

**Expertengespräch am 22. März 2012
Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln
Umsetzung – Erfahrungen – Folgerungen**

Protokoll

1. Teilnehmer

- Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA):
Unparteiischer Vorsitzender
Mitglieder des Unterausschusses Arzneimittel
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
GKV-Spitzenverband (GKV-SV)
Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Patientenvertretung
Geschäftsstelle des G-BA

- Vertreter der pharmazeutischen Industrie
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)
Pro Generika e.V.
MSD SHARP & DOHME GmbH
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
AstraZeneca GmbH
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

- Rechtsanwaltskanzleien
Clifford Chance
Sträter Rechtsanwälte

- Weitere Institutionen
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Paul-Ehrlich Institut (PEI)
Vorsitzender der Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen
Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF)

Protokollführung durch die Geschäftsstelle des G-BA

2. Hintergrund

Durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde zum 1. Januar 2011 für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingeführt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sowie des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.

Zudem berät der G-BA pharmazeutische Unternehmer zu vorzulegenden Unterlagen und Studien und zur Vergleichstherapie.

Nach Beendigung der Übergangsregelung und auf der Grundlage der vorliegenden Erfahrungen mit der Durchführung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für rund ein Dutzend Wirkstoffe lud der Gemeinsame Bundesausschuss auf Anregung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) die maßgeblichen Verbände der pharmazeutischen Industrie sowie die am Bewertungsprozess beteiligten Institutionen und Organisationen zu einem offenen Erfahrungsaustausch im Rahmen eines Expertengesprächs ein.

3. Tagesordnung

Im Rahmen des Expertengesprächs wurden insbesondere die folgenden Themen erörtert:

- I. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsgespräche)
- II. Subgruppenbildung bei der Bewertung: Zeitpunkt, Berücksichtigung von Daten
- III. Umgang mit Surrogatendpunkten bei der frühen Nutzenbewertung
- IV. Verhältnis von früher Nutzenbewertung und Festbetragsgruppenbildung
- V. Bewertung von Orphan Drugs im Rahmen der frühen Nutzenbewertung
- VI. Vorgehen Bestandmarkt
- VII. Verschiedenes

Ein Vertreter der Pharmaverbände bat um Aufnahme zwei weiterer Tagesordnungspunkte unter Verschiedenes:

- Erstattungsfähigkeit während des Verfahrens

- Optimierung Transparenz

4. Protokoll

I. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsgespräche)

Industrie:

Einleitend weist ein Vertreter der pharmazeutischen Industrie darauf hin, dass der G-BA bei der Feststellung des Zusatznutzens bei den bisher bewerteten Patientengruppen überwiegend keinen oder einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt habe. Dies stehe im Widerspruch zu den Ergebnissen bezüglich der Bewertung von Arzneimitteln im Arzneiverordnungsreport nach Fricke, in welchem ein maßgeblicher Anteil von neuen Arzneimitteln als Innovation angesehen werde.

Bei der Festlegung der ZVT sollen nach Auffassung der pharmazeutischen Industrie Kostenaspekte keine bzw. eine nachrangige Rolle spielen. Vorrangig solle die ZVT eine medizinisch sinnvolle Therapie darstellen. Nur bei gleichwertigen Therapien könne die Wirtschaftlichkeit eine Rolle spielen.

Des Weiteren wird von Seiten der pharmazeutischen Industrie darauf hingewiesen, dass vom IQWiG/G-BA nicht alle zur Verfügung stehende Evidenz berücksichtigt werde. Es müsse die jeweils best verfügbare Evidenz bewertet werden. Zudem müssten die Zulassungsstudien und konkret die dort verwendete Vergleichstherapie in jedem Fall adäquat mit einbezogen werden, da dies das einzige Evidenzmaterial sei, das dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Zulassung zur Verfügung stehe.

Die nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eröffnete Möglichkeit der Durchführung indirekter Vergleiche bei einer Divergenz zwischen der ZVT und der Vergleichstherapie in den Studien wird kritisch gesehen. Es besteht die Befürchtung, dass allein schon durch die indirekten Vergleiche eine Abstufung des Evidenzlevels durch das IQWiG erfolge. Die Durchführung von indirekten Vergleichen mit post hoc festgelegten Subgruppen verschlechterten die methodische Qualität zudem noch. Bei den bisher in den Dossiers vorgenommenen indirekten Vergleichen werde in der überwiegenden Zahl kein Zusatznutzen ausgesprochen.

Es wird angemerkt, dass bereits jetzt in 52 Prozent der Zulassungsstudien der Vergleich gegen einen aktiven Komparator erfolgt sei, und dass es sich bei 17 Prozent der Zulassungsstudien um eine sogenannte Add-on-Behandlung handele. Sofern eine Prüfung gegen Placebo erfolge, stünden oftmals keine Therapien zur Verfügung oder es handele sich um Orphan-Drug-Arzneimittel.

Weiterhin wird kritisiert, dass die Festlegung der ZVT nicht immer mit bereits vom G-BA beschlossenen Therapiehinweisen oder mit vom IQWiG erstellten Nutzenbewertungen harmoniere. Diesbezüglich wird vor dem Hintergrund der Festlegung der ZVT für die fixe Kombination von Aliskiren plus Amlodipin auf die Bewertung des IQWiG zu Arzneimitteln verwiesen, in denen der Nutzen der freien Kombinationen im Vergleich zur fixen Kombination untersucht wurde.

Es sei wünschenswert, dass die Festlegung der ZVT zu einem möglichst frühen Zeitpunkt erfolge, dann aber auch eine Verbindlichkeit besitze, die für den pharmazeutischen Unternehmer Planungssicherheit bedeute.

Des Weiteren wird bezüglich einzelner G-BA-Entscheidungen zur ZVT bemängelt, dass die Versorgungsrealität nicht adäquat berücksichtigt werde. Zum einen wird angemerkt, dass die Studien international liefen, durch die EMA auch eine internationale Zulassung erhielten und sich dadurch Konflikte mit der Abbildung eines nationalen Versorgungsstandards ergeben könnten. Zum anderen würden vom G-BA Vergleichstherapien festgelegt, die in der Versorgung als First-Line-Therapien eingesetzt würden, für neue Wirkstoffe, die eine Second- oder Third-Line-Therapie darstellten.

Es wird auch vorgetragen, dass unterschiedliche HTA-Agenturen international unterschiedliche Vergleichstherapien wünschten, beispielsweise im Fall von Fingolimod.

Die Vertreter der pharmazeutischen Industrie empfehlen, dass als Basis für die Festlegung der ZVT durch den G-BA die Vergleichstherapie der Zulassungsstudien anzusehen sei. Diese Studien würden mit den Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen abgestimmt und durch diese genehmigt. Hinsichtlich der Anforderungen an die medizinische Zweckmäßigkeit bei der Festlegung der ZVT solle die Beurteilung nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin maßgeblich sein. Zudem sollten die Leitlinien der medizinisch-wissenschaftlichen Fachkreise zur Beurteilung herangezogen werden. Die pharmazeutische Industrie schlägt vor, eine Begründungspflicht einzuführen, sofern der G-BA bei der Festlegung der ZVT von der Vergleichstherapie der Zulassungsstudien abweicht. Eine abweichende Vergleichstherapie solle nur festgelegt werden dürfen, wenn dies aus Gründen der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin geboten sei. Bei Abweichungen solle zudem die zuständige Zulassungsbehörde einbezogen werden. Es wird auch angemerkt, dass die Zulassungsbehörden teilweise Indikationen abweichend von dem angestrebten Anwendungsgebiet und den danach ausgerichteten Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation einschränkten. Daraus resultiere der Konflikt, dass die Studien unter Umständen nicht im erteilten Anwendungsgebiet gelaufen seien. Es wird die Frage gestellt, inwieweit solche Entscheidungen der Zulassungsbehörden

eine Bindungswirkung für den G-BA haben, beispielsweise bei Extrapolation von Studienergebnissen auf weitere nicht explizit untersuchte Patientengruppen.

Die Vertreter der pharmazeutischen Industrie schlagen weiterhin vor, die Forderung, dass für alle Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche ZVT herangezogen werden solle, in der AM-NutzenV sowie in der Verfahrensordnung der G-BA (VerfO) aufzuheben, da ein Arzneimittel, das nach § 35a SGB V bewertet wurde, auch zum Therapiestandard werden könne. Damit ändere sich auch die ZVT in den jeweiligen Gebieten.

IQWiG:

Ein Vertreter des IQWiG führt an, dass die Aussagen der pharmazeutischen Industrie bezüglich der Verteilung der Zusatznutzenkategorien auf die bisher bewerteten Patientengruppen irreführend seien. Patientengruppen, bei denen der Zusatznutzen nicht anerkannt worden sei, seien oft nur sehr kleine Gruppen. Etwa bei der Hälfte der bewerteten Wirkstoffe gäbe es mindestens eine Patientengruppe, die einen Zusatznutzen habe. Hierbei handele es sich zumeist um die größeren Patientengruppen.

Weiterhin wird angemerkt, dass es sich bezüglich der ZVT und der Kongruenz mit der Zulassung um unterschiedliche Fragestellungen handele. Bei der Frage der ZVT handele es sich um die Zweckmäßigkeit im GKV-System. Bei der Betrachtung der Kongruenz bzw. Abweichung und dem jeweiligen Grund dafür könne festgestellt werden, dass nach den Vorgaben der AM-NutzenV entsprechend vorgegangen worden sei. Bei Ticagrelor umfasse die ZVT ca. 80 Prozent der Studienpopulation der Zulassungsstudie. Für die anderen 20 Prozent sei die in der Studie gewählte Vergleichstherapie nicht in Deutschland zugelassen. Bei den Wirkstoffen Boceprevir und Telaprevir entspreche die ZVT in allen Gruppen der Vergleichstherapie der Zulassungsstudien. Im Fall von Linagliptin würde in den allermeisten Studien gegen Placebo verglichen, nur in einer Studie gegen Sulfonylharnstoff, welcher als ZVT festgelegt war. Der pharmazeutische Unternehmer habe diese Vergleichstherapie nicht wählen wollen. Bei Abirateron entspreche die ZVT der Vergleichstherapie der größeren Patientengruppe in der Studie. Bei Fingolimod sei die Zulassung zum Teil eingeschränkt oder auch für andere Patientengruppen ausgesprochen worden, die nicht in der Studie abgebildet waren. Bei Cabazitaxel habe der G-BA als ZVT eine allgemeine Formulierung „best supportiv care“ festgelegt. Das IQWiG habe überwiegend eine Übereinstimmung der Vergleichstherapie mit der ZVT in den Zulassungsstudien gesehen. Bei Eribulin werde die Vergleichstherapie in der Studie bei dem größten Teil der Patientenpopulation vom IQWiG anerkannt. Die Vergleichstherapie des kleineren Teils sei in Deutschland nicht zugelassen. Es liege sogar eine negative Off-Label-Use-Entscheidung vor. Die Zulassungsstudien zu

Collagenase und Retigabin seien Placebo-kontrolliert. Bei Apixaban entspreche die Vergleichstherapie der Zulassung der vom G-BA bestimmten ZVT. Bezüglich der ZVT „best supportive care“ bei der Bewertung von Pirfenidon stellt das IQWiG fest, dass in den Zulassungsstudien Placebo bzw. Nicht-Behandlung als Vergleichstherapie Anwendung gefunden habe, aber in den Studien die Patienten eine Versorgung erhielten, die einer „best supportive care“ entspreche. Zusammenfassend könne man sagen, dass im überwiegenden Teil eine Kongruenz mit den Vergleichstherapien in den Zulassungsstudien bzw. den größeren Patientenpopulationen in den Studien und der vom G-BA bestimmten ZVT bestehe.

Bezüglich des Vortrags der Industrie zur fixen Kombination von Aliskiren plus Amlodipin stellt das IQWiG fest, dass den Nutzenbewertungen des IQWiG zum Vergleich der fixen versus der freien Kombination von Arzneimitteln bei Asthma eine andere Fragestellung zugrunde liege. Es habe explizit der Nutzen der fixen versus der freien Kombinationen untersucht werden sollen. Die Fragestellung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sei die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber dem Therapiestandard in dem Anwendungsgebiet.

Weiterhin führt das IQWiG an, dass in der AM-NutzenV die Möglichkeit der Durchführung indirekter Vergleiche explizit genannt werde. Wenn die Vergleichstherapie der Zulassungsstudie nicht kongruent mit der vom G-BA festgelegten ZVT sei, stehe dieses Instrument zur Verfügung. Aus Sicht des IQWiG sind indirekte Vergleiche geeignet, um den Nachweis eines Zusatznutzens zu erbringen. Jedoch bestünden auch bei indirekten Vergleichen Qualitätsanforderungen. Die bisher vorgelegten indirekten Vergleiche hätten zum Teil methodische Mängel gehabt, beispielsweise fehlende Adjustierung nach Störvariablen. Zudem sei anzumerken, dass indirekte Vergleiche in den Situationen durchgeführt worden seien, in denen Placebo-kontrollierte Zulassungsstudien vorgelegen hätten, also die ZVT nicht explizit von einem aktiven Komparator der Zulassungsstudie abgewichen sei. Hingewiesen wurde zudem auf den Fall Linagliptin, bei dem der pharmazeutische Unternehmer selbst von der ZVT abgewichen sei. Weiterhin sei bei der Bewertung von Ticagrelor ein indirekter Vergleich akzeptiert worden. Die Akzeptanz von indirekten Vergleichen könne aber nicht einen Automatismus zur Folge haben, dass ein Zusatznutzen festgestellt werden könne.

Patientenvertretung im Unterausschuss:

Die Patientenvertretung führt an, dass bei der Betrachtung der Versorgungsrealität die Patientenperspektive in die Beratung eingebracht werde, beispielsweise auch für die Festlegung der ZVT.

Geschäftsstelle G-BA:

Die Geschäftsstelle des G-BA führt aus, dass bei der Festlegung der ZVT bezüglich möglicher Diskrepanzen zwischen dem Einsatz der Arzneimittel als First-, Second- und Third-Line-Therapie oft aus den Zulassungen der Arzneimittel sich nicht eindeutig ableiten lasse, dass eine eindeutige Einschränkung auf Second- oder Third-Line vorliege.

Die Geschäftsstelle des G-BA argumentiert weiterhin, dass die Festlegung der ZVT gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV erfolge. Ausgangspunkt für die Bestimmung der ZVT durch den G-BA sei das zugelassene Anwendungsgebiet. Die neuen Wirkstoffe müssten sich gegen den aktuell vorherrschenden Standard nach der evidenzbasierten Medizin vergleichen. Kostenaspekte würden nur bei gleichwertigen Alternativen betrachtet, dem Unternehmer würden diese Aspekte in der Beratung differenziert mitgeteilt. Bei der Feststellung des Standards würden auch Leitlinienempfehlungen systematisch ermittelt und berücksichtigt. In den Zulassungsstudien werde nicht abgebildet, was nach den Kriterien der Rechtsverordnung als in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zweckmäßig angesehen werden könne: Beispielsweise habe bei der Bewertung des Wirkstoffes Ticagrelor für die von Seiten der Industrie präferierte ZVT Clopidogrel in bestimmten Indikationen von Ticagrelor keine Zulassung vorgelegen. Daher habe Clopidogrel als ZVT für Ticagrelor in diesen Indikationen nicht zweckmäßig sein können. Ähnlich verhalte es sich, wenn die erteilte Zulassung von den Bedingungen der Zulassungsstudien z.B. bezüglich der Patientenpopulationen abweiche, wie bei den Arzneimitteln Fingolimod und Boceprevir. Zudem wird angemerkt, dass die pharmazeutischen Unternehmer zum Teil ZVT kritisierten, die als Vergleichstherapien in einer Zulassungsstudie angewandt worden und auch von den Zulassungsbehörden gefordert worden seien. Im Fall von Aliskiren sei von der Zulassungsbehörde ein ACE-Hemmer vorgeschlagen worden. Diese Arzneimittelgruppe sehe auch der G-BA als Standard in der GKV an. Wie die Beispiele zeigten, ließen sich Divergenzen zwischen der vom G-BA festgelegten ZVT und der Vergleichstherapie der Zulassungsstudien mit den in der AM-NutzenV festgelegten Kriterien zur Bestimmung der ZVT erklären. Es wird auch darauf hingewiesen, dass eine Vielzahl der vom G-BA bestimmten ZVT im Konsens mit den Vorschlägen der pharmazeutischen Unternehmer lägen.

Vorsitzender G-BA:

Zur Argumentation der pharmazeutischen Industrie bezüglich der Bindungswirkung der Zulassung bei der Festlegung der ZVT positioniere sich der G-BA kritisch. Es liege eine hinreichend gesicherte Rechtsprechung vor, dass der G-BA zwar im

Hinblick auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit an die Zulassung gebunden sei, aber nicht bei der Betrachtung des Zusatznutzens im Sinne des SGB V. Diese Frage beantworte die Zulassung nicht. Es bestehe keine Kongruenz der rechtlichen Bewertungsprogramme des Arzneimittelgesetzes (AMG) und dem SGB V. Im SGB V und der AM-NutzenV liege eine sehr differenzierte Kriterienbildung zur Auswahl eines Komparators vor. Eine Bindungswirkung bzw. eine Rechtfertigung des G-BA bei Abweichung könne deshalb nicht konstruiert werden. Unbenommen dieses Sachverhaltes liege eine Begründung des G-BA zur Festlegung der ZVT vor, die zukünftig auch schriftlich dargelegt werden könne. Ein Regel-Ausnahme-Verhältnis gäbe es jedoch nicht. Aus den Kriterien des SGB V müsse die ZVT nachvollziehbar abgeleitet und dementsprechend auch begründet werden. Der G-BA werde zukünftig noch transparenter die Begründung zur ZVT zu einem möglichst frühen Zeitpunkt darlegen und in den Beratungsgesprächen ausführlich erläutern. Der pharmazeutische Unternehmer habe dann die Möglichkeit, sich in seinem Dossier damit auseinanderzusetzen. Des Weiteren wurde bezüglich des Umgangs mit einer zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nicht ausreichenden Evidenz sowie bei einer Abweichung des pharmazeutischen Unternehmers von der vom G-BA bestimmten ZVT auf die Möglichkeit der Befristung von Beschlüssen hingewiesen, die dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gäben, weitere Daten zu generieren oder erneut ein Dossier mit der vom G-BA festgelegten ZVT einzureichen. Die Möglichkeit der Befristung sei z.B. vorstellbar, wenn sich der G-BA aufgrund schwacher Evidenz für einen Anhaltspunkt ausspreche und gleichzeitig dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gäbe, weitere Studien durchzuführen. Es stelle einen Einstieg in die Bewertung dar, der aber nicht der Schlusspunkt sein könne. Eine Verringerung des methodischen Anspruches an die Evidenz könne jedoch nicht akzeptiert werden.

Zusammenfassend wird dargelegt, dass der G-BA seine Evidenzgrundlage zur Bestimmung der ZVT dem Unternehmen gegenüber noch ausführlicher und auch schriftlich übermitteln werde. Diese Informationen würden mit der Markteinführung eines Wirkstoffes auf der Homepage des G-BA dann auch den Stellungnehmern zur Verfügung gestellt.

II. Subgruppenbildung durch den G-BA/ IQWiG

Industrie:

Seitens der pharmazeutischen Unternehmen wird die Bildung einer Vielzahl von Subgruppen für bestimmte Anwendungsgebiete im Rahmen der Nutzenbewertung als problematisch angesehen. Beispielfhaft seien hier zwölf Nutzenbewertungen.

Zwar seien bei einigen Bewertungen keine Subgruppen gebildet worden, bei anderen jedoch sei die Subgruppenbildung nicht nachvollziehbar. Insbesondere unverständlich erscheine, warum bei zwei Arzneimitteln mit fast identischem Anwendungsgebiet unterschiedliche Subgruppen analysiert worden seien. So seien bei Boceprevir vier Subgruppen identifiziert worden, bei Telaprevir hingegen sieben.

Im Vorfeld einer Studienplanung für Zulassungsstudien seien Ein- und Ausschlusskriterien, die Komparatoren sowie Endpunkte mit internationalen Zulassungsbehörden abgestimmt. Insbesondere die Studiengröße sei vorab entsprechend dem angestrebten Nachweis der Wirksamkeit kalkuliert und lasse sich nicht beliebig vergrößern. So führe eine nachträgliche Subgruppenbildung zu einer Unterpowerung einzelner Subgruppen, weshalb die Wahrscheinlichkeit des Nachweises eines Zusatznutzens sinke und gar bis zu einem nicht belegten Zusatznutzen führen könne. Es sei hinsichtlich der Subgruppenbildung das IQWiG-Methodenpapier zitiert, welches nachträgliche Subgruppenanalysen kritisch hinterfrage und deutlich betone, dass Subgruppenanalysen das Ergebnis nicht dominieren dürften. Demnach solle diese Regel ebenfalls vom G-BA und vom IQWiG berücksichtigt werden. Grundsätzlich wird von den Vertretern der pharmazeutischen Unternehmen gefordert, dass die Subgruppen nicht von den Zulassungsstudien abweichen sollten. Würden dennoch weitere Gruppen festgelegt, sollten diese einer fachlichen Begründungspflicht unterliegen und auf internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin basieren, z.B. anhand eines statistisch signifikanten Interaktionstests mit $p < 0,05$.

IQWiG:

Von Vertretern des IQWiG wird erläutert, dass unterschiedliche Gründe dazu führen können, Subgruppen zu bilden. Subgruppen ergäben sich aus dem Anwendungsgebiet der Zulassung, der Spezifikation der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und aus dem Dossier selbst, nämlich wenn beispielsweise der pharmazeutische Unternehmer eigene Subgruppenanalysen vornehme. Zudem gelte der im SGB V formulierte Auftrag, spezielle Patientengruppen gesondert zu analysieren, insbesondere seien hier die Kriterien Alter und Geschlecht genannt. Subgruppen, die sich aufgrund der Zulassung zwangsläufig ergäben, seien an einigen Beispielen demonstrierbar:

- Bei Linagliptin seien in der Zulassung drei unterschiedliche Therapiesituationen abgebildet worden, für die vom Unternehmer unterschiedliche Studien durchgeführt und für die vom G-BA entsprechende Vergleichstherapien formuliert worden seien.

- Bei dem Wirkstoff Fingolimod sei die Zulassung für eine Patientenpopulation ausgesprochen worden, die von den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie abgewichen sei. Deshalb habe aus der Zulassungsstudie die Patientenpopulation analysiert werden müssen, welche dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprochen habe.
- Ähnlich sei bei der Nutzenbewertung für Ticagrelor verfahren worden. Da Ticagrelor nur in der Kombinationstherapie mit maximal 150 mg Acetylsalicylsäure zugelassen worden sei, habe der Unternehmer die Daten der entsprechenden Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie vorgelegt, die Acetylsalicylsäure in einer zugelassenen Dosierung erhalten habe.
- Die bei Telaprevir gebildeten Subgruppen, zum Beispiel Patienten mit hoher oder niedriger Ausgangsviruslast, seien direkt aus den entsprechenden Zulassungsstudien abgeleitet worden. Das resultierende Ergebnis sei in der Nutzenbewertung von Telaprevir seitens des IQWiG dargestellt worden und sei demnach kongruent mit der Zulassung.

Die genannten Beispiele verdeutlichen, dass die Subgruppenbildung nicht willkürlich durch das IQWiG erfolge, sondern zum einen durch Zulassung und Vergleichstherapie bedingt sei, und zum anderen durch das Dossier selbst. Die Bildung von Subgruppen führe zudem nicht zwangsläufig zum Nachteil für das Unternehmen und auch nicht zu einer zwangsläufigen Unterpowerung der Evidenz, da hier auch die Effektgröße berücksichtigt werden müsse. Der zu erwartende Effekt könne in einer Subgruppe durchaus größer als in der Gesamtpopulation sein. So könnten durch diese Herangehensweise Patientenpopulationen abgegrenzt werden, die von dem Arzneimittel einen Zusatznutzen zu erwarten hätten. Auch im regulatorischen Bereich sei diese Methodik nicht unüblich. Im Fall Prasugrel habe seitens der Zulassungsbehörden für die Gesamtpopulation kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt werden können. Folglich sei aus der Zulassungsstudie eine Subpopulation analysiert worden, die durchaus von der Therapie mit Prasugrel profitiere, und für die dann auch die Zulassung ausgesprochen worden sei. Deshalb sei im IQWiG-Methodenpapier gleichermaßen die Bedingung formuliert, dass bestimmte äußere Rahmenbedingungen und der Bewertungskontext weitere Subgruppenanalysen erforderlich machten. Mit der selektiven Aussage, dass Subgruppenanalysen das Ergebnis der Studie nicht dominieren sollten, sei das IQWiG-Methodenpapier nicht in seiner Gänze dargestellt.

Vorsitzender G-BA:

Der G-BA fasse Subgruppen tendenziell zusammen. Die Beschlüsse des G-BA seien als Teil der Arzneimittelrichtlinie bindend für den Vertragsarzt. Mit einer

Zusammenfassung von Subgruppen solle eine Abgrenzung der entsprechenden Patientengruppen für den Arzt in der Praxis anwendbar bleiben, sofern es sich bei den Subgruppen nicht um relevante Patientenpopulationen handele, bei denen unterschiedliche Therapieentscheidungen zu treffen seien. Zudem habe auch die Sicht der themenspezifischen Patientenvertreter einen Einfluss, ob ein Zusammenfassen der Gruppen sinnvoll erscheine.

Es sei durchaus möglich, dass ein Zusammenführen der Gruppen mit unterschiedlichem Zusatznutzen-Ausmaß zum Teil zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen führe.

Die Auffassung, dass bei der Bewertung der Subgruppen ein Regel-Ausnahme-Verhältnis und bei von der Zulassung abweichenden Subgruppen eine besondere Begründungspflicht des G-BA bestünde, werde seitens des G-BA nicht geteilt. Das Verfahren der Zulassung sei rechtlich zu unterscheiden von der frühen Nutzenbewertung. So sei das Anwendungsgebiet der Zulassung bindend für den G-BA, nicht jedoch die Parameter, wie Komparatoren und Endpunkte der zugrundeliegenden Zulassungsstudie. Der G-BA lege im sozialrechtlichen Sinne nach festgesetzten Kriterien die zweckmäßige Vergleichstherapie fest, die, falls abweichend vom Komparator der Zulassungsstudie, zur Bildung von weiteren Subgruppen führen könne. Ebenso sei die Betrachtung von versorgungsrelevanten Patientengruppen zu bewerten, die sich aus den Studien, der Zulassung oder dem Dossier selbst ergäben.

III. Anerkennung von Surrogatparametern

Industrie:

Seitens der pharmazeutischen Unternehmen wird vorgetragen, dass vom IQWiG regelhaft Surrogatendpunkte abgelehnt würden. Exemplarisch sei das

- dauerhaft virologische Ansprechen (SVR) bei der Hepatitis C nicht als Heilung,
- das progressionsfreie Überleben in der Onkologie nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben und
- die forcierte Vitalkapazität bei der idiopathischen Lungenfibrose nicht als Endpunkt für Atemnot anerkannt worden.

Insbesondere im onkologischen Bereich seien die Kriterien für eine Anerkennung eines Surrogatparameters bei vielen Indikationen so gut wie nicht erfüllbar. Gleiches gelte für eine Anerkennung eines Surrogates für chronische Erkrankungen, da

beispielsweise Studien bei bestimmten Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen, Infektionen und auch bei vielen Krebsarten über Jahrzehnte laufen müssten. Bei den derzeit in der Nutzenbewertung befindlichen onkologischen Präparaten könnten Überlebensvorteile für die Patienten nur gezeigt werden, weil die Arzneimittel in der Last-Line-Therapie eingesetzt würden. Bei anderen nicht Last-Line-Indikationen dauere es unter Umständen Jahre, bis sich ein „disease free survival“ in Gesamtüberleben übersetze. Auch im Rapid Report des IQWiG hinsichtlich der Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie, in dem das IQWiG beispielhaft an den Krankheitsbildern Darmkrebs und Brustkrebs die Validierung des Tumoransprechens als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte untersuchte, habe keine Validierungsstudie identifiziert werden können, die den Kriterien des IQWiG entsprochen habe. Dies zeige, dass die Anforderungen des IQWiG nicht realisierbar seien und nicht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprächen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Forderungen diverser nationaler Bewertungsinstitutionen bedient werden müssten. Vor allem unverständlich erscheine die Entscheidung des G-BA, dass SVR nicht als patientenrelevanter Endpunkt und als Heilung bei der Behandlung der Hepatitis C anerkannt worden sei. Heilung sei als eigenständiger Parameter der Nutzenbewertung aufgeführt und nicht unter Mortalität oder Morbidität subsumiert. Die Gewichtung der Patientenrelevanz von Endpunkten erscheine in diesem Punkt intransparent. Die Virusfreiheit sei zu unterscheiden von dem eigenständigen Krankheitsbild der Leberzirrhose.

Als Vergleich zur Nutzenbewertung sei auf die von Zulassungsbehörden als valide Surrogate anerkannten Endpunkte und nicht anerkannten Endpunkte verwiesen. Seitens des G-BA und des IQWiG sollten die von den Zulassungsbehörden als valide akzeptierten Surrogatparameter anerkannt und bei Abweichungen eine fachliche Begründungspflicht eingeführt werden.

IQWiG:

Den Argumenten der Industrie wird von Vertretern des IQWiG gegenübergestellt, dass die vom IQWiG als „nicht valide anerkannt“ kritisierten Endpunkte wie progressionsfreies Überleben und FVC auch von den Zulassungsbehörden nicht als „validierte Endpunkte“ bezeichnet würden. In diesem Sinne seien die vom IQWiG als nicht valide anerkannten Endpunkte kongruent mit denen der Zulassungsbehörden. Die von der Industrie vorgelegte Tabelle zu „validierten Surrogatendpunkten“ zeige überdies selbst, dass die Validität verschiedener dort aufgeführter Surrogatendpunkte in Frage zu stellen sei. Beispielsweise werde hinsichtlich der Therapie mit Statinen der Endpunkt Blutcholesterinspiegel als validiert in Bezug auf die Vermeidung von Myokardinfarkten gesehen, jedoch sei dieser Endpunkt bei der Fibrattherapie nicht validiert. Dies führe zu der Schlussfolgerung, dass die Messung

des Blutcholesterinwertes kein valides Surrogat sei, sondern maximal für die Zulassung eines neuen Statins verwendet werden könne. Ähnlich verhalte es sich mit dem Surrogat Knochendichte. Im Besonderen sei bei den oralen Antidiabetika darauf zu verweisen, dass gerade die Guidelines dahingehend geändert worden seien, dass die Senkung des HbA1c-Wertes eben nicht mehr ausreichend für die Zulassung von Antidiabetika sei. Insbesondere vor dem Hintergrund der Marktrücknahme von Glitazonen würden kardiovaskuläre Sicherheitsstudien gefordert.

Zu dem angesprochenen Endpunkt SVR in Bezug auf die Hepatitis C-Medikamente formuliere die EMA eben nicht deutlich, dass ein SVR zur Heilung führe. Zwar sei der SVR als Surrogat für die Zulassung anerkannt worden, aber nur in einer Korrelation zur Heilung. Des Weiteren sei der SVR seitens des IQWiG als Surrogat für einen anderen patientenrelevanten Endpunkt anerkannt worden, nämlich dem hepatozellulären Karzinom. Insbesondere für Patienten, die eine Zirrhose der Leber vorwiesen, könne der SVR jedoch alleinig nicht als Surrogat für eine Heilung anerkannt werden, da in der AM-NutzenV die Nachhaltigkeit der Heilung herausgehoben werde. Dies beziehe durchaus auch Folgeerkrankungen mit ein, die sich aus der Ursache der Erkrankung ergäben.

Hinsichtlich des Kritikpunktes der Nichtanerkennung des progressionsfreien Überlebens als Surrogat für das Gesamtüberleben erscheine es nicht plausibel, warum Daten zu Surrogatendpunkten ausgewertet werden sollten, wenn für die entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte, wie etwa das Gesamtüberleben, hinreichende Resultate vorlägen. Gleiches gelte für den patientenrelevanten Endpunkt Atemnot.

Vom IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass mit dem Methodenpapier zu Surrogatendpunkten in der Onkologie ein Appell an die Industrie verbunden gewesen sei, mit den vorhandenen Studiendaten aus den unterschiedlichen Studien zu arbeiten und zu einem Wissensgewinn im Bereich der onkologischen Surrogatendpunkte beizutragen.

Vorsitzender G-BA:

Die Auffassung, dass bei der Anerkennung der Surrogatparameter ein Regel-Ausnahme-Verhältnis und bei von der Zulassung abweichend anerkannten oder nicht anerkannten Surrogatendpunkten eine besondere Begründungspflicht des G-BA bestünde, werde seitens des G-BA nicht geteilt. Bei der Anerkennung von Surrogatparametern seien die unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen der entsprechenden Gesetzesgrundlagen zu berücksichtigen. Die Zulassungsbehörden beurteilten entsprechend des Arzneimittelgesetzes Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Das SGB V verfolge das Ziel, den Versicherten

eine Arzneimittelversorgung zu gewährleisten, die einem hohen Qualitätsanspruch genüge. Der Nutzenbegriff sei nicht gebunden an die Festlegungen der Zulassungsbehörden, und durch die Regelungen im SGB V werde dem G-BA bei der Bewertung der Patientenrelevanz ein Beurteilungsspielraum eingeräumt.

IV. Bewertung von Orphan Drugs

Vorsitzender G-BA:

Vor dem Hintergrund des Beschlusses zu Pirfenidon bestünde zu diesem Themenpunkt kein Klärungsbedarf. Der G-BA bestätige nochmals, dass unterhalb einer Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro bei Orphan Drugs die Vergleichstherapie für das Nutzendossier heranzuziehen sei, gegen die sich das neue Arzneimittel in der Zulassungsstudie verglichen habe. In Zukunft werde das Dossier bei Arzneimitteln für seltene Leiden unterhalb der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro vom G-BA selbst geprüft. Eine Prüfung durch das IQWiG im Rahmen einer regulären Nutzenbewertung erfolge erst oberhalb eines Umsatzes von 50 Mio. Euro. Um kurzfristig der neuen Vorgehensweise gerecht zu werden, würden auf der Homepage des G-BA entsprechende FAQs veröffentlicht. Zudem sei es möglich, im Modul 3 in Analogie zu Modul 4 für Orphan Drugs unterhalb der 50 Mio. Euro-Grenze einen Erläuterungstext einzufügen, der die Vorgehensweise hinsichtlich der Vergleichstherapie und entsprechend optional auszufüllende Abschnitte erläutere.

V. Festbetragsgruppenbildung

Industrie:

Bezüglich der gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der Festbetragsgruppenbildung parallel oder sequenziell zur Nutzenbewertung bestehe seitens der pharmazeutischen Industrie Rechtsunsicherheit. Hier könne eine gemeinsame Arbeitsgruppe zur Lösung der Vielzahl der ungeklärten Fragen Abhilfe schaffen.

Im Besonderen scheine die Dossievorlage den Kriterien, die für die Bewertung von Festbetragsarzneimitteln anzulegen sind, nicht gerecht zu werden. Was in Bezug auf diese Arzneimittel in das Dossier zu schreiben sei, bleibe vage, da kein Vergleich gegenüber einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern

ein Binnengruppenvergleich durchzuführen sei. Zudem seien nur die den Arzneimitteln gemeinsamen Indikationen zu bewerten und nicht wie im Rahmen der Nutzenbewertung alle Indikationen. Es zählten nur die gemeinsamen Indikationen, bei der Nutzenbewertung würden alle Indikationen geprüft. Weiterhin folge der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung der Festbetragslogik und sei von der Nutzenbewertung abzugrenzen. Die Vorgehensweise, wenn kein Dossier eingereicht werde und damit kein Zusatznutzen belegt sei, erscheine offensichtlich. Komplexer gestalte sich das Verfahren, wenn ein Dossier eingereicht werde und ein Zusatznutzen nachgewiesen werden könne. Hierbei sei fraglich, ob dann eine Festbetragsgruppenbildung nicht möglich sei oder das entsprechende Arzneimittel nicht eingruppiert werden könne.

Geschäftsstelle G-BA:

Seitens des G-BA wird dargelegt, dass ein Dossier für Festbetragsgruppenarzneimittel derzeit in einer Arbeitsgruppe beraten werde. Gesetzliche Regelungen für den Bereich der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V würden dort berücksichtigt. Das Ergebnis sei abzuwarten.

Vorsitzender G-BA:

Fraglich sei der Fall, wenn ein neues Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sei mit bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln und eine Bildung einer Festbetragsgruppe möglich wäre, aber bisher nicht erfolgt sei. Nach Auffassung des G-BA könne der G-BA auch im Rahmen des AMNOG nicht verpflichtet werden, eine Festbetragsgruppe zu bilden. Sollte es keine Festbetragsgruppe geben, dann sei der neue Wirkstoff Gegenstand der Nutzenbewertung. Eine zwingende Festbetragsgruppenbildung vor dem Verfahren der Bewertung nach § 35a SGB V mit anschließender Preisverhandlung nach § 130b SGB V entspräche nicht der Zielsetzung des AMNOG, denn dadurch würde der Preis des neuen Arzneimittels auf das Preisniveau des Bestandsmarktes festgesetzt werden. Deshalb sei hier regelhaft eine Nutzenbewertung im Sinne des § 35a SGB V vorzusehen im Vergleich zu der in dem Indikationsgebiet zweckmäßigen Vergleichstherapie. Erst im Nachgang käme eine Bewertung des entsprechenden Bestandsmarktes unter den gleichen Kriterien in Betracht. Dieser Bestandsmarkt könnte nach Bewertung dann eventuell in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden.

VI. Bestandsmarkt

Industrie:

Hinsichtlich des Aufrufens von Arzneimitteln aus dem Bestandsmarkt zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V müssten seitens des G-BA Kriterien für das Vorgehen festgelegt werden. Es wird betont, dass aufgrund einer Vielzahl von durchgeführten Studien in verschiedenen Indikationen der Bestandsmarktarzneimittel ein erhöhter Aufwand bei der Dossiererstellung entstehe und ein gewisser zeitlicher Vorlauf für die Dossiererstellung eingeräumt werden müsse. Zudem sei eine Abgrenzung erforderlich, welche konkreten Unterlagen und Studien mit dem Dossier einzureichen sind.

Vorsitzender G-BA:

Nach seiner persönlichen Auffassung sei bei den Bestandsmarktarzneimitteln denjenigen Arzneimitteln eine Priorität beizumessen, die im Wettbewerb zu Präparaten stünden, für die bereits ein Beschluss nach § 35a SGB V getroffen worden sei, um so einer Wettbewerbsverzerrung vorzubeugen.

VII. Verschiedenes

Industrie:

Unter diesem TOP wurde ein Informationsschreiben einer Kassenärztlichen Vereinigung diskutiert, in dem auf eine potenzielle Unwirtschaftlichkeit der Arzneimittel in der Nutzenbewertung bis zur Beschlussfassung und bis zum Ende der Preisverhandlungen hingewiesen wurde.

Kassenärztliche Bundesvereinigung:

Aufgrund einer noch unklaren Situation sieht die Kassenärztliche Bundesvereinigung hier die Pflicht, die Ärzte zu informieren und vor eventuellen Prüfanträgen einzelner Kassen zu warnen. Bislang seien die Folgen bei den Verhandlungen zum Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V unbekannt, insbesondere ob bei Patientenpopulationen ohne Zusatznutzen auf eine Subgruppe in der Preisverhandlung verzichtet werde oder ob es eine Mischpreiskalkulation ergäbe.

Deshalb werde vorerst empfohlen, die Arzneimittel bis zur Festlegung des Erstattungsbetrages für Patientengruppen ohne Zusatznutzen nur in medizinisch begründeten Fällen zu verordnen, da das Arzneimittel gegebenenfalls für eine bestimmte Patientenpopulation wirtschaftlich sein könne.

Industrie:

In Bezug auf die Einbindung von Sachverständigen und Patientenvertretern seitens des IQWiG während der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass die Meinungen und Äußerungen der Befragten nicht veröffentlicht würden.

IQWiG:

Das IQWiG erläuterte, dass die vom IQWiG eingebundenen externen Sachverständigen nicht über die Nutzenbewertung entscheiden. Von den Sachverständigen würden insbesondere Informationen zum Krankheitsbild eingeholt. Allen Nutzenbewertungsberichten sei zu entnehmen, dass die Bewertung des Arzneimittels im Verantwortungsbereich des IQWiG liege und explizit keine Fragen zur Bewertung des Arzneimittels gestellt würden. Dies sei auch dem veröffentlichten Fragebogen zu entnehmen.

Industrie:

Zudem wird seitens der Industrie gefordert, dass den Teilnehmern der Anhörung vor der mündlichen Anhörung die schriftlichen Stellungnahmen der anderen Stellungnehmer übermittelt werden sollten.

Vorsitzender G-BA:

Diese Notwendigkeit wird seitens des G-BA nicht gesehen. Die schriftlichen Stellungnahmen würden am Ende des Verfahrens im Zusammenhang mit dem Beschluss transparent vollständig publiziert und somit der Öffentlichkeit zur Kenntnis gegeben. Jeder Stellungnehmer solle unvoreingenommen die Möglichkeit erhalten, neben einer schriftlichen Stellungnahme auch mündlich Stellung zu nehmen, was durch eine Vorabversendung der schriftlichen Meinung unter Umständen eingeschränkt werden könnte. Zudem bleibe es jedem Stellungnehmer unbenommen, seine Stellungnahme selbst zu veröffentlichen.