



## **Stellungnahme der Bundesärztekammer**

zum Entwurf (Stand: 08.11.2010) der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V  
(kurz: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV)

in Abstimmung mit der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Berlin, 25. November 2010

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## **Stellungnahme zum Entwurf (Stand 08.11.2010) einer Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (kurz: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV) im Hinblick auf die Erörterung der AM-NutzenV am 25.11.2010**

Die Bundesärztekammer (BÄK) in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wiederholt eingangs ihre grundsätzlichen Bedenken gegen eine vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erlassene Rechtsverordnung und verweist in diesem Zusammenhang sowohl auf ihre Stellungnahme zur Öffentlichen Anhörung am 29. September 2010 des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zum Gesetzentwurf der Fraktionen der CDU/CSU und FDP – Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (BT-Drs. 17/2413) (<http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20100922.pdf>) als auch auf die in der am 22.09.2010 abgegebenen Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Fraktionsentwurf von CDU/CSU und FDP zum AMNOG vorgetragenen Punkte unter II. 7. ([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2896/Stellungnahme%20G-BA%20zum%20AMNOG\\_Anh%C3%B6rung%2029-09-2010.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2896/Stellungnahme%20G-BA%20zum%20AMNOG_Anh%C3%B6rung%2029-09-2010.pdf)).

Die Bundesärztekammer nimmt im Einzelnen wie folgt Stellung:

### **Zu § 1 Geltungsbereich:**

Die Verordnung soll das Nähere zur Nutzenbewertung von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen regeln. Gemäß § 35 Abs. 1 Satz 6 Nr. 2 soll die Nutzenbewertung auf Grundlage der **internationalen Standards** der evidenzbasierten Medizin **und der Gesundheitsökonomie** durchgeführt werden. Die AM-NutzenV enthält jedoch lediglich Regelungen zu Grundsätzen der Nutzenbewertung, nicht zur Kosten-Nutzen-Bewertung. Eine Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V durch das IQWiG kann gemäß § 130b Abs. 8 SGB V für Arzneimittel beantragt werden, für die kein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte. Im Hinblick auf die Kosten stellt die AM-NutzenV unzureichende Anforderungen an das Dossier (siehe § 4, Abs. 8) und eröffnet große Interpretationsspielräume bei der im Zusammenhang mit der frühen Arzneimittel-Nutzenbewertung geforderten gesundheitsökonomischen Evaluation.

#### **Zu § 4 Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Absatz 8**

*Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln. Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.*

Im Dossier wird nicht klar genug der Ausweis der gesamten Therapiekosten gefordert. Neben den Kosten des neuen Medikaments können auch Kosten für die Therapie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder für die Folgeversorgung anfallen. Satz 4 im oben genannten Absatz scheint das auf die ärztlichen Leistungen und Verordnungen beschränken zu wollen. Dafür gibt es keinerlei sinnvolle Begründung, da Unterschiede in der erforderlichen Krankenhausversorgung für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in gleichem Maße relevant sind. Die Formulierung in Satz 1 sollte deshalb wie folgt geändert werden: „...und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden gesamten Therapiekosten zu übermitteln.“ Der Satz 4 kann entfallen.

Die Beschränkung auf die direkten Kosten der GKV ist unzureichend. § 4 (2) des SGB I fordert die wirtschaftliche Sicherung im Rahmen der gesamten Sozialversicherung. Daher dürfen Auswirkungen auf andere Sozialversicherungszweige nicht ignoriert werden. Beispielhaft greifen Kosten einer Demenztherapie ohne Berücksichtigung der Pflegekosten zu kurz. Empfohlen wird deshalb als Ergänzung von Satz 3: „Themenabhängig können zusätzlich relevante Kostenwirkungen für andere Sozialversicherungszweige, etwa die Renten- oder die Pflegeversicherung, gesondert ausgewiesen werden.“

#### **Begründung zu § 4 Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Absatz 8**

*...Die Kosten sollten sowohl für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten als auch für alle Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, angegeben werden.*

In der Begründung zu Absatz 8 werden neben den Kosten für den einzelnen Patienten auch die Kosten für alle Patienten genannt. Der Budget-Impact ist jedoch eine ganz andere Analysekategorie als die Therapiekosten, da er z. B. Angaben zur Prävalenz erfordert. Wenn der

Budget-Impact im Dossier angegeben werden soll, was sehr sinnvoll ist, muss das klar in der Verordnung selbst und nicht in der Begründung festgelegt werden.

### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 2, Satz 1**

*Für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, ist der medizinische Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. ...*

Dieser Satz entspricht weitgehend dem neuen Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der GKV (§ 35a Abs. 1 Satz 4). Aus dem Text, auf den die AM-NutzenV Bezug nimmt, geht hervor, dass der medizinische Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung mit folgenden Kriterien nachzuweisen ist:

- A. wenn das Arzneimittel einen therapielevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und
- B. deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig vorzuziehen ist oder
- C. auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist.

Bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Absatz 3, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, die also nicht mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind, erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 in der AM-NutzenV bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Als Basis werden hier genannt:

- A. arzneimittelrechtliche Zulassung,
- B. die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie die Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und
- C. die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum in der AM-NutzenV unterschiedliche Kriterien für die mit den Festbetragsarzneimitteln vergleichbaren bzw. die mit den Festbetragsarzneimitteln nicht vergleichbaren neuen Arzneimittel angewendet werden sollen, wenn es um die zentrale Frage der Bewertung des Zusatznutzens geht.

Unverständlich ist auch, warum für den gleichen Sachverhalt drei verschiedene Bezeichnungen in der AM-NutzenV verwendet werden:

- Zusatznutzen (§ 5 Abs. 1 Satz 1)
- medizinischer Zusatznutzen (§ 5 Abs. 2 Satz 1)

- therapeutische Verbesserung (§ 5 Abs. 2 Satz 1 und 2).

#### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 3, Satz 4 und 5**

*...Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.*

Diese Formulierung führt zu Unklarheiten der Anforderungen („unangemessen“). Damit keinerlei Interpretationsspielraum gegeben ist, schlagen wir vor, die Worte „oder unangemessen“ zu streichen.

#### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 4, Satz 1**

*Im Dossier ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweis darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. ...*

Dieser Satz sollte, wie in der Begründung zu § 5 Abs. 6 Satz 1 ausgeführt, folgendermaßen korrigiert werden: „Im Dossier ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweis darzulegen, ob ein Beleg oder Hinweis für einen Zusatznutzen vorliegt und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt.“

#### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 4, Satz 2**

*...Diese Angaben sollen sowohl bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten als auch bezogen auf die Größe des Zusatznutzens erfolgen.*

Es bleibt unklar, was mit der Formulierung „Patientinnen und Patienten“ gemeint ist. Sollte sich die Formulierung auf die Quantifizierung einer Untergruppe von Patientinnen und Patienten beziehen, müsste dies präziser formuliert werden.

Wir schlagen in dem Fall vor, den Satz wie folgt umzuformulieren: „Diese Angaben sollen sowohl bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Untergruppe als auch bezogen auf die Größe des Zusatznutzens erfolgen.“

#### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 4, Satz 1 und 2**

*Im Dossier ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweis darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Diese Angaben sollen so-*

*wohl bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten als auch bezogen auf die Größe des Zusatznutzens erfolgen.*

Absatz 7 führt aus, wie „das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie...zu quantifizieren sind“. Es ist unklar, was mit „Größe des Zusatznutzens“ gemeint ist bzw. wie sie sich vom „Ausmaß des Zusatznutzens“ unterscheidet.

#### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 5, Satz 3 sowie Begründung zu Absatz 5**

*...Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch Vergleich eignen.*

In Absatz 5 des § 5 werden Ausnahmen von der Verpflichtung zu einem auf Evidenzkriterien basierenden Nachweis des Zusatznutzens beschrieben. So soll bei Nichtverfügbarkeit von direkt vergleichenden Studien auch der indirekte Vergleich zugelassen werden. Der indirekte Vergleich ist jedoch mit einer deutlich größeren Unsicherheit behaftet und leicht manipulierbar, weil unterschiedliche Studien unter unterschiedlichen Bedingungen (z. B. Wahl der Patienten, Definition und Stadium der Erkrankung, Vor- oder Begleittherapie) durchgeführt werden.

Daher sollte der Text konkretisiert und durch folgenden Satz ergänzt werden: „Jedoch ist ein indirekter Nachweis des Zusatznutzens nur nach vorheriger eingehender Prüfung und Genehmigung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erlaubt.“

In der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und Rates vom 06. November 2001 wird unter 5.2.5. (Berichte über Studien zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) in 5.2.5.1. gefordert, dass „...klinische Prüfungen in der Regel als kontrollierte klinische Prüfungen und soweit möglich randomisiert durchzuführen sind, ...“ und „...jedes andere Prüfdesign zu begründen ist.“. Vor diesem Hintergrund ist auch die Begründung zu Absatz 5 unverständlich und sollte korrigiert werden.

#### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 6, Satz 1**

*...und zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. ...*

Unklar ist in diesem Absatz des § 5, ebenso wie im Absatz 4 des § 5, was mit der „Wahrscheinlichkeit“ des Zusatznutzens gemeint ist. Grundsätzlich müsste sich die „Wahrscheinlichkeit“ aus den vorgelegten Nachweisen ergeben und ist insofern nicht „zu bewerten“, sondern darzulegen. Für den Begriff der „Wahrscheinlichkeit“ fehlt eine formale methodische Interpretation.

Wir würden empfehlen, anstelle der undefinierten Begrifflichkeit „Wahrscheinlichkeit“ die Begriffe „Beleg“ und „Hinweis“ aus den Allgemeinen Methoden des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG), Version 3.0, Kapitel 3.1 vom 27.05.2008 ([http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf)) zu verwenden.

Wir schlagen deshalb folgende Umformulierung des 1. Satzes in § 5 Abs. 6 vor: „...sowie der Evidenzstufe darzulegen und festzustellen, ob ein Beleg oder Hinweis für einen Zusatznutzen vorliegt und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt.“

### **Zu § 5 Zusatznutzen, Absatz 6, Satz 3**

*...Es gelten folgende Evidenzstufen:*

- 1. Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib*
- 2. Ib Randomisierte klinische Studien*
- 3. IIa systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb*
- 4. IIb prospektiv vergleichende Kohortenstudien*
- 5. III retrospektiv vergleichende Studien*
- 6. IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien*
- 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees*

Diese dargestellten Evidenzstufen 1–7 sind ungeeignet für die Situation der frühen Nutzenbewertung. Systematische Übersichtsarbeiten liegen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Regel nicht vor. Wir empfehlen deshalb entsprechend dem Standard der internationalen Literatur (Grimes & Schulz, Lancet 2002; 359: 57–61) folgende Evidenzstufen zu berücksichtigen:

I Evidenz aus mindestens einer korrekt randomisierten kontrollierten klinischen Studie

II-1 Evidenz aus gut angelegten kontrollierten Studien ohne Randomisierung

II-2 Evidenz aus gut angelegten Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, vorzugsweise von mehr als einem Zentrum oder einer Forschungsgruppe

II-3 Evidenz aus multiplen Zeitserien mit oder ohne Intervention. Wichtige Ergebnisse aus unkontrollierten Studien können auch zu diesem Evidenztyp gerechnet werden (wie z. B. 1940 die Einführung der Penicillintherapie).

III Meinungen von angesehenen Experten, gestützt auf klinische Erfahrung, deskriptive Studien oder Berichte von Expertenkommissionen.

Bei der Festlegung der Evidenzstufen sollte nicht von dem Standard abgewichen werden, der bisher bereits durch die Allgemeinen Methoden des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG), Version 3.0 vom 27.05.2008 definiert worden ist ([http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf)). Dort werden auf Seite 45 und 46 folgende Anforderungen an die Evidenzstufen definiert:

*Das Studiendesign hat insofern erheblichen Einfluss auf die Ergebnissicherheit, als dass mit Beobachtungsstudien, prospektiv oder retrospektiv, ein kausaler Zusammenhang zwischen Intervention und Effekt in der Regel nicht dargestellt werden kann, während die kontrollierte Interventionsstudie grundsätzlich hierfür geeignet ist [160]. Dies gilt vor allem dann, wenn andere, das Ergebnis beeinflussende Faktoren ganz oder weitgehend ausgeschaltet werden. Aus diesem Grund stellt die randomisierte kontrollierte Studie den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen dar [241]. In der Regel sind RCTs zur Evaluation von Arzneimitteln möglich und praktisch durchführbar. Das Institut lässt daher in der Regel RCTs in die Nutzenbewertung von Arzneimitteln einfließen. Nur in begründeten Ausnahmefällen wird auf nicht randomisierte Interventionsstudien oder Beobachtungsstudien zurückgegriffen. Die Begründung kann einerseits in der Nichtdurchführbarkeit eines RCT liegen, z. B. bei starker Präferenz einer bestimmten Therapiealternative von Therapeuten und/oder Patienten, andererseits darin, dass für die vorliegende Fragestellung auch andere Studienarten eine hinreichende Ergebnissicherheit liefern könnten. Bei Erkrankungen, die ohne Intervention nach kurzer Zeit sicher zum Tod führen, können beispielsweise mehrere konsistente Fallbeobachtungen darüber, dass eine bestimmte Intervention diesen zwangsläufigen Verlauf verhindert, hinreichende Ergebnissicherheit liefern [249] (dramatischer Effekt, siehe auch Abschnitt 3.2.2). Die besondere Begründungspflicht für ein nicht randomisiertes Design bei der Prüfung von Arzneimitteln findet sich auch im Rahmen des Arzneimittelzulassungsrechts in den Arzneimittelprüfrichtlinien (Richtlinie 2001/83/EG, Abschnitt 5.2.5 [235]).*

#### **Zu § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie, Absatz 2**

*..., vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.*

Der Begriff „Endpunktstudien“ sollte konkretisiert und „patientenrelevante“ Endpunktstudien eingefügt werden.



### **Zu § 7 Nutzenbewertung, Absatz 2, Satz 3**

*...Die Nutzenbewertung enthält auch eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier nach § 4 Absatz 1...*

Satz 3 geht nicht auf die schwierige und potenziell sehr relevante Problematik der Zusammenfassung und Aggregation einzelner Nutzenkomponenten ein. Nach Satz 3 sollte deshalb folgender Satz ergänzt werden: „Dabei sind bewertende Schritte der Zusammenfassung und Wertung aller einzelnen Nutzenkomponenten detailliert und nachvollziehbar offen zu legen und die Validität ggf. verwendeter Algorithmen – wie etwa von Summenscores – nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin nachzuweisen.“.

### **Zu § 7 Nutzenbewertung, Absatz 2, Satz 6**

*...Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen...*

Wenn die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde nicht widersprechen darf, bleibt es bei der arzneimittelrechtlichen Bewertung (= Sicherheit/Gefahrenabwehr) und eine sozialrechtliche *Nutzenbewertung* (also zusätzlich unter Alltagsbedingungen) wird zumindest behindert. Es sollte eine Klarstellung erfolgen, dass dies nicht beabsichtigt ist. Insofern wäre ein Austausch von „darf nicht widersprechen“ durch „hat zu berücksichtigen“ sinnvoll.