



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Was berücksichtigt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Bewertung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln?

**Diskussionsforum 2010
SEG 6 „Arzneimittelversorgung“ des MDK
Dortmund, 14.09.2010**

**Thomas Müller
Arzt und Apotheker, Leiter Abteilung Arzneimittel
Gemeinsamer Bundesausschuss**

Begriffsbestimmungen

Nebenwirkungen:

Die bei bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen, (auch als Folge von Wechselwirkungen).

(AMG)

Unerwünschtes Ereignis (adverse event):

Schädliches Vorkommnis, das eher auf der Behandlung denn auf der Erkrankung beruht.

(Aktionsbündnis Patientensicherheit)

Therapierelevanter Nutzen bzw. Schaden:

Ergebnis der bilanzierenden Bewertung positiver (Nutzen-) Evidenz und negativer (Schaden-) Evidenz. Maßstab ist dabei die Methode der evidenzbasierten Medizin.

(nach Francke / Hart MedR 2008 26:2-24)

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Rechtliche Grundlagen SGB V

§ 35b Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln

Patientennutzen: „Verringerung der Nebenwirkungen“

Studienendpunkt „Lebensqualität“: gemeint sind insbesondere auch
therapierelevante Verringerungen von Nebenwirkungen (siehe
Gesetzesbegründung zum AVWG, BT-Drucksache 16/194)

§ 35 Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel

„Ein höherer Nutzen kann auch eine Verringerung der Häufigkeit oder des
Schweregrads therapierelevanter Nebenwirkungen sein.“

Für die Anerkennung von geringeren Nebenwirkungen als therapeutische
Verbesserung ist erforderlich, dass die Verringerung von
Nebenwirkungen quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ
(Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen)
ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

Zulassung AMG im Vergleich zur Bewertung SGB V: Ziel der Bewertung

Arzneimittelrechtliche Zulassung AMG § 25:

→ Ziel: Sicherheit im Arzneimittelverkehr, Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit

Auf europäischer Ebene, unabhängig von Kontext Wirtschaftlichkeit, Versorgungsstandards, Struktur des Gesundheitswesens, Krankenversicherungswesen, gesellschaftlichen Werten etc.

Sozialrechtliche Nutzenbewertung des G-BA SGB V §§ 12, 35, 92:

→ Ziel: systematischer Einsatz des wirtschaftlichsten und zweckmäßigsten Arzneimittels in der GKV, unter Berücksichtigung des Grundsatzes der Solidarität und Eigenverantwortung.

Auf nationaler Ebene der EU-Mitgliedsländer.

Zulassung AMG im Vergleich zur Bewertung SGB V: Prüfgegenstand und Verfahrensunterschiede

Arzneimittelrechtliche Zulassung AMG § 25:

Bewertung von Wirksamkeit, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Qualität, bezogen auf das beantragte Arzneimittel, zum Zeitpunkt der Zulassung.

Verfahren in der Regel antragsgesteuert von pharmazeutischen Unternehmen.

Wissenschaftlicher Bezug: „Nachweise entsprechend dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“.

Sozialrechtliche Nutzenbewertung des G-BA SGB V §§ 1, 2, 12, 35, 92:

Bilanzierende Bewertung des therapeutischen Nutzen- und des Schadens-Potentials eines Arzneimittels (bzw. der vorliegenden Evidenz dafür) nach patientenrelevanten Therapieendpunkten im Vergleich mit anderen Behandlungsmöglichkeiten in der Versorgung der Versicherten, insbesondere im Vergleich zu Versorgungsstandards in der GKV und deren Nutzen-Schaden-Bilanz.

Verpflichtung zur Aktualität, allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts.

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Verfahrensordnung

Der G-BA ermittelt den maßgeblichen Sachverhalt.

Zur Erfassung des Erkenntnismaterials erfolgt eine systematische Literaturrecherche.

Der G-BA prüft die Unterlagen auf Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, bewertet die Aussagekraft der Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext.

Vorrangig sind randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen.

Vor Beschlussfassung Durchführung von Stellungnahmeverfahren.

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Beweismittel

Nach der Verfahrensordnung erfolgt die Bewertung auf der Basis von:

- arzneimittelrechtlicher Zulassung,
- Fachinformationen,
- Publikationen von Zulassungsbehörden (z.B. „Rote-Hand-Briefe“),
- Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin,
- soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden, und
- ihre Methodik internationalen Standards entspricht.

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Abgrenzung zur Risiko-Bewertung bei der Zulassung

Der G-BA bewertet nicht das Risiko-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels, im Sinne der Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit des Produktes und damit des europaweiten (Mindest-) Standards zum Schutz der Patienten und der öffentlichen Gesundheit, sondern

der G-BA bewertet die nach seiner Verfahrensordnung ermittelte Evidenz zu Nutzen- und Schadenaaspekten eines Arzneimittels in der Versorgung der GKV-Versicherten, im Vergleich zu Versorgungsalternativen und deren Nutzen- und Schadenevidenz,

im Sinne der Ermittlung des „zweckmäßigsten Arzneimittels im systematischen Einsatz“ (BT-Drucksache 14/245).

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Besonderheiten bei der Bewertung (1)

Bewertung erfolgt nicht im Einzelfall, sondern hinsichtlich des systematischen Einsatzes in der Versorgung in der GKV.

→ Bei Heranziehung von klinischen Studien als Beweismittel zur vergleichenden Nutzen- und Schadenbewertung in der Regel gleichhoher Evidenzgrad bei der Schadenevidenz wie bei der Bewertung des positiven Nutzens, um eine verlässliche und vergleichbare Datengrundlage sicherzustellen.

→ Aber: Prinzip der Risikovorsorge bzw. der konservativen Risikobewertung! Auch bei der Bewertung des Schadens gibt es eine Qualitätsrangskala der Beweismittel, aber dabei Beachtung des Vermeidens der Unterbewertung von Schäden.

„EbM und HTA sind in der Gefahr, zu einer Unterschätzung der Bedeutung von niederrangigem Risikowissen zu neigen“ (Franke/Hart, 2008)

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Besonderheiten bei der Bewertung (2)

Hinweise auf Schaden in der Patientenversorgung wird der G-BA stets mit besonderer Sorgfalt in die Gesamtbewertung einfließen lassen:

1) Verordnungseinschränkung und –ausschluss im Regelfall, Anlage III der AM-RL, Ausnahmen in medizinisch-begründeten Einzelfällen:

Hohe Anforderungen an Beweismittel (Studien hoher Evidenzklasse), G-BA bilanziert auf der Grundlage der Beweismittel die Nutzen- und Schaden-Evidenz, unter Berücksichtigung des Versorgungskontext und Therapiealternativen

2) Therapiehinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

Ergänzend zur bilanzierenden Nutzenbewertung zusätzlich Aufnahme von Informationen zu Schadensaspekten (Pharmakovigilanz, Publikationen von Zulassungsbehörden): Abschnitt „Risiken und Vorsichtsmaßnahmen“ der Therapiehinweise

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Beispiel Beschluss Glitazone

Beweismittel Nutzen-/Schaden-Evidenz Glitazone:

- indikationskonforme, randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) als Standard zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens und des Schadens der Glitazone
 - ⇒ Vorteil: geringe Ergebnisunsicherheit bei methodisch adäquater Durchführung
 - ⇒ Nachteil: Gefahr der Nicht-Erkennung von Nebenwirkungen durch kurze Studiendauer, geringe Probandenzahl

Schadensaspekte der Glitazone

- Herzinsuffizienzen, Knochenfrakturen bei Frauen
 - ⇒ RCTs mit großer Probandenzahl, langer Beobachtungsdauer (PROactive Studie zu Pioglitazon; Record-Studie zu Rosiglitazon)
- Gewichtszunahme, (periphere) Ödeme
 - ⇒ Nachweis in aktiv- und placebokontrollierten RCTs innerhalb verschiedener Therapieregime

Bewertung von Schadensevidenz durch den G-BA: Beispiel Therapiehinweis Prasugrel

Nutzen-/Schaden-Darstellung in Therapiehinweisen am Beispiel von Prasugrel:

Systematische Literaturrecherche

- Einschlusskriterium: RCTs und Übersichtsarbeiten (die RCTs einschließen), die patientenrelevante Endpunkte untersuchen

Publikationen von Zulassungsbehörden

- Vor allem EPARs, Fachinformationen, Warnhinweise

Schadensaspekte und Vorsichtsmaßnahmen:

- Hohes Blutungsrisiko im Vergleich zu Clopidogrel plus ASS
 - ⇒ Differenzierte Empfehlungen zum Einsatz von Prasugrel für spezielle Patientengruppen unter Berücksichtigung des Nutzens und des Schadens
 - ⇒ Vorsicht bei Wechselwirkungen und erhöhtem Risiko für Blutungen (z.B. Bypass-OP)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

**Für Kommentare, Rückfragen etc.:
Thomas.Mueller@g-ba.de**