

Positionspapier

Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG: Für eine bessere Integration des medizinischen Fachwissens

21. August 2013

Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG: Für eine bessere Integration des medizinischen Fachwissens

Zusammenfassung

Ein Drittel der bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln betraf Präparate aus der Hämatologie und Onkologie. Wir unterstützen die Bemühungen um eine Kostenkontrolle und haben uns an zahlreichen Einzelverfahren mit Stellungnahmen und Anhörungsbeiträgen beteiligt. Unsere Erfahrungen mit dem Prozess der Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG haben jedoch einige gravierende Schwächen offenbart. Themen und Vorschläge sind:

1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Einrichtung eines unabhängigen Gremiums von medizinischen Fachexperten zur Festlegung der Vergleichstherapie
2. Wahl der geeigneten Endpunkte
Priorisierung von Endpunkten zu Beginn des jeweiligen Verfahrens
3. Vergabe von Aufträgen zur Berechnung des Zusatznutzens
Öffnung der Vergabe von Aufträgen des G-BA zur Bewertung des Dossiers eines pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung qualifizierter, unabhängiger, z. B. universitärer Institutionen
4. Transparenz der Rabattverhandlungen
Erweiterung der Transparenz des Verfahrens der Nutzenbewertung auf die abschließenden Verhandlungen zum Preisrabatt

Die Bedeutung der Nutzenbewertung in Deutschland geht über das kurzfristige Ziel einer Kostenreduktion durch Senkung von Arzneimittelpreisen weit hinaus. Durch die Festlegung von Bewertungskriterien und -kategorien, insbesondere auch von Vergleichstherapien, werden Standards für das alltägliche ärztliche Handeln und zukünftige klinische Studien gesetzt. Damit hat die Nutzenbewertung mittel- und langfristig großen Einfluss auf die Versorgung der Patienten und auf die angewandte medizinische Forschung.

Hintergrund

Wesentliche Fortschritte in der Medizin wurden in den letzten Jahrzehnten durch innovative Medikamente erzielt. Der Prozess der Entwicklung von neuen Wirkstoffen zu zugelassenen Arzneimitteln ist kostenintensiv. Auch in der Bundesrepublik Deutschland wird dieser Prozess immer mehr der internationalen, pharmazeutischen Industrie überlassen. Sie profitiert von der Kostenerstattung zugelassener Medikamente während des Patentschutzes. Sie wirkt als Triebfeder des Fortschritts in der Medikamentenentwicklung und trägt die Risiken der Entwicklung.

Die teilweise hohen Preise für neu zugelassene Arzneimittel waren der Anlass für die gesetzliche Etablierung einer Nutzenbewertung in Deutschland. In die medikamentöse Therapie wurde sie am 1. Januar 2011 durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt, zunächst als Frühe Nutzenbewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln, seit Frühjahr 2013 auch für Medikamente des Bestandsmarktes. Die Nutzenbewertung wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt. Dessen Festlegung ist Grundlage von Rabattverhandlungen der Krankenkassen mit den pharmazeutischen Unternehmen.

Wir sind uns der limitierten finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen bewusst und unterstützen die Bemühungen um eine Kostenkontrolle. Wir haben uns in den vergangenen Jahren sowohl an der AMNOG-Konzeption als auch an zahlreichen Einzelverfahren mit Stellungnahmen und Anhörungsbeiträgen beteiligt. Allerdings findet die Diskussion bisher nicht immer auf dem wissenschaftlichen Niveau statt, das einer Nutzenbewertung bei Medikamenten für tödliche Erkrankungen entspricht.

Seitens des G-BA wird das Verfahren fair und transparent durchgeführt. Dennoch stehen statt einer inhaltlichen Diskussion über den „wahren“ Nutzen eines neuen Arzneimittels oft Auseinandersetzungen um methodische Fragen im Vordergrund. Die Endergebnisse der Rabattverhandlungen führen zwar zu einer Preissenkung, zeigen aber keine Korrelation zum Ergebnis der Nutzenbewertung.

Wir sehen dringenden Korrekturbedarf und machen im Folgenden konkrete Vorschläge.

Thema 1: Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA zu Beginn des Verfahrens einer Frühen Nutzenbewertung festgelegt. In den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren hat sich der Umgang mit den festgelegten Vergleichstherapien als unerwartet schwierig und oft nicht nachvollziehbar erwiesen [1]. In 9 von 13 Verfahren zu regulären Verfahren der Hämatologie und Onkologie setzte der G-BA eine Vergleichstherapie fest, die vollständig oder für Subgruppen von der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie(n) und dem Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) abwich. Hierbei wurden auch Arzneimittel als Vergleichstherapie festgelegt, die zwar eine Zulassung in der jeweiligen Indikation hatten, aber von aktuellen nationalen oder internationalen Leitlinien nicht oder nicht mehr empfohlen wurden. In 8 dieser 9 Verfahren kam der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Schluss, dass sich kein Anhaltspunkt / Hinweis / Beleg für einen Zusatznutzen ergab.

Bei der Konzeption multizentrischer Studien ist das Design des Kontrollarms oft Gegenstand intensiver und langwieriger Diskussionen. Es kann deshalb gute Gründe geben, warum der Kontrollarm einer Zulassungsstudie nicht als Vergleichstherapie für ein Verfahren der Nutzenbewertung geeignet ist. Der aktuelle Entscheidungsprozess über die Vergleichstherapie ist jedoch nicht frei von relevanten Interessenskonflikten:

- Die Kostenträger waren durch ihre Stimme im G-BA und den Unterausschüssen seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahre 2011 an der Festlegung der Vergleichstherapie beteiligt.
- Der pharmazeutische Unternehmer hat durch die dritte Novellierung des AMNOG vom Juni 2013 die Möglichkeit, aus einer von mehreren festgelegten Vergleichstherapien auszuwählen.

Wir halten dieses Vorgehen für problematisch. Die Diskussion und Entscheidung über die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auf hohem wissenschaftlichem Niveau und vor der zeit- und kostenintensiven

Erstellung von Dossier und Bericht stattfinden. Sie muss den aktuellen Stand des Wissens und die gültigen Leitlinien berücksichtigen. Sie sollte nicht von möglichen Interessenskonflikten überlagert werden.

In einer Stellungnahme vom 22. Mai 2013 zum Methodenpapier 4.1 des IQWiG haben die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ebenfalls die Problematik der Vergleichstherapie thematisiert und die frühzeitige Einbindung der jeweiligen Fachgesellschaften angeregt [2].

Vorschlag 1

Einrichtung eines unabhängigen Gremiums von medizinischen Fachexperten zur Festlegung der Vergleichstherapie

Thema 2: Endpunkte

Die Festlegung von Endpunkten ist ein inhaltlich und methodisch kritischer Bestandteil der Nutzenbewertung. In der praktischen Anwendung wird der Erfolg einer medikamentösen Therapie immer individuell beurteilt. Für klinische Studien ist die Definition einheitlicher Endpunkte erforderlich. Höchstes Ziel bei der Behandlung von Krankheiten ist eine Heilung ohne negative Folgen der Therapie. Voraussetzungen sind die Elimination der Krankheitsursache und die Verhinderung eines Rezidivs unter Einsatz nebenwirkungsarmer oder nebenwirkungsfreier Therapiestrategien. Bei vielen Krebserkrankungen ist dieses Ziel heute erreichbar, bei vielen erworbenen hämatologischen Erkrankungen ebenfalls. Falls eine kurative Therapie nicht möglich oder aufgrund eingreifender Nebenwirkungen in der individuellen Situation des Patienten nicht indiziert ist, ist die Zielsetzung palliativ. In die bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung aus dem Gebiet der Hämatologie und Onkologie wurden nur Arzneimittel in palliativer Indikation eingebracht.

Aus der großen Heterogenität der Krankheitsbilder und der Therapieindikationen resultiert eine Vielfalt möglicher und sinnvoller Endpunkte: Überleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, Remission, Verhinderung eines Rezidivs, Besserung der Symptomatik, Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten von Symptomen, Verbesserung der Lebensqualität, Vermeidung von sekundärer Erkrankung / Komplikationen und Nebenwirkungen.

Traditionell, intuitiv und aus Gründen der methodischen Vereinfachung wird oft das Überleben als entscheidender Endpunkt gewertet. In der Hämatologie und Onkologie ist dieser Endpunkt für eine frühe Nutzenbewertung nur bedingt geeignet. Einschränkende Faktoren sind zunehmend längere Überlebenszeiten auch in der palliativen Situation, Crossover-Designs bei vielversprechenden neuen Medikamenten, und der Einfluss von Folgetherapien. Gerade in der Onkologie ist für viele Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung ein Leben mit Lebensqualität, z. B. ohne Schmerzen, wichtiger als eine Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Zulassungsbehörden haben bereits reagiert. Bei mehr als der Hälfte der seit 2009 neu zugelassenen Arzneimittel aus der Hämatologie / Onkologie hat die European Medicines Agency (EMA) einen anderen Endpunkt als die Überlebenszeit für ihre Entscheidung gewählt. Die Diskussion über die

geeigneten Endpunkte und eine Priorisierung sollte mit den Fachexperten und betroffenen Patienten geführt werden.

Vorschlag 2

Priorisierung von Endpunkten zu Beginn des jeweiligen Verfahrens in einem unabhängigen Gremium medizinischer Fachexperten unter Einbeziehung betroffener Patienten

Thema 3: Berechnung des Zusatznutzens

In der Nutzenbewertung ist eine Kategorisierung der Festlegungen vorgesehen. Diese Kategorisierung ist eine Herausforderung angesichts der Vielschichtigkeit von Krankheitsbildern und möglichen Endpunkten. Das IQWiG hat für seine Berichte eine Operationalisierung erarbeitet. Die dort angewandten Methoden sind Gegenstand – und nicht selten Schwerpunkt – vieler kritischer Anmerkungen zu den bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung.

Schwächen der bisher angewandten Methodik liegen in der fehlenden Validierung in Bezug auf den Nutzen eines Arzneimittels, in der fehlenden Transparenz und der fehlenden Validierung des Algorithmus der eingesetzten Software, in der schematischen Festsetzung unterschiedlicher Schwellenwerte für Gesamtmortalität und andere patientenrelevante Endpunkte, sowie im Fehlen einer klinisch orientierten Bewertung von Nebenwirkungen. Soweit für uns erkennbar, hat der G-BA die Kriterien des IQWiG in seinen Berichten zu Arzneimitteln im Orphan Drug Status bisher nicht übernommen.

Die Methodik der Berechnung eines Zusatznutzens ist relevant, aber nur Mittel zum Zweck und nicht unumstritten. Sie sollte so transparent wie möglich sein und auf einem breiten Konsens beruhen. Das AMNOG gibt vor, dass der G-BA die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das IQWiG damit beauftragt.

Es gibt in Deutschland inzwischen eine Reihe von Institutionen mit hoher Qualifikation im Bereich Health Technology Assessment (HTA). Wir halten es für erstrebenswert, auch anderen und vor allem universitären Institutionen die Chance zur Erstellung von Berichten im Rahmen der Nutzenbewertung zu geben. Die Aufhebung des Monopols für die Erstellung der Berichte würde die methodische Diskussion stimulieren und könnte eine wichtige Grundlage für innovative Entwicklungen sein. Die Vergabe auch an universitäre Institutionen wäre ein weiterer Schritt, die Nutzenbewertung in der angewandten Forschung und auch in der Lehre zu etablieren.

Vorschlag 3

Öffnung der Vergabe von Aufträgen des G-BA zur Bewertung des Dossiers eines pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung qualifizierter, unabhängiger, z. B. universitärer Institutionen

Thema 4: Rabattverhandlungen

Endpunkt des Verfahrens einer Nutzenbewertung nach dem AMNOG ist die Verhandlung eines Rabattes. Nach den bisher veröffentlichten Ergebnissen ist keine Korrelation zwischen dem festgelegten Zusatznutzen und dem Preisnachlass zu erkennen. In der letzten uns bekannten Auswertung lag der Korrelationskoeffizient unter 0,2. Da nicht sehr viele Verfahren abgeschlossen worden sind, sind keine definitiven Aussagen über die Ursachen möglich. Es scheint, dass neben der Kategorie des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, kein Zusatznutzen) die Ergebnissicherheit eine gewichtige Rolle bei den Preisverhandlungen spielt. Wenn der geforderte Preisnachlass in Abhängigkeit von der Kategorisierung (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) ein Mehrfaches beträgt, kann die Ergebnissicherheit einen mindestens so großen Einfluss haben wie der Zusatznutzen. Ausdrücklich, und zuletzt im Rahmen der dritten Novelle des AMNOG bestätigt, ist kein definierter und konsentierter Algorithmus zur Festlegung des Zusatznutzens vorgesehen. Verhandlungsgeschick kann das Ergebnis beeinflussen.

Der Motivation aller Beteiligten zur Teilnahme an dem aufwändigen Verfahren und die Akzeptanz der Ergebnisse, auch in der Öffentlichkeit, ist von nachvollziehbaren Ergebnissen abhängig. Transparenz von Entscheidungsprozessen ist eine allgemeine wichtige Forderung. Angesichts der Bedeutung der Kostenkontrolle im Gesundheitswesen ist sie im Falle der Nutzenbewertung unbedingt zu gewährleisten.

Vorschlag 4

Erweiterung der Transparenz des Verfahrens der Nutzenbewertung auf die abschließenden Verhandlungen zum Preisrabatt

Referenzen

1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Manual der DGHO, 2013
2. Gemeinsame Stellungnahme von Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zum Entwurf des IQWiG-Methodenpapiers: „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1“ vom 18.04.2013. Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf