kommunikativen Kompetenzen unterschiedlich stark aufgestellten Interessengruppen.

In diesem Beitrag wurden einige kommunikationswissenschaftliche Impulse für eine gelingende Systementwicklung gegeben und zwei von vielen denkbaren „Sollbruchstellen“ detaillierter besprochen. Es ist die Überzeugung des Autors, dass das geplante Informationssystem das Potenzial hat, mehrere fundamentale Probleme des gesundheitsbezogenen Wissenstransfers, der Entscheidungsfindung und damit effektiv auch der gesundheitlichen Versorgung zu verbessern. Dafür werden allerdings nicht nur evidenzbasierte Gesundheitsinformationen benötigt, sondern auch evidenzbasierte Kommunikationsstrategien.

³³⁷ vgl. z. B. <https://decisionaid.ohri.ca/AZlist.html>, <https://health.ebsco.com/products/option-grid>.

³³⁸ z. B. Dibbelt, Schaidhammer, Fleischer & Greitemann, 2010; Kölfen (2013).

5.7.4 Literatur

- Albrecht M, Mühlhauer I, Steckelberg A (2014): Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen. In K. Hurrelmann & E. Baumann (Hrsg.), Handbuch Gesundheitskommunikation (S. 142-158). Bern: Huber.
- Antes G, Blümle A, Lang B (2014): Medizinisches Wissen: Entstehung, Aufbereitung, Nutzung. Welt der Krankenversicherung, 9, 196-201.
- Armstrong JS (2010): Persuasive advertising: Evidence-based principles. New York: Palgrave Macmillan.
- Böhringer J, Bühler P, Schlaich P, Sinner D (2014a): Kompendium der Mediengestaltung: Bände I bis IV (6. Aufl.). Berlin: Springer Vieweg.
- Brehm JW (1966): A theory of psychological reactance. New York: Academic Press.
- Chies S (2016): Change Management bei der Einführung neuer IT-Technologien: Mitarbeiter ins Boot holen – mit angewandter Psychologie. Wiesbaden: Springer.
- Deci EL, Ryan RM (2000): The 'what' and 'why' of goal pursuits: Human needs and the self-determination of behavior. Psychological Inquiry, 11, 227-268. doi: 10.1207/S15327965PLI1104_01
- Dibbelt S, Schaidhammer M, Fleischer C, Greitemann B (2010): Patient-Arzt-Interaktion in der Rehabilitation: Gibt es einen Zusammenhang zwischen wahrgenommener Interaktionsqualität und langfristigen Behandlungsergebnissen? Die Rehabilitation, 49, 315-325. doi: 10.1055/s-0030-1263119
- Freitag M (2016): Kommunikation im Projektmanagement: Aufgabenfelder und Funktionen der Projektkommunikation. Wiesbaden: Springer VS.
- Gray JA (1982): The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septohippocampal system. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Hahn S, Thilo FJS (2017): Mitsprache in der Digitalisierung: Systematischer und praxisnaher Einbezug der Nutzenden von gesundheitsrelevanten Technologien. In M. A. Pfannstiel, S. Krammer & W. Swoboda (Hrsg.), Digitale Transformation von Dienstleistungen im Gesundheitswesen III: Impulse für die Pflegepraxis (S. 173-186). Wiesbaden: Springer.
- Hargie O (2013): Die Kunst der Kommunikation: Forschung, Theorie, Praxis. Bern: Huber.
- Hastall MR, Dockweiler C, Mühlhaus J (2017): Achieving end user acceptance: Building blocks for an evidence-based user-cen-

- tered framework for health technology development and assessment. In M. Antona & C. Stephanidis (Hrsg.), *Universal access in human–computer interaction: Human and technological environments* (S. 13-25). New York: Springer.
- Haug A (2012): *Multisensuelle Unternehmenskommunikation: Erfolgreicher Markenaufbau durch die Ansprache aller Sinne*. Wiesbaden: Springer Gabler.
- Heckhausen J, Heckhausen H (Hrsg.) (2010): *Motivation und Handeln* (4. Aufl.). Berlin: Springer.
- Heckl M (2018): Statistik: Viele Ärzte müssen glauben. Kolumne auf [spektrum.de](https://www.spektrum.de/kolumne/viele-aerzte-muessen-glauben/1543245). Online verfügbar: <https://www.spektrum.de/kolumne/viele-aerzte-muessen-glauben/1543245>
- Köck P, Ott H (1994): *Wörterbuch für Erziehung und Unterricht*. Donauwörth: Auer.
- Kohnke O (2014): *Anwenderakzeptanz unternehmensweiter Standardsoftware: Theorie, Einflussfaktoren und Handlungsempfehlungen*. Wiesbaden: Springer.
- Kollmann T (2004): Attitude, adoption or acceptance? Measuring the market success of telecommunication and multimedia technology. *International Journal of Business Performance Management*, 6, 133-152. doi: 10.1504/IJBPM.2004.005012
- Kuster J, Huber E, Lippmann R, Schmid A, Schneider E, Witschi U, Wüst R (2011): *Handbuch Projektmanagement* (3. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Loh A, Simon D, Kriston L, Härter M (2007): Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen: Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. *Deutsches Ärzteblatt*, 104, A1483-A1488.
- Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A (2017): *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation*. Online verfügbar: <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/wp-content/uploads/2017/07/Leitlinie-evidenzbasierte-Gesundheitsinformation.pdf>
- Moser C (2012): *User Experience Design: Mit erlebniszentrierter Softwareentwicklung zu Produkten, die begeistern*. Berlin: Springer Vieweg
- Nedopil C, Schaubert C, Glende S (2013): *Guideline: The art and joy of user integration in AAL projects (White Paper)*. Brüssel: The Ambient Assisted Living Association. Online verfügbar: http://www.aal-europe.eu/wp-content/uploads/2015/02/AALA_Guideline_YOUSE_online.pdf
- Pepels W (2008): *Basiswissen Marketing*. München: Redline Wirtschaft.

- Rogers EM (1983): Diffusion of innovations. New York: The Free Press.
- Rubin J, Chisnell D (2008): Handbook of usability testing: How to plan, design, and conduct effective tests. Indianapolis, IN: Wiley.
- Schönbach K (2016): Verkaufen, Flirten, Führen: Persuasive Kommunikation – Ein Überblick (3. Aufl.). Wiesbaden: Springer VS.
- Shah S, Robinson I (2008): Medical device technologies: Who is the user? International Journal of Healthcare Technology and Management, 9, 181-197. doi: 10.1504/IJHTM.2008.017372
- Shah SGS, Robinson I, AlShawi S (2009): Developing medical device technologies from users' perspectives: A theoretical framework for involving users in the development process. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 25, 514-521. doi: 10.1017/s0266462309990328
- The Ambient Assisted Living Association & YOUSE GmbH (2013): Toolbox: Methods of user integration for AAL innovations. Online verfügbar: http://www.aal-europe.eu/wp-content/uploads/2015/02/AALA_ToolboxA5_online.pdf
- Tullis T, Albert B (2013): Measuring the user experience: Collecting, analyzing, and presenting usability metrics. Waltham, MA: Elsevier.
- Venkatesh V, Bala H (2008): Technology acceptance model 3 and a research agenda on interventions. Decision Sciences, 39, 273-315. doi: 10.1111/j.1540-5915.2008.00192.x
- von Hirschhausen E (2007): Langenscheidt Arzt-Deutsch Deutsch-Arzt: Lachen, wenn der Arzt kommt. Berlin: Langenscheidt.
- Wilson C (Hrsg.) (2009): User experience re-mastered: Your guide to getting the right design. Burlington, MA: Morgan Kaufmann.

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 G-BA-Beschlüssen (Kap. 6.3)**
- (III) **Verordnungsanteile des Mischpreises (Kap. 6.4)**
- (IV) **Regionale Marktdurchdringung (Kap. 6.5)**

Die Grundlage für nachfolgende Analyse zur Versorgung mit nutzenbewerteten Arzneimitteln bilden ambulant-ärztliche Abrechnungsdaten von Versicherten der DAK-Gesundheit aus dem Zeitraum 01.01.2010 bis zum 30.09.2017. Auf eine versichertenbezogene Analyse wird verzichtet. In die Analyse eingeschlossen wurden alle bis zum 31.12.2017 vom G-BA mit Veröffentlichung der Beschlussfassung nutzenbewerteten Wirkstoffe (n=186). Für 34 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 152 Wirkstoffen in die Analyse ein. In einigen Analysen werden Wirkstoffe aus dem Bestandsmarktauftrag nicht berücksichtigt, um nutzenbewertungsinduzierte Effekte auf die Marktdurchdringung nicht zu verzerrern. 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 ordnungsbezogenen Mengenanteile sowie der Brutto-Apotheken-Verkaufspreis berücksichtigt. Absolute und relative Veränderungen der Verordnungsvolumina werden über definierte Tagesdosen abgebildet.³³⁹ 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 Tagesdo-

³³⁹ Basierend auf Daten des WIdO.

sen werden im Kontext des Sozialrechts u. a. zur Festbetragsermittlung 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 hinreichend 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.

Einschränkend 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. Bereits heute entfallen nach Analysen des Marktforschungsunternehmens IQVIA im Jahr 2017 mit ca. 6,5 Milliarden Euro 17 % der Bruttokosten des GKV-Gesamtumsatzes bzw. 34 % der Ausgaben aller patentgeschützten Arzneimittel auf AMNOG-Wirkstoffe.³⁴⁰ Dieser Anteil wird mit fortlaufendem Patentauslauf im Bestandsmarkt noch einige Jahre kontinuierlich steigen.

Umsatzstärkstes AMNOG-Arzneimittel

Umsatzstärkstes Arzneimittel im AMNOG-Markt ist inzwischen Apixaban (Eliquis®), dessen Umsatzvolumen im Jahr 2016 im Vergleich zu 2015 um fast 80 % gestiegen ist.³⁴¹ Die Umsätze anderer ehemals umsatzstarker nutzenbewerteter Wirkstoffe sind hingegen rückläufig. So hat z. B. das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) Anfang 2018 darauf hingewiesen, dass die Umsätze für Arzneimittel gegen Hepatitis C zuletzt deutlich zu-

³⁴⁰ Wald-Eßer (2017).

³⁴¹ Schwabe, Ludwig (2017), S. 10.

rückgegangen sind und inzwischen wieder auf dem Niveau des Jahres 2014 liegen.³⁴² Die Schlüsselsubstanz neuer Hepatitis C-Wirkstoffe Sofosbuvir gelangte unter dem Handelsnamen Sovaldi 2014 in Deutschland auf den Markt. Kurz danach folgten weitere Arzneimittel, die therapieergänzend oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen ebenfalls in der Behandlung eingesetzt werden. Der nun erfolgte Rückgang kann indes auf die gesunkene Prävalenz infolge des mit dem Einsatz der neuen Wirkstoffe verbundenen Therapieerfolges zurückgeführt werden.

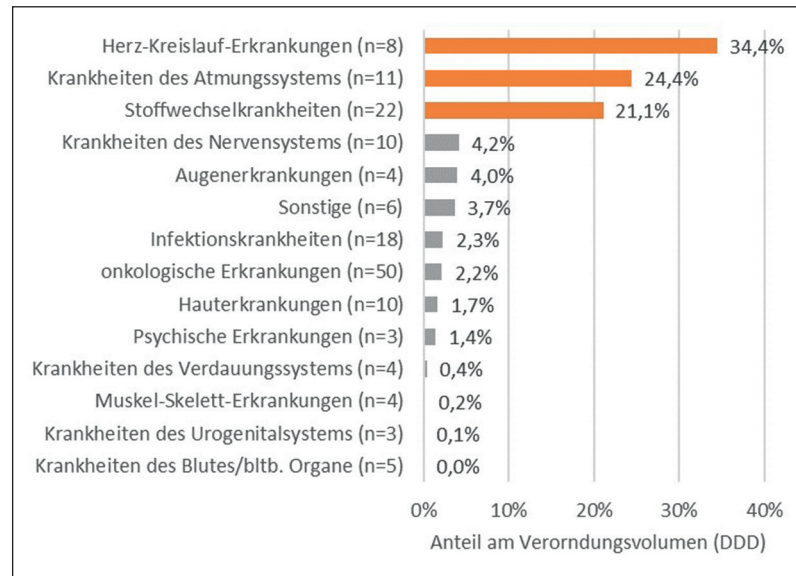
Innerhalb des Zeitraumes vom 01.07.2016 bis zum 30.06.2017 wurden für Versicherte der DAK-Gesundheit 55,6 Millionen DDDs für nutzenbewertete Wirkstoffe verordnet.³⁴³ Der hinsichtlich verordneter Volumina relevanteste AMNOG-Wirkstoff ist – wie im GKV-Durchschnitt – Apixaban, auf das knapp 24 % der verordneten DDD-Volumina aller AMNOG-Wirkstoffe im Betrachtungszeitraum entfallen. Insgesamt verteilen sich 80 % der im Beobachtungszeitraum verordneten DDDs auf drei Volkskrankheiten (vgl. Abb. 42). Die sieben Wirkstoffe mit den höchsten DDD-Absätzen entfielen auf diese drei Indikationen. Zu diesen absatzstärksten nutzenbewerteten Arzneimitteln zählen zum Beispiel Ultibro Breezhaler (Wirkstoff: Indacaterol/Glycopyrronium), zugelassen zur Behandlung von Patienten mit COPD. Ebenfalls hohe DDD-Absätze erzielten die SGLT-2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance®) und Dapagliflozin (Forxiga®), die im Beobachtungszeitraum die umsatzstärksten neuen oralen Antidiabetika waren (exklusive Bestandsmarkt). Die erzielten DDD-Verordnungen korrelieren jedoch nicht mit dem dadurch erzielten Umsatzvolumen in Euro. Denn während auf neue Onkologika nur 2,2 % der verordneten DDD entfallen, machen diese ca. 30 % der verursachten Bruttokosten aus.

Erzielte Verordnungsvolumina

³⁴² Ärzteblatt (2018), Häussler (2017).

³⁴³ Exklusive der Wirkstoffe aus dem ersten Bestandsmarktaufruf.

Abbildung 42: Anteil am Gesamtverordnungsvolumen je Anwendungsgebiet (n=152, exklusive Bestandsmarktaufruf, Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017)



6.2.2 Einsatz nutzenbewerteter Arzneimittel in der ambulanten-ärztlichen Versorgung

Haus- oder Fachärzte? Auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten ist abbildbar, zu welchem Anteil die Verordnungen nutzenbewerteter Arzneimittel auf Haus- bzw. Fachärzte entfallen.³⁴⁴ Eine entsprechende Unterteilung ist insofern von Interesse, als im Kontext der Einführung des Arztinformationssystems der Zweck der Informationsvermittlung und die damit verbundene Informationstiefe diskutiert wurden. Fraglich ist, ob zusätzlich zu den Kernergebnissen des Beschlussdokumentes (Teilpopulationsdifferenzierung und Zusatznutzen) auch vertiefende Informationen (z. B. auf Endpunktebene³⁴⁵ oder in Form der Leitlinien³⁴⁶) zur Verfügung gestellt werden sollten. Darüber hinaus wies der vfa darauf hin, dass 75 % der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe aufgrund der Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung im Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA Produkte mit fachärztlichem Verordnungsschwerpunkt seien.³⁴⁷ Demnach wäre anzunehmen, dass sich die Zweckrichtung des AIS im Wesentlichen auf den fachärztlichen Versorgungsbereich konzentrieren sollte. Dass sich

³⁴⁴ Die Klassifikation in Haus- und Fachärzten erfolgt über den in GKV-Abrechnungsdaten verfügbaren Facharztschlüssel. Als Hausärzte werden dabei jene Ärzte gezählt, welche entsprechend dieser Klassifikation als Hausärzte, hausärztlich tätige Allgemeinmediziner oder Internisten geführt werden.

³⁴⁵ U. a. KBV (2017a).

³⁴⁶ Frick, Götting (2018), S. 33.

³⁴⁷ Frick (2017), S. 29; Frick, Götting (2018), S. 28.

diese Vorgabe des G-BA auch im Versorgungsalltag findet, lässt sich inzwischen empirisch bestätigen. Daten der DAK-Gesundheit zeigen, dass neue, nutzenbewertete Arzneimittel im Durchschnitt häufiger durch Fachärzte verschrieben werden als durch Hausärzte. Der durchschnittliche Anteil fachärztlicher Verordner je neuem Arzneimittel liegt im Zeitraum vom 01.07.2016 bis 30.06.2017 bei 70 % (vgl. Tab. 28).

Tabelle 28: Haus- und fachärztlicher Verordnungsanteil an neuen Arzneimitteln (exklusive Bestandsmarktaufruf, n=152 Wirkstoffe mit Verordnungen im Zeitraum vom 01.07.2016–30.06.2017)

| | Anteil Hausärzte ¹ | | Anteil Fachärzte ² | |
|---------------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | MW | gMW | MW | gMW |
| Alle Wirkstoffe | 29,7 % | 77,0 % | 70,3 % | 23,0 % |
| Zusatznutzen belegt | 24,8 % | 61,8 % | 75,2 % | 38,2 % |
| Zusatznutzen nicht belegt | 38,1 % | 82,6 % | 61,9 % | 17,4 % |
| Mischpreis | 36,3 % | 85,0 % | 63,7 % | 15,0 % |
| Kein Mischpreis | 26,8 % | 65,7 % | 73,2 % | 34,3 % |
| Orphan Drug | 12,5 % | 11,5 % | 87,5 % | 88,5 % |
| Non-Orphan Drug | 35,9 % | 77,8 % | 64,1 % | 22,2 % |

MW – ungewichteter Mittelwert über alle Wirkstoffe, gMW – über die Gesamtzahl verordnender Ärzte gewichteter Mittelwert. 1 – Umfasst alle Ärzte mit folgenden Arztgruppenschlüsseln: 01-03, 34-39; 2 – Umfasst alle Ärzte mit folgenden Arztgruppenschlüsseln: 04-33, 40-69. Klassifikation entsprechend KBV (2017b).

Es zeigen sich deutlich unterschiedliche Verordnungsanteile hinsichtlich des Facharztstatus in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses. So werden Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen überdurchschnittlich häufig durch Fachärzte verordnet. Wirkstoffe mit Mischpreis werden hingegen tendenziell häufiger durch Hausärzte verschrieben. Orphan Drugs werden wiederum erwartungsgemäß überwiegend durch Fachärzte verordnet. Der durchschnittliche Anteil fachärztlicher Verordner (an der Gesamtzahl je Wirkstoff verordnender Ärzte) liegt bei Orphan Drugs bei knapp unter 90 %. Wird die Gesamtanzahl verordnender Ärzte je Wirkstoff in der Berechnung des Durchschnitts berücksichtigt (gMW³⁴⁸, Tab. 28), so ergibt sich für Orphan Drugs keine bedeutende Veränderung. Bei den übrigen Wirkstoffen zeigt sich in einer gewichteten Durchschnittsbetrachtung jedoch eine Verschiebung dahingehend, dass absolut be-

³⁴⁸ Eine Gewichtung nicht über die absolute Anzahl verordnender Ärzte, sondern über das je Fach- bzw. Hausärzten verordnete DDD-Volumen, führte zu vergleichbaren Ergebnissen.

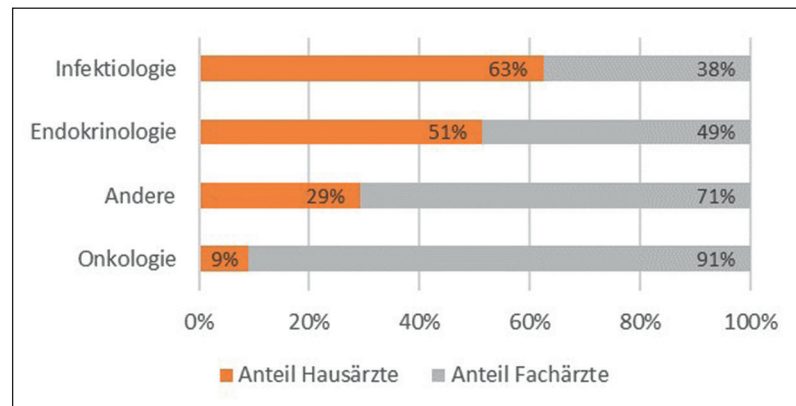
trachtet deutlich mehr Hausärzte die bislang einer Nutzenbewertung unterzogenen Wirkstoffe abgeben.

Verordnungen häufig durch Fachärzte

Diese Daten erlauben jedoch nicht den Rückschluss, dass z. B. Fachärzte ihr Verordnungsverhalten gezielter am Zusatznutzen neuer Arzneimittel ausrichten. Vielmehr spiegeln die gezeigten Daten die Verteilung der Nutzenbewertungsergebnisse in der Verordnungspraxis wieder. Demnach sind neue Arzneimittel mit Zusatznutzen bislang diejenigen, die tendenziell eher von Fachärzten verschrieben werden.

Die durchschnittliche Anzahl verordnender Hausärzte je Wirkstoff beträgt 1.058 Ärzte, während neue Wirkstoffe im Durchschnitt lediglich von 315 verschiedenen Fachärzten verschrieben werden. Der Anteil fachärztlicher Verordner liegt hingegen bei drei Viertel der Wirkstoffe (115/152) bei über 50 %. 25 Wirkstoffe werden im betrachteten Zeitraum sogar ausschließlich durch Fachärzte abgegeben. Darunter sind 13 Orphan Drugs bzw. fünf neue Onkologika (n=12). Neun von zehn Ärzten, die neue Onkologika verschreiben, sind zudem Fachärzte (vgl. Abb. 43). Erwartungsgemäß überwiegend ($\emptyset > 90\%$) hausärztlich eingesetzt werden hingegen neue Antidiabetika (z. B. Dapagliflozin, Empagliflozin) oder Wirkstoffe zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Apixaban, Ticagrelor).

Abbildung 43: Durchschnittlicher Anteil haus- und fachärztlicher Verordner an neuen Arzneimitteln in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes (Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017)



Hinsichtlich der Diskussion um die Komplexität des AIS ist zudem von Interesse, mit wie vielen zusätzlichen Informationen sich ein Arzt zukünftig potentiell auseinandersetzen muss und inwiefern diese Informationen zielgruppengerecht aufbereitet werden müssen. So könnte insbesondere bei Fachärzten vermutet werden, dass sie sich aufgrund ihres eher spezifischen therapeutischen Spektrums eingesetzter Arzneimittel intensiver mit der jeweiligen Evidenzlage auseinandersetzen. Näherungsweise lässt sich der potentielle AM-NOG-bezogene Informationsumfang, mit dem sich ein Arzt ausein-

andersetzen muss, über die Anzahl der verschiedenen Wirkstoffe abbilden, welche durchschnittlich je Arzt verschrieben werden.

Basierend auf Daten der DAK-Gesundheit zeigt sich, dass das therapeutische Spektrum neuer Arzneimittel, mit welchem sich Haus- und Fachärzte auseinandersetzen müssen, begrenzt und zwischen Haus- und Fachärzten verschieden ist. Im betrachteten Zeitraum lag die durchschnittliche Anzahl verschiedener verordneter Arzneimittel³⁴⁹ arztübergreifend bei knapp vier verschiedenen nutzenbewerten Wirkstoffen. Hausärzte verschreiben dabei mehr verschiedene neue Arzneimittel als Fachärzte (vgl. Tab. 29). Im ungewichteten Durchschnitt ist der Unterschied noch gering. Berücksichtigt man jedoch die absolute Anzahl der jeweils je Fachgruppe verordnenden Ärzte, verschreiben Hausärzte im Durchschnitt zwei verschiedene AMNOG-bewertete Medikamente mehr als ein Facharzt. Allerdings kann hierbei nicht differenziert werden, ob es sich dabei um eine Weiterverordnung oder um eine erstmalige Verschreibung inklusive Indikationsstellung handelt.

Arzneimittel je Arzt

Tabelle 29: Durchschnittliche Anzahl abgegebener AMNOG-Wirkstoffe je Arzt (Zeitraum 01.07.2016–30.06.2017)

| | Durchschnittliche Anzahl verordneter AMNOG-Wirkstoffe | | 2 oder mehr verschiedene Wirkstoffe | 6 oder mehr verschiedene Wirkstoffe |
|------------------------------|---|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | MW (Spanne) | gMW | | |
| Alle Ärzte | 3,8 (1-20) | 6,1 | 94 % | 54 % |
| Hausärzte¹ | 3,0 (1-19) | 6,5 | 98 % | 60 % |
| Fachärzte² | 2,4 (1-20) | 4,6 | 83 % | 37 % |

MW – ungewichteter Mittelwert über alle Wirkstoffe, gMW – über die Gesamtzahl verordnender Ärzte gewichteter Mittelwert. **1** – Umfasst alle Ärzte mit folgenden Arztgruppenschlüssel: 01-03, 34-39; **2** – Umfasst alle Ärzte mit folgenden Arztgruppenschlüssel: 04-33, 40-69. Klassifikation entsprechend KBV (2017b).

Zusammenfassend zeigt sich, dass neue nutzenbewertete Arzneimittel durchschnittlich zwar häufiger fachärztlich verordnet werden, Hausärzte aber im Durchschnitt mit mehr verschiedenen Arzneimitteln – sei es durch Therapieeinstellung oder Weiterverordnung – in Berührung kommen. Insofern könnte geschlossen werden, dass sich ein AIS hinsichtlich der zur Verfügung gestellten Informationen sowohl am haus- als auch fachärztlichen Informationsbedarf orientieren sollte. Dass sich die Anforderungen an strukturierte, technische Unterstützungssysteme je nach Anwendergruppe unterschei-

Konsequenzen für das AIS

³⁴⁹ Ermittelt über die Anzahl verschriebener uniquer abgegebener ATC-Codes nutzenbewerteter Arzneimittel je Arzt pseudonym im Zeitraum vom 01.07.2016 bis 30.06.2017.

den können, haben verschiedene arztbezogene Studien u. a. zur Technikakzeptanz bereits zeigen können.³⁵⁰

6.3 Relatives Verordnungswachstum in Relation zu Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung

Unterversorgung mit neuen Arzneimitteln?

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.³⁵¹

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 Absatzpotential gegenübergestellt, welches sich aus den Angaben zur Prävalenz und der Dosierung errechnet.³⁵² Im Ergebnis konstatieren die Autoren, dass kein ausgeprägter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Zusatznutzens und der „Zusatznutzenausschöpfung“ erkennbar ist. Cassel und Ulrich führte eine entsprechende Analyse auf Basis eines anderen Samples (19 Wirkstoffe mit beträchtlichem oder erheblichem Zusatznutzen) durch. 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).³⁵³ 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.³⁵⁴

DDD-Uptake nach G-BA-Beschluss

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

³⁵⁰ Exemplarisch Dockweiler, Hornberg (2017).

³⁵¹ Berkemeier, Höer (2016), S. 104ff; Haas et al. (2016), S. 4.

³⁵² IGES (2018).

³⁵³ Cassel, Ulrich (2017), S. 179.

³⁵⁴ Haas, Pietsch (2018), S. 53.

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 „DDDUptake“ 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 werden und es zu absolut größeren Mengenunterschieden in aufeinanderfolgenden Monaten kommt.³⁵⁵

Basierend auf Daten von 117 Wirkstoffen (alle Wirkstoffe, für die bis zum 30.09.2017 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 12,0 %. Unter Berücksichtigung der absoluten Umsatzvolumina steigt das Umsatzvolumen der betrachteten AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss im Mittel um 13,4 %. 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.

Bei Betrachtung der umsatzgewichteten Mittelwerte liegen die Anstiegsraten des Verordnungsvolumens in Relation zum Zusatznutzenausmaß auf vergleichbarem Niveau. Die durchschnittliche Wachstumsrate für Wirkstoffe ohne Zusatznutzen liegt bei 13,2 %, die von Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen bei 13,8 %.

Innerhalb der Wirkstoffe mit belegtem Zusatznutzen weisen die erzielten Wachstumsraten im Verordnungsvolumen nach dem GBA-Beschluss ebenfalls vergleichbare Ergebnisse auf. Liegt in wenigstens einer Teilindikation ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, stieg das Verordnungsvolumen monatlich im Durchschnitt um 13,8 % an (vgl. Abb. 44). In dieser Gruppe tragen vor allem jene Wirkstoffe mit bislang großen Verordnungsvolumina diesen Effekt (insbesondere

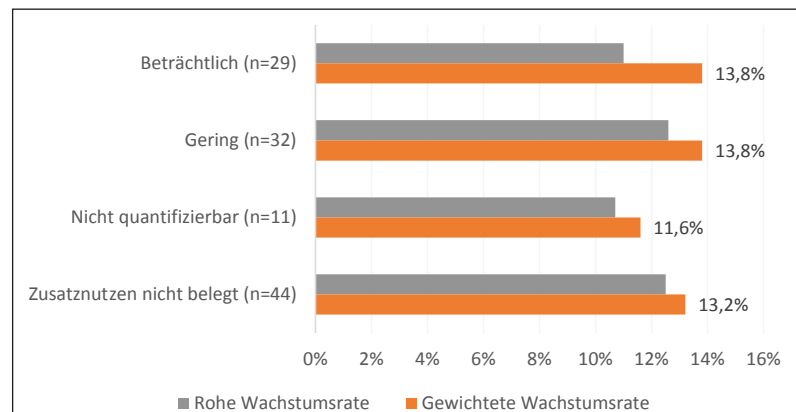
Ø 13,4 % Absatzwachstum nach G-BA-Beschluss

Kein Effekt des Zusatznutzens auf die Marktdurchdringung

³⁵⁵ 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.

Acidiniumbromid/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 (in Abb. 44 n=9/11), welche aufgrund abweichender Versorgungsstrukturen gesondert betrachtet werden müssen. Orphan Drugs zeigen bislang langsamere Adoptionsraten, da für diese der durchschnittliche monatliche Anstieg im Verordnungsvolumen im Zeitraum nach Veröffentlichung des G-BA-Beschlusses mit 11,7 % (rohe Wachstumsrate: 11,2 %) deutlich unterhalb des Durchschnittes des AMNOG-Marktes liegt.

Abbildung 44: Durchschnittlicher monatlicher Anstieg im Verordnungsvolumen (DDD) innerhalb von zwölf Monaten nach G-BA-Beschluss (Stand: 30.09.2017 basierend auf Daten der DAK-Gesundheit)³⁵⁶



Kein Zusatznutzen ≠ keine Verordnung

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 einen 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.³⁵⁷

Die Idee des hier berechneten „DDD-Uptaktes“ über monatliche Wachstumsraten ist es, einen potentiellen Mengeneffekt unmittelbar

³⁵⁶ Veränderungen der Zusatznutzenzuschreibung sind z. B. durch erneute Nutzenbewertungen im Zeitverlauf möglich. Hier berücksichtigt wird das Zusatznutzenausmaß der Erstbewertung.

³⁵⁷ Ulrich, Cassel (2016), S. 31.

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 (so z. B. einige der neuen Wirkstoffe im Hepatitis C-Markt³⁵⁸), 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 einsetzenden Innovationswettbewerbes in rascher Abfolge weitere neue Produkte in 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 Arztförderungsinformationssystems sein.³⁵⁹

Andere Studien haben ebenfalls versucht zu zeigen, inwiefern sich eine Differenzierung der Marktdurchdringung in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses ergibt. So hat beispielsweise das Marktforschungsunternehmen IQVIA untersucht, inwiefern sich der im Durchschnitt je Arzneimittel erreichte Marktanteil innerhalb von zwei Jahren nach Markteintritt in Folge der Einführung des AMNOG verändert hat bzw. welchen Einfluss die Ergebnisse der Nutzenbewertung auf entsprechende Trends haben.³⁶⁰ Die Autoren kommen auf Basis eines um verschiedene neue Wirkstoffe reduzierten Samples (u. a. kein Hepatitis, keine „Ausreißer“) zu der Schlussfolgerung, dass AMNOG-Wirkstoffe im Vergleich zu einer Periode unmittelbar vor Einführung der Nutzenbewertung (2 Jahre vor Einführung des AMNOG, Jahr 1–2 nach Einführung des AMNOG und Jahr 3–4 nach Einführung des AMNOG) langsamer in den Markt diffundieren. Welchen Effekt der therapeutische Stellenwert der zugrunde liegenden Wirkstoffe auf die beobachteten Trends haben könnte, wird nicht diskutiert.

Die Marktdurchdringung für Arzneimittelinnovationen ohne nachgewiesenen Zusatznutzen in 2013/2014 wird in dieser Analyse im Vergleich zum durchschnittlichen Marktanteil der Wirkstoffe mit Zusatznutzen als deutlich höher berichtet. Im Wesentlichen sei dieser Effekt jedoch getragen durch drei Wirkstoffe (Entyvio® (Indikation Chronische Darmerkrankung), Jardiance® (Indikation Diabetes) und Tecfidera® (Indikation Multiple Sklerosis)). Betrachtet man die Marktdurchdringung der Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen ohne diese drei Produkte, zeige sich eine signifikant niedrigere Marktdurchdringung als eben mit diesen Wirkstoffen bzw. als bei den

Differenzierung schon vor G-BA-Beschluss?

³⁵⁸ So erreichen neue Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C innerhalb eines Jahres nach G-BA-Beschluss lediglich eine gewichtete durchschnittliche Wachstumsrate von 9,6 %. Neue Onkologika erreichen hingegen durchschnittliche Wachstumsraten von 11,7 %, Wirkstoffe zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen im Durchschnitt 12,6 %.

³⁵⁹ Vgl. hierzu Hecken in Beerheide, Maybaum (2017).

³⁶⁰ Lackner et al. (2017), S. 7 ff.

Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen.³⁶¹ Aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit des Samples sowie des sehr begrenzten Beobachtungszeitraumes (2013/2014) sind entsprechende Ergebnisse allerdings nur eingeschränkt aussagekräftig.

Innovations- schiene PKV

Neuere Daten der PKV bestätigen indes einen bereits in der Vergangenheit beobachteten Trend: Im ersten Jahr nach Markteintritt eines Medikaments nimmt die Zahl der abgegebenen Packungen in der PKV deutlich stärker zu als in der GKV (plus 108 % gegenüber plus 82 %).³⁶² Auch im zweiten Jahr bleibt der Anstieg in der PKV mit 34 % deutlich höher als in der GKV mit 11 %. Ab dem dritten Jahr ließe sich dann nach Berechnungen des wissenschaftlichen Institutes der PKV für die GKV eine stärkere Zunahme der Verordnungszahlen als in der PKV feststellen, sodass es allmählich zu einer Angleichung komme. Dabei scheidet, anders als bei z. B. ambulant-ärztlichen Leistungen, der Preis für das Arzneimittel als Grund für unterschiedliche Diffusionsverläufe aus, da im Rahmen der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge auch für die PKV gelten. Gründe können jedoch die Vielzahl an regionalen Steuerungsinstrumenten (vgl. hierzu Kap. 6.5) und die nach wie vor unsichere Rechtslage für Verordnungen von Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen innerhalb des ersten Jahres nach Markteintritt bzw. die Verordnung von Wirkstoffen mit Mischpreis sein.

6.4 Verordnungsanteile in Teilpopulationen – Wie wird der Mischpreis in der Versorgungspraxis umgesetzt?

6.4.1 Methodik

Die Bildung eines Mischpreises ist strittig, da andere als dem Mischpreis zugrundeliegende Mengenverhältnisse in der Versorgungspraxis zu einer nicht nutzenadäquaten Preisverzerrung führen können (vgl. ausführlich Kap. 4.2). Die KBV wies zuletzt darauf hin, dass neun von zehn Verordnungen in Anwendungsgebieten erfolgen, in denen der G-AB wenigstens zwei verschiedene Patientenpopulationen differenziert hat.³⁶³ Fraglich ist, ob die vom GBA definierten Prävalenzanteile je Teilpopulation bei Mischpreiswirkstoffen in Abrechnungsdaten der GKV überhaupt abbildbar sind. Falls dies der Fall ist, ist von Interesse, inwiefern sich die beobachteten Verordnungsanteile je Teilpopulation mit der Prävalenzschätzung des G-BA decken.

Aufgriff in GKV-Daten möglich?

Zu diesem Zweck wurden alle vom G-BA bis zum 31.12.2016 gebildeten Teilpopulationen bzw. unterschiedlichen Anwendungsgebiete eines Wirkstoffes mit Mischpreis inhaltlich auf ihre Abbildbarkeit in

³⁶¹ Lackner et al. (2017), S. 9.

³⁶² O.V. (2017), S. 12.

³⁶³ Steiner (2018), S. 40.

GKV-Abrechnungsdaten hin überprüft. Dabei wurden auf die Erstbewertung folgende weitere Anwendungsgebiete ebenso berücksichtigt, wie die eine Erstbewertung ggf. ersetzende erneute Nutzenbewertung. Eine entsprechende Differenzierung musste zudem über

- demografische Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht),
- diagnostische Kriterien (eindeutige Abgrenzung der Erkrankungsdiagnose oder von Schweregraden via ICD-10) oder
- therapeutischen Kriterien (Vor- und/oder Begleit- bzw. Kombinationstherapie via ATC)

möglich sein, um in Abrechnungsdaten der GKV aufgreifbar zu sein. Es wurde eine wirkstoffbezogene Perspektive gewählt. Demnach muss nicht nur eine Teilpopulation für sich genommen innerhalb der Abrechnungsdaten identifizierbar sein, sondern die gesamten ggf. differenzierten zugelassenen Anwendungsgebiete eines Wirkstoffes müssen über o. g. Kriterien voneinander abgrenzbar sein. Außerhalb des Beobachtungszeitraumes zugelassene Anwendungsgebiete, wie zum Beispiel für Trametinib (Mekinist®), wurden nicht berücksichtigt. Dadurch ergibt sich in nachfolgenden Aufstellungen eine zum aktuellen Verfahrensstand ggf. abweichende Anzahl von je Wirkstoff gebildeten Teilpopulationen.

6.4.2 Aufgriff der Wirkstoffe mit Mischpreis in Abrechnungsdaten der DAK

Es wurden 17 von 49 Wirkstoffen mit Mischpreis mit insgesamt 53 Teilpopulationen identifiziert, für welche eine Quantifizierung der teilpopulationsspezifischen Verordnungsmengen anhand der zuvor genannten Kriterien zumindest theoretisch möglich ist (vgl. Tab. 30). Das zur Verfügung stehende Wirkstoffsample ist insofern limitiert. Auffällig ist, dass lediglich zwei von insgesamt 22 onkologischen Wirkstoffen mit Mischpreis berücksichtigt werden konnten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Teilpopulationsdifferenzierung bei onkologischen Wirkstoffen häufig über die Frage differenziert, ob die jeweiligen Patienten noch für eine bestimmte Alternativtherapie (z. B. Chemotherapie) in Frage kommen. Eine entsprechende diagnostische Differenzierung ist jedoch auf Basis der in GKV-Abrechnungsdaten enthaltenen Informationen nicht möglich.

**Mischpreis in
17 Fällen
empirisch
überprüfbar**

Tabelle 30: Wirkstoffe mit Mischpreis, für die eine Monitorierung der teilpopulationsspezifischen Mengen in GKV-Abrechnungsdaten möglich ist (Stand: 31.12.2017)

| Wirkstoff | Indikation | TP | Aufgriffkriterium |
|--|---|----|---------------------------|
| Acidiniumbromid | COPD | 4 | ICD-10 |
| Acidiniumbromid/Foromentol | COPD | 4 | ICD-10 |
| Albiglutid | Typ 2 Diabetes | 5 | ATC-Kombination |
| Axitinib | RCC | 2 | ATC-Vortherapie |
| Dulaglutid | Typ 2 Diabetes | 5 | ATC-Kombination |
| Edoxaban | NOAK | 2 | ICD-10 |
| Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovir | HIV | 2 | ATC-Vortherapie |
| Indacaterol/Glycopyrronium | COPD | 4 | ICD-10 |
| Mepolizumab | Asthma | 2 | ATC-Kombination |
| Ocriplasmin | VMTS | 2 | ICD-10 |
| Ramucirumab | Onkologie | 4 | ICD-10 ATC-Kombination |
| Reslizumab | Asthma | 2 | ATC-Kombination |
| Rilpivirin | HIV | 2 | Alter |
| Secukinumab | Plaque-Psoriasis Psoriasis Arthritis | 4 | ICD-10 ATC-Vortherapie |
| Sitagliptin | Typ 2 Diabetes | 5 | ATC-Kombination |
| Tiotropium/Olodaterol | COPD | 2 | ICD-10 |
| Trametinib | Melanom | 2 | ATC-Kombination |
| TP – Anzahl der vom G-BA gebildeten Teilpopulation bzw. bewerteten Teilanwendungsgebiete | | | |

Patientenaufgriff Für fast die Hälfte der eingeschlossenen Wirkstoffe erfolgte der Aufgriff der Patienten bzw. die Zuschreibung in die jeweils vom G-BA gebildeten Teilpopulationen über einen ICD-10-Diagnoseschlüssel. Dies kann sich, wie z. B. im Fall von Acidiniumbromid (Eklira Genuair®), auf die Differenzierung von Schweregraden oder, wie im Fall von Ramucirumab (Cyramza®), auf verschiedene onkologische Indikationen beziehen.

In anderen Verfahren ist die Zuordnung über Vortherapien oder den gleichzeitigen Einsatz weiterer Arzneimittel in unterschiedlichen therapeutischen Schemata möglich. Der G-BA differenzierte das zugelassene Anwendungsgebiet im Rahmen der Nutzenbewertung von Trametinib (Mekinist®) beispielsweise entsprechend der in der Fachinformation genannten Therapieschemata (Trametinib-Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib). Für die Kombinationstherapie erkannte der GBA einen beträchtlichen Zusatznutzen, während Trametinib als Monotherapie aus Sicht des G-BA der zVT nicht überlegen war. Der Zugriff erfolgte insofern zunächst über die Gesamtzahl aller im Jahr 2016 mit Trametinib behandelten Patienten. Aus dieser Population werden dann jene Patienten selektiert, welche innerhalb des Beobachtungszeitraumes zusätzlich Dabrafenib verordnet bekommen haben. Der Anteil der Patienten unter Trametinib-Monotherapie ergibt sich dann als Differenz zur Gesamtzahl der mit Trametinib behandelten Patienten.

Während insbesondere der Zugriff über Kombinationstherapien vergleichsweise sicher erfolgen sollte, ist einschränkend zu berücksichtigen, dass die ambulante Diagnosequalität im Einzelfall keine hinreichend genaue Differenzierung zum Beispiel von Schweregraden ermöglicht, weil vielfach auf unspezifische Diagnoseschlüssel zurückgegriffen wird oder eine entsprechende Klassifikation gar nicht vorgesehen ist. Auch kann es sein, dass der ICD-10 zwar eine nach Schweregrad differenzierte Klassifikation anlog zur Teilpopulationbildung des G-BA erlaubt, diese jedoch nicht vollumfänglich kongruent sind. So differenziert der GBA in Verfahren für neue Wirkstoffe zur Behandlung der COPD das zugelassene Anwendungsgebiet anhand der diagnostischen Einteilung der Schweregrade. Die anhand der Richtlinien der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ vorgenommene Einteilung in die Schweregrade GOLD1–GOLD4 orientiert sich an dem in der Lungenfunktionsprüfung des Patienten ermittelten Einsekundenkapazitätswert (FEV₁). Die Grenzwerte der daraus abgeleiteten Schweregrade (z. B. GOLD2: < 80 % und ≥ 50 % des Sollwertes³⁶⁴) werden vom G-BA übernommen.³⁶⁵ Die Einteilung im ICD-10 weicht hiervon jedoch geringfügig ab (analog zu GOLD2: 5-steller der ICD J44 „Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit“: „2 FEV₁ ≥ 50 % und < 70 % des Sollwertes“). Die Zuordnung eines Versicherten in eine der vom G-BA spezifizierten Teilpopulationen anhand der zuvor skizzierten Aufgreifkriterien ist insofern nicht immer eindeutig möglich bzw. ggf. mit Unsicherheit verbunden.

Datenbasis nachfolgender Analysen sind Abrechnungsdaten (Versichertenstammdaten, Diagnosedaten, Arzneimittelverordnungsdaten) der DAK-Gesundheit für einen Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2016. Aufgrund des einjährigen Beobachtungszeitraumes

Limitationen der Analyse

³⁶⁴ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2017).

³⁶⁵ Vgl. hierzu exemplarisch die erneute Nutzenbewertung von Acridiniumbromid, Beschluss vom 07.04.2016.

verkleinert sich das Analysesample. So wäre z. B. ein Aufgriff der im Verfahren von Resilizumab (Cinquaero®) differenzierten Teilpopulationen (keine bzw. unregelmäßige Therapie mit oralen Corticosteroiden vs. regelhafte Einnahme oraler Corticosteroide) theoretisch möglich. Der Markteintritt von Resilizumab erfolgt jedoch erst Anfang 2017, sodass in dem vorliegenden Beobachtungszeitraum keine Analyse der Verordnungen möglich war. Der hier kurze Aufgriffszeitraum schränkt zudem die Validität des Aufgriffs über Behandlungsdiagnosen oder Vortherapien ein, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass z. B. eine relevante Vortherapie außerhalb des Beobachtungszeitraumes letztmalig verordnet wurde.

Nachfolgende Analysen haben aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen deshalb rein explorativen Charakter.

6.4.3 Relative Verordnungsanteile in den Teilpopulationen in Relation zur Prävalenzschätzung des G-BA

Basierend auf den Verordnungsdaten für das Jahr 2016 lässt sich für sieben Wirkstoffe mit Mischpreis eine hohe Kongruenz der in den Teilpopulationen erreichten Verordnungsanteile im Vergleich zur vom G-BA geschätzten Prävalenzverteilung vermuten (vgl. Tab. 31). Dabei wurden einzelne Teilpopulationen mit bzw. ohne belegten Zusatznutzen jeweils getrennt aufgegriffen, nachfolgend jedoch zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 31: Realisierte Verordnungsanteile im Vergleich zur Prävalenzschätzung des G-BA bei Wirkstoffen mit Mischpreis (n=16, basierend auf Daten der DAK-Gesundheit, Zeitraum: 01.01.2016–31.12.2016)

| Wirkstoff | Prävalenzanteile GBA-Beschluss | | VO-Anteile DAK-Gesundheit | |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| | ZN | Kein ZN | ZN | Kein ZN |
| Hohe Kongruenz | | | | |
| Aclidiniumbromid | 5 % | 95 % | 8 % | 92 % |
| Axitinib | 0,3 % | 99,7 % | 6 % ¹ | 94 % ¹ |
| Sitagliptin | 35 % | 65 % | 38 % ² | 62 % ² |
| Edoxaban | 81 % | 19 % | 89 % | 11 % |
| Mepolizumab | 80 % ³ | 20 % ³ | 76 % | 24 % |
| Rilpivirin | 99 % | 1 % | 100 % ¹ | 0 % ¹ |
| Secukinumab | 61 % | 39 % | 69 % | 31 % |
| Mittlere Kongruenz | | | | |

| Wirkstoff | Prävalenzanteile G-BA-Beschluss | | VO-Anteile DAK-Gesundheit | |
|---|------------------------------------|---------|------------------------------|-------------------|
| | ZN | Kein ZN | ZN | Kein ZN |
| Dulaglutid | 30 % | 70 % | 44 % ² | 56 % ² |
| Ramucirumab | 15 % | 85 % | 33 % | 67 % |
| Trametinib | Unbekannt | | 49 % | 51 % |
| Niedrige Kongruenz | | | | |
| Aclidiniumbromid/Formoterol | 92 % | 8 % | 24 % | 76 % |
| Emtricitabin,Rilpivirin,Tenofovir | 3 % | 97 % | 52 % | 48 % |
| Indacaterol/ Glycopyrronium | 92 % | 8 % | 23 % | 77 % |
| Tiotropium/Olodaterol | 92 % | 8 % | 51 % | 49 % |
| <p>1 – Daten basieren auf sehr kleiner Fallzahl (< 100 Patienten). 2 – Es wurden Patienten identifiziert, welche innerhalb eines Jahres mehreren vom G-BA differenzierten Teilpopulationen zugeordnet werden können. Die Zuordnung erfolgte in diesen Fällen über die letzte Teilpopulation, in denen die Patienten identifiziert wurden. 3 – Der G-BA gab im Rahmen der Nutzenbewertung von Mepolizumab keinen Schätzwert der Prävalenz in den zwei bewerteten Teilpopulationen an, sondern bezifferte lediglich eine Spanne. Die Schiedsstelle ging im Rahmen des Schiedsverfahrens jedoch von einer Verteilung 80/20 zugunsten der Zusatznutzenragenden Teilpopulation aus. Entsprechende Angaben wurden hier als Prävalenzschätzung übernommen.</p> | | | | |

Für zwei Wirkstoffe (Dulaglutid und Sitagliptin) gibt es eine Reihe von Personen, welche innerhalb eines Jahres mehreren Teilpopulationen zuordenbar sind. So erhalten z. B. Personen unter Dulaglutid-Therapie innerhalb eines Jahres diesen Wirkstoff sowohl in Zweifachkombination mit Metformin als auch in Dreifachkombination mit zwei anderen oralen Antidiabetika. Erklärbar wäre dieser „Teilpopulationswechsel“ beispielsweise über eine schrittweise Intensivierung der Therapie. In diesen Fällen erfolgt die Zuordnung der Personen anhand der zuletzt im Datensatz identifizierten Teilpopulation.

Im Verfahren von Mepolizumab hatte der G-BA z. B. zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit der Co-Medikation gebildet. Für Asthma-Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, ist entsprechend des Beschlusses des G-BA ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, sah der G-BA wiederum einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Klassifikation der mit Mepolizumab behandelten Patienten kann insofern über die regelmäßig gleichzeitige Einnahme von Mepolizumab mit oralen Corticosteroiden (ATC-Code R03BA) erfolgen. Eine Verknüpfung dieser Co-Medikation mit dem Auftreten akuter

Therapiewechsler

Schiedsstelle schätzt Prävalenz- anteile

Exazerbationen erschien angesichts der fehlenden Diagnosegenauigkeit nicht möglich. Die „regelmäßige“ Einnahme oraler Corticosteroide wurde deshalb behelfsmäßig als Einnahme in drei aufeinanderfolgenden Monaten definiert. Hinsichtlich der Prävalenzverteilung bezieht sich der G-BA in seinen „Tragenden Gründen“ explizit auf Schätzwerte, nimmt jedoch keine Differenzierung in den beiden Teilpopulationen vor. Ersatzweise wurde deshalb hier der von der Schiedsstelle zur Mischpreisbildung zugrunde gelegten quantitativen Einteilung gefolgt.³⁶⁶

Für zwei Wirkstoffe (Dulaglutid und Ramucirumab) zeigt sich eine bedingte Kongruenz zu den vom G-BA differenzierten Prävalenzanteilen, jedoch auf geringerem Niveau als bei den zuvor genannten Wirkstoffen. Für den Wirkstoff Trametinib (Mekinist®) ist keine eindeutige Aussage zur Kongruenz der realisierten Verordnungsanteile möglich, da der G-BA keine Angabe zur Verteilung der Prävalenz auf die jeweiligen Teilpopulationen (Monotherapie, in Kombination mit Dabrafenib) macht. Weitergehende Informationen, z. B. aus einem Schiedsverfahren liegen nicht vor.

**4 Wirkstoffe
weichen ggf. vom
Mischpreis ab**

Eine geringe Kongruenz der behandelten Patienten und der vom G-BA geschätzten Prävalenzanteile ergibt sich für drei der insgesamt vier betrachteten Wirkstoffe zur Behandlung der COPD sowie für Eviplera® (Wirkstoff: Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil). Bei den Wirkstoffen zur Behandlung der COPD sind die bereits geschilderte Unschärfe der Aufgreifkriterien sowie die ggf. diagnostische Ungenauigkeit einschränkend zu berücksichtigen. Eine mögliche Erklärung für die Inkongruenz bei Eviplera® könnte darin liegen, dass die den Mischpreis begründende Zulassungserweiterung um antiretroviral vorbehandelte HIV-Patienten erst zwei Jahre nach erstmaliger Zulassung des Wirkstoffes erfolgte und insofern noch Aufholpotential in dieser Teilindikation besteht.

Für die Wirkstoffe Albiglutid (Eperzan®) und Ocriplasmin (Jetrea®) wurde aufgrund zu geringer Fallzahlen keine teilpopulationspezifische Verteilung der Verordnungsmengen dargestellt.

6.5 Regionale Marktdurchdringung neuer Arzneimittel

6.5.1 Regionale Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebotes

**Steuerungs-
pluralität**

Die Arzneimittelversorgung unterliegt in Deutschland verschiedenen Einflussfaktoren. Die Verordnung von Arzneimitteln zu Lasten der GKV wird durch unterschiedliche Steuerungsinstrumente auf Bundes- und Landesebene (u. a. Richtgrößenvolumina, Zielquoten) sowie auf Ebene der Krankenkassen (u. a. Selektivverträge) geprägt. Gleichzeitig können auch regionale Unterschiede in den Versorgungs- (wie beispielsweise eine unterschiedliche Facharztichte) oder Morbiditätsstrukturen Auswirkungen auf die Verordnung von

³⁶⁶ Vgl. hierzu den Schiedsspruch zu Mepolizumab vom 25.04.2017, S. 7 f.

Arzneimitteln haben.³⁶⁷ Neben der Sicherung einer ausreichenden und zweckmäßigen Versorgung sieht § 12 SGB V eine strikte Orientierung an den zur Zielerreichung wirtschaftlichsten Maßnahmen vor. Dieses durch den Normgeber abstrakt formulierte Wirtschaftlichkeitsziel wird sowohl auf zentraler wie regionaler Ebene konkretisiert und ist durch den Arzt umzusetzen.

Auf Ebene der gemeinsamen Selbstverwaltung sind die Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) sowie die Krankenkassen und ihre Verbände zur Sicherung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise nach § 78 Abs. 8 SGB V verpflichtet, Vertragsärzte vergleichend über preisgünstige verordnungsfähige Leistungen und Bezugsquellen zu informieren. Dies beinhaltet sowohl Informationen zu den jeweiligen Preisen und Entgelten als auch nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen von Leistungen.

Die Landesverbände der Krankenkassen und die Ersatzkassen und die KVen treffen zur Sicherstellung der vertragsärztlichen Versorgung nach § 84 Absatz 1 SGB V eine Arzneimittelvereinbarung. Diese umfasst ein Ausgabenvolumen für die insgesamt von den Vertragsärzten veranlassten Leistungen, Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele sowie Kriterien für Sofortmaßnahmen zur Einhaltung des vereinbarten Ausgabenvolumens. Zudem wurde mit dem Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VSG) die Verantwortung für die Wirtschaftlichkeitsprüfung zum 01.01.2017 weitgehend auf die regionale Ebene übertragen. Näheres zur Umsetzung ist unter Berücksichtigung regionaler Gegebenheiten den Partnern auf Landesebene überlassen.

Im Ergebnis gibt es heute eine Vielzahl verschiedener regionaler Steuerungskonzepte, darunter Generikaquoten, Leitsubstanzquoten oder Höchst- und Mindestquoten. Für das Jahr 2017 lagen KV-übergreifend insgesamt 327 verschiedene wirkstoffbezogene Ziele vor.³⁶⁸ In sieben KV-Regionen wurden wiederum „klassische“ Richtgrößenprüfungen auch in 2017 noch fortgeführt (Berlin, Brandenburg, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Westfalen-Lippe).

Eine quotenbezogene Steuerung kann aus ärztlicher Sicht grundsätzlich vorteilhaft sein, da die damit verbundene Veordnungssteuerung an der Arzneimittelauswahl und nicht an der Morbidität ansetzt. Gemäß § 84 Abs. 1 iVm § 73 Abs. 8 müssen regionale Arzneimittelvereinbarungen (z. B. in Form der beschriebenen Quoten) und deren Kommunikation jedoch die Vorgaben des G-BA und damit auch die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung berücksichtigen. Fraglich ist, inwiefern regional vereinbarte Wirtschaftlichkeitsziele, z. B. die (geschätzten) Populationsgrößen, Zusatznutzentragender Teil-

Regionalisierung der Wirtschaftlichkeitsprüfung

Regionale Zielquoten

³⁶⁷ BT-Drs. 19/916, S. 11 f.

³⁶⁸ Luley (2017).

populationen im G-BA-Beschluss widerspiegeln bzw. Raum für die Umsetzung des Zusatznutzens in der Versorgungspraxis lassen.

Regionale Gegensteuerung zum AMNOG?

So nennt die KV-Baden-Württemberg z. B. Höchstquoten für GLP-1-Analoga und SGLT-2-Hemmer ≤ 3 %, wobei die bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe Albiglutid und Dulaglutid (GLP-1-Analoga) bzw. Empagliflozin (SGLT-2-Hemmer) jeweils einen Zusatznutzen in einer Teilpopulation belegen konnten.³⁶⁹ Es kann vermutet werden, dass seitens der Vertragsparteien die Herstellung der Wirtschaftlichkeit über einen Mischpreis hier nicht anerkannt wird. Die Nutzenbewertungsbeschlüsse der genannten Wirkstoffe weisen jedoch auf ein Zusatznutzenpotential von 30,5 % (Dulaglutid) bis zu 59 % (Empagliflozin nach erneuter Nutzenbewertung) in der bewerteten Patientenpopulation hin. Auch die KV Hessen vereinbarte in der Wirtschaftlichkeitsvereinbarung des Jahres 2017 eine Höchstquote für GLP-1-Analoga in Höhe von 2,5 %.³⁷⁰ Die KV Bayern vereinbarte wiederum eine Generika-Mindestquote für Wirkstoffe zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz in Höhe von 97 %. Allerdings weist der nutzenbewertete Wirkstoff Sacubitril/Valsartan (Entresto) einen Zusatznutzen sowie eine Praxisbesonderheit auf.

Kritik am KBV-Medikationskatalog

Auch der KBV-Medikationskatalog ist dahingehend nicht unumstritten.³⁷¹ Dieser 2011 von der KBV in Zusammenarbeit mit der ABDA (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände) veröffentlichte und seitdem kontinuierlich aktualisierte Katalog benennt Leit- und Reservewirkstoffe sowie „nachrangig zu verordnende Wirkstoffe“ vorrangig für Indikationen der Grundversorgung. Die KBV weist zwar grundsätzlich darauf hin, dass diese Angaben nur Empfehlungscharakter besitzen,³⁷² durch den Einsatz in regionalen Wirtschaftlichkeitsvereinbarungen ist jedoch anzunehmen, dass dieser unmittelbare Steuerungswirkung entfaltet.³⁷³ Der Medikationskatalog wird seit April 2014 im Rahmen der Arzneimittelinitiative Sachsen und Thüringen (ARMIN) eingesetzt. Außerdem wird er seit Januar 2017 in einigen KVen anstelle der Richtgrößenprüfung im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfungen verwendet. Dies führt in der Versorgung jedoch potentiell zu Widersprüchlichkeiten im Vergleich zu den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung. Unter den zur Behandlung der COPD aufgelisteten Wirkstoffen wird der Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol (Spiolto respimat®) unter den „nachrangigen oder nicht empfohlenen Wirkstoffen“ geführt, obwohl dieser im Rahmen der Nutzenbewertung in einer Teilpopulation einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT belegen konnte. In einer weiteren Teilpopulation wurde für Tiotropium/Olodaterol jedoch ein geringerer Nutzen gesehen. Es kann vermutet werden, dass

³⁶⁹ Arzneimittelvereinbarung nach § 84 Absatz 1 SGB V für den Bereich der KV Baden-Württemberg für das Jahr 2017.

³⁷⁰ Arzneimittelvereinbarung nach § 84 Absatz 1 SGB V für den Bereich der KV Hessen für das Jahr 2017.

³⁷¹ Siehe hierzu exemplarisch das Rechtsgutachten von Stallberg (2017).

³⁷² KBV (2018), Ärzteblatt (2011).

³⁷³ KBV (2018).

dies ausschlaggebend für die Einteilung war. Einen entsprechenden Hinweis gibt der Katalog jedoch nicht. Andererseits wird der später nutzenbewertete Wirkstoff Umeclinium (Incruse®) im Medikationskatalog als „Reservewirkstoff“ geführt, obwohl er keinen Zusatznutzen in den selben bewerteten Teilpopulationen belegen konnte.

Das Zusatznutzensignal der Nutzenbewertung als „globale“ Sicherstellung der Wirtschaftlichkeit durch einen Zusatznutzenadjustierten Preis und ggf. vereinbarte Praxisbesonderheiten stellen grundsätzlich wichtige Leitplanken für die regionale Versorgungspraxis dar. Diese Zusatznutzenbewertung gegenüber dem zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen Therapiestandard ersetzt aber nicht die individuelle Therapieentscheidung unter Abwägung des Wirtschaftlichkeitsgebotes durch den Arzt. Dies impliziert auch, dass aus einem positiven Nutzenbewertungsbeschluss nicht unmittelbar ein Verordnungszwang für den verordnenden Arzt abzuleiten ist. Denn nach erfolgter Zulassung und Nutzenbewertung steht zu neuen Arzneimitteln zunächst wenig Erfahrung im Einsatz in der Versorgungspraxis zur Verfügung. Aktuelle Untersuchungen wiesen in diesem Zusammenhang zuletzt erneut auf die Anzahl Roter-Hand-Briefe hin, welche in kurzen Zeiträumen nach Markteintritt für neue Arzneimittel verschickt wurde, da diese neu erkannte, bedeutende Nebenwirkungen in der Anwendung offenbarten.³⁷⁴

AMNOG sichert Wirtschaftlichkeit?

Potentiell nachteilig für die Versorgung ist es dennoch, wenn der individuellen Einschätzung des Arztes über die bestmögliche Therapie unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz (und damit auch den Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA) Inkongruenzen zwischen zentraler zu regionaler Wirtschaftlichkeitskonzeption entgegenstehen. Mögliche Gründe dafür können sein:

1. Unklarheiten über Phasen der „wirtschaftlichen Ordnungsweise“ (vor und nach § 130b-Erstattungsbetrag, Mischpreise).³⁷⁵
2. Konflikte bei regionalen Quotenvorgaben, z. B. mit hohem generischen Anteil, welche das Verordnungspotential AMNOG-bewerteter Arzneimittel einschränken.³⁷⁶
3. Einstufung AMNOG-bewerteter Arzneimittel als „nachrangig“ zu verordnende Wirkstoffe, obwohl diese zumindest in Teilpopulationen einen Zusatznutzen gegenüber der zVT aufweisen.³⁷⁷

Während die Phasen einer wirtschaftlichen Ordnungsweise auch aufgrund der fehlenden rechtlichen Vorgaben zum Mischpreis zeitnah nicht geklärt werden dürften, lassen sich auf regionaler Ebene o. g. Beispiele dafür finden, dass nutzenbewertete Wirkstoffe trotz nutzenbasierter Preisfindung in regionalen Vereinbarungen schlechter gestellt werden. Dass zur Sicherung der Wirtschaftlichkeit einer

³⁷⁴ Staeck (2017).

³⁷⁵ König, Penske (2017).

³⁷⁶ Sauer et al. (2018).

³⁷⁷ Winnat (2017).

Arzneimittelverordnung heute zwei parallele Systeme existieren, welche sowohl auf bundes- als auch auf regionaler Ebene die Wirtschaftlichkeit einer Arzneimittelverordnung steuern, ist zur Berücksichtigung regionaler Versorgungsbedingungen grundsätzlich nachvollziehbar. Beide Steuerungsansätze sind insofern legitim, als sie unterschiedliche Zielsetzungen (Durchschnittsbetrachtung vs. Einzelfallbetrachtung) verfolgen. Sie müssen bzw. dürfen jedoch nicht widersprüchlich sein.

AIS berücksichtigten

Es wäre zukünftig wünschenswert, entsprechende Inkongruenzen abzubauen. Die Einführung des Arztinformationssystems bietet dabei sowohl die Möglichkeit zur Annäherung beider Steuerungssysteme als auch zur Verschärfung der aktuellen Problematik. Es bleibt deshalb abzuwarten, wie umfangreich die Vorgaben des BMG in der Rechtsverordnung hinsichtlich der Umsetzung der Wirtschaftlichkeitsinformationen aus der Nutzenbewertung im AIS ausfallen werden.

6.5.2 Regionale Verordnungsvolumina im AMNOG-Markt

Marktdurchdringung regional verschieden

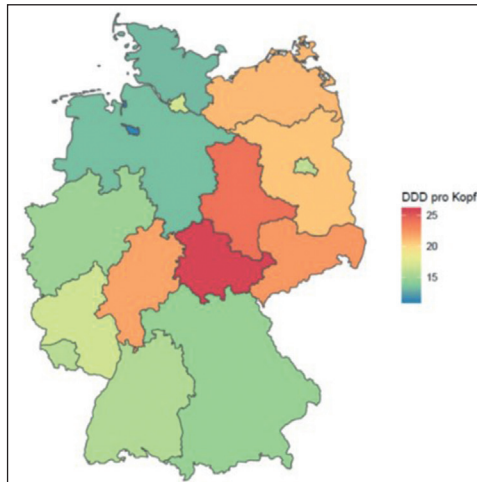
Dass entsprechende Wirtschaftlichkeitsvorgaben bereits heute einen unmittelbaren Einfluss auf das Ordnungsverhalten haben ist wahrscheinlich. Einen systematischen Zusammenhang zwischen regionalen Vorgaben und beobachteten Verordnungsvolumina herzustellen ist jedoch aufgrund der Vielzahl potentieller und nicht beobachtbarer Einflussfaktoren (z. B. hinsichtlich der Informationspolitik der KVen und Kostenträger) nur bedingt möglich.

Rein deskriptiv zeigt sich aber für einen einjährigen Ordnungszeitraum (01.07.2016 – 30.06.2017) ein in Abhängigkeit der KV-Region unterschiedliches regionales Ordnungsverhalten im AMNOG-Markt (vgl. Abb. 45). Der dabei beobachtete Ost-West-Gradient ist jedoch ein typisches Phänomen im Arzneimittelmarkt und nicht originär auf nutzenbewertete Arzneimittel zu beziehen.³⁷⁸ Unabhängig davon zeigt sich, dass die pro Kopf verordnete Menge AMNOG-bewerteter Arzneimittel (DDD je Versicherten im Bundesland³⁷⁹) in 10 von 16 Bundesländern unterhalb des Bundesdurchschnittes liegt. Am deutlichsten weichen Bremen (-6 Prozentpunkte) und Schleswig-Holstein (-4,1 Prozentpunkte) ab. Zum Teil deutlich oberhalb des Bundesdurchschnittes liegen die Verordnungsvolumina in den östlichen Bundesländern Thüringen (+8,5), Sachsen-Anhalt (+6,8), Sachsen (+5,1), Mecklenburg-Vorpommern (+3,8) und Brandenburg (+3,5) sowie Hessen (+4,6).

³⁷⁸ Kleinfeld, Luley (2014); Pieloth, Kleinfeld (2013).

³⁷⁹ Es erfolgte eine Gewichtung um die Anzahl der Versicherten der DAK-Gesundheit je Bundesland. Morbiditäts- und Ordnungsbezogenen Gewichtungen erfolgten aufgrund fehlender Datengrundlage nicht.

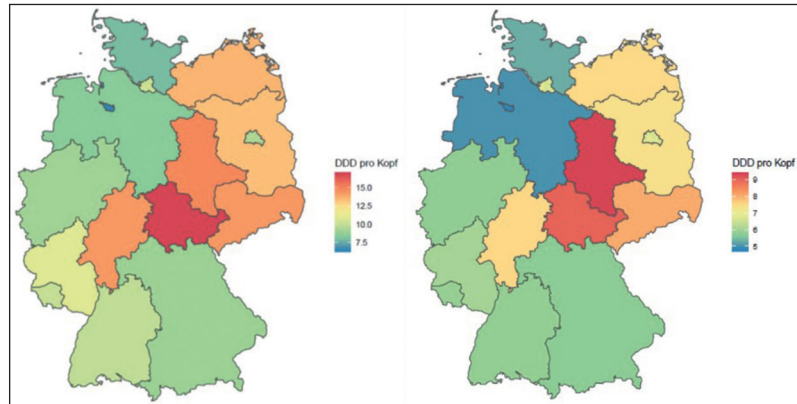
Abbildung 45: Regionales Verordnungsvolumen (DDD) im AMNOG-Markt (Angaben standardisiert als DDD-Menge je Versichertem; Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017)



Unabhängig vom AMNOG-Gesamtmarkt ist von Interesse, inwiefern die Ergebnisse der Nutzenwertung und eine darauf aufbauende potentielle regionale Umsetzung des Wirtschaftlichkeitsgebotes Niederschlag in regionalen Versorgungstrends findet. Abbildung 46 zeigt um die absoluten Versichertenzahlen der DAKGesundheit korrigierte DDD-basierte Verordnungsvolumina neuer Wirkstoffe in Abhängigkeit des Ergebnisses der frühen Nutzenbewertung. Dabei ist zu erkennen, dass die Verordnungsprävalenz neuer Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen in allen Bundesländern höher ist als die von Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen. Dies ist u. a. auf die inzwischen erfolgreich bewerteten neuen Wirkstoffe zur Behandlung größerer Volkskrankheiten (Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) zurückzuführen. Gleichzeitig zeigen sich jedoch auch in einigen Bundesländern deutliche Abweichungen zum bundesdeutschen Durchschnitt.

Regionale Verordnungen nach Zusatznutzen?

Abbildung 46: Regionale Verordnungsprävalenz von Arzneimitteln mit (links) und ohne belegten Zusatznutzen (rechts) (Angaben standardisiert als DDD-Menge je Versichertem; Zeitraum: 01.07.2016–30.06.2017)



6.6 Literatur

Ärzteblatt (2011): KBV: Medikationskatalog ist keine Positivliste vom 16.09.2011.

Ärzteblatt (2018): Ausgaben für Hepatitis-C-Medikamente gesunken vom 27.03.2018.

Beerheide 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.

Braun A, Brüderl K (2018): AMNOG – gut gedacht, schlecht gemacht? AMNOG-Verfahren und regionale Ebene. G+S; 1/2018: 44-49.

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.

Cassel D, Ulrich V (2017): AMNOG-Check 2017. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden.

- Dockweiler C, Hornberg C (2017): Die Rolle psychologischer und technikbezogener Persönlichkeitsmerkmale sowie individueller Wissensbestände von Ärztinnen und Ärzten für die Adoption des Telemonitorings in der medizinischen Versorgung. Gesundheitswesen; 79: 1024-1030.
- Frick M (2016): Wie passt das AMNOG in die regionale Arzneimittelregulierung: Top-down oder bottom-up? Vortrag im Rahmen der Veranstaltung „AMNOG und die regionale Wirtschaftlichkeitsprüfung“ des Fördervereins ärztliche Fortbildung in Hessen vom 29.06.2016, Frankfurt a.M..
- Frick M (2017): Das Arztinformationssystem aus Sicht der Industrie. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Heft 4, Februar 2017.
- Frick M, Götting U (2018): Arztinformationssystem: Information oder Steuerung? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Heft 6, Februar 2018.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2017): Pocket guide to copd diagnosis, management, and prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2017 EDITION.
- Haas A, Tebinka-Olbrich A, Kleinert JM, Rózyńska C (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- Haas A, Pietsch K (2018): Der „AMNOG-Check 2017“ – Alter Wein in neuen Schläuchen. G+S; 1/2018: 50-53.
- Häussler B (2017): Paradigmenwechsel in der Therapie der chronischen Hepatitis C im Arzneimittel-Atlas. Vortrag im Rahmen des Welt-Hepatitis-Tages am 25.07.2017, Berlin.
- 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/>
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2017a): Konsultationsverfahren des Bundesministeriums für Gesundheit vor Erlass einer Rechtsverordnung zu Inhalten der Praxissoftware für die Verordnung nach § 73 Absatz 9 Satz 2 SGB V. Antworten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. 27.06.2017, Berlin.
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2017b): Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 75 Absatz 7 SGB V zur Vergabe der Arzt-, Betriebsstätten- sowie der Praxisnetznummern. Stand: 01.07.2017.
- KBV – Kassenärztliche Bundesvereinigung (2018): Medikationskatalog. URL: <http://www.kbv.de/html/medikationskatalog.php>.

- Kleinfeld A, Luley C (2014): Durchsetzung innovativer Wirkstoffe nach der frühen Nutzenbewertung. *Monitor Versorgungsforschung*; 2/2014: 48–51.
- König M, Penske M (2017): Wirtschaftliche Erstattungsbeträge sind verhandelbar. *Monitor Versorgungsforschung*; 06/2017: 40–46.
- Korzilius H (2015): Arzneimittelrichtgrößen: Ärzte sollen angstfrei verordnen. *Deutsches Ärzteblatt*; 112 (33-34): A1357.
- Lackner M, Banning U, Wartenberg F (2017): Sechs Jahre Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Einfluss auf den Marktzu- gang von Arzneimittelinnovationen. White Paper, September 2017, QuintilesIMS.
- Ludwig WD (2017): Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways für Patient, Arzt und Hersteller, in: Grandt D, Schubert I (2017): *Arzneimittelreport 2017*. Asgard Verlags- service GmbH, Siegburg.
- Luley C (2017): Steuerungseffekte regionaler Arzneimittelvereinbarungen im bundesdeutschen Vergleich. Vortrag im Rahmen der User Group „Neue Wege in der Pharmaindustrie“ am 26.09.2017, Leipzig.
- O.V. (2017): Türöffner für neue Medikamente. PKV publik, September 2017: 12–13.
- Pieloth, K, Kleinfeld A (2013): AMNOG, Zusatznutzen, regionale Marktdurchdringung. *Monitor Versorgungsforschung*; 6/2013: 12–13.
- Pharmazeutische Zeitung (2015): Nivolumab jetzt auch gegen Lungenkrebs. *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 30/2015.
- Sauer S, Nitz G, Idris A, Petersen JH, Beck S (2018): „Wir könnten, aber wir wollen nicht!“ Zur Umsetzung von G-BA-Beschlüssen auf regionaler Ebene. *G+S*; 1/2018: 37–43.
- Schwabe U, Ludwig WD (2017): Arzneiverordnungen 2016 im Überblick, in: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer Verlag, Heidelberg.
- Staeck F (2017): TK sieht bei Innovationen rot. *Ärzte Zeitung online* vom 21.09.2017.
- Stallberg C (2017): Rechtsgutachterliche Stellungnahme zur Einstufung von AMNOG-Präparaten nach „nachrangig“ im Medikationskatalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und zur Umsetzung die Einstufung auf Ebene der Kassenärztlichen Vereinigungen am Beispiel von Anoro®, Relvar® Ellipta® und Nucaln®. Düsseldorf, 24.01.2017.

- Steiner S (2018): Wie können die Informationen einen Mehrwert für die Vertragsärzte darstellen? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Heft 6, Februar 2018.
- Ulrich V, Cassel D (2016): Arzneimittelforschung und ihre Finanzierung: Sparen wir am falschen Ende? G+G 2/2016. S. 28–35.
- Wald-Eßer D (2017): Trends und Schlüsselfaktoren am Arzneimittelmarkt im Jahr 2017. URL: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/cese/germany/medieninformationen/iqvia-gesundheitsdaten-27-02-18-pk-handout.pdf?_=1519738685524
- Winnat C (2017): Verordnungssteuerung mit Fragezeichen. Ärzte Zeitung online vom 07.04.2017.

Autoren

Julian Witte, M.Sc.

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.

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. Im Mai 2007 wurde Prof. Greiner vom Bundesgesundheitsministerium in den wissenschaftlichen Beirat für die Neugestaltung des Risikostrukturausgleiches in der gesetzlichen Krankenversicherung berufen. Prof. Dr. Greiner ist zudem Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit), 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 Gastdozent an den Hochschulen von Magdeburg, Bern, Berlin (Charité) und Lüneburg und Preisträger des österreichischen Preises für Gesundheitsökonomie, des Wissenschaftspreises der Universität Hannover sowie des Medvantis-Forschungspreises.

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 sowie bei Inga Hönemann,

welche als Hilfskraft am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement in vielerlei Hinsicht ihren Beitrag zum Gelingen dieser Auflage beigetragen hat.

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

Gastautoren

Dr. Jürgen Bausch

ist Kinderarzt und Allgemeinarzt in Bad Soden-Salmünster in Hessen. Niedergelassen mit weiteren 5 Kolleginnen und Kollegen in fachübergreifender Gemeinschaftspraxis auf dem Land. Er leitete 16 Jahre die KV-Hessen. Und war 4 Jahre Vorstandsmitglied in der Bundes-KV. Als Mitglied der Positivlistenkommission des BMG und des Gemeinsamen Bundesausschusses lag der Schwerpunkt seiner berufspolitischen Arbeit in den Prinzipien der rationalen und rationalen Pharmakotherapie in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung.

Elisa Beggerow

ist Apothekerin und Diplom-Pharmazeutin. In der Abteilung Arzneimittel und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands ist sie seit 2014 als Referentin im Referat AMNOG tätig. Zuvor arbeitete sie in der öffentlichen Apotheke.

Dr. Antje Behring

ist seit dem Jahr 2011 als Referentin in der Abteilung Arzneimittel der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschuss tätig. Seit 2016 ist sie Teamleiterin für den Bereich „AMNOG“. Von 2009 bis 2011 war sie als beratende Apothekerin bei der Barmer Ersatzkasse in Bayern beschäftigt. Vor ihrem Pharmaziestudium und der Promotion arbeitete sie als Physiotherapeutin im ambulanten und stationären Bereich.

Prof. Dr. Ralf Bender

ist Statistiker und Epidemiologe. Seit 2004 leitet er das Ressort „Medizinische Biometrie“ im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Von 2003 bis 2004 war er Leiter der statistischen Beratung des Universitätsklinikums der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Davor war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an den Universitäten Hannover (MHH), Düsseldorf, Bochum und Bielefeld tätig.

Sarah Böhme

hat einen Master in Statistik und hat sich im Rahmen ihrer Masterarbeit mit der Methodik adjustierter und nicht-adjustierter indirekter Vergleiche mit Hinblick auf die Nutzenbewertung beschäftigt. Seit 2015 arbeitet sie bei Pfizer im Bereich Health Technology Assessment und Outcomes Research.

Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher, MPH

ist Facharzt für Innere Medizin und klinischer Epidemiologie. Seit 2001 leitet er das Basel Institute for Clinical Epidemiology & Biostatistics, welches die Fachabteilung für klinische Epidemiologie am Universitätsspital Basel ist. Er ist visiting professor an der University of Southampton, UK und Lehrbeauftragter für klinische Epidemiologie an der ETH Zürich.

Gwenda Elmen

ist Apothekerin und MPH. Seit 2015 arbeitet sie bei der gevko GmbH und leitet dort seit 2018 das Kompetenzzentrum Gesundheit. Von 2013 bis 2015 war sie bei der AOK Nordost als Beratungsapothekerin für die Beratung niedergelassener Ärzte und Rehakliniken zuständig. Zuvor arbeitete sie mehrere Jahre in öffentlichen Apotheken.

Dr. Antje Haas

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

Prof. Dr. Matthias Hastall

ist Professor für Qualitative Forschungsmethoden und strategische Kommunikation für Gesundheit, Inklusion und Teilhabe an der Fakultät Rehabilitationswissenschaften der Technischen Universität Dortmund. Er ist Co-Sprecher der Fachgruppe Gesundheitskommunikation in der Deutschen Gesellschaft für Publizistik- und Kommunikationswissenschaft (DGPK) und Mitherausgeber mehrerer Bände sowie eines Handbuchs zum Themenbereich der Gesundheitskommunikation. Zu seinen Forschungsschwerpunkten zählen die Gesundheitskommunikation, die strategische Teilhabe- und Anti-Stigma-Kommunikation sowie die Technikakzeptanzforschung.

Dr. Corinna Kiefer

ist Statistikerin. Seit 2010 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort „Medizinische Biometrie“ im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Mandy Kromp

ist Biomathematikerin. Seit 2008 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort „Medizinische Biometrie“ im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Maximilian Kuhn

ist Apotheker. Seit 2017 ist er in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands als Referent im Referat AMNOG tätig. Zuvor arbeitete er in der öffentlichen Apotheke und in der pharmazeutischen Industrie im Bereich Market Access.

Dr. Katrin Kupas

ist promovierte Biomathematikerin und seit 11 Jahren in der pharmazeutischen Industrie tätig. Sie leitet seit 2014 die Abteilung Biostatistik Market Access bei Bristol-Myers Squibb in Deutschland und ist dort für die statistischen Analysen zur frühen Nutzenbewertung zuständig. Von 2007 bis 2014 war sie als Biostatistikerin im Bereich der klinischen Entwicklung tätig.

PD Dr. Stefan Lange

studierte von 1982 bis 1989 Medizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und promovierte dort 1994. Im Jahr 2003 habilitierte er sich an der Ruhr-Universität Bochum und erhielt die Venia legendi für das Fachgebiet „Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie“. Im November 2004 erfolgte der Wechsel an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dort ist er seit 2005 stellvertretender Institutsleiter.

Friedhelm Leverkus

Director Health Technology Assessment & Outcomes Research (HTA&OR), Pfizer Deutschland GmbH. Nach dem Studium der Statistik an der Universität Dortmund 1988, arbeitete Friedhelm Leverkus an der Sozialforschungsstelle Dortmund. 1991 startete er seine Laufbahn bei Pfizer als Biometriker. 1995 wurde er Leiter der Biometrie von Pfizer Deutschland. Ab 2006 beschäftigte sich Friedhelm Leverkus als Senior Scientific Advisor schwerpunktmäßig in cross-functional Teams mit den IQWiG-Bewertungen und methodischen Beratungen der Medizin und Health Economics & Outcomes Research (HEOR). Seit 2010 leitet er die HTA&OR Gruppe (Health Technology Assessment & Outcomes Research), die für Gesundheitsökonomie, Ergebnisdarstellung und HTA verantwortlich ist. Zum Aufgabengebiet gehört schwerpunktmäßig die Entwicklung der Nutzendossiers nach dem AMNOG.

Thomas Müller

hat Pharmazie und Medizin in Berlin und London studiert, er ist Fachapotheker für Klinische Pharmazie. Beruflich war er zunächst als Arzt in der Klinik für Dermatologie an der Charité, anschließend als Apotheker an der Universitätsklinik in Erlangen tätig. Später wurde er Direktor der Zentralapotheke und Leiter der Medizinischen Beschaffung des Universitätsklinikums Rostock. Von 2007 bis zum 30. März 2018 leitete er die Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen

Bundesausschusses. Seit 1. April ist er Leiter der Abteilung 1 „Arzneimittel/Medizinprodukte“ im Bundesministerium für Gesundheit.

Prof. Dr. Guido Noelle

(geb. 1962) ist Mediziner, Gesundheitsökonom, Medizin-Informatiker und systemischer Coach. Als Experte für Versorgungsforschung hat er sich unter anderem auf Fragen der Pharmaökonomie und Arzneimitteltherapiesicherheit sowie Selektiv-/IV-Verträge spezialisiert. Als Honorarprofessor lehrt er an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg Medizinische Informatik und eHealth. Seit 2013 ist Geschäftsführer der gevko GmbH und verantwortet dabei die Weiterentwicklung des Schnittstellenstandards S3C für Selektivverträge im Gesundheitswesen. In seinen vorhergehenden Stationen, u. a. beim Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland, dem Ärztlichem Zentrum für Qualität in der Medizin, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie bei verschiedenen Softwareherstellern im Gesundheitswesen in leitender Position, konnte er vielfältige IT-Lösungen für das Gesundheitswesen entwickeln.

Dr. Carsten Schwenke

ist Diplom-Statistiker mit Promotion in Gesundheitswissenschaften. Seit 2007 arbeitet er als freiberuflicher Statistiker in den Bereichen klinische Entwicklung und Market Access und war zwischen 2011 und 2018 an über 90 frühen Nutzenbewertungen gemäß §35a SGB V beteiligt. Von 1997 bis 2007 war er in der pharmazeutischen Industrie in den Bereichen klinische Entwicklung und Market Access tätig.

Dr. Sibylle Sturtz

ist Statistikerin. Seit 2007 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort „Medizinische Biometrie“ im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zuvor war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Technischen Universität Dortmund.

Dr. Karl Sydow

ist Apotheker. Seit 2014 ist er in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands als Referent im Referat Arzneimittel tätig. Zuvor promovierte er am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) und arbeitete im Landeslabor Berlin-Brandenburg im Bereich Qualitätskontrolle.

Dr. Martin Zentgraf

ist Vorstandsvorsitzender des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI). Der BPI vertritt mit seiner mehr als 65-jährigen Erfahrung auf dem Gebiet der Arzneimittelforschung, -entwicklung, -zulassung, -herstellung und -vermarktung das breite Spek-

rum der pharmazeutischen Industrie auf nationaler und internationaler Ebene. Rund 250 Unternehmen mit ca. 78.000 Mitarbeitern haben sich im BPI zusammengeschlossen.

Dr. Volker Vervölgyi

ist Tierarzt und Epidemiologe. Seit 2006 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter im Ressort „Arzneimittelbewertung“ im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), seit 2014 in der Funktion des stellvertretenden Ressortleiters.

