

**Bundesministerium für Gesundheit**

Referat 221, z. Hd. Dr. Dirk Bernhardt

Friedrichstraße 117

10108 Berlin

[221@bmg-bund.de](mailto:221@bmg-bund.de)

17. August 2018

**Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes für**

**Schnellere Termine und bessere Versorgung  
(Terminservice- und Versorgungsgesetz – TSVG)**

veröffentlicht am 24. Juli 2018

AZ 221 - 20020

**Andere Versorgungsbereiche**

**B. Arzneimittel**

**AMNOG: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel**

## Zusammenfassung

In dem Referentenentwurf für ein Gesetz für schnellere Termine und bessere Versorgung (TSVG) werden auch weitere, u. a. für die Arzneimittelversorgung relevante Verbesserungen aufgenommen, siehe Artikel 9 und 10 ab Seite 40.

Insbesondere bei der Versorgung mit neuen Arzneimitteln und der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V gibt es große Herausforderungen. Wir schlagen vor, zwei Schwachstellen im Hinblick auf eine langfristige und nachhaltige Versorgung mit neuen Arzneimitteln in dieser Gesetzesnovelle zu beheben:

### Frühe Beratung durch die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (Early Scientific Advice)

Wir schlagen die Einrichtung einer frühen Beratung durch die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (Early Scientific Advice), organisiert durch die AWMF, vor. Inhalte sind vor allem der aktuelle Therapiestandard, Definition von Subgruppen/Subpopulationen mit abweichender Standardtherapie (prädiktive Merkmale) und Informationen zu weiteren, aktuellen Entwicklungen beim jeweiligen Krankheitsbild. Eine solche Beratung kann die inzwischen sehr hohe Zahl von Nachberichten reduzieren und die Integration der frühen Nutzenbewertung in Therapiestandards und Leitlinien fördern.

*Änderungsvorschlag für §35a SGBV: Ergänzung Absatz (2), Einschub als zweiter Satz:  
Der G-BA holt innerhalb zwei Wochen eine schriftliche fachlich-wissenschaftliche Expertise durch die thematisch betroffenen Fachgesellschaften in der AWMF ein.*

### Verordnung von neuen Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen – Dokumentation des Therapieverlaufs

Wir schlagen vor, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter definierten Bedingungen die Dokumentation des Therapieverlaufs neuer Arzneimittel durch den Verordner festlegen kann, wenn Anhaltspunkte für eine deutlich höhere Wirksamkeit oder bessere Verträglichkeit als die zweckmäßige Vergleichstherapie, aber nicht ausreichende Daten für die Festlegung eines Zusatznutzens vorliegen. Solche Daten sind Voraussetzung für eine späte Nutzenbewertung auf einer breiteren Datengrundlage mit längeren Verlaufsbeobachtungen und größerer Nachhaltigkeit.

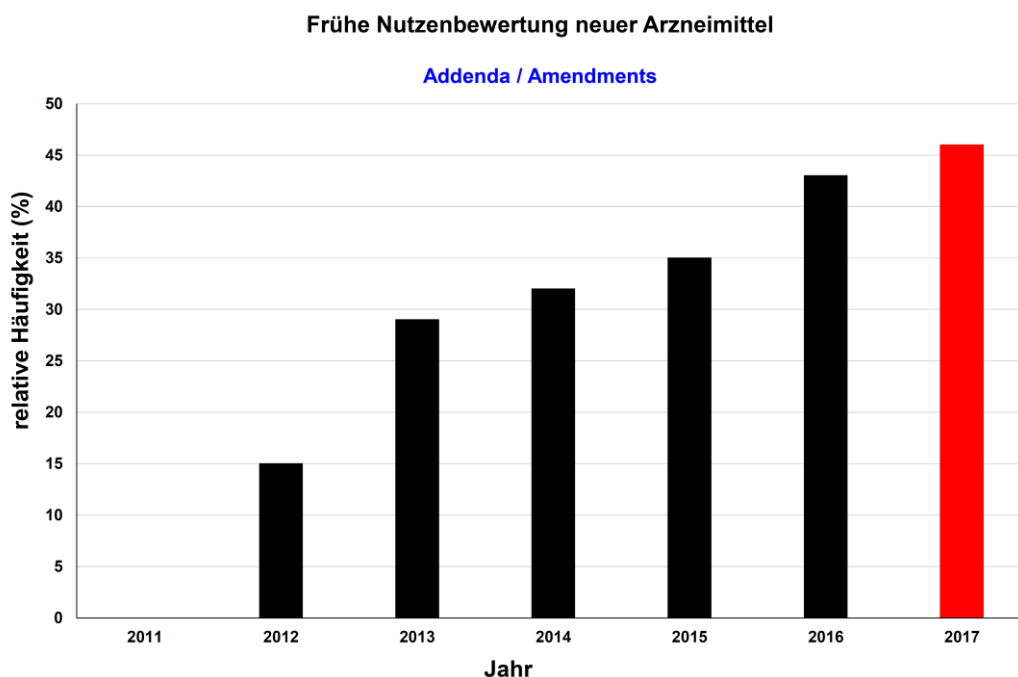
*Änderungsvorschlag für §35a SGBV: Ergänzung Absatz 5a: Der G-BA kann eine zusätzliche Dokumentation festlegen bei:*

- *Anhaltspunkten für eine deutlich höhere Wirksamkeit oder bessere Verträglichkeit als die zweckmäßige Vergleichstherapie, aber nicht ausreichenden Daten für die Festlegung eines Zusatznutzens*
- *seltenen Erkrankungen oder Subpopulationen häufigerer Erkrankungen mit kleinen Patientenzahlen, z. B. molekular definierte Subgruppen, bei denen Phase-III-Studien nicht in absehbarer Zeit abgeschlossen werden können.*

## A. Frühe Beratung durch die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (Early Scientific Advice)

Durch das Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit Vorlage der erforderlichen Dossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer, die Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bzw. des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und die Stellungnahmen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und anderer Organe ist eine erfreulich intensive Diskussionskultur entstanden. Dies hat allerdings dazu geführt, dass die Zahl der Nachberichte in Form von Addenda und Amendments in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist, siehe Abbildung 1 [1]

**Abbildung 1: Prozentualer Anteil an nachträglichen Addenda und Amendments in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011 – 2017**



Aufgrund des engen Zeitrahmens werden diese Addenda/Amendments vor der Festlegung des G-BA nicht mehr diskutiert. Dieses Vorgehen gefährdet die Transparenz des gesamten Verfahrens.

Kontinuierliche Diskussionspunkte in den Anhörungen sind z. B. die Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn diese vom aktuellen Stand des Wissens oder dem Versorgungsstandard in Deutschland abweichen, oder die Definition von Subgruppen [2]. Besonders in sehr dynamischen Fachgebieten wie in der Infektiologie (Hepatitis C, HIV Infektion), der Onkologie (Lungenkarzinom u. a.) oder aktuell der Hämophilie und der Rheumatologie passen sich Versorgungsstandards schnell der verbesserten Diagnostik und Therapie an.

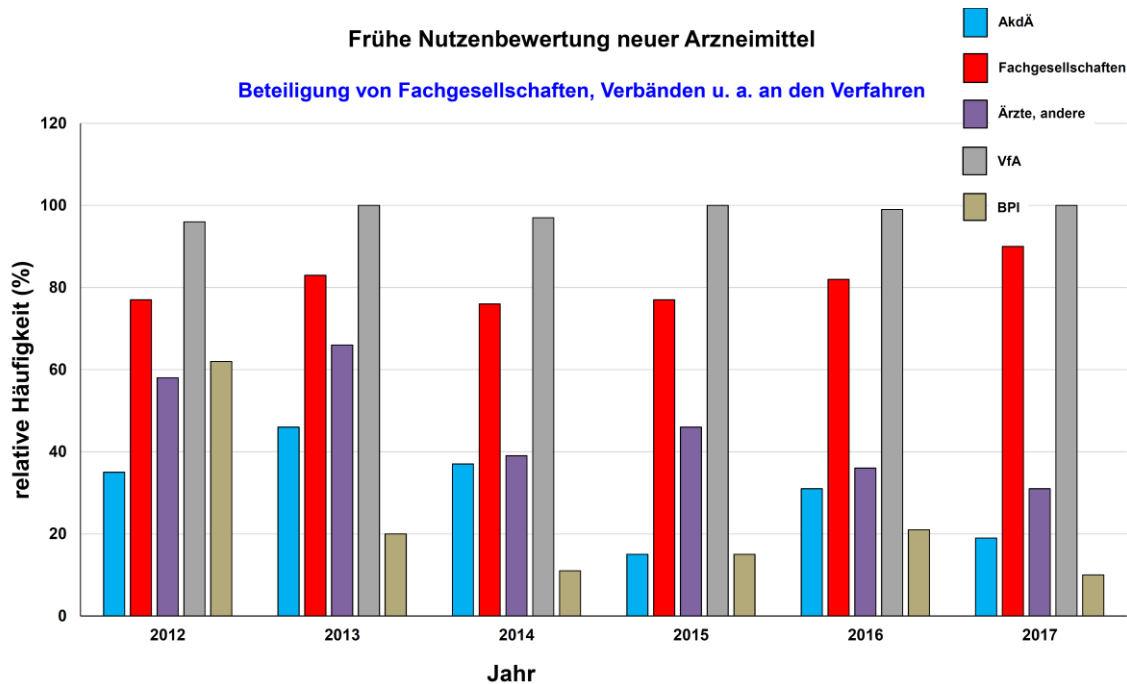
Wir schlagen die Einrichtung einer frühen Beratung durch die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (Early Scientific Advice), organisiert durch die AWMF, vor. Schon im Jahr 2015 hat die AWMF auf diese Notwendigkeit hingewiesen [3]. Wichtige Beratungsinhalte sind vor allem:

- aktueller Therapiestandard (Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie); hierzu gehören auch Informationen über bereits verabschiedete, aber noch nicht publizierte Leitlinien
- Subgruppen/Subpopulationen mit abweichender Standardtherapie (prädiktive Merkmale)

- Informationen zu weiteren Entwicklungen beim jeweiligen Krankheitsbild mit Bezug zur frühen Nutzenbewertung, z. B. Änderungen der Klassifikation

In einer aktuellen Umfrage der in der Ad-Hoc-Kommission Nutzenbewertung der AWMF aktiven Fachgesellschaften wurde deutlich, dass sie eine solche Beteiligung organisieren und aktuell 80-90% der Verfahren mit guter Fachexpertise abdecken können. Diese Einschätzung wird durch die Analyse der Beteiligung an den bisherigen Verfahren bestätigt, siehe Abbildung 2.

**Abbildung 2: Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 – 2017**



Ein solcher Early Scientific Advice kann in Form eines Fragebogens erfolgen, der von den betroffenen Fachgesellschaften ausgefüllt, in der gesetzten Frist zurückgesandt und bei Bedarf zusätzlich mündlich diskutiert wird.

Die frühzeitige Einbeziehung von Fachexperten kann die Zahl der Addenda/Amendments reduzieren und auch dazu führen, dass die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung methodisch besser in Leitlinien integriert werden.

## **B. Verordnung von neuen Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen – Dokumentation des Therapieverlaufs**

Seit der Implementierung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) im Jahr 2011 hat sich das AMNOG-Verfahren zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland etabliert. Die Ad Hoc Kommission „Nutzenbewertung“ der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) mit inzwischen Mitgliedern aus 20 Fachgesellschaften und insbesondere die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.) haben sich intensiv mit der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel beschäftigt und im Mai dieses Jahres eine aktuelle Analyse von 272 Verfahren mit über 550 Subgruppen/Subpopulationen vorgelegt [1]. Die Analyse bestätigt die bisherigen positiven Aspekte des Verfahrens, zeigt aber auch Schwachstellen.

Eine Schwachstelle ist der Umgang mit neu zugelassenen Arzneimitteln, bei denen die Zulassungsbehörden Wirksamkeit und Sicherheit konstatieren, die Daten aber nicht für die Festlegung

eines Zusatznutzens ausreichen. In der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel wird bei etwa 60% aller bewerteten Subgruppen/Subpopulationen der Zusatznutzen als „nicht belegt“ bewertet. Diese Kategorie „Zusatznutzen nicht belegt“ beinhaltet sowohl Verfahren, bei denen das neue Arzneimittel in den vorliegenden Studien nicht besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie war, als auch Arzneimittel mit einem erkennbaren Vorteil, bei denen die vorliegende Datenlage nicht ausreichend war, um einen Zusatznutzen anzuerkennen. Ein eklatantes Beispiel aus der Onkologie ist Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs, bei dem der G-BA im ersten Verfahren „Zusatznutzen nicht belegt“ entschied, worauf das Arzneimittel vom deutschen Markt genommen wurde. In der Neubewertung nach 14 Monaten wurde ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ festgelegt, Osimertinib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer wieder auf den deutschen Markt eingeführt. In der Zwischenzeit mussten die betroffenen Lungenkrebspatienten mit Präparaten aus dem Ausland versorgt werden.

In den Anhörungen und den Stellungnahmen werden wiederholt Indikationen diskutiert, bei denen der Einsatz des jeweils neuen Arzneimittels aus Sicht der Experten indiziert ist. Wenn der G-BA aus methodischen Gründen zur Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ kam, hat er im Jahr 2017 die Tragenden Gründe mehrfach genutzt, um die Umstände eines therapeutischen Einsatzes trotz der negativen Bewertung zu beschreiben, z. B. bei Arzneimitteln für Patienten mit Lungenkrebs (Crizotinib, Dabrafenib, Trametinib), mit Hodgkin Lymphom (Nivolumab, Pembrolizumab), Urothelkarzinom (Nivolumab) oder mit Hepatitis C (Elbasvir/Grazoprevir). Diese Situation ist unbefriedigend. Nicht jeder Verordner liest die Begründungen des G-BA zur jeweiligen Festlegung. Die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ kann dazu führen, dass wirksame Arzneimittel nicht verordnet werden.

In einer frühen Nutzenbewertung liegen per se oft nur unvollständige Ergebnisse ohne Langzeitbeobachtung vor. Wir schlagen vor, dass der G-BA in seinen Festlegungen nicht nur eine Befristung, sondern auch eine zusätzliche Dokumentation festlegen kann. Voraussetzungen sind:

- Anhaltspunkte für eine deutlich höhere Wirksamkeit oder bessere Verträglichkeit als die zweckmäßige Vergleichstherapie, aber nicht ausreichende Daten für die Festlegung eines Zusatznutzens
- seltene Erkrankungen oder Subpopulationen häufigerer Erkrankungen mit kleinen Patientenzahlen, z. B. molekular definierte Subgruppen, bei denen Phase-III-Studien nicht in absehbarer Zeit abgeschlossen werden können.

In solchen Situationen soll die Verordnung des neuen Arzneimittels für einen definierten Zeitpunkt geknüpft werden an:

- Dokumentation des Therapieverlaufs durch den Verordner, mit besonderem Schwerpunkt auf den jeweils krankheitsbezogenen, patientenrelevanten Endpunkten einschl. der Lebensqualität. Die Inhalte der Dokumentation sollen im Beschluss des G-BA festgelegt werden. Basis sind auch die Empfehlungen der Fachgesellschaften in der frühen Beratung (siehe Punkt A dieser Stellungnahme)
- besondere Expertise der Verordner im Umgang mit neuen Arzneimitteln

Voraussetzungen für diese Dokumentation durch den Verordner sind

- Zustimmung der Patienten
- eine angemessene Honorierung, um eine hohe Dokumentationsqualität zu sichern.
- klare Regeln für den Zugang zu diesen Registerdaten.

Ein solches Register muss offen sein, am besten im akademisch-universitären Umfeld angesiedelt werden. Mit klaren Regeln muss der Zugang zu den Daten für die verschiedenen Stakeholder geöffnet sein. Dazu gehören der pharmazeutische Unternehmer, die Kostenträger, die Institutionen der ärztlichen Selbstverwaltung, wissenschaftliche Institutionen u. a. Bereits existierende, unabhängige Register können sinnvoll genutzt werden.

Eine bereits früher geäußerte Forderung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften ist die Durchführung einer späten Nutzenbewertung. Für die Preisverhandlungen wird die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG unmittelbar nach der Markteinführung durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt liegen oft nur Daten einer einzigen Zulassungsstudie mit kurzer Nachbeobachtungszeit vor. In der Publikation von AWMF und DGHO wurden 29 Verfahren ausgewertet, bei denen der G-BA in den letzten Jahren eine Neubewertung vorgenommen hatte. In 36 von 80 Subgruppen/Subpopulationen (45%) weicht die Neubewertung dabei von der Erstbewertung ab, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Änderungen von Festlegungen zwischen erstem und zweitem Verfahren

Vergleich der Neu- mit der Erstbewertung	Subgruppen/Subpopulationen	
	N	%
keine Änderung	44	55
Änderung der Definition von Subgruppen	11	14
niedrige (schlechtere) Bewertung	8	10
höhere (bessere) Bewertung	17	21
gesamt	80	100

Für nachhaltige Festlegungen sind späte Nutzenbewertungen unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Aspekte erforderlich.

## Referenz

1. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel 2011 – 2017, Status und Tendenzen. April 2018.  
[https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Service/Publikationen/AWMF\\_AMNOG\\_210x297\\_36S\\_f\\_web\\_ok.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_210x297_36S_f_web_ok.pdf)
2. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland - Subgruppen Definition, Analyse und Kriterienkatalog, 2016.  
[https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho\\_schriftenreihe\\_Bd8-2016\\_final.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf)
3. [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Stellungnahmen/Medizinische\\_Versorgung/AWMF-Stellungnahme\\_AMNOG\\_2015-02-24.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Stellungnahmen/Medizinische_Versorgung/AWMF-Stellungnahme_AMNOG_2015-02-24.pdf)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Prof. Dr. Peter Falkai, Dr. Monika Nothacker und Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Dr. Wilfried Wagner  
Stellvertretender Präsident der AWMF

Prof. Dr. Bernhard Wörmann  
Vorsitzender der Ad Hoc Kommission Nutzenbewertung