

## Positionpaper

### Umsetzung der gesetzlichen Bestimmungen zur „anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ auf untergesetzlicher Ebene

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde in § 35a Abs. 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Möglichkeit geschaffen, für bestimmte Arzneimittel eine „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ (awD) zu fordern. Dies gilt für Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drugs), Arzneimittel mit bedingten Zulassungen und Arzneimitteln mit Zulassungen unter besonderen Umständen. Ergänzend kann der G-BA vorsehen, dass nur solche Leistungserbringer derartige Arzneimittel verordnen dürfen, die sich an der awD beteiligen.

Eine awD kann in bestimmten Fällen zur Generierung zusätzlicher Daten zur Quantifizierung des Zusatznutzens bei den o. g. Arzneimittelgruppen beitragen. Damit eine awD tatsächlich zu mehr Evidenz beiträgt, müssen die Besonderheiten der Evidenzgenerierung bei kleinen Patientenpopulationen und seltenen Erkrankungen beachtet werden, da eine valide Datenerhebung bei wenigen Patienten in einem überschaubaren Zeitraum herausfordernd ist.

Zur Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben sind Anpassungen auf untergesetzlicher Ebene – bspw. in der Verfahrensordnung des G-BA – erforderlich. Mit Aspekten, die in diesem Zusammenhang aus Sicht des BPI zu beachten sind, befasst sich das vorliegende Positionspapier. Es soll insbesondere einen konstruktiven Beitrag zur Diskussion und Ausgestaltung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA leisten.

Die gesetzliche Ermächtigung zur Beauflagung einer awD ist dabei auf die frühe Nutzenbewertung und die Erstattungsbeitragsverhandlungen ausgerichtet.

In der VerfO des G-BA sollte ausdrücklich betont werden, dass es sich bei der awD explizit um eine „Kann“-Vorschrift handelt. Zudem sollten wichtige ergänzende Hinweise mit Blick auf die awD aus der Gesetzesbegründung zum GSAV in die VerfO übertragen werden.

## Positionpaper

Bei der Umsetzung sollte der G-BA die folgenden Aspekte berücksichtigen, die im weiteren Verlauf erläutert werden sollen:

- Begrenzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auf solche Arzneimittel, bei denen sie verhältnismäßig, d.h. erforderlich, geeignet und angemessen ist.
- Fristen und Anforderungen müssen bei Beauftragung geklärt und den gegebenen produkt- und indikationsspezifischen Umständen angepasst werden.
- Die Anforderungen zu Dauer, Art, Umfang und Methodik müssen realistisch und umsetzbar sein und an die Evidenzlage angepasst werden.

### **Erforderlich – geeignet – angemessen**

Die Entscheidung für eine awD sollte unter Berücksichtigung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit getroffen werden. Eine awD muss erforderlich, geeignet und angemessen sein.

Eine awD ist nur dann **erforderlich**, wenn kumulativ

- aufgrund der Evidenzsituation zum Zeitpunkt der Erstbewertung ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar gewesen ist;
- keine Langzeitdaten aus aktuell laufenden Studien in absehbarer Zeit erwartet werden;
- durch die awD Daten höherer Evidenz generiert werden können als die zum Zeitpunkt der Erstbewertung bestverfügbare Evidenz.

Wenn keine Auflage der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für ein Register im Rahmen von Zulassungsaufgaben besteht, sollte der G-BA begründen, warum eine awD in diesem Fall erforderlich und geeignet ist.

Zudem sollte eine awD nur gefordert werden, wenn dieses Instrument **geeignet** ist, bestehende, für eine Nutzenbewertung besonders relevante Evidenzfragen in absehbarer Zeit zu adressieren und die Anforderungen den anerkannten Standards (wie z.B. denen einer Ethikkommission) entsprechen.

Bei der Entscheidung über die Beauftragung der awD sind deren vorhersehbare Kosten im Hinblick auf die **Angemessenheit und Verhältnismäßigkeit** der Auflage

## Positionpaper

auch vor dem Hintergrund zu erwartender Umsätze bei der Entscheidung zu gewichten.

### Fristen und Anforderungen

Die Anforderungen an eine awD müssen bei der Beauftragung präzise definiert werden. In der VerfO des G-BA braucht es eine **Abgrenzung zwischen den beiden gesetzlichen Fristen** – der „*angemessenen Frist*“ für den gesamten Zeitraum der awD bis hin zur erneuten anschließenden Zusatznutzenbewertung nach §35a Abs. 3b Satz 1 SGB V und der 18-monatigen Frist zur zwischenzeitlichen Überprüfung der Umsetzung gemäß § 35a Abs. 3b Satz 9 SGB V, jeweils in Verbindung mit den Rechtsfolgen gemäß § 130b Abs. 3 Satz 7 bis 9.

Zusätzlich muss die unterschiedliche **Zielsetzung der Fristen** klargestellt werden: Bei der zwischenzeitlichen Überprüfung nach Ablauf von 18 Monaten müssen realistische Erwartungen bestehen. Da zu diesem Zeitraum die awD nicht abgeschlossen und ausgewertet ist, kann die Überprüfung sich an dieser Stelle nur darauf beziehen, ob die awD durchgeführt wird. Die Auswertung der erhobenen Daten kann erst nach Ablauf der „*angemessenen Frist*“ erwartet werden.

Mit der im Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) vorgesehenen Regelung, dass der Beschluss zur awD vom G-BA bereits zum Tag des erstmaligen Inverkehrbringens getroffen werden kann, muss eine realistische Erwartungshaltung des G-BA verbunden sein. So kann eine Erwartung an das pharmazeutische Unternehmen ggf. sein, zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens mit dem Registeraufbau zu beginnen, sofern dafür die inhaltlichen Voraussetzungen auch geschaffen wurden. Forderungen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits mit der Datenerhebung begonnen werden muss, werden aufgrund der erforderlichen Vorlaufzeiten für den Aufbau einer Registerstruktur aber in der Regel nicht angemessen sein. Die Beauftragung einer awD setzt zudem voraus, dass ein Zusatznutzen zum Zeitpunkt der Erstbewertung zunächst nicht quantifiziert werden konnte. Dies kann rechtssicher vom G-BA aber erst nach Durchlaufen der frühen Nutzenbewertung festgestellt werden. Es bedarf vor diesem Hintergrund einer gesonderten Begründung, auf welcher Basis der G-BA vor Durchlaufen des eigentlichen Bewertungsverfahrens bereits das Bewertungsergebnis antizipieren kann, dass bei dem infrage stehenden Arzneimittel ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen als Ergebnis der frühen Nutzenbewertung das Ergebnis sein wird.

## Positionpaper

Die Anforderungen an die awD, inkl. der Fristensetzung, sollten an die gegebenen **Umstände der Erkrankung**, für die das Arzneimittel angewendet wird, angepasst werden. Nur so kann durch eine awD das Ziel der Quantifizierung eines zuvor nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens erreicht werden. Falls die Fristen nicht einzuhalten sind, darf es nicht zu einer Bestrafung eines pflichterfüllenden pharmazeutischen Unternehmens in Form eines „Preisabschlags“ kommen. Vielmehr ist – wie auch bisher geübte Praxis des G-BA – ein Verfahren vorzusehen, dass eine begründete Fristverlängerung ermöglicht.

### Anforderungen zu Dauer, Art, Umfang und Methodik

Der BPI hält es für sachgerecht, bezüglich der Anforderungen zu Dauer, Art, Umfang und Methodik der awD folgendes zu beachten:

- Die **Dauer** der awD ist auf einen Beobachtungszeitraum zu begrenzen, der zur Quantifizierung des Zusatznutzens erforderlich ist. Die Rechtsgrundlage ermöglicht dem G-BA, eine awD zum Zwecke der Nutzenbewertung zu beauftragen. Eine awD über den zur Quantifizierung eines Zusatznutzens erforderlichen Zeitraum hinaus zu verlangen, wäre vor dem Hintergrund der gesetzlichen Zweckbestimmung nicht zulässig. Dies auch deshalb nicht, da die awD mit einem erheblichen finanziellen Aufwand für das datengenerierende pharmazeutische Unternehmen verbunden ist. Dieser Aufwand ist seitens des G-BA so klein wie möglich zu halten.
- Der **Umfang** der Datenerhebung ist **an den klinischen Alltag anzupassen**. Die **Art** der Registererstellung sollte grundsätzlich **nicht-interventionell** sein. Der Umfang und die Art der awD haben großen Einfluss auf den Erfolg der Datenerhebung und dürfen nicht zu hohe Anforderungen an Unternehmen, Patientinnen und Patienten, sowie Behandlerinnen und Behandler mit sich bringen.
- Die bereits **bestehende Bewertungsmethodik muss flexibilisiert werden**, so dass beispielsweise indirekte Vergleiche zu bestehenden Registerdaten unter Akzeptanz der bestehenden Unsicherheiten (propensity score matching) auch tatsächlich berücksichtigt werden.
- Die **Vorgaben des G-BA müssen spezifisch sein** und insbesondere die Nennung der zu erhebenden Parameter, einen statistischen Analyseplan inklusive Angabe der akzeptierten minimal klinisch bedeutsamen Unterschiede (MCID), eine fundierte Einschätzung, in welcher Zeit die Daten unter Berücksichtigung der zu erwartenden Patientenzahlen erfüllbar sind, und

## Positionpaper

der Zeit zum Aufbau eines Registers zur späteren Quantifizierung des Zusatznutzens beinhalten.

- Ein unverschuldetes Scheitern einer awD darf **keine Neuverhandlung mit zwingendem Preisabschlag** zur Folge haben. Nicht realistische Anforderungen für die awD können zusammen mit weiteren Faktoren (z.B. fehlende Mitwirkung auf Seiten des medizinischen Personals oder auf Patientenseite) den Ausgang einer awD maßgeblich negativ beeinflussen. Diese Faktoren sind durch den pharmazeutischen Unternehmer aber nicht direkt beeinflussbar, so dass er für diese Aspekte auch nicht mit einem Preisabschlag auf sein Arzneimittel „bestraft“ werden darf.
- In der Verfahrensordnung des G-BA und im Beschluss zur awD sollte festgelegt werden, dass die **Teilnahme** der Patientinnen und Patienten an der awD vom Grundsatz her freiwillig erfolgt und gleichzeitig durch eine etwaige ergänzende **Verordnungsbeschränkung** auf sich an der awD beteiligende Leistungserbringer der Zugang der Patientinnen und Patienten zum Arzneimittel nicht gefährdet werden darf.

Außerdem ist es notwendig, den **Prozess der awD klar strukturiert** zu gestalten. Der G-BA sollte hierzu Näheres in seiner Verfahrensordnung festlegen. Besonders sollte ein offener und frühzeitiger Austausch mit den beteiligten Bundesoberbehörden gewährleistet sein.

### **IQWiG Rapid Report: Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in einem Rapid Report im Auftrag des G-BA Konzepte zur Generierung versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar. In dem Bericht werden zahlreiche Anforderungen an derartige Datenerhebungen und das durchführende Unternehmen gestellt. Es wird deutlich, dass die meisten Formen von Registerstudien, v.a. solche ohne Randomisierung, vom IQWiG nur bedingt anerkannt werden.

Das Vorgehen des IQWiG ist bedenklich. Das Institut folgt einem **“One Size fits all”-Prinzip** in der Methodik und zeigt keine Flexibilität bezüglich der Anforderungen an die Datenerhebung. Die Kriterien an die Datenerhebung und Auswertung, wie z.B. die explizite Nachbildung von vergleichenden Studien mit Randomisierung, sind für kleine Stichprobengrößen, wie sie bspw. bei seltenen Erkrankungen der Fall sind, in dieser Form regelhaft nicht durchführbar. Selbst der Rapid Report erläutert, dass

## Positionpaper

diese Methode nur „*bei ausreichend großen Stichproben möglich*“ ist. Diese Datenfülle ist jedoch bei Orphan Drugs nicht erreichbar. Die Herausforderungen der Datenerhebung sind direkt oder indirekt auf Charakteristika von seltenen Erkrankungen zurückzuführen und in dieser Form nur bei Orphan Drugs zu finden, weshalb die Datenerhebung bei Orphan Drugs sich deutlich unterscheidet.

Mit der Methodik, die das IQWiG zur Bewertung von Studienergebnissen ohne Randomisierung vorschlägt, wird es kaum möglich sein, eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen. Dies widerspricht der Zielsetzung des Gesetzgebers, mit der Einführung der awD zusätzliche Evidenz zu generieren, die eine Quantifizierung eines Zusatznutzens erlauben muss. Eine Richtlinie des G-BA zur awD sollte daher auch die oben genannten Aspekte berücksichtigen, um den Mehrwert der awD für das Nutzenbewertungsverfahren zu entfalten.

Berlin, April 2020