

# Die Methode der Nutzenbewertung in Deutschland

## Von impliziten Werturteilen zur evidenzbasierten Patientenbeteiligung im AMNOG Prozess\*

AXEL MÜHLBACHER

Prof. Dr. Axel Mühlbacher hat eine Professur Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement an der Hochschule Neubrandenburg

Die Nutzenbewertung des AMNOG soll neben der Wirtschaftlichkeit des Gesundheitssystems, einen fairen Wettbewerb und eine stärkere Orientierung am Wohl des Patienten garantieren. Verbände, Fachgesellschaften und Wissenschaft sehen diese Ziele nicht erreicht und fordern eine Nachbesserung. Auch internationale Regulierungsbehörden sahen sich mit ähnlicher Kritik konfrontiert und haben reagiert. Diskutiert werden Lösungsansätze, welche die Einbeziehung des Patienten und die Berücksichtigung der Patientenpräferenzen fordern. In Deutschland werden die methodischen Grundlagen der frühen Nutzenbewertung und der Wirtschaftlichkeitsanalyse in einem Methodenpapier des IQWiG beschrieben. Es bedarf weniger der Nachbesserung des AMNOG, als vielmehr der wissenschaftlichen Diskussion dieser methodischen Grundlagen. Diskutiert wird, ob eine klare Trennung der Messung von patientenrelevanten Endpunkten, der Bewertung dieser klinischen Effekte und letztendlich deren Interpretation als Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit sinnvoll ist.

### 1. Einleitung

Seit 2011 ist das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) in Kraft. Mit der frühen Nutzenbewertung ist der Zusatznutzen die Ausgangsbasis für die Preisverhandlungen über ein Arzneimittel. Das Bundesministerium für Gesundheit beschreibt die Zielsetzung des AMNOG wie folgt: „Mit dem Gesetz wird der Weg für fairen Wettbewerb und eine stärkere Orientierung am Wohl

der Patienten freigemacht.“<sup>[1]</sup> Ein fairer Wettbewerb kann nur dann gewährleistet sein, wenn die Bewertung und der Vergleich von Gesundheitstechnologien nachvollziehbar und transparent vollzogen werden. Die Preise der Gesundheitstechnologien sollten sich am Patientennutzen

\* Dieser Aufsatz basiert in Teilen auf einer Stellungnahme des Autors im Stellungnahmeverfahren des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Methodenpapier 4.2.

orientieren. Eine stärkere Orientierung am Wohl der Patienten ist nur möglich, wenn die Nutzenbewertung in der Lage ist, den Patientennutzen adäquat zu erfassen.

### a) Kritik am AMNOG

Interessanterweise werden gerade diese zwei Ziele des AMNOG in Frage gestellt. Die Verbände der Arzneimittelhersteller, wie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) oder der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), ziehen den fairen Wettbewerb in Zweifel. Der GKV-Spitzenverband bemängelt einen mangelnden Wettbewerb bei Produkten, die vor dem 1. Januar 2011 auf dem Markt waren. Diese Kritik war eventuell erwartet worden. Wenn aber die großen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, wie z.B. die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) oder die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), den Gesetzgeber zu Nachbesserungen auffordern, dann sollte man innehalten.<sup>[2-4]</sup> Werden die Preisverhandlungen für Arzneimittel vom unparteiischen Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschuss Prof. Josef Hecken als „Lotterie“ bezeichnet<sup>[5]</sup>, dann besteht Handlungsbedarf.

## Nicht nur in Deutschland stellt sich die Frage, wie die Entscheidungskriterien identifiziert werden und wessen Werturteile berücksichtigt werden sollten.

Die Kritik der Fachgesellschaften bezieht sich sehr oft auf die unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe für den Patientennutzen und stellt die Frage, wie die Zielkriterien bei der Nutzenbewertung identifiziert werden. Um einer willkürlichen Skalierung der klinischen Messungen vorzubeugen, müssen sowohl die Gewichtung, als auch die zusammenfassende Aggregation diskutiert werden. So konstatiert man z. B. eine Benachteiligung von chronischen Krankheiten, da bei der Auswahl

von Bewertungskriterien nicht nur die Mortalität als Beleg für einen Patientennutzen herangezogen werden sollte. Gerade bei chronischen Erkrankungen ist der Patientennutzen nicht nur durch längere Überlebenszeiten beeinflusst, sondern auch durch andere Faktoren, welche die unterschiedlichen Aspekte der Lebensqualität der Patientenpopulation betreffen. Werden diese für die Patienten wichtigen Zielkriterien nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, kommt es zu verzerrten Ergebnissen. Diese systemimmanente Benachteiligung einzelner Patientengruppen ruft nach einem transparenten Prozess der Nutzenbewertung, welcher die Patientenperspektive systematisch berücksichtigt. Die Kritik hinsichtlich der unvollständigen Identifikation und intransparenten Abwägung der erwünschten und unerwünschten Effekte lässt die Frage offen, ob mit der gewählten Methode der Nutzenbewertung eine gerechte Bewertung möglich ist oder eine Verzerrung eintritt.

### b) Das Methodenpapier des IQWiG

Die Nutzenbewertung sollte es ermöglichen, kausale Effekte einer Therapiealternative in unterschiedlichen Nutzen dimensionen (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) mit einem über alle Alternativen vergleichbaren (objektiven) Maß des Gesamtnutzens zu bewerten.

Die Bewertung der Vor- und Nachteile einer Gesundheitstechnologie beinhaltet sowohl die technische Beurteilung der wissenschaftlichen Erkenntnisse bei der Messung der Effekte sowie Werturteile über die Bedeutung der gemessenen erwünschten und unerwünschten Effekte. Damit ist die Abwägung von Nutzen und Schaden einer Gesundheitstechnologie wesentlicher Bestandteil der Nutzenbewertung. In Deutschland kommt das IQWiG Methodenpapier<sup>[6]</sup> bei der frühen Nutzenbewertung und der Kosten-Nutzen Bewertung zur Anwendung. Werturteile und Präferenzen der Betroffenen werden in diesem Methodenpapier 4.2 nicht systematisch bei der Identifikation und Aggregation der patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt. Unklar bleibt, mit welchen Annahmen und Werturteilen das Maß des Gesamtnutzens bzw. das Ausmaß

des Zusatznutzens in der frühen Nutzenbewertung bzw. der Kosten-Nutzen Bewertung (Wirtschaftlichkeitsanalyse) quantifiziert werden. Es kann von einem erheblichen Handlungsbedarf ausgegangen werden, da eine konsistente Bewertung des Nutzens eine wesentliche Voraussetzung für konsistente und valide Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit ist. Keiner der beteiligten Hersteller, Krankenkassen und besonders die Patienten und Bürger kann sich eine „Lotterie“ bei der Festsetzung der Preise wünschen.<sup>[5]</sup> Die im Methodenpapier erarbeiteten methodischen Grundlagen entscheiden über den Erfolg und Misserfolg von Innovationen im Gesundheitswesen. Es bedarf weniger der Nachbesserung des AMNOG, vielmehr der wissenschaftlichen Diskussion dieser methodischen Grundlagen. Es gilt zu klären, inwiefern diese Methoden zur Analyse des Gesamtnutzens auch wirklich den Patientennutzen erfassen.

### c) Internationale Erfahrungen

Nicht nur in Deutschland stellt sich die Frage, wie die Entscheidungskriterien identifiziert werden und wessen Werturteile berücksichtigt werden sollten. Das heißt, ob die Perspektive der Bürger, Experten, Versicherten oder Patienten bei der Beurteilung von Gesundheitstechnologien einbezogen werden. Neben der Expertenexpertise wird in den USA oder auf europäischer Ebene zunehmend die Patientenperspektive diskutiert. Diese Position ergibt sich aus dem Argument heraus, dass die Patienten nicht nur von der Wirksamkeit der Gesundheitstechnologien profitieren, sondern auch den potentiellen Schaden zu tragen haben. Deshalb sollte die Perspektive der Betroffenen sowie deren Urteile über den Wert bzw. die relative Bedeutung von Nutzen und Schaden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die Annahme, dass einige wenige Patientenvertreter die Vielfalt einer ganzen Patientenpopulation angemessen vertreten können, weicht zunehmend einer realistischeren Sichtweise, welche die Heterogenität der Erfahrungen und Werte in einer Patientenpopulation anerkennt.

Angesichts der zunehmenden Kritik<sup>[7]</sup> wird die Forderung nach einer Weiterentwicklung in Richtung eines strukturierten „Handlungsrahmens“ immer lauter, so dass die Patienten-

präferenzen strukturierter als zuvor in die Entscheidungsfindung eingebunden werden.<sup>[8]</sup> Konfrontiert mit der Kritik, initiierte die US Food and Drug Administration (FDA) eine Studie zur Analyse von Patientenpräferenzen und berücksichtigte diese anschließend bei der regulatorischen Entscheidungsfindung.<sup>[9]</sup> Aus dieser Erfahrungen heraus ergab sich eine starke Aufwertung der wissenschaftlichen Evidenz zu den Patientenpräferenzen.<sup>[10]</sup> Sowohl der Safety and Innovation Act (FDASIA) von 2012<sup>[11]</sup>, welcher die Einbeziehung von Patienten in die Entscheidungsprozesse bei der Entwicklung von Arzneimitteln vorsieht, als auch das Patient-Focused Drug Development, welches durch die FDA initiiert wurde, stellen wichtige Meilensteine für eine bessere Patientenbeteiligung dar.<sup>[12]</sup> Die FDA hat zudem einen Leitlinienentwurf zur Verfügung gestellt, worin die wichtigsten Konzepte und Instrumente für die Dokumentation von Patientenpräferenzen erläutert werden.<sup>[13]</sup>

Bereits im Jahr 2010 verabschiedete die Europäische Union die „Pharmacovigilance Legislation“, welche auf eine größere Transparenz, Kommunikation und Einbeziehung des Patienten bei der Entwicklung von Arzneimittel eingeht.<sup>[14]</sup> Erst vor kurzem überarbeitete die European Medicines Agency (EMA) die Standards für die Interaktion mit Patienten und Konsumenten, um die Werte und Präferenzen der Stakeholder besser in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.<sup>[15, 16]</sup>

## 2. Suche nach dem Patientennutzen

Das Methodenpapier definiert das „Maß des Gesamtnutzens“, als „eine Aggregation der Bewertung von Nutzen und Schaden in einer Größe, wobei unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte zu einem einzigen Maß zusammengefasst werden.“<sup>[6]</sup> (IQWiG 2015, S. 83). Die Operationalisierung erfolgt über die Abwägung und Aggregation von erwünschten und unerwünschten Effekten einer Therapiealternative.

Bei der Dokumentation des Gesamtnutzens muss zu Beginn bestimmt werden, welche Zielkriterien aus den Nutzendimensionen abgeleitet werden können. Konkret: Welche Zielkriterien oder Endpunkte werden bei der Be-

stimmung des Nutzens berücksichtigt? Die Ableitung von Zielkriterien bzw. patientenrelevanten Endpunkten ist abhängig von der dem Methodenpapier zugrundeliegenden Definition des Nutzens. Im Methodenbericht wird der Begriff „Nutzen“ als „kausal begründete positive Effekte“ einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte definiert (IQWiG 2015, S. 38).<sup>[6]</sup> Hier scheint eine Definition gewählt, die sich ausschließlich an den klinischen Effekten orientiert, also ein „medizinischer Nutzenbegriff“ (soweit es diesen als eigenständige Definition geben kann). Diese Definition lässt nicht vermuten, dass es sich um den ökonomischen Nutzenbegriff handelt – der Nutzen, der beim Konsumenten respektive dem Patienten entsteht. Im Internet Glossar definiert das IQWiG einen „engen“ und einen „weiten“ Nutzenbegriff: „In seiner engen Bedeutung lehnt er sich an die EbM an und spiegelt den reinen medizinischen Nutzen zur Beurteilung einer Maßnahme wider (= Gesundheitseffekte / Outcomes)“.<sup>[17]</sup> Erst in seiner weiten Bedeutung bezieht sich der Nutzenbegriff des IQWiG auf den beim Patienten entstandenen Nutzen (unter Unsicherheit Erwartungsnutzen). Der Nutzen wird dann nicht nur als ein Gesundheitseffekt einer Intervention definiert, „sondern berücksichtigt auch den Wert, den der Patient diesem Effekt zuschreibt (sogenannte Nutzwerte/Utilities)“.<sup>[17]</sup> Offen bleibt, welcher Nutzenbegriff handlungsleitend für die Nutzenbewertung des Methodenpapiers ist.

Das Methodenpapier unterscheidet zwei Ansätze zur Dokumentation eines Maßes des Gesamtnutzens: (a) den „QALY als Maß des Gesamtnutzens“ und (b) die „Erhebung von Präferenzen zur Erstellung eines Maßes des Gesamtnutzens“. Im Kern geht es bei dieser Unterscheidung darum, dass bei der ersten Alternative patientenberichtete, subjektive Angaben zur Lebensqualität bzw. dem Gesundheitszustand (nicht-klinischen Endpunkten) mit Hilfe der Präferenzmessung gewichtet werden, um dann einen Nutzenwert abzuleiten. Das zweite Maß basiert auf einem breiteren Ansatz (hier bezeichnet mit „Multikriterielle Entscheidungsfindung“) und gewichtet klinische Endpunkte auf Grundlage wissen-

schaftlich abgeleiteter Präferenzen. Beide Verfahren stellen darauf ab, dass nur mit Hilfe der Gewichtung ein einheitlicher Nutzenwert als Maß des Gesamtnutzens abgeleitet werden kann. Unterschiede ergeben sich durch die subjektive Datenerhebung (patient reported outcomes) in (a) im Gegensatz zur objektiven Datenerhebung (clinician reported outcomes) in (b). Für die Gewichtung des QALYs werden grundsätzlich nur theoriebasierte

**Erst in seiner weiten Bedeutung bezieht sich der Nutzenbegriff des IQWiG auf den beim Patienten entstandenen Nutzen.**

Verfahren der Präferenzmessung eingesetzt. Traditionell die Lotterieverfahren, wie der Standard Gamble und das Time Trade Off. In jüngster Zeit werden zunehmend fortschrittliche Stated Preference Methoden, wie das Discrete Choice Experiment, genutzt.

Versteht man die Nutzenbewertung als „Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung“<sup>[6]</sup> (IQWiG 2015, S. 40), dann müssen die erwünschten und unerwünschten Effekte (Nutzen- und Schadensaspekte) zunächst für jede einzelne Therapiealternative gegeneinander abgewogen werden. Unabhängig von der gewählten Methode zur Dokumentation eines Gesamtnutzens (a oder b) ist wie bereits beschrieben, eine Gewichtung der Entscheidungskriterien als Grundlage des Abwägungsprozesses die Voraussetzung für die gemeinsame Würdigung der endpunktbezogenen Nutzen- und Schadensaspekte (unabhängig davon, ob es sich um Gesundheitszustände oder klinische Effekte handelt). Es bleibt bis heute bei der frühen Nutzenbewertung offen, welche wissenschaftlichen Methoden und Instrumente zur Dokumentation der Wichtigkeit oder Relevanz eines Zielkriteriums systematisch herangezogen werden. Bei einem unklaren Nutzenbegriff bleibt ungelöst, welche Zielkriterien bei

der Abwägung von Nutzen und Schaden zur Bestimmung des Zusatznutzens oder Gesamtnutzens eingehen. Die gemeinsame Würdigung von Nutzen und Schaden verlangt einen transparenten Prozess, der die Wertentscheidungen, d.h. die Gewichtung der positiven und negativen Effekte, offen legt. Wertentscheidungen sollten nicht Gegenstand von einer „subjektiv geprägten und damit häufig verzerrten Bewertung“ sein<sup>[6]</sup> (IQWiG 2015, S.4 in Abschnitt 1.2 als wesentliche Forderung der EbM vorgegeben). Ohne wissenschaftlich belastbare Aussagen zu Wertmaßstäben und Präferenzen zu den patientenrelevanten Endpunkten ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.

### 3. Lösungsvorschlag

Das eigentliche Selbstverständnis des Methodenpapiers wird in Abschnitt 3.3.3 deutlich: „Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der im vorliegenden Methodenpapier beschriebenen Standards der evidenzbasierten Medizin, die Bewertung der Kosten auf Basis der Standards der Gesundheitsökonomie.“<sup>[6]</sup>

## Im Methodenpapier 4.2 bleibt unklar, wie die Entscheidungsträger über die Patientenperspektive im Rahmen der frühen Nutzenbewertung informiert werden.

(IQWiG 2015, S. 58) Hier geht das Institut von einer klaren Trennung zwischen den beiden Disziplinen aus. Diese Trennung erscheint vor dem Hintergrund der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Nutzenbewertung falsch. Wenn die wissenschaftlichen Instrumente und Methoden zur Erstellung und Diskussion des Studiendesigns zur Messung von klinischen und nicht-klinischen Endpunkten in der evidenzbasierten Medizin große Fortschritte gemacht haben, so ist es doch die Ökonomie, die in Theorien, Methoden und Instrumenten die Bewertung des Konsumentennutzens zum Gegenstand hat. Ein wissenschaftlicher Nutzenbegriff ist in der Medizin nicht

einheitlich belegt, wogegen der Nutzenbegriff in den Wirtschaftswissenschaften Gegenstand eines langanhaltenden wissenschaftlichen Diskurses ist. Diese strikte Trennung zwischen den beiden Disziplinen resultiert in Lücken und offenen Fragen zur Operationalisierung des Nutzens, unabhängig davon, ob er bei der frühen Nutzenbewertung oder der Kosten-Nutzen Bewertung eingesetzt wird.

Eine implizite Gewichtung über intransparente Werturteile widerspricht jedem ethischen Empfinden, da hier deutlich wird, dass diese Gewichtung der Zielkriterien unabhängig von der Indikation oder Unterschieden in der Patientenpopulation ist. Jedes Entscheidungsproblem erfährt die gleiche „Gewichtung“. Klinische Endpunkte bei einer lebensbedrohlichen Krankheit werden gleich gewichtet wie bei einer chronischen Krankheit. Sogar im gleichen Indikationsgebiet werden aus therapierte Patienten (Lebensqualität steht im Vordergrund) gleichgestellt mit Patienten, deren Therapie auf die Heilung abzielt (schnelle Genesung steht im Vordergrund). Dieses Vorgehen deckt sich weder mit dem allgemeinen Gerechtigkeitsempfinden noch mit den Wertmaßstäben der Bevölkerung noch mit den Präferenzen der Patienten. Diese Argumentation erfährt dabei auch Unterstützung durch das IQWiG selbst. Es wird im Internet durch das IQWiG darauf hingewiesen, dass die Präferenzen der (potentiellen) Patienten bei der Nutzenbewertung eine Rolle spielen und bei der Nutzenbe-

wertung berücksichtigt werden sollten.<sup>[18]</sup> Trotzdem bleibt im Methodenpapier 4.2 unklar, wie die Entscheidungsträger über die Patientenperspektive im Rahmen der frühen Nutzenbewertung informiert werden. Ein Dossier eines pharmazeutischen Unternehmers wird nicht systematisch auf diese wesentliche Information hin untersucht. Das Verfahren der Nutzenbewertung sollte eine nachvollziehbare Bewertung durch eine transparente Arbeitsweise garantieren. Die dem Verfahren zugrundeliegenden wissenschaftlichen Grundlagen sollten dokumentiert werden und darüber hinaus sollte sich das Verfahren an den gesetzlichen Grundlagen orientieren.

Grundsätzlich kann die Nutzenbewertung in drei Phasen unterteilt werden:

#### a) Messen von kausalen Effekten

Das Messen von kausalen Effekten einer Intervention, wobei klinische und nicht-klinische Zielgrößen beim Patienten, einer Patientenpopulation oder den Bürgern mit einem dafür geeigneten Studiendesign gemessen werden. Der Nutzenbegriff des IQWiG in der engen Fassung bezieht sich nur auf die kausal begründete Wirksamkeit einer Intervention. Zielsetzung ist die Darlegung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und positivem oder negativem Effekt. Dieser Wirksamkeitsnachweis ist Gegenstand der evidenzbasierten Medizin. Gesundheit ist ein multidimensionales Konstrukt und findet seinen Niederschlag in mehreren messbaren Effektparametern. Zielgrößen sind die Mortalität, die Morbidität und die Lebensqualität. Unter Nutzendimensionen versteht man die Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkung und die Verbesserung der Lebensqualität. Es wird deutlich, dass nur in den seltensten Fällen der Erfolg einer Therapie durch ein einzelnes Kriterium dargestellt werden kann. Damit kann von einem multikriteriellen Entscheidungsproblem ausgegangen werden. Die Messung der klinischen und nicht-klinischen Effekte ist eine notwendige Bedingung für die Entscheidung über den Einsatz, die Erstattungsfähigkeit und die Festsetzung der Preise von Gesundheitstechnologien. Es ist eine notwendige, jedoch keine hinreichende Bedingung.

#### b) Bewertung klinischer Effekte

Die Bewertung der multiplen klinischen Effekte erfolgt im nächsten Schritt. Kausal begründete Effekte aus Phase 1 können einen Nutzen oder Schaden für den Patienten darstellen. Nutzen im eigentlichen Sinne resultiert erst aus der Bewertung der klinischen Effekte und erfolgt in der Regel aus der Perspektive des Konsumenten. Der Nutzen entsteht beim Patienten und wird zumeist durch die Entscheidung über Alternativen durch den Konsumenten dokumentiert. Ein Nutzen wird also aus der (erwarteten) Wirksamkeit abgeleitet, entspricht

aber nicht den Wirksamkeitsparametern. Nutzen ist eine bewertende Aussage des Wissens über kausale Effekte einer Intervention. Bei der Ableitung des Nutzens aus den Effektgrößen sind deshalb mehrere Wertentscheidungen notwendig. Unklar ist, in welchem funktionalen Zusammenhang ein Effekt einen Nutzen beim Patienten begründet. Werden mehrere Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen, müssen Nutzen und Schaden abgewogen werden. Präferenzgewichte sollten zuverlässig und korrekt die relative Wichtigkeit der Endpunkte abbilden. Die relative Wichtigkeit eines Zielkriteriums bedeutet, dass sich die Relevanz eines Endpunktes immer in Relation zu der Bedeutung alternativer Zielkriterien bemisst. Das Bewerten ist Gegenstand der Ökonomie und Statistik, insbesondere der Entscheidungstheorie. Zielsetzung ist die systematische Aggregation unterschiedlicher Zielerreichungsgrade, d.h. die Zusammenfassung aller Informationen über die klinischen Effekte in einem (eindimensionalen) Nutzenmaß. Ergebnis der Bewertung ist die Bereitstellung von Informationen, d.h. indikationsspezifischen oder indikationsübergreifenden Kennzahlen, für eine Entscheidung. Der rationale Vergleich von Interventionen erfolgt anhand dieses (eindimensionalen) Nutzenmaßes und ist notwendige Bedingung für die Ermittlung des Zusatznutzens einer Intervention über die Vergleichsintervention.

### c) Entscheidung über Interventionen

Die **Entscheidung** über die Intervention(en) wird auf Basis der Informationen über den Nutzen aus der Phase 2 getroffen. Eine rational begründete Entscheidung über Interventionen basiert auf vorab definierten Zielen und vorhandenen transparenten Werturteilen/Wertmaßstäben. Die Entscheidungskriterien können abhängig sein von den Zielen der Effektivität und der Wirtschaftlichkeit einer Intervention. Gegenstand der Entscheidung können die alternativen Interventionen in einem Indikationsgebiet sein (indikationsspezifische Entscheidung). Denkbar ist auch eine Entscheidung über alle Indikationsgebiete (indikationsübergreifende Entscheidung). Der Gegenstand der Entscheidung (z. B. Erstattungsfähigkeit oder Preisfestsetzung) konkretisiert die Anforderungen an das Skalenniveau (z. B. ordinale oder kardinale

Skalen). Soll die Wirtschaftlichkeit über alle Handlungsalternativen garantiert werden, dann muss notwendigerweise ein indikationsübergreifendes Maß des Gesamtnutzens den Kosten gegenübergestellt werden. Die rational begründete Entscheidung orientiert sich neben den kausal begründeten Effekten (Zielerreichungsgraden) auch an den Präferenzen der Betroffenen als Ausdruck der Werte (Wertvorstellungen, Werturteilen oder Wertmaßstäben). Zielsetzung der Entscheidung ist die rationale Festlegung auf die optimale Handlungsalternative.

Dieser umfassende Prozess über alle drei Phasen kann als Verfahren der Nutzenbewertung bezeichnet werden. Eine transparente Nutzenbewertung und Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit und Preisfestsetzung, die sich konsistent am Patientennutzen und der Wirtschaftlichkeit orientiert, maximiert die Wohlfahrt für die Bevölkerung und schafft Planungssicherheit für das innovative Gesundheitsunternehmen. Es bedarf geeigneter Methoden und Instrumente, die über das gesamte Bewertungsverfahren, die Evidenz über die Effekte und die Werte berücksichtigen, um so einer „subjektiv geprägten und damit häufig verzerrten Bewertung vorbeugen“<sup>[6]</sup> zu

### **Die Nutzenmessung ist die Voraussetzung für eine rationale Entscheidung, welche die Wirtschaftlichkeit als Rationale in die Entscheidung integriert.**

können (IQWiG 2015, S. 4). Dazu gehören die Messung klinischer und nicht-klinischer Effekte, die Bewertung dieser gemessenen Zielkriterien (klinische oder nicht-klinische Endpunkte) sowie die Anwendung einer transparenten Entscheidungslogik.

Das derzeit vorliegende Methodenpapier 4.2 konzentriert sich sehr stark auf die Frage- und Problemstellungen des Messens und damit auf die evidenzbasierte Medizin, ohne in ausreichendem Maß die gesundheitsökonomischen Fragestellungen aufzugreifen. Die Instrumente der Entscheidungstheorie werden bei der Problemlösung nicht ausreichend berücksichtigt.

Die Berücksichtigung der Theorien und Methoden der Gesundheitsökonomie würde auch eine wesentliche Strategie der EbM unterstreichen. Ein grundlegendes Prinzip der EbM ist die Berücksichtigung der Präferenzen der betroffenen Patienten.<sup>[19]</sup> Die Notwendigkeit der Identifizierung, Gewichtung und Aggregation patientenrelevanter Endpunkte zur rationalen Abwägung von Nutzen und Schaden ist bereits in den Ausführungen zur evidenzbasierten Medizin explizit genannt (siehe hier auch die Erläuterungen in Abschnitt 1.2.1, IQWiG 2015<sup>[6]</sup>). Der Patient gilt im Sinne der evidenzbasierten Medizin als Betroffener, dessen Präferenzen strukturiert und systematisch zu berücksichtigen sind. Leider werden die Präferenzen als theoretische Schnittstelle der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie in der Bewertungspraxis des IQWiG und des G-BA nicht systematisch berücksichtigt.

Nach § 5 Abs. 4 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist im Dossier und damit bei der Nutzenbewertung festzulegen, „in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt“. Die sechs Kategorien sind in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV vorgegeben:

- (1) erheblicher Zusatznutzen,
  - (2) beträchtlicher Zusatznutzen,
  - (3) geringer Zusatznutzen,
  - (4) nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,
  - (5) kein Zusatznutzen belegt und
  - (6) geringerer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Bei der Operationalisierung des Zusatznutzens geht das IQWiG davon aus, dass in der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung eine „Hierarchisierung dieser Zielgrößen intendiert“ ist<sup>[6]</sup> (IQWiG 2015, S. 186). Zudem kann davon ausgegangen werden, dass für die Bestimmung der sechs oben genannten Kategorien, der Zusatznutzen in einem eindimensionalen Nutzenmaß quantifiziert werden muss (Ansonsten würde die Kategorie (4) keinen Sinn ergeben).

Geht man davon aus, dass sich die Teilnutzen unterschiedlicher patientenrelevanter Endpunkte auf ein Maß bzw. eine Dimension reduzieren lassen, dann muss festgelegt werden, welches Skalenniveau für die Entscheidung erforderlich ist. Man kann grob zwischen

kardinalen und ordinalen Skalenniveaus unterscheiden. Die kardinale Nutzenmessung misst die Nutzendifferenz von Intervention A und Intervention B auf eine Bedeutung zu. Die Nutzendifferenz zwischen zwei Interventionen hat in der ordinalen Nutzentheorie keine wesentliche Aussagekraft.

Bei der Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit ist die Information über die Rangreihung der Interventionen ausreichend. (Eine Intervention A hat einen höheren Nutzen als eine Intervention B; der resultierende Zusatznutzen ist Grundlage der Entscheidung über den Festbetrag und die Erstattung.) Für diese Entscheidung ist eine ordinale Nutzenfunktion für den Zusatznutzen ausreichend, d.h. der Nutzen der Interventionen A und B muss lediglich in eine Rangreihung gebracht werden. Das ordinale Skalenniveau sagt über den Vergleich der Interventionen A und B nur aus, welche der Interventionen einen Zusatznutzen (höheren Nutzen) hat. Die ordinale Nutzenfunktion macht keine Aussagen darüber, „wie viel höher“ der Nutzen ist.

Bei der Entscheidung über die Festsetzung des Preises einer Gesundheitstechnologie ist ein kardinale Skalenniveau notwendig. Die kardinale Nutzenfunktion quantifiziert den Nutzen, d.h. der Nutzen einer Intervention kann als Zahl dargestellt werden. Die Nutzenmessung ist die Voraussetzung für eine rationale Entscheidung, welche die Wirtschaftlichkeit als Rationale in die Entscheidung integriert. Zielsetzung dieser Entscheidung ist die Nutzenmaximierung, d.h. die Optimierung der Gesundheitsversorgung unter Beachtung der Budgetrestriktion. Liegt kein kardinale Nutzenmaß vor, d.h. können die Unterschiede zwischen Innovation und Komparator nicht quantifiziert werden, haben die Verhandlungen des GKV-Spitzenverbandes mit dem Hersteller kein belastbares Fundament. Im schlechtesten Fall korreliert der Preis nicht mit dem ermittelten Zusatznutzen. Die Verhandlungen müssten sich damit den Vorwurf einer „Lotterie“ gefallen lassen. Schuld daran ist aber letztendlich die Qualität der bereitgestellten Informationen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bzw. die unzureichenden methodischen Grundlagen für die frühe Nutzenbewertung im IQWiG Methodenpapier.

#### 4. Zusammenfassung

Dieser Beitrag befasst sich nicht mit den Methoden und Kriterien der Messung klinischer und nicht-klinischer Erfolgsparameter, der Begründung unterschiedlicher Studiendesigns, biometrischen Anforderungen oder der sachgerechten Umsetzung der EbM. Dieser Beitrag konzentriert sich einzig und allein auf die Bewertung der gemessenen klinischen und nicht-klinischen Effekte. Damit fokussieren die Ausführungen auf die Bewertung der gemessenen Effekte als Kern und notwendige Bedingung für die Nutzenbewertung. Es geht darum, wie die Multidimensionalität des Patientennutzens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bei der Entscheidung berücksichtigt werden kann. Zudem geht es darum, wie die patientenrelevanten Endpunkte bei der Abwägung des Nutzens und Schadens, der Aggregation eines Maßes des Gesamtnutzens oder des Ausmaßes des Zusatznutzens in die Entscheidung eingehen können.

Oft wird in der Diskussion zur Nutzenbewertung unterstellt, dass eine klinische Studie prospektiv die Wirkung und den Patientennutzen einer Intervention analysiert. Diese Annahme ist falsch, da die Bewertung des Nutzens einer Intervention weitere Werturteile einbeziehen muss. Eine klinische Studie kann nur die Wirkung einer Intervention untersuchen bzw. Wissen über die Wirksamkeit generieren. Die Bewertung des Studiendesigns resultiert in einer Gewichtung der Ergebnisse im Hinblick auf unterschiedliche Evidenzgrade. Die Bewertung der Effektstärken resultiert ferner in einer Gewichtung der Zielkriterien im Hinblick auf die Ergebnisunsicherheit. Diese Bewertung des Studiendesigns oder der Studienergebnisse resultiert nicht in dem Wissen über den Nutzen, sondern erweitert nur das Wissen über die Wirksamkeit. Eine Dokumentation des Zusatznutzens oder des Gesamtnutzens ist auf Basis der kausal begründeten Effekte, ohne die Berücksichtigung von Wertmaßstäben, nicht möglich.

Angenommen man könnte davon ausgehen, dass die Messung mehrerer patientenrelevanter Endpunkte zu 100%

die Wirksamkeit einer Intervention A im Vergleich zu einer Intervention B wiedergibt, dann können auf Basis dieses Wissens keine Aussagen über den Patientennutzen, den Gesamtnutzen, den Nettonutzen oder den Zusatznutzen abgeleitet werden. Insofern ist eine rationale Entscheidung auf Basis dieser klinischen Evidenz nicht möglich. Solange ein Nutzenmaß über die Erstattungsfähigkeit (Zusatznutzen) oder Preisfestsetzung (Gesamtnutzen in Relation zu den Kosten) informieren soll, gilt es, die gemessenen Effekte der patientenrelevanten Endpunkte in ein wissenschaftlich begründetes Nutzenmaß zu überführen. Ohne Werte und

**Keinen Sinn macht, dass der G-BA durch den Bericht des IQWiG keinerlei belastbare Informationen über die Werte und Präferenzen der Patienten bekommt.**

Präferenzen der Patientenpopulation zu kennen, ist es nicht möglich, einen Nutzenwert zu generieren oder eine systematische und transparente Entscheidung am Wohle des Patienten auszurichten.

Die Berücksichtigung der Präferenzen der Patienten ist eine notwendige Bedingung für eine systematische und transparente Entscheidungsfindung. Es ist nicht ausreichend geklärt, auf welcher Basis bzw. welcher Evidenz die Abwägung des Nutzens und Schadens erfolgen soll. Dies ist sowohl aus der Perspektive der evidenzbasierten Medizin als auch aus Sicht der Gesundheitsökonomie eine wesentliche Lücke der frühen Nutzenbewertung im Methodenbericht. Gegenwärtig werden diese Wertentscheidungen nicht transparent gemacht. Wertentscheidungen können explizit oder implizit getroffen werden. Wertentscheidungen können auf Basis subjektiver oder objektiver Daten getroffen werden. Zunehmend wird in der internationalen Diskussion die Forderung laut, dass implizite Wissen der Entscheidungsgremien durch explizites Wissen über die Wertentscheidungen zu ersetzen. Der Anspruch an die Wissenschaftlichkeit des Bewertungsverfahrens macht eine eindeutige und kla-

re Kommunikation der Gewichtung der Zielkriterien bzw. patientenrelevanten Endpunkte notwendig. Explizites Wissen kann systematisch dokumentiert und über eine wissenschaftliche Veröffentlichung der Bürger-, Versicherten- oder Patientenpräferenzen kommuniziert und korrigiert werden.

Oftmals wird in diesem Kontext darauf hingewiesen, dass das IQWiG mit der Feststellung zum Ausmaß klinischer Effektmasse betraut ist. Bei der Beur-

teilung der Evidenz sollten möglichst wenige Wertentscheidungen getroffen werden, da diese Aufgabe dem G-BA aufgrund seiner Legitimation vorbehalten sein sollte. Die Trennung zwischen der Informationsaufbereitung und der tatsächlichen Entscheidung, also der Trennung der Aufgaben des IQWiG und des G-BA, macht Sinn. Jedoch muss der G-BA in seiner Funktion in die Lage versetzt werden, auf Basis der durch das IQWiG berichteten Daten zu entschei-

den. Keinen Sinn macht die Tatsache, dass der G-BA durch den Bericht des IQWiG keinerlei belastbare Informationen über die Werte und Präferenzen der Patienten bekommt. In diesem Kontext müsste klar herausgestellt werden, inwiefern diese Informationen über die Präferenzen und Werturteile durch den Antragsteller im Dossier bereitgestellt werden bzw. wie diese Informationen für die Entscheidung des G-BA zusammenfassend beurteilt werden. ■

## Literatur

- Bundesministerium für Gesundheit.** *Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG).* 2016 [cited 2016 07.04.]; Available from: <http://www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/a/das-gesetz-zur-neuordnung-des-arzneimittelmarktes-amnog.html>.
- Deutsches Ärzteblatt.** *AMNOG: Diabetologen fordern Nachbesserungen.* 2016 [cited 2016 07.04.]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65744>.
- DGHO.** *Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011-2014, in Gesundheitspolitische Schriftenreihe Band 6.* 2015, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Berlin.
- AWMF.** *Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften zum Verfahren der Frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGBV und aufgrund des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) von 2010 vom 24.02.2015.* 2015, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- Ärzte Zeitung.** *Preisverhandlungen gleichen Lotterie.* Ärzte Zeitung, 28.11.2014, 2014.
- IQWiG.** *Allgemeine Methoden Version 4.2.* 2015, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Köln.
- Stratton, K., A. Baciú, and S.P. Burke.** *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public,* ed. Institute of Medicine. 2007, Washington, DC: National Academies Press.
- Hoos, A., J. Anderson, M. Boutin, L. Dewulf, J. Geissler, G. Johnston, A. Joos, M. Metcalf, J. Regnante, and I. Sargeant.** *Partnering With Patients in the Development and Lifecycle of Medicines A Call for Action.* Therapeutic innovation & regulatory science, 2015. **49**(6): p. 929-939.
- Ho, M.P., J.M. Gonzalez, H.P. Lerner, C.Y. Neuland, J.M. Whang, M. McMurry-Heath, A.B. Hauber, and T. Irony.** *Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making.* Surgical endoscopy, 2015. **29**(10): p. 2984-2993.
- Hunter, N.L., K.M. O'Callaghan, and R.M. Califf.** *Engaging Patients Across the Spectrum of Medical Product Development: View From the US Food and Drug Administration.* JAMA, 2015. **314**(23): p. 2499-2500.
- Department Of Health And Human Services, FDA Safety and Innovation Act of 2012, Pub. L. 112-144.** 2012: Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-11-04/html/2014-26145.htm>.
- Regulatory Affairs Professionals Society.** *Patient-focused drug development tracker.* 2016; Available from: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2014/12/19/19640/Patient-Focused-Drug-Development-Tracker/>.
- FDA Center for Devices and Radiological Health.** *Patient preference information - submission, review in PMAs, HDE applications, and de novo requests, and inclusion in device labeling. Draft guidance for industry, Food and Drug Administration staff, and other stakeholders.* 2016, US Federal Drug Administration,.
- European Medicines Agency.** *Pharmacovigilance legislation.* 2016 [cited 2016 07.04.]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000491.jsp&mid=WC0b01aco58058f32d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01aco58058f32d).
- Bonini, S., H.-G. Eichler, N. Wathion, and G. Rasi.** *Transparency and the European Medicines Agency--sharing of clinical trial data.* The New England journal of medicine, 2014. **371**(26): p. 2452.
- ICH.** *ICH final concept paper. M4E(R2): enhancing the format and structure of benefit-risk information in ICH M4E(R1) guideline.* 2015; [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/CTD/M4E\\_R2\\_Efficacy/M4E\\_R2\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_27\\_March\\_2015.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4E_R2_Efficacy/M4E_R2_Final_Concept_Paper_27_March_2015.pdf).
- IQWiG.** *Glossar: Nutzen.* 2015; Available from: <https://www.iqwig.de/de/glossar.2727.html>.
- IQWiG.** *Hintergrund: Was sind Patientenpräferenzen?* 2016 [cited 2016 07.04.]; Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsatz/hintergrund-was-sind-patientenpraferenzen.3757.html>.
- Sackett, D.L., W.M. Rosenberg, J.M. Gray, R.B. Haynes, and W.S. Richardson.** *Evidence based medicine: what it is and what it isn't.* Bmj, 1996. **312**(7023): p. 71-72.