

Josef Hecken

# AMNOG – eine Zwischenbilanz

## 1. Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Aufgabe, Richtlinien zur Sicherung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln zu erstellen. Apothekenpflichtige Arzneimittel sind in Deutschland grundsätzlich unmittelbar nach der Zulassung für alle Patientinnen und Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verfügbar. Soweit von vorneherein keine gesetzlichen Gründe für einen Ausschluss vorliegen, können zugelassene Arzneimittel von Ärztinnen und Ärzten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden. Erst nach Eintritt eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff in den Markt greifen in der Bundesrepublik Deutschland verschiedene Regulierungsinstrumente, die mit Blick auf die Erstattung von Leistungen innerhalb der GKV auch eine Überprüfung des Nutzens, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln vorsehen. Diese Aufgabe hat der Gesetzgeber dem G-BA übertragen.

So kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit eines zugelassenen Arzneimittels in der vertragsärztlichen Versorgung durch die GKV unter bestimmten Voraussetzungen einschränken oder ausschließen. Insbesondere dann, wenn ein Arzneimittel unzweckmäßig ist. Für die Realisierung einer hochwertigen wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung der gesetzlich Versicherten stehen dem G-BA verschiedene Instrumente zur Verfügung. Dazu gehören:

- die Bildung von Festbetragsgruppen
- die Erstellung von Therapiehinweisen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise
- Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse auf der Basis von Nutzenbewertungen
- die Konkretisierung eines Ausschlusses von Arzneimitteln mit dem Schwerpunkt „Erhöhung der Lebensqualität“ (sog. Lifestyle-Arzneimittel)
- Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen
- die Beauftragung von Expertengruppen zur Bewertung eines off-label-use

- die Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – diese erfolgt unmittelbar nach Markteintritt
- die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung; sie kann auf Verlangen des Pharmazeutischen Unternehmers (pU) oder des GKV-Spitzenverbandes (GKV-SV) nach abgeschlossener Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Rahmen der Verhandlungen über den Erstattungsbetrag nach einem abgeschlossenen Schiedsverfahren beauftragt werden.

Zu den Aufgaben des G-BA gehören auch:

- die Aufnahme von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln, die als Therapiestandard zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen gelten, in der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (OTC-Übersicht),
- die Aufnahme von Medizinprodukten in einer Zusammenstellung der in medizinisch notwendigen Fällen ausnahmsweise verordnungsfähigen Medizinprodukte in der Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL).

## 2. Die Wirkungen und Effekte des AMNOG

### 2.1 Die Frühe Nutzenbewertung kein Widerspruch zur Zulassung

Mit den Regelungen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) ab dem Jahr 2011 wurde die wohl am meisten beachtete Aufgabe des G-BA im Arzneimittelbereich etabliert, nämlich die Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Es stellt sich die Frage: Hat der G-BA hier eine Regelung umzusetzen, die außerhalb anderer Regelungen im Rahmen der Arzneimittelverordnungen innerhalb der Europäischen Union oder gar weltweit steht? Ein Blick in die Regularien anderer Länder zeigt, dass die meisten von ihnen ähnliche vergleichbare oder sogar noch ausgefeiltere Systeme für die Etablierung eines Nutzenbewertungsregimes vorsehen.

So gibt es in den USA versicherungsbasierte Verhandlungen und Vertragsbedingungen im Rahmen des Versicherungsmarktes mit einer Tendenz zu einer immer feingliedrigeren Beurteilung der Wirksamkeit neuer Arzneimittel. In Deutschland genauso wie in Frankreich, Italien, Spanien und Japan wird eine Bewertung auf Grundlage einer therapeutischen Analyse durchgeführt; man spricht hier von komparatorbasierten Bewertungen oder Referenzkategorien. In anderen Ländern wie Australien, Kanada, Korea, Schweden oder dem Vereinigten Königreich gibt es für die Preisbildung

sogar eine gesundheitsökonomische Bewertung. Als Instrument wird hier u.a. die Kosteneffektivität oder die Kosten-Nutzen-Analyse angewendet. Im Ergebnis muss man feststellen, dass das deutsche AMNOG in dem Arsenal kein Sonderweg ist, sondern Nutzenbewertung patentgeschützter Arzneimittel im internationalen Vergleich weder einen Tabubruch noch – wie häufig zu lesen – einen Widerspruch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung darstellt.

Häufiger Kritikpunkt im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung ist eine vermeintlich mangelnde Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden, die die pharmazeutischen Unternehmen vor große Herausforderungen stellen würde, da die Anforderungen der Zulassungsbehörden nicht hinreichend koordiniert wären mit den Anforderungen des G-BA. Hierzu ist anzumerken, dass es eine Vereinbarung über eine strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem G-BA, dem PEI und dem BfArM gibt. Grundlage dieser Zusammenarbeit ist, dass Zulassungen und Frühe Nutzenbewertung in unterschiedlichen Rechtskreisen angesiedelt sind und auch unterschiedliche Zwecke und Prüfprogramme verfolgen.

Unbeschadet der unterschiedlichen Aufgabenstellungen gibt es in der täglichen Praxis allerdings eine Reihe von Berührungspunkten. Dabei ist festzustellen, dass viele für die Frühe Nutzenbewertung wichtige Parameter idealiter ohne größeren oder gar unvermeidbaren Aufwand im Rahmen von Zulassungsstudien erhebbbar sind. Insoweit ist ein enger Dialog zwischen den Bundesoberbehörden und dem G-BA nicht nur geboten, sondern auch zielführend, um sowohl im Zulassungsverfahren wie auch im Frühen Nutzenbewertungsverfahren die Evidenzlage für den jeweiligen Zweck und die Möglichkeiten zur Gewinnung dieser Evidenz zu verbessern. Der zwischen dem G-BA und den Bundesoberbehörden etablierte Dialog kann und soll nicht zu einer Harmonisierung der Studienanforderungen führen, die aus den unterschiedlichen Aufgabenstellungen resultieren und daher unterschiedlich sein müssen. Allerdings ist es sinnvoll, Fragestellungen möglichst frühzeitig zu bündeln und im Rahmen der Durchführung von Zulassungsstudien gute Evidenz, sowohl für die Beurteilung der arzneimittelrechtlichen Fragestellung der Zulassung, wie auch für die Beurteilung der sozialversicherungsrechtlichen Fragestellungen im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung zu generieren. Damit wird die Möglichkeit geschaffen, Evidenzlücken in Bezug auf die Zusatznutzenbewertung von vornherein

zu schließen. Die frühzeitige Festlegung von für die Zulassung und die Frühe Nutzenbewertung wichtigen Parametern und Endpunkten ist auch im Interesse der pharmazeutischen Unternehmen, um klinische Studien der Phase 3 zu neuen Wirkstoffen frühzeitig für strategische Anforderungen sowohl von Zulassung als auch der Frühen Nutzenbewertung auszurichten.

Zu diesem Zweck wurden wechselseitige Beteiligungen von Experten der jeweiligen Institutionen bei Zulassungsgesprächen im Vorfeld der Planung des konkreten Designs von klinischen Studien – insbesondere Zulassungsstudien der Phase 3, aber auch Post-Authorization Studien – etabliert, um zu gewährleisten, dass möglichst alle zulassungs- und nutzenrelevante Gesichtspunkte in die Planung und Durchführung der Studien einfließen können, sofern der Antragsteller dies wünscht.

Denn die Zulassung selbst beurteilt die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität eines Arzneimittels. Davon losgelöst bewertet das AMNOG den Mehrwert gegenüber anderen Therapieoptionen. In Deutschland gibt es keine rein gesundheitsökonomische Bewertung, sondern eine komparatorbasierten Bewertung ohne Kostenobergrenze.

## 2.2 Das AMNOG gefährdet die Arzneimittelversorgung nicht

Viel Beachtung finden die Bewertungen des G-BA immer dann, wenn auf Grundlage der nachgelagerten Preisverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und GKV-SV ein Arzneimittel vom Markt geht. Schlagartig werden dann Rufe laut, die von einer „Gefährdung der Arzneimittelversorgung durch die Wirkung des AMNOG“ sprechen. Hierzu ist anzumerken, dass das AMNOG keineswegs eine Gefährdung der Arzneimittelversorgung auf Basis seiner Bewertungen hervorruft. Vielmehr sind die bislang zu beobachtenden Marktaustritte Ausdruck von rein ökonomischem Kalkül und unternehmerischen Entscheidungen, die darauf beruhen, dass der Preis, der sich aus den Preisverhandlungen ergibt, den unternehmerischen Erwartungen insoweit nicht entspricht, als ein Vertrieb in Deutschland auf Grundlage eben dieser unternehmerischen Zwänge nicht erfolgt.

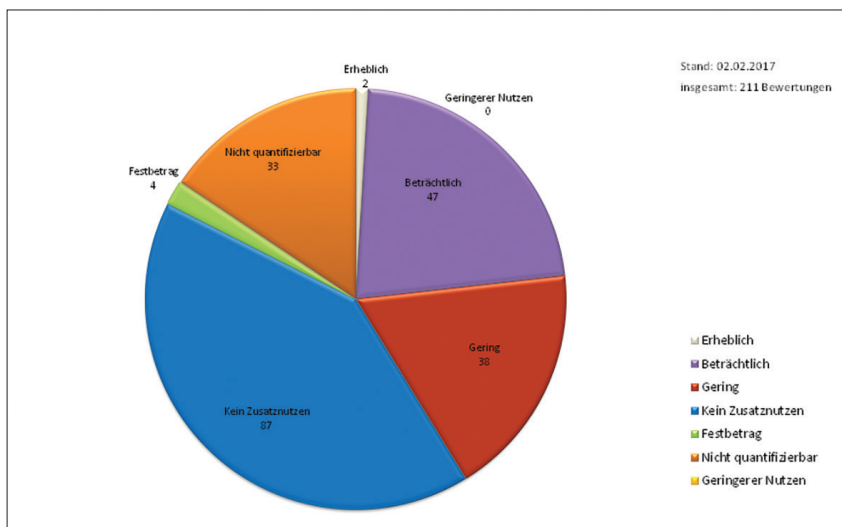
Unabhängig davon muss man feststellen, dass bei über 210 bislang durchgeführten Nutzungsbewertungsverfahren lediglich 25 Marktaustritte zu verzeichnen waren. All diese Marktaustritte fanden in Bereichen statt, in denen Therapiealternativen in ausreichender Zahl vorhanden sind, sodass

eine Versorgung der Patientinnen und Patienten mit wirksamen Arzneimitteln nicht gefährdet ist.

### 2.3 Bisherige Ergebnisse des AMNOG

Nach den bisherigen Ergebnissen wurde bei ca. 57 % der Bewertungen ein positiver Zusatznutzen festgestellt. Ein Bewertungsergebnis, welches oberhalb des Durchschnitts international vergleichbarer Systeme und Bewertungen liegt. Die Bewertungskategorien zeigen, dass in zwei Fällen ein erheblicher Zusatznutzen, in 47 Fällen ein beträchtlicher, in 38 Fällen ein geringer und in 87 Fällen kein Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Anders sieht die Bilanz aus, wenn man rein onkologische Wirkstoffe betrachtet, die eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen haben. Unter den onkologischen Wirkstoffen waren 23 % mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen versehen, 37 % mit einem beträchtlichen, 1 % mit einem erheblichen, 17 % mit einem geringen und 23 % ohne Zusatznutzen. Vor dem Hintergrund, dass die onkologischen Wirkstoffe etwa 34 % aller Bewertungen in der Frühen Nutzenbewertung ausmachen, muss man feststellen, dass die Rate mit positiven Nutzenbewertungen im Bereich der Onkologika deutlich oberhalb des Durchschnitts aller Frühen Nutzenbewertungen liegt.

Abbildung 1: Höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren nach § 35a SGB V.



Auffällig ist in diesem Kontext die Tatsache, dass auch nach mehreren Jahren Früher Nutzenbewertung innerhalb des G-BA immer noch ein nicht zu verachtender Anteil der Frühen Nutzenbewertung im onkologischen Bereich ohne Daten zur Lebensqualität oder ohne verwertbare Daten zur Lebensqualität erfolgen muss. Hier besteht deutlicher Nachholbedarf, denn gerade bei den immer potenteren und wirksameren Arzneimitteln in diesem Bereich geht häufig die höhere Wirksamkeit auch mit einem höheren Nebenwirkungspotenzial einher, sodass die Etablierung von Daten zur Lebensqualität einen immer größeren, wenn nicht gar unverzichtbaren Stellenwert im Rahmen der Gesamtbewertungen darstellt. Daten zur Lebensqualität und Verbesserung der Lebensqualität sind in diesem Kontext ein wichtiges Moment, auch für den Erfolg oder Misserfolg i. S. e. positiven oder sehr positiven Bewertung im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung. Wirkstoffe, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung positive Daten zur Lebensqualität vorlegen – z.B. Afatinib – können diesen positiven Nutzenbeleg auch in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens wiederfinden. Afatinib erreichte einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### **3. Die Substitutionsausschlussliste als neue Aufgabe des G-BA**

Mit Wirkung vom 01.04.2014 wurde dem G-BA über das 14. Gesetz zur Änderung des SGB V die Aufgabe übertragen, zum 30.09.2014 Arzneimittel zu bestimmen, deren Ersetzung durch wirkstoffgleiche Arzneimittel ausgeschlossen ist. Dabei sollen vor allen Dingen Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite berücksichtigt werden. Für die Auswahl kann der G-BA Kriterien festlegen. In seiner Verfahrensordnung (VerfO) wird das Nähere zu Auswahl und Kriterien geregelt. Binnen nur fünf Monaten konnte der G-BA die Beratungen in seinem ersten Beschluss für Wirkstoffe im Rahmen der Substitutionsausschlussliste abschließen. Dies erfolgte unter Einbeziehung umfangreicher Stellungnahmen und Kommentare der Apothekerschaft und pharmazeutischer Sachverständiger. Ebenfalls hat der G-BA in dieser Zeit die Entscheidungsgrundlagen definiert und festgelegt, was die Basis für weitere Beschlüsse sein soll, um Wirkstoffe für die Substitutionsausschlussliste vorzusehen. Die dabei erfolgte Festlegung, welche Arzneimittel nicht ausgewählt werden dürfen, dient der Verbesserung der Therapiesicherheit für die Patientinnen und Patienten.

#### 4. Ausgabentrends und klinische Entwicklung in der Onkologie

Im Rahmen der jüngsten Entwicklungen von neuen Arzneimitteln innerhalb der Onkologie sind einige Ausgabentrends zu beobachten. So findet sich der Trend einer Personalisierung oder Stratifizierung, was bedeutet, dass neue Wirkstoffe in kleineren Subgruppen der Erkrankung wirksam werden – mit dem Ergebnis, dass das Preisniveau in diesen Subgruppen stetig ansteigt. Auch ist der Trend zu einer Chronifizierung zu beobachten was bedeutet, dass eine Erkrankung durch Dauertherapie behandelt und kontrolliert wird. Außerdem gibt es den Trend zu sog. Kombinations-therapien, wobei unterschiedliche Therapieprinzipien nach individueller Tumorsensitivität kombiniert werden. All diese Trends führen tendenziell zu einer Ausgabensteigerung bei onkologischen Arzneimitteln, da die meisten Therapieoptionen sog. second and third line Therapien darstellen, die in vielen Fällen bis zu einer Vervielfachung der Gesamttherapiekosten führen. Derartige Entwicklungen können für die Finanzierungsfähigkeit von Arzneimitteln durchaus problematisch werden und es wird der Ruf laut, Lösungsansätze festzustellen. Im Rahmen der erstgenannten Personalisierung und der Stratifizierung stellt man wie eingangs ausgeführt fest, dass die Wirkstoffe mit immer kleineren Subgruppen wirksam werden. Dadurch ergibt sich das Problem einer fehlenden oder nicht ausreichenden Evidenz.

Mögliche Lösungsansätze, um dem Problem der nicht ausreichenden Evidenz zu begegnen, wären die Etablierung valider prospektiver klinischer Register oder die Erfassung wichtiger Endpunkte, insbesondere auch Lebensqualität und Symptomatik in der palliativen Phase. Daneben bietet sich die Erhöhung der Mitverantwortung (organisatorisch und finanziell) der pharmazeutischen Unternehmen für die Evidenzgenerierung in der Post-Marketing-Phase an.

Dem Problemfeld der Kombinationstherapien könnte man möglicherweise dadurch begegnen, dass geeignete Rabattierungsmodelle für Kombinationstherapien etabliert werden, um dadurch sprunghafte Preiserhöhungen zu dämpfen. Dem Problemfeld der Chronifizierung und Dauertherapie könnte man begegnen durch die Anpassung des Erstattungs-niveaus an die chronische Behandlungssituation.

All dies sind Herausforderungen der Zukunft, denen mit wachsender Steigerung der Arzneimittelpreise eine immer höhere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss, um einem Auseinanderdriften zwischen therapeutischen Kosten und fiskalischen Möglichkeiten insoweit entgegenzuwirken, als eine tragfähige Balance erhalten bleibt.

## 5. Fazit

Der G-BA hat bislang eine Vielzahl Früher Nutzenbewertungen durchgeführt, von denen die Mehrzahl mit einem positiven Zusatznutzen erfolgt ist. Über alle Frühen Nutzenbewertungen ist der Anteil der positiven Nutzenbewertungen – also Nutzenbewertungen mit einem anerkannten Zusatznutzen – oberhalb des internationalen Durchschnitts. Dieses positive Ergebnis stellte sich allerdings überdurchschnittlich häufig im Bereich der onkologischen Wirkstoffe ein, deren Anteil an der Gesamtzahl der Wirkstoffe im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung deutlich unterdurchschnittlich ist. Deshalb ist in der Zukunft ein besonderes Augenmerk auf die Preisentwicklung der onkologischen Wirkstoffe zu richten, um das Gesamtkostenniveau der onkologischen Therapie nicht aus dem Blick zu verlieren.