



Stellungnahme zum Referentenentwurf

Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung – GSAV

Ad-Hoc-Kommission „Nutzenbewertung Arzneimittel“

Vorsitzender: Prof. Dr. Bernhard Wörmann

stv. Vorsitzender: Prof. Dr. Focke Ziemssen

Fachgesellschaft / Institution	Abkürzung
Deutsche Diabetes Gesellschaft	DDG
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin	DEGAM
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	DGE
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie	DGE
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie	dggö
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	DGHO
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	DGI
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	DGIM
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung	DGK
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	GMDS
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	DGN
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	DGP
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik u. Nervenheilkunde	DGPPN
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	DGRh
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	DGVS
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	DOG

14. Dezember 2018

1. Zusammenfassung

In den vergangenen 2 Jahren wurden Patienten und Öffentlichkeit durch mehrere, z. T. gravierende Vorkommnisse in der Arzneimittelversorgung verunsichert. Betroffen waren Krebspatienten, aber auch Patienten mit anderen Erkrankungen. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) reagiert auf diese Ereignisse und legt den Referentenentwurf für ein Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vor. Dabei wurde die Gelegenheit genutzt, auch andere gesetzliche Lücken in der Arzneimittelversorgung zu adressieren und auf neue Entwicklungen zu reagieren.

Wir begrüßen ausdrücklich die Aufnahme von unseren Vorschlägen zur nachhaltigen Weiterentwicklung der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG, haben aber noch folgende Anmerkungen, deren Bewertung wir mit diesen nachstehenden Symbolen kennzeichnen:

- ✓ Forderung erfüllt, Zustimmung
- ✓ nicht gefordert, Zustimmung
- schwierig
- ? fehlt

A. Arzneimittelsicherheit

- ✓ Wir begrüßen die neuen Regelungen, insbesondere auch die Erweiterung der Rückrufkompetenz der zuständigen Bundesoberbehörden und eine Stärkung der Koordinierungsfunktion.

B. Frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln

- ✓ Wir begrüßen die frühe Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den Beratungen zur Vergleichstherapie.
- ? Wir schlagen vor, diese Beratung auf die Bildung von Subgruppen zu ergänzen. Die Fachgesellschaft haben hierfür transparente Kriterien entwickelt.

C. Zusätzliche Datenerhebung bei neuen Arzneimitteln

- ✓ Wir begrüßen die zusätzliche Datenerhebung bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden, bei bedingten Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen - und sehen sie als Modell für die Datenerhebung bei anderen neuen Arzneimitteln.

D. Kopplung der Verordnung neuer Arzneimittel an anwendungsbegleitende Dokumentation

- ✓ Wir begrüßen diese Regelung im Sinne einer Wissen-generierenden Versorgung.
- ✓ Die Kopplung an die Dokumentation statt an bestimmte Einrichtungen sichert eine flächendeckende Versorgung der Patienten mit neuen Arzneimitteln.

E. Substituierbarkeit von Originalpräparaten durch Biosimilars

- ✓ Wir begrüßen die Substituierbarkeit unter Beibehaltung der Aut-Idem-Regelung und den Vorbehalt eines entsprechenden G-BA Beschlusses.
- ? Es fehlt eine Methodik zur Bewertung von Biosimilars, da die Kriterien der Bewertung von denen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel durch den G-BA abweichen.
- Wir begrüßen die initiale Einstellung der Patienten auf ein kostengünstigeres Biosimilar, jedoch sollte bei den langdauernden Therapien für chronische Erkrankungen von einem kontinuierlichen Wechsel abgesehen werden.

F. Hämophilie

- ✓ Wir begrüßen die erweiterte Bezeichnung der Arzneimittel als Reaktion auf neue Therapieformen wie monoklonale Antikörper und die Öffnung für zukünftige Entwicklungen.
- Die neuen, vertraglichen Regelungen für spezialisierte Einrichtungen dürfen nicht zur Zerschlagung der funktionierenden Strukturen in der Versorgung der Hämophiliepatienten führen.

2. Themen

A. Arzneimittelsicherheit

In den vergangenen Jahren ist es mehrfach zu gravierenden Vorkommnissen in der Arzneimittelversorgung von Patienten gekommen. Stichworte sind „Bottrop“, „Lunapharm“ oder „Valsartan“. Aus den Erfahrungen und zur Sicherung des Vertrauens der Patienten in die Versorgung hat das BMG ein Maßnahmenpaket vorbereitet. Der Referentenentwurf zum GSAV sieht folgende Korrekturen vor:

- Erweiterung der Rückrufkompetenzen der zuständigen Bundesoberbehörden in Bezug auf Arzneimittel und Wirkstoffe
- Stärkung der Koordinierungsfunktion der zuständigen Bundesoberbehörden für ein zeitnahes und länderübergreifendes, abgestimmtes Vorgehen
- Ersatzanspruch der Krankenkassen an pharmazeutische Unternehmer bei Arzneimittelrückrufen oder sonstigen Mängeln
- Beschränkung der erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln zur persönlichen Anwendung bei Patienten durch Personen, die nicht Arzt sind
- Ergänzung der bisherigen Rechtsgrundlage für Verbotserordnungen um strafbewehrte Verbotsnormen
- Erweiterung der Ermächtigung des BMG (§ 6 AMG) zum Schutz der Gesundheit durch Reglementierung der Zubereitung von Stoffen und Gegenständen, z. B. von Frischzellen

Die vorgesehenen Maßnahmen sind sinnvoll und schränken – soweit aus dem Text erkennbar - die Therapiefreiheit des Arztes nicht ein.

B. Frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) ist inzwischen ein etabliertes Verfahren, das zusätzliche Transparenz schafft, aber auch wiederholt zu Differenzen zwischen Zulassung, Nutzenbewertung und Leitlinien geführt hat. Die in der Ad-Hoc-Kommission Nutzenbewertung der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) vertretenen Fachgesellschaften haben sich in den letzten Jahren sowohl im Bereich der neuen Arzneimittel als auch im Bereich der Medizinprodukte intensiv in die Verfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingebracht. Sie haben die bisherigen Ergebnisse kritisch analysiert und auf Defizite hingewiesen [1, 2]. Der Referentenentwurf zum GSAV sieht folgende Erweiterung vor:

- „... Bei der Beratung zur Vergleichstherapie sind Fragen zum Therapiestandard, zur Evidenzgrundlage und zur Versorgungspraxis relevant. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften sollen deshalb ebenfalls beteiligt werden. Diese erstellen evidenzbasierte Leitlinien und kennen die Versorgungspraxis. Die Beteiligung der Fachgesellschaften durch den G-BA erfolgt in schriftlicher Form, bezogen auf klinisch-wissenschaftliche Aspekte unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse der pharmazeutischen Unternehmen.“

Diese Regelung nimmt eine Forderung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften direkt auf. Wir begrüßen diese Änderung uneingeschränkt.

- Nicht erwähnt ist die Bildung von Subgruppen. Auch diese ist hoch relevant für die Nutzenbewertung. Die Bildung von Subgruppen ist umstritten, die Kommission Nutzenbewertung der AWMF hat hierfür Definitionen vorgeschlagen [3].

Wir schlagen vor, die oben diskutierte Änderung zur Vergleichstherapie folgendermaßen zu erweitern: „Bei der Beratung zur Vergleichstherapie und zur Bildung von Subgruppen sind Fragen zum Therapiestandard, zur Evidenzgrundlage und zur Versorgungspraxis relevant. Die

frühzeitige Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften kann auch dazu führen, dass die stetig steigende Zahl von Amendments/Addenda im Anschluss an das Stellungsverfahren und die Anhörung wieder abnimmt [2].

C. Zusätzliche Datenerhebung bei neuen Arzneimitteln

Bei vielen neuen Arzneimitteln ist die Datenlage zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung schmal. Es fehlen Daten zu längerfristigen Endpunkten der Morbidität und der Mortalität, sowie zu Langzeitnebenwirkungen. Es fehlen ebenfalls Daten zum Einsatz neuer Arzneimittel bei Patienten mit signifikanter Komorbidität und bei älteren Menschen.

Eine Analyse der Fachgesellschaften aus dem April 2018 hatte gezeigt, dass die erneute Bewertung von Arzneimitteln durch den G-BA in 45% der Subgruppen zu einer abweichenden Festlegung gegenüber dem Beschluss des ersten Verfahrens führte [2]. Der Referentenentwurf zum GSAV sieht folgende Erweiterung vor:

- „Für die Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden, bei bedingten Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen erhält der G-BA künftig nach § 35 Absatz 3b SGB V die Befugnis, vom pharmazeutischen Unternehmer die Durchführung begleitender Datenerhebungen zu verlangen.

Diese Änderung greift die Forderung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften vom Mai 2018 auf, limitiert sie aber auf Arzneimittel für seltene Erkrankungen und andere Beschränkungen. Wir begrüßen die zusätzliche Datenerhebung bei diesen Arzneimitteln uneingeschränkt und sehen sie als Modell für die Datenerhebung bei anderen neuen Arzneimitteln.

D. Kopplung der Verordnung neuer Arzneimittel an anwendungsbegleitende Dokumentation

Die Wissen-generierende Versorgung ist ein Zukunftsthema, nicht nur in der Onkologie [4]. Die digitale Vernetzung schafft dafür die technischen Voraussetzungen. Das GSAV sieht vor:

- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann die Befugnis zur Verordnung des Arzneimittels zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung auf solche Vertragsärzte oder zugelassene Krankenhäuser beschränken, die an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken.

Diese in sich sinnvolle Beschränkung darf nicht zu Lasten älterer Patienten oder von Patienten mit eingeschränkter Mobilität gehen, und nicht zu einem Stadt-Land-Gefälle in der Versorgung führen. Wichtig ist deshalb die ergänzende Festschreibung, dass eine flächendeckende Versorgung der Patienten gewährleistet sein muss.

E. Substituierbarkeit von Originalpräparaten durch Biosimilars

Nach Patentablauf von therapeutisch eingesetzten, monoklonalen Antikörpern können Biosimilars zugelassen werden. Ähnlichkeit zum Referenzprodukt muss in Bezug auf Qualitätskriterien, biologische Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit auf der Basis eines umfassenden Vergleichs nachgewiesen werden [5]. Die umfangreichsten vergleichenden Studien mit monoklonalen Antikörpern zu klinischen Endpunkten wurden in der Rheumatologie durchgeführt. Dabei zeigten sich bisher bei Biosimilars keine signifikanten Unterschiede weder bei Wirksamkeit noch bei Nebenwirkungen. Aktuell wurden mehrere Biosimilars für chronisch entzündliche sowie für maligne Erkrankungen zugelassen, die Zahl steigt rasch. Biosimilars ermöglichen einen wünschenswerten, wirtschaftlichen Wettbewerb mit dem Potenzial von Kosteneinsparungen. Die Akzeptanz von Biosimilars ist regional sehr unterschiedlich. Das GSAV sieht vor:

- „Die Regelungen für wirkstoffgleiche Arzneimittel gelten entsprechend für Biosimilars, für die der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 eine Austauschbarkeit festgestellt hat.“ „Es wird jedoch mit Rücksicht auf die Unterschiede zwischen einem Generikum und einem Biosimilar zum jeweiligen Bezugsarzneimittel keine automatische Austauschbarkeit geregelt. Voraussetzung für einen Aut-idem-Austausch eines Biosimilars ist vielmehr eine vorherige Feststellung der Austauschbarkeit durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in seinen Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6.“

Wir begrüßen den Ansatz zur Identifizierung von Wirtschaftlichkeitsreserven in der Arzneimittelversorgung. Lücken in der Regelung sind:

- Fehlende Methodik zur Bewertung von Biosimilars, da die Kriterien von denen der frühen Nutzenbewertung abweichen. Möglicherweise ist hier die Einschaltung unabhängiger, akademischer Institutionen zur Erarbeitung einer geeigneten Bewertungsmethodik erforderlich.
- Durch wissenschaftliche Studien nicht abgedeckt ist der mehrfache Wechsel von einem Biosimilar zu einem anderen. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass der einmalige Wechsel möglich ist [6]. Der mehrfache Wechsel ist bislang nur wenig untersucht [7]. Er birgt die Gefahr einer erhöhten Immunogenität und damit die Gefahr eines sogenannten sekundären Therapieversagens, wenn der Patient neutralisierende Antikörper gegen das Medikament entwickelt.
- Die mögliche Verunsicherung von Patienten durch Präparate-Wechsel muss berücksichtigt werden. So führt ein Wechsel auf ein Biosimilar zu einem sogenannten Nocebo-Effekt, der mit einer erhöhten Abbruchrate einer an sich wirksamen Therapie verbunden ist.
- Um mögliche Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Wirkungsverluste zu erfassen, empfehlen wir seitens der Fachgesellschaften die Dokumentation der Behandlung einschließlich der Dokumentation der Chargennummer.
- Die initiale Einstellung auf ein kostengünstigeres Biosimilar ist zu begrüßen, jedoch sollte bei den langdauernden Therapien für chronische Erkrankungen von einem kontinuierlichen Wechsel abgesehen werden. Die Anwendung der Aut-idem-Regelung durch den verordnenden Arzt darf nicht rückblickend in Frage gestellt werden.

F. Hämophilie

Die Therapie von Hämophilie-Patienten befindet sich in einem grundsätzlichen Wandel. Zusätzlich zur Substitution mit Faktor-Präparaten steht seit kurzem ein monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Erste Ansätze zur Gentherapie sind erfolgreich und ermöglichen den Betroffenen lange Zeiten ohne Substitutionspflichtigkeit. Das GSAV sieht vor:

- ... „Ersatz der Bezeichnung „gentechnisch hergestellte Plasmaproteine zur Behandlung von Hämostasestörungen“ durch die Wörter „Arzneimittel zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie“. Diese Erweiterung ist angemessen und trägt dem medizinischen Fortschritt Rechnung.
- „Die Krankenkassen oder ihre Landesverbände schließen mit spezialisierten ärztlichen Einrichtungen oder deren Verbänden Verträge über die Behandlung von Versicherten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie. In diesen Verträgen soll die Vergütung von zusätzlichen, besonderen ärztlichen Aufwendungen zur medizinischen Versorgung und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie, insbesondere für die Begleitung und Kontrolle der Selbstbehandlung und zur Dokumentation und Meldung an das Deutsche Hämophileregister, geregelt werden.“

Hintergrund der Neuregelung ist die besondere Versorgung von Hämophilie-Patienten mit Direktabgabe von Faktorenpräparaten. Wir begrüßen Maßnahmen zur Vermeidung oder zur Entflechtung finanzieller

Verstrickungen. Die neuen, vertraglichen Regelungen für spezialisierte Einrichtungen dürfen nicht zur Zerschlagung funktionierender Strukturen führen. Die im Gesetz vorgesehenen, neuen Verträge zwischen Kostenträgern und spezialisierten ärztlichen Einrichtungen müssen geschlossen und erprobt sein, bevor die Regelungen des Gesetzes in Kraft treten.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung

Prof. Dr. Bernhard Wörmann,

Vorsitzender der AWMF- Ad hoc Kommission „Nutzenbewertung Arzneimittel“

woermann@dgho.de

3. Referenzen

1. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie - 2011 – 2016 Analysen und Impulse (Band 10), 2017. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_X.pdf
2. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011-2017. Status und Tendenzen. (Band 12), 2018. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/band_12_gpsr_dgho.pdf
3. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland - Subgruppen Definition, Analyse und Kriterienkatalog (Band 8), 2016. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf
4. Gegenwart und Zukunft der medizinischen Onkologie, 2018. https://www.dgho.de/d-g-h-o/ueberuns/aufgaben-ziele/dgho_positionspapier_6-2018_web.pdf
5. European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products, Oct 23, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
6. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al.: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 389:2304-2316, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)
7. Blauvelt A, LAcour JP, Fowler JF Jr et al.: Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. Br J Dermatol 179:623-631, 2018. DOI: [10.1111/bjd.16890](https://doi.org/10.1111/bjd.16890)