

# Aktuelle Aspekte der Nutzenbewertung von Arzneimitteln

*Prof. Dr. Gerd Glaeske*

*Zentrum für Sozialpolitik, Forschungsgruppe Arzneimittelanwendungsforschung,  
Universität Bremen*

Die Strukturkomponente bildete in den letzten Jahren die entscheidende Determinante für das Wachstum der Arzneimittelausgaben in der GKV. Innerhalb dieser Komponente umfasst der Intermedikamenteneffekt, d.h. vorwiegend bzw. per saldo eine Substitution durch teurere Präparate, zum einen die Mehrausgaben für eindeutig Outcome-verbessernde Arzneimittelinnovationen. Dieser Effekt geht aber zum anderen auch auf den verstärkten Einsatz von patentgeschützten Analogpräparaten zurück, die keinen größeren therapeutischen Nutzen stiften als vergleichbare, deutlich preiswertere Medikamente.

Die bereits begonnene Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zielt darauf ab, die therapeutische Wirksamkeit von Arzneimitteln im Vergleich zu ihren Alternativen zu bewerten, die nun folgende Kosten-Nutzenbewertung darauf, die jeweiligen Nutzendifferenzen bei der Erstattung eines Medikamentes durch die GKV in Ansatz zu bringen.

Die Kosten-Nutzen-Bewertung tritt vornehmlich bei neuen patentgeschützten Arzneimitteln zu der Überprüfung der pharmazeutischen Qualität,

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit als weiteres Kriterium hinzu. Sie stellt keine Voraussetzung für die Arzneimittelzulassung dar, sondern dient als Informationsgrundlage für die Festlegung des Erstattungsbetrages durch die GKV.



In ihrem Rahmen zielen Nutzen-Kosten-Analysen von Medikamenten nicht darauf ab, unter einseitigen Kostenaspekten die Arzneimittelausgaben zu minimieren und damit die Versicherten in der GKV von der Teilhabe am pharmakologischen Fortschritt auszuschließen. Nach den bisherigen Erfahrungen in anderen Ländern dominiert bei solchen Ansätzen und Verfahren nicht das Ziel der Ausgabensenkung (so haben die Entscheidungen des NICE zu Mehrausgaben im britischen NHS geführt), im Mittelpunkt steht vielmehr das Verhältnis zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Ressourceneinsatz.

In der Absicht, die Nutzenbewertung auch organisatorisch von fiskalischen Aspekten zu trennen, bildet die medizinisch-pharmakologische Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels im Vergleich zu seinen therapeutischen Alternativen den ersten Teilschritt der Bewertungsmethodik. Die differenzielle Bewertung des (Netto-)Nutzens eines Arzneimittels kann dabei nur nach objektivierte Kriterien erfolgen und damit auch von der subjektiven Einschätzung eines betroffenen Patienten abweichen.

Zur Abschätzung des differenziellen Nutzens eines Arzneimittels bedarf es in diesem Kontext keiner detaillierten, kardinalen Messung. Für die Zwecke einer Nutzenbewertung reicht es vielmehr aus, zu analysieren, ob ein Arzneimittel im Vergleich mit der besten existierenden Alternative einen geringeren, den gleichen, einen geringfügig verbesserten, einen spürbar höheren oder einen erheblich höheren therapeutischen Nutzen aufweist.

Zu den methodischen Anforderungen an Studien zur ‚efficacy‘ bzw. ‚effectiveness‘ gehören

- der Bezug auf relevante klinische Endpunkte (d. h. beispielsweise nicht nur Nachweis der Blutdrucksenkung, sondern auch des Rückgangs der

- hypertonieassoziierten Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität),
- die Vergleichbarkeit von Studien- und Zielpopulation,
- das Testen gegen die vorhandenen therapeutischen Alternativen in korrekter Dosierung und
- statistische Auswertung mit ‚intention to treat‘-Analyse.

Die derzeit zur Zulassung vorgeschriebenen efficacy-Studien beschreiben die Effekte an der Gruppe von Probanden, die die Präparate exakt wie empfohlen auch tatsächlich eingenommen haben. Sie lassen aber keine Aussagen zu, welche Auswirkungen das Medikament beim Praxiseinsatz unter den verschiedenen Einflussfaktoren auf Verordnungsverhalten des Arztes und Compliance/Adherence des Patienten haben wird.

Eine Auswertung mit einer ‚intention to treat‘-Analyse bewertet das Arzneimittel unabhängig davon, ob die Probanden das ihnen aufgrund der Randomisierung verordnete Medikament überhaupt regelgerecht einnehmen und lässt so eine realistischere Aussage über die Effektivität von Arzneimitteln zu, wenn z. B. ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu häufigen Therapieabbrüchen führen (Erektionsstörungen bei Blutdrucksenkern, Blähungen beim Antidiabetikum Acarbose).

Eine ‚intention to treat‘-Analyse stellt demnach eine notwendige, die ‚number needed to treat‘-Analyse (wie viele Probanden müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird) eine hinreichende Bedingung von Effectiveness-Studien dar. Die häufig zur besseren Produktvermarktung durchgeführten ‚non inferiority‘- bzw. Äquivalenzstudien erfüllen diese Anforderungen in der Regel nicht.

Eine solche Nutzenbestimmung wird im Übrigen unter Berücksichtigung patientenrelevanter Kriterien geprüft (sog.



PROs – Patient Related Outcomes). Diese sind insbesondere

- Lebenserwartung (Mortalität),
- Beschwerden und Komplikationen (Belastung durch Morbidität),
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ausmaß der bedingten Gesundheit),
- Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems (Häufigkeit der Kontakte mit dem ambulanten oder stationären System) sowie
- Aufwand und Zufriedenheit (Kosten, Wirtschaftlichkeit, Ergebnisqualität)

und werden indikationsspezifisch differenziert (z.B. bei Akne Effektivität und Effizienz, Reduktion der Symptome, Lebensqualität, möglichst geringe Einschränkung der sozialen Kontakte oder der Berufschancen, Vermeidung von unerwünschten Wirkungen, einfache Anwendung usw.).

An dem Ergebnis der medizinisch-pharmakologischen Bewertung setzt dann als zweiter Teilschritt die Festlegung der Erstattungsgrenze durch die GKV an. Im Unterschied zur staatlichen Preisfixierung verbleibt den Unternehmen hier die Möglichkeit einer freien Preisbildung. Sofern der Preis eines Medikamentes die Erstattungsgrenze übersteigt, fällt allerdings für den Patienten eine Zuzahlung der jeweiligen Differenz an. Arzneimittel, die einen spürbar oder erheblich höheren therapeutischen Nutzen stiften, unterliegen keiner Erstattungsgrenze.

Entscheidungsprobleme bereiten jene Medikamente, die einen signifikanten, aber nur geringfügigen zusätzlichen Nutzen erzeugen, der sich möglicherweise nur auf Teilbereiche ihres Indikationsspektrums erstreckt. In diesen Fällen bietet es sich an, die Erstattungsgrenze eines solchen Arzneimittels geringfügig oberhalb des bestehenden Festbetrages der benachbarten Gruppe zu setzen oder die Erstattung des Medikamentes über Arzneimittelrichtlinien indikationsspezifisch einzuschränken. Dieses

Verfahren sollte auch auf Arzneimittel angewandt werden, die sich schon im Markt befinden.

Die therapeutische Wirksamkeit eines Arzneimittels kann unter Alltagsbedingungen ambulanter Versorgung („effectiveness“) teilweise erheblich von dessen Wirksamkeit unter klinischen Idealbedingungen („efficacy“) abweichen. Da bei der Zulassung und Patenterteilung eines Wirkstoffes aber noch keine Informationen über relevante Unterschiede zwischen efficacy und effectiveness vorliegen, bedürfen beide Teilschritte des Procedere einer Kosten-Nutzen-Bewertung im Sinne eines Controlling einer begleitenden Versorgungsforschung auf der Basis einer angemessenen Methodik (RCTs, Registerstudien, Case Series u.a.).

Bestehen Zweifel an der Wirksamkeit eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen, bietet sich für seine Erstattung ohne Begrenzung eine zeitlich limitierte Zulassung in der GKV an. Der Hersteller erhält dann zur Auflage, innerhalb dieses Zeitraumes (3-5 Jahre) auch die effectiveness seines Medikamentes nachzuweisen. Gelingt dies nicht oder nur teilweise, gilt es zunächst, die Gründe für die unterbliebene Wirksamkeit zu evaluieren und dann die spezifischen Konsequenzen zu ziehen.

Die derzeitige gesetzliche Regelung sieht für bestimmte Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen als Erstattungsgrenze einen Festbetrag vor. Ausgenommen bleiben Arzneimittel, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer unerwünschter Wirkungen, darstellen. Die inhaltliche Konkretisierung obliegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss, der sich im Unterschied zu den Intentionen des ersten Teilschritts der Kosten-Nutzen-Bewertung allerdings mit politischen Einsparvorgaben konfrontiert sieht.

Die derzeitige Regelung weist auch den Nachteil auf, dass sie in Zweifelsfällen im Sinne einer 0/1-Lösung nur eine



Einbeziehung in eine Festbetragsgruppe oder eine volle Erstattung des geforderten Preises erlaubt, es sei denn, es kommt zu Rabattvereinbarungen der Hersteller mit den Kassen nach § 130 a, Abs.8 SGB V. Diese beiden extremen Lösungen führen bei Arzneimitteln, die im Vergleich zur Standardtherapie nur eine geringfügige und/oder indikationsspezifische therapeutische Verbesserung bewirken, zu unbefriedigenden Entscheidungen. Die zusätzliche Variante einer Erstattungsgrenze, die in Abhängigkeit vom Mehrnutzen des Medikamentes oberhalb des Festbetrages der benachbarten Gruppe liegen kann, vermag ebenso wie indikationsspezifische Differenzierungen (leichte) Schritttinnovationen adäquater einzustufen bzw. monetär zu bewerten.

In diesem Kontext könnten u. a. folgende Prüfkriterien für die Nutzenbewertung therapeutischer Innovationen zur Anwendung kommen:

1. Das Mittel ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Arzneimitteln. Eine medizinisch nützliche Behandlung in einem klinischen relevanten Bereich einer Krankheit, für den bislang keine therapeutische Option verfügbar war, wird durchführbar.

2. Das Mittel bietet eine Verbesserung in der Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Mitteln bezüglich klinisch relevanter Endpunkte an. Der erforderliche Zusatzeffekt könnte in Abhängigkeit von der Indikation festgelegt werden. Wenn bisher bei lebensbedrohlichen Erkrankungen noch keine Arzneimittel verfügbar waren, nun aber mit einem Mittel eine gewisse Reduzierung der Mortalität wahrscheinlich wird, gewinnen auch kleine Verbesserungen im Outcome an Gewicht.

3. Das Mittel zeigt eine überlegene Wirksamkeit gegenüber den bisher angebotenen Mitteln in Studien an (z. B. > 30 %, auch hier gilt die Überlegung aus 2., die für einen Vergleich bzw. Nachweis des

therapeutischen Fortschritts geeignet sind (siehe oben).

4. Mit dem Mittel können besser als bisher mögliche Komplikationen oder Folgen einer Erkrankung behandelt werden.

5. Das Mittel bietet eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Verminderung von unerwünschten Wirkungen). Hierzu gehören auch Vorteile bezüglich der Compliance / Adherence), die mit dem neuen Mittel einhergehen.

6. Das Mittel bietet im Sinne der Kosteneffektivität eine positiv zu beurteilende Kosten-Nutzen-Relation gegenüber den bisher angebotenen Mitteln oder sonstigen medizinischen Interventionen (z. B. operative oder nichtmedikamentöse Verfahren). Diese substantielle Prüfung folgt der Strategie, mit Arzneimitteln und nicht an Arzneimitteln zu sparen, wenn sie ihren Zusatznutzen unter Beweis stellen können.

7. Das Mittel führt zu einer veränderten Empfehlung in evidenzbasierten Leitlinien oder Therapieempfehlungen, vor allem mit Blick auf die Verringerung der Verschreibung von weniger gut verträglichen und weniger kosteneffektiven Mitteln.

Die Beurteilung von Qualität und Wirtschaftlichkeit der Arzneimitteltherapie setzt neben der Nutzenmessung, die das Gesetz dem IQWiG explizit überantwortet hat (§§ 139 a ff SGB V), aber auch die Einbeziehung der Kostenseite voraus. Unabhängig initiierte und erstellte Nutzen-Kosten-Analysen, vornehmlich von patentgeschützten Analogpräparaten bzw. von Medikamenten mit strittiger therapeutischer Wirksamkeit, werden in Zukunft eine Entscheidungshilfe für die Festsetzung der Erstattungsgrenze in der GKV darstellen.

