Dipl.-Ing. Can Demiroglu, MBA
Emile Schokker, MSc, MBA
Dr. rer. nat. Stefan Plantör, MBA
Prof. Dr. rer. med. habil. Karel Kostev MA

Explorative Analyse der Faktoren, die die Schätzungen der Patientenpopulationen in Dossiers für frühe Nutzenbewertungen beeinflussen

Die Auswirkungen bestimmter im Nutzenbewertungsverfahren evaluierter Faktoren auf die Preisverhandlungen wurden in anderen Studien untersucht (Theidel & Graf von der Schulenburg, 2016). Der größte Einflussfaktor bei Preisverhandlungen ist der Zusatznutzen. In dieser Hinsicht sind G-BA-Entscheidungen strenger als die Entscheidungen anderer Länder in Bezug auf dieselben Medikamente und Indikationen (Fischer, Heisser, & Stargardt, 2016). Für die Vorhersage von G-BA-Entscheidungen hinsichtlich des Zusatznutzens von Arzneimitteln wurde ein Messsystem vorgeschlagen (Schwandera, Banz, Kaier, & Walzer, 2014). Da klinische Daten als Grundlage für die Entscheidung über den Mehrwert von Arzneimitteln in Nutzendossiers dienen, konzentriert sich diese Studie auf den zweiten wichtigen Faktor, der die Preisverhandlungen beeinflussen kann: die Anzahl der Patienten in den Zielpopulationen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Insbesondere in Fällen, in denen es mehrere Patientensubgruppen gibt und die Verhandlungen auf einem Mischpreismodell basieren, ist der Einfluss der eingereichten Patientenpopulationen pro Zielgruppe stärker ausgeprägt.

>> Im Jahr 2017 wurde anhand von fünf Indikatoren eine systematische Analyse von 88 Nutzendossiers aus abgeschlossenen Verfahren vorgenommen. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Analyse wurde ein prognostisches Scoring-System mit einer gewissen prädiktiven Aussagekraft vorgeschlagen. Die Studie legte jedoch nahe, dass andere, in der Studie nicht analysierte Indikatoren, bei 19% der Dossierbewertungen eine Rolle spielen könnten. Diese konnten mit dem prognostischen Modell nicht korrekt vorhergesagt werden, was die Notwendigkeit weiterer Studien unterstreicht, die diese zusätzlichen Faktoren identifizieren können (Metin, Grabein, Lux, Kerkemeyer, & Bardenheuer, 2017). Die aktuelle Arbeit zielte darauf ab, den vollständigen Satz von Dossiers zu analysieren und eine Reihe von signifikanten Faktoren zu identifizieren, die sich auf die Akzeptanzrate auswirken, um dann eine Leitlinie zu erstellen, die pharmazeutischen Unternehmern dabei hilft, Dossiers mit besseren Erfolgsaussichten zu erstellen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine frühe Nutzenbewertung von neu zugelassenen Arzneimitteln ist eine gesetzliche Voraussetzung für deren Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Das Nutzendossier wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft. Werden die vom Antragsteller übermittelten Daten als unzureichend erachtet, kann die Bewertung zu einer Ablehnung der Patientenzahlen und Therapiekosten führen. Dies kann die Erstattungsverhandlungen negativ beeinflussen und möglicherweise den Umsatz erheblich beeinträchtigen.
Methoden: In dieser Arbeit wurde eine Reihe von Faktoren definiert und untersucht, die einen Einfluss auf die Akzeptanz der Patientenzahlen in der Zielpopulation durch das IQWiG haben könnten. Nutzendossiers, IQWiG-Berichte und G-BA-Beschlüsse wurden halbautomatisch nach Daten bezüglich der Anzahl der Patienten und erfolgsbeeinflussenden Faktoren durchsucht. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Tendenzen zu identifizieren.
Ergebnisse: Zehn Variablen hatten einen signifikanten Einfluss auf die Akzeptanz von Patientenzahlen. Eine geringe Anzahl von Patienten und hohe Gesamttherapiekosten wirkten sich positiv auf die Akzeptanzraten aus, ebenso die Dossierbeiträge von IQVIA, ein hoher Detaillierungsgrad des Dossiers und die Verwendung anderer Datenquellen als kommerzieller Datenbanken und Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). G-BA-Beratungen hatten ebenfalls einen positiven Einfluss, während die Veröffentlichung von eigenen Zahlen durch das IQWiG die Akzeptanzraten negativ beeinflusste. Dossiers in den Bereichen Hepatitis C-, Diabetes- und Nierenzellkarzinombehandlung wiesen deutlich höhere Akzeptanzraten auf.
Diskussion: Die Studie war der erste Versuch, alle in Deutschland eingereichten Nutzendossiers hinsichtlich von Faktoren zu analysieren, die die Akzeptanz der Patientenzahlen beeinflussen, und ebnete den Weg für die Analyse der Wirkung der identifizierten Faktoren auf andere Erfolgsdefinitionen.

Schlüsselwörter

Nutzendossier, IQWiG, G-BA

Crossref/doi

http://doi.org/10.24945/MVF.02.19.1866-0533.2132

Hintergrund

Die Gesamtkosten für die Markteinführung eines neuen Arzneimittels sind von 179 Mio. USD in den 1970er Jahren/Anfang der 1980er Jahre auf rund 2,6 Milliarden USD im Jahr 2016 gestiegen (DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016). Die steigenden Kosten der Arzneimittelforschung und die alternde Bevölkerung vor allem in den entwickelten Ländern sowie die Verfügbarkeit neuer, teurer Behandlungsmöglichkeiten haben zu einem kontinuierlichen Anstieg der Gesundheitskosten weltweit geführt. Angeführt von den entwickelten Märkten zeichnet sich weltweit der Trend ab, zur Preisgestaltung von Arzneimitteln ein Health Technology Assessment (HTA) durchzuführen (World Health Organization, 2015).
Die Einwohner Deutschlands werden durch ein universelles Gesundheitssystem aus Gesetzlicher Krankenversicherung (GKV), privaten Krankenversicherungen und Zusatzleistungen für Beamte von den Kosten der Gesundheitsversorgung abgeschirmt. Im Jahr 2018 sind 72,3 Millionen Menschen in Deutschland (88 % der Bevölkerung) gesetzlich versichert (GKV Spitzenverband, 2018). Die Ergebnisse der Preisverhandlungen in Deutschland haben aufgrund des öffentlichen Interesses an der Eindämmung der GKV-Ausgaben bundesweit einen großen Einfluss; international ist dies der Fall, da mehrere europäische Länder Deutschland als Referenz für ihre eigene Preisgestaltung nutzen (Rémuzat, et al., 2015). Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde am 11. November 2010 vom Bundestag verabschiedet, um den rasanten Anstieg der Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen zu begrenzen. Das Gesetz verlangt, dass alle Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten und nach dem 1. Januar 2011 auf den Markt gebracht wurden, einer frühen Nutzenbewertung unterzogen werden (Leverkus & Chuang-Stein, 2015).
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist gesetzlich mit der Durchführung des HTA, das in Deutschland als frühe Nutzenbewertung bezeichnet wird, beauftragt. Dieser entscheidet, ob und inwieweit ein neues Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber einer geeigneten Vergleichstherapie hat. Die Entscheidungen des G-BA werden auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Bewertung und Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) getroffen (Bundesministerium für Gesundheit, 2011).

Methoden

Auswahl der Dossiers und Erfolgsdefinition

Seit dem 1. Januar 2011 werden neue Arzneimittel gemäß AMNOG einer Nutzenbewertung unterzogen. Für die Zwecke dieser Analyse wurden nur Dossiers mit einem Verfahrensbeginn vor dem 1. Januar 2018 betrachtet, da zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenabfrage am 15. Juni 2018 keines der Verfahren, die 2018 aufgenommen wurden, als abgeschlossen markiert worden war. Im Gegensatz dazu waren alle 327 Verfahren, die vor dem 31. Dezember 2017 begannen, beendet, meist mit dem Status „Verfahren abgeschlossen". Die Wahl des Datenabfragezeitraums ermöglichte eine Kategorisierung der Dossiers, basierend auf dem Startdatum des Verfahrens, in sieben vollständige Kalenderjahre, beginnend mit dem 1. Januar 2011 und endend mit dem 31. Dezember 2017.

In der Analyse wurden nur Dossiers mit dem Status „Verfahren abgeschlossen" berücksichtigt. Zum 15. Juni 2018 hatten 309 von 327 Dossiers diesen Status. Neun Dossiers waren von der Nutzenbewertung ausgenommen und für weitere neun war das Verfahren eingestellt worden. Nur vollständige Dossiers mit dem Status „Verfahren abgeschlossen" wurden berücksichtigt, da unvollständige/fehlende Dossiers dazu führen, dass der G-BA keine Dokumente veröffentlicht, aus denen Informationen über Patientenzahlen abgeleitet werden können. Zum 15. Juni 2018 waren für 292 von 309 Dossiers mit dem Status „Verfahren abgeschlossen" vollständige Dossiers beim G-BA eingereicht worden, während die Dossiers für 17 weitere Verfahrensnummern unvollständig und nicht veröffentlicht waren. Diese 292 Dossiers bildeten die Grundlage für die Studie.

Die Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG erwies sich als wesentlicher Erfolgsfaktor. Selbst für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), bei denen die Nutzenbewertung durch den G-BA erfolgt, werden die Patientenzahlen und Therapiekosten vom IQWiG gesondert bewertet, was eine zuverlässige Analyse aller vollständigen Dossiers mit abgeschlossenem Bewertungsverfahren ermöglicht. Die IQWiG-Stellungnahme hinsichtlich der Patientenzahlen folgt jedoch nicht unbedingt einem standardisierten Ansatz. IQWiG kann die Zahlen für plausibel oder nicht plausibel halten, die Berechnung nachvollziehbar finden oder nicht, aber auch jede klare Aussage zur Plausibilität und Verständlichkeit der Ergebnisse unterlassen und lediglich die Unsicherheit der Zahlen kommentieren. Das Institut kann sich auch allgemein zur Unter- oder Überschätzung der Patientenzahlen äußern oder die Unter- und Obergrenze einzeln bewerten.

Eine weitere Komplikation ergibt sich, wenn das IQWiG die Verteilung der Patienten auf einzelne Subpopulationen oder Subgruppen innerhalb von Subpopulationen durch den Antragsteller nicht akzeptiert und eine andere Aufteilung empfiehlt. Das IQWiG kann auch eigene Patientenzahlen berechnen, ohne dabei unter Umständen Aussagen zur Plausibilität und Verständlichkeit der Zahlen zu machen.

Die Informationen zu Patienten, für die ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, werden in Modul 3, Kapitel 3.2 je therapeutischer Indikation beschrieben und in Modul 1, Kapitel 1.6 des Nutzendossiers zusammengefasst. Für die Zwecke dieser Analyse diente die Nachvollziehbarkeit/Plausibilität als primäre Zielvariable und die Bewertung der Patientenzahlen wurde als Erfolg angesehen, wenn die Verständlichkeit oder Plausibilität entweder vom IQWiG explizit bestätigt wurde oder eindeutig aus den anderen Aussagen abgeleitet werden konnte.

Definition der Variablen

Es wird erwartet, dass die Schätzungen der Patientenpopulationen durch empirische Daten untermauert werden (Altevers, Borchert, Mittendorf, & Braun, 2015). Darüber hinaus wird erwartet, dass die Qualität der vom Antragsteller verwendeten Datenquellen, die Verständlichkeit der Methoden zur Unterteilung der Patienten in Zielgruppen sowie der Ansatz zum Ausschluss bestimmter Patienten aus der Zielgruppe anhand bestimmter Kriterien die Akzeptanz der berechneten Patientenpopulationen durch das IQWiG stark beeinträchtigen.

Weitere Faktoren, die die Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG beeinflussen dürften, waren die Größe der Zielpopulation und die Höhe der Jahrestherapiekosten für die GKV, der Ausmaß des angegebenen Zusatznutzens, der Orphan-Status, der Detaillierungsgrad des Dossiers und die Erfahrung des Antragstellers bezüglich der Dossiererstellung. Auch das Höhe des Wettbewerbs auf dem Markt, das in dieser Arbeit anhand der Reihenfolge der Antragstellung im Therapiegebiet, dem Therapiefeld oder dem ATC4-Code definiert wird, wird voraussichtlich Auswirkungen haben. Abschließend wurden das Antragsjahr, die Inanspruchnahme einer G-BA-Beratung durch den Antragsteller und die fachärztliche Beratung durch das IQWiG während der Bewertungsphase als mögliche Faktoren bei der Akzeptanz der Patientenzahlen identifiziert.

Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um eine Reihe von Faktoren zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf die Akzeptanz von Patientenzahlen durch das IQWiG haben.

Die für die Definition von Variablen erforderlichen Informationen wurden auf Grundlage einer Kombination von automatisierten und manuellen Ansätzen gesammelt. Die meisten Variablen wurden durch die Erstellung von Abfragen unter Verwendung einer von IQVIA erstellten AMNOG-Datenbank gesammelt. Für einige Variablen wurden die Informationen manuell mit Hilfe von gezielten Stichwortsuchen in Dokumenten gesammelt, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahren auf der G-BA-Webseite veröffentlicht wurden (Tab. 1).

Regressionsanalyse			
Automatisch generiert			**Manuell erstellt**
Zusatznutzen: Vorhandensein	G-BA-Beratung	Therapiegebiet	Dossierlänge
Zusatznutzen: maximaler Ausmaß	Reihenfolge der Antragstellung durch den Antragsteller	Therapiefeld	Durchschnittliche Länge des Modul 3
Zusatznutzen: Reichweite	Reihenfolge der Antragstellung in der ATC4-Klasse	Anzahl der Subpopulationen und Subgruppen	Durchschnittliche Länge des Modul 3, Kapitel 3.2
Jahr der Antragstellung	Reihenfolge der Antragstellung im Therapiebereich	Aufteilung in Subpopulationen	Quelle der Patientenzahlen
Durchschnittliche Anzahl der Patienten pro Subpopulation	Reihenfolge der Antragstellung im Therapiegebiet	Dossier-Beitrag von IQVIA	Selektionskriterien für Patientenzahlen
Durchschnittliche Therapiekosten pro Patient	Reihenfolge der Antragstellung für den Wirkstoff	IQVIA-Modul 3 „Autorenschaft"	Kontraindikationen
Durchschnittliche Jahrestherapiekosten für die GKV	Status als Orphan Drug		Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG
			Medizinisch-fachliche Beratung durch das IQWiG

Tab. 1: Variablen für die Regressionsanalyse.

Multivariate Analyse

Nach der Identifizierung der Variablen, die potenziell einen Einfluss haben könnten, wurden multivariate logistische Regressionsmodelle angewendet, um den Zusammenhang zwischen diesen Variablen und dem Erfolg des Nutzendossiers zu schätzen (Hammerschmidt, 2017). Der Erfolg des Nutzendossiers wurde als Zielvariable mit den Werten 1 für erfolgreich (Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG) und 0 für erfolglos verwendet.

Odds-Ratios (OR) wurden anhand der logistischen Regression berechnet. Die univariaten OR können mit Hilfe der einfachen 2x2-Tabelle berechnet werden. In der Regel sind jedoch mehrere Faktoren für den Erfolg von Nutzendossiers verantwortlich. Ein nicht bereinigtes OR lässt keine endgültigen Schlussfolgerungen zu, sodass in dieser Studie nur bereinigte ORs verwendet wurden. Aus dem gleichen Grund betrachtete die Analyse mehrere Faktoren (Variablen) und die Bewertungen wurden auf Grundlage multivariater Modelle durchgeführt, die mehrere Variablen berücksichtigen.

Lineare Regressionsanalyse für die Zielvariable 1

Variable	Ausprägungen	Referenz	OR	UKI	OKI	p-Wert
Durchschnittliche Anzahl der Patienten pro Subpopulation	10.000–100.000	>100.000	6,15	2,06	18,35	0,001
	<10.000	>100.000	3,24	1,14	9,21	0,028
Durchschnittliche Jahrestherapiekosten für die GKV	<200 Millionen	>200 Millionen	0,37	0,19	0,7	0,002
Datenquelle	Andere	Kommerziell	3,04	1,17	7,86	0,021
Dossier-Mitwirkender	IQVIA	Nicht IQVIA	3,47	1,15	10,42	0,027
Modul 3 Autor	IQVIA	Nicht IQVIA	4,28	1,35	13,63	0,014
G-BA-Beratung	Ja	Nein	2,11	1,16	3,84	0,014
IQWiG-Bewertung	Eigene Zahlen	Keine eigenen Zahlen	0,3	0,14	0,65	0,002
Reihenfolge der Antragstellung in der ATC4-Klasse	3–5	<3	3,64	1,68	7,86	0,036
	>5	<3	0,32	0,17	0,62	<0,001
Therapiegebiet (gruppiert)	Diabetes	Alle anderen	5,94	1,62	21,8	0,007
	Nierenzellkarzinom	Alle anderen	16,35	1,1	243,62	0,043
Dossierlänge	>500	>500	2,04	0,87	4,77	0,092
Therapiegebiet (gruppiert)	Hepatitis C	Alle anderen	8,67	0,8	93,92	0,076

Tab. 2: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für die Zielvariable „Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG". OR: Odds-Ratio, UKI: untere Prädiktionsgrenze für den linearen Prädiktor, OKI: obere Prädiktionsgrenze für den linearen Prädiktor.

Ein p-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. ORs >1 mit p <0,5 bedeuten, dass die Variable einen signifikant positiven Einfluss auf den Erfolg des Nutzendossiers hat (größerer Erfolg); ORs<1 mit p<0,05 bedeuten, dass die Variable einen signifikant negativen Einfluss auf den Erfolg des Nutzendossiers hat (geringerer Erfolg). Je weiter der OR von 1 abweicht, desto größer der Effekt. Beispielsweise haben Nutzendossiers mit OR = 3 eine dreimal höhere Erfolgswahrscheinlichkeit.

Mit der multivariaten Regressionsanalyse wurde der Einfluss von Variablen auf andere Variablen berücksichtigt, um eine gegenseitige Störwirkung der Variablen zu verhindern. Alle Analysen wurden mit Hilfe von SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vom Antragsteller angegebenen Patientenzahlen in 169 von 292 Dossiers vom IQWiG in mindestens einer Subgruppe akzeptiert wurden, was einer Akzeptanzquote von 57,9 % entspricht.

Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass 10 Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG hatten. Der Schwellenwert wurde als p < 0,05 definiert, wobei zwei Variablen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,1 aufgrund der geringen absoluten Anzahl von Dossiers ebenfalls als signifikant identifiziert wurden (Tabelle 2).

Der positive Effekt der G-BA-Beratung, des Dossier-Beitrags von IQVIA und der Verwendung von Publikationen, Registern und Daten staatlicher Institutionen als Datenquellen wurde nachgewiesen. Ein erhöhter Detaillierungsgrad der öffentlich zugänglichen Dossiers wirkte sich positiv aus und Anträge in den Therapiefeldern Diabetes, Nierenzellkarzinom und Hepatitis C konnten mit höheren Akzeptanzraten in Verbindung gebracht werden.

Es wurde festgestellt, dass die Reihenfolge der Anträge in der ATC4-Klasse einen wesentlichen Einfluss auf die Akzeptanzrate hatte, wenn das Dossier als drittes bis fünftes in einer ATC4-Klasse eingereicht wurde.

Die Akzeptanzraten stiegen bei einer Patientenanzahl unter 100.000 und über einer Jahrestherapiekostengrenze von 200 Millionen Euro.

Die Publikation eigener Zahlen des IQWiG reduzierte die Akzeptanzrate der vom Antragsteller angegebenen Patientenzahlen signifikant.

Diskussion

Die Ergebnisse der in dieser Studie vorgestellten Analyse untermauern die Forschungshypothese, dass die Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG in unterschiedlichem Maße von zusätzlichen Faktoren beeinflusst wird. Die Studie zeigt, dass die Akzeptanzraten tendenziell höher sind in Therapiebereichen mit geringeren Patientenzahlen und zahlreichen Dossiers, wenn andere Datenquellen als GKV-Routinedaten und kommerzielle Datenbanken verwendet werden und wenn es eine Beratung durch den G-BA gab. Die Ergebnisse können Auswirkungen auf die nach der Entscheidung des G-BA stattfindenden Preisverhandlungen haben. Hier ist zu beachten, dass strategische oder politische Überlegungen eine Rol-

le hinsichtlich der Patientenzahlen spielen könnten, dies jedoch im Rahmen dieser Studie nicht untersucht werden konnte.

Die Zunahme der Akzeptanzraten von niedrigeren Patientenzahlen war ein zu erwartendes Phänomen und erklärt sich aus der Bereitschaft des IQWiG, vom Patienten berechnete Zahlen zu akzeptieren, wenn die Zahl der Patienten gering ist. Interessanterweise war die Akzeptanzrate zwischen den Schwellenwerten von 10.000 bis 100.000 Patienten in einer Subpopulation deutlich höher und sank bei sehr kleinen Patientenpopulationen von unter 10.000 Patienten ab, obwohl sie auch hier immer noch deutlich höher war als die Akzeptanzrate in der Gruppe mit Populationen von über 100.000 Patienten. Der Hauptgrund dafür könnte sein, dass bei einer geringen Anzahl von Patienten in einer Subpopulation oder Subgruppe die Datensituation in Deutschland nicht ausreicht, um die Patientenzahlen genau zu identifizieren, was die Antragsteller in einigen Fällen zwingt, Schätzungen anhand weltweiter Zahlen vorzunehmen.

Ein weiteres unerwartetes Phänomen war die Zunahme der Akzeptanzraten der Patientenzahlen bei Dossiers mit berechneten jährlichen Gesamtkosten von über 200 Millionen Euro. Arzneimittel mit der größten Auswirkung auf das Budget der GKV verteilten sich gleichmäßig auf die Gruppen der teuren Medikamente mit kleinen Populationen, der günstigen Medikamente mit großen Populationen und der Medikamente im mittleren Preissegment mit durchschnittlich großen Populationen, sodass eine klare Unterscheidung nicht möglich war. Es wurde jedoch festgestellt, dass die jährlichen Gesamttherapiekosten stärker von der Anzahl der Patienten abhängen als die Therapiekosten pro Patient, und es kann argumentiert werden, dass der Antragsteller aufgrund der höheren Anzahl der betroffenen Patienten auf bessere Daten zurückgreifen kann. Daher scheint dieser Befund mit der Abnahme der Akzeptanzrate bei Populationen mit unter 10.000 Patienten vereinbar.

Auch wenn die Beratungsunternehmen große Anstrengungen unternehmen, um die Validität und Repräsentativität der Daten in kommerziellen Datenbanken nachzuweisen, könnten mehrere Faktoren erklären, warum Daten aus Patientenregistern, wissenschaftlichen Publikationen und staatlichen Quellen für die IQWiG-Bewertung höher ins Gewicht fallen könnten als kommerzielle Datenbanken. Das IQWiG mag Zweifel an der Qualität der Daten aus diesen Quellen haben und deren allgemeingültige Eigenschaften kritisieren: spezielle Informationen, die für die Bestimmung der Patientenzahlen bei besonderen Indikationen (z. B. TNM-Klassifikation in der Onkologie) benötigt werden, sind möglicherweise in kommerziellen Datenbanken nicht verfügbar und eine Überprüfung der Repräsentativität in diesen Fällen ist unter Umständen nicht möglich (Becher, Kostev, & Schröder-Bernhardi, 2009).

Der Zusammenhang zwischen dem Umfang des Dossiers und dem geltend gemachten zusätzlichen Nutzen wurde untersucht und es wurde eine Korrelation zwischen der Anzahl der Seiten und dem geltend gemachten zusätzlichen Nutzen von Nicht-Orphan Drugs, nicht aber von Orphan Drugs gefunden (Kulp & Reinartz, 2017). Es ist zu erwarten, dass der Antragsteller mit zunehmendem Detaillierungsgrad des Dossiers mehr Datenquellen nutzt und mehr Einblick in den Prozess der Berechnung der Patientenzahlen gibt. Es wird daher weiterhin erwartet, dass die Methode des Antragstellers zur Beurteilung der Patientenzahl besser verständlich für das IQWiG ist. Der Detaillierungsgrad innerhalb von Modul 3, und insbesondere von Modul 3.2, schien jedoch weitaus erfolgsrelevanter zu sein als der des gesamten Dossiers, da die übrigen Teile des Dossiers nicht unbedingt zur in diesem Kapitel dargestellten Berechnung der Patientenzahlen beitragen. Es kann argumentiert werden, dass die Signifikanz dieser Variablen aufgrund ihrer starken Korrelation untereinander und mit der Gesamtlänge des Dossiers verschleiert wurde.

Die Korrelation zwischen der Inanspruchnahme einer G-BA-Beratung und der Akzeptanz der Patientenzahlen durch das IQWiG ist auf

Literatur

Altevers, J., Borchert, K., Mittendorf, T., & Braun, S. (2015). Prevalence and Incidence Estimations in German AMNOG Applications: The Role of Real-world Evidence (RWE). ISPOR 18th Annual European Congress. Hannover: Xcenda GmbH.

Becher, H., Kostev, K., & Schröder-Bernhardi, D. (2009). Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 47(10), 617-626.

Bundesministerium für Gesundheit. (01. 01 2011). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Abgerufen am 01. 08 2018 von https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf

DiMasi, J., Grabowski, H., & Hansen, R. (05 2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ, 47, 20-33. doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012

Fischer, K. E., Heisser, T., & Stargardt, T. (2016). Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia. Health Policy, 120, 1115-1122. doi:10.1016/j.healthpol.2016.08.001

GKV Spitzenverband. (01. 04 2018). Der Spitzenverband der Kranken- und Pflegekassen. Abgerufen am 21. 09 2018 von https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/GKV-Spitzenverband_Imagebroschuere_08-2018.pdf

Hammerschmidt, T. (2017). Factors influencing the outcomes of the AMNOG benefit assessment in Germany. Abgerufen am 23. 09 2018 von https://opus4.kobv.de/opus4-rosenheim/frontdoor/index/index/docId/229

Hüppe, D., Buggisch, P., Christensen, S., Heiken, H., Mauss, S., Naumann, U., . . . Huelsenbeck, J. (2016). Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. Z Gastroenterol, 54, 740-747.

Kulp, W., & Reinartz, M. (2017). AMNOG Dossiers As A Challenge for Pharmaceutical Companies: Is There A Correlation Between Volumes and Added Medical Benefit? Value in Health, 20(9), A696-A697.

Leverkus, F., & Chuang-Stein, C. (2015). Implementation of AMNOG: An industry perspective. Biometrical Journal, 0(0), 1-13. doi:10.1002/bimj.201300256

Metin, H., Grabein, K., Lux, B., Kerkemeyer, L., & Bardenheuer, K. (2017). Patientenanzahl und Jahrestherapiekosten in der frühen Nutzenbewertung – Kann der Beschluss des G-BA vorhergesagt werden? 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF). Berlin, 04.-06.10.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.

Rémuzat, C., Urbinati, D., Mzoughi, O., Hammi, E. E., Belgaied, W., & Toumi, M. (2015). Overview of external reference pricing systems in Europe. 3. doi:10.3402/jmahp.v3.27675

Ruof, J., Staab, T., Dintsios, C.-M., Schröter, J., & Schwartz, F. W. (2016). Comparison of post-authorisation measures from regulatory authorities with additional evidence requirements from the HTA body in Germany – are additional data requirements by the Federal Joint Committee justified? Health Economics Review, 6(46).

Schwandera, B., Banz, K., Kaier, K., & Walzer, S. (2014). Evaluation of a possible predictor for Federal Joint Committee decisions on early benefit assessments according to the German act on the reform of the market for medicinal products. Health Policy, 117, 334-344.

ten Thoren, C., Mostardt, S., Schwalm, A., Zhou, M., & Gerber-Grote, A. (2017). How to Determine the Target Population in Early Benefit Assessments in Germany? The Case of Diabetes Mellitus Type 2. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement, 22(01), 35-42. doi:DOI: 10.1055/s-0042-111422

Theidel, U., & Graf von der Schulenburg, J. (2016). Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. Health Economics Review, 6(33). doi:https://doi.org/10.1186/s13561-016-0109-3

World Health Organization. (2015). Global Survey on Health Technology Assessment by National Authorities. Geneva: World Health Organization. Von http://www.who.int/health-technology-assessment/MD_HTA_oct2015_final_web2.pdf?ua=1 abgerufen

die Annahme zurückzuführen, dass der Antragsteller vom G-BA Informationen darüber erhält, wie er die Patientenpopulation am besten in einzelne Subpopulationen und Subgruppen aufteilen kann, sodass diese mit der von den Gutachtern erwarteten Aufteilung übereinstimmen. Auch wenn der Hauptzweck der G-BA-Beratung darin besteht, den Antragstellern zu helfen, die Anforderungen für klinische Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu verstehen, ist es möglich, dass diese Beratung den Antragstellern auch einen Einblick in den Denkprozess der Gutachter gibt.

First-in-class Arzneimittel, die neuen ATC4-Klassen zugeordnet wurden, erwiesen sich als weniger erfolgreich in Bezug auf die Akzeptanz der Patientenzahlen. Dies mag auf den „first-to-file effect" zurückzuführen sein, der den Antragsteller zwingt, aufgrund des Fehlens realer empirischer Daten Annahmen über die Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Indikation zu treffen (Ruof, Staab, Dintsios, Schröter, & Schwartz, 2016). Bei Dossiers, die in einem bereits etablierten Markt mit noch wenig Wettbewerb eingereicht werden, kann die zunehmende Zahl von Erkenntnissen aus der Praxis zu der beobachteten Erhöhung der Akzeptanz führen, da die Antragsteller mit der zunehmenden Zahl vorangegangener Dossiers die Erwartungen der Gutachter besser kennen und die bereits eingereichten Daten als Richtgröße verwenden können.

Für Nachzügler in einer ATC4-Klasse kann das Ausmaß des Wettbewerbs dazu führen, dass Antragsteller nach Nischenpopulationen suchen, bei denen der reduzierende Effekt darauf beruhen kann, dass die Patientenpopulationen zu klein sind und die Menge an brauchbaren Daten für die Bestimmung von Patientenzahlen zu gering ist.

Zwei Indikationen mit der höchsten Anzahl von Dossiers ergaben signifikant höhere Odds-Ratios für die Akzeptanz im Vergleich zu anderen. Im Falle von Diabetes war der zeitliche Aspekt der Akzeptanzraten der Patientenzahlen besonders auffällig, da die Akzeptanzrate im Laufe der Jahre allmählich abnahm. Dies könnte an der Sättigung des Diabetesmarktes und an der Tendenz des IQWiG liegen, die Nutzendossiers in späteren Jahren strenger zu bewerten. Die Unsicherheit der Patientenzahlenschätzungen aufgrund der Verwendung von Sekundärdaten und fehlender Standardisierung wurde vom IQWiG kritisiert (ten Thoren, Mostardt, Schwalm, Zhou, & Gerber-Grote, 2017) und könnte der Hauptgrund für den Rückgang der Akzeptanzrate sein.

Seit der Zulassung der ersten interferonfreien Therapien für Hepatitis C im Jahr 2014 haben hochwirksame Kombinationstherapien die Behandlungslandschaft verändert (Hüppe et al., 2016). Nur zwei der beim G-BA eingereichten Dossiers in diesem Therapiebereich stammten aus der Interferon-Ära, während 7 der restlichen 12 Dossiers sich auf Kombinationstherapien bezogen. Der Erfolg könnte auf den zufriedenstellenden Stand der in der Interferon-Ära gesammelten Praxiserkenntnisse zurückzuführen sein, die es im Falle der nach 2014 eingereichten Dossiers ermöglicht haben könnten, realistischere Definitionen von Patientenpopulationen einzubeziehen.

Zusätzliche Studien können denselben Satz unabhängiger Variablen verwenden und die Auswirkungen dieser Variablen auf die IQWiG-Bewertung der jährlichen Therapiekosten sowie die G-BA-Entscheidung hinsichtlich der Patientenzahlen, jährlichen Therapiekosten und den Zusatznutzen analysieren.

Preisverhandlungen und die aus diesen Verhandlungen resultierenden Preisvereinbarungen lagen außerhalb des Umfangs dieser Analyse. Andere als die hier analysierten Faktoren – z. B. strategische Überlegungen und politische Beweggründe – könnten bei den Entscheidungen des G-BA und den anschließenden Preisverhandlungen eine Rolle spielen.

Der Einfluss der identifizierten Einflussfaktoren auf die Preisverhandlungen kann untersucht und in weiteren Analysen mit den bereits vorhandenen Untersuchungen verglichen werden. Für diese Analysen kann der vom Antragsteller für das erste Jahr nach der Marktzulassung gewählte Preis des pharmazeutischen Unternehmers (PpU) mit der vereinbarten Erstattungssumme verglichen werden. Ein wesentliches Hindernis im Falle dieser Analyse sind die Einwände der meisten Pharmaunternehmen gegen die Veröffentlichung der mit dem GKV-SV vereinbarten Erstattungsbeträge.

Bisher wurde lediglich die Anzahl der IQWiG-Mitarbeiter als Faktor betrachtet (Metin, Grabein, Lux, Kerkemeyer, & Bardenheuer, 2017), aber die Berücksichtigung von deidentifizierten IQWiG-Mitarbeitern als unabhängige Variablen könnte zur Identifizierung zusätzlicher Korrelationen führen. Es ist zu erwarten, dass die Einbeziehung zusätzlicher Variablen in das Regressionsmodell zusätzliche Störfaktoren aufdeckt und dazu führt, dass weitere Variablen, deren Effekte als nicht signifikant eingestuft wurden, signifikant werden.

Abschließend ist anzumerken, dass – auch wenn in dieser Studie alle vor Ende 2017 eingereichten Dossiers analysiert wurden – die Anzahl trotz starker Effekte in der univariaten Analyse zu gering sein mag, um für einige Variablen eine Signifikanz zu ergeben. Basierend auf der laufenden Summe der Einreichungen pro Jahr könnte die Zahl der eingereichten Dossiers bis 2019 auf 500 ansteigen. Eine größere Anzahl von Dossiers würde tiefergehende Analysen ermöglichen und zusätzliche signifikante Effekte aufzeigen. <<

An Exploratory Analysis of Factors Impacting Patient Population Estimates in Value Dossiers for Early Benefit Assessment

Background: An early benefit assessment of newly authorized pharmaceuticals is a legal requirement for their reimbursement by statutory health insurances in Germany. The value dossier undergoes appraisal by the Federal Joint Committee (G-BA) and the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). In case the data submitted by the applicant is considered insufficient, the assessment may result in a rejection of the patient numbers and therapy costs. This can negatively influence reimbursement negotiations and has the potential to severely impact revenues.
Methods: This thesis defined and examined a set of factors that may have an effect on IQWiG's acceptance of the patient numbers in the target population. Value dossiers, IQWiG reports and G-BA resolutions were scanned for data related to the number of patients and factors influencing success using a semi-automated approach. A multivariate logistic regression analysis was conducted to detect tendencies.
Results: Ten variables were found to have a significant effect on the acceptance of patient numbers. A small number of patients and high total therapy costs were found to positively influence acceptance rates, as did the dossier contribution by IQVIA, the degree of detail in the dossier and the usage of data sources other than commercial databases and claims. G-BA consultation had a positive impact, while the publication of own numbers by IQWIG had a negative impact on acceptance rates. Dossiers submitted in the fields of Hepatitis C, Diabetes and Renal Cell Carcinoma treatment had significantly higher acceptance rates.
Discussion: The study was the first attempt to analyze all value dossiers submitted in Germany for factors impacting the acceptance of patient numbers and paved the way for the impact analysis of the identified factors on other definitions of success.

Keywords
value dossier, The Federal Joint Committee, IQWiG

Autorenerklärung
Can Demiroglu, Stefan Plantör, Emile Schokker und Karel Kostev sind Mitarbeiter von IQVIA in Frankfurt am Main und München. Die Analyse erfolgte ohne finanzielle Unterstützung eines Dritten und wurde von dem Unternehmen IQVIA in Frankfurt am Main durchgeführt.

Zitationshinweis
Demiroglu et al.: „Explorative Analyse der Faktoren, die die Schätzungen der Patientenpopulationen in Nutzendossiers für frühe Nutzenbewertungen beeinflussen", in „Monitor Versorgungsforschung" 02/19, S. 51-56, doi: 10.24945/MVF.02.19.1866-0533.2132

Dipl.-Ing. Can Demiroglu, MBA
ist Senior Business Systems Analyst bei IQVIA in Frankfurt. Er hat medizinische Biotechnologie studiert und hat einen MBA-Abschluss in Pharma Business Administration. Seine Masterarbeit hat er auf dem Gebiet der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln angefertigt.

Kontakt: can.demiroglu@iqvia.com



Emile Schokker, MSc, MBA
ist Vize Präsident Real World Insights für Zentral-, Ost und Südeuropa bei IQVIA. Er studierte Physik an der technischen Universität in Delft (Niederlande) sowie General Management an der IMD Business School in Lausanne (Schweiz).

Kontakt: emile.schokker@iqvia.com



Dr. rer.nat. Stefan Plantör, MBA
leitet bei IQVIA den gesundheitsökonomischen Bereich in München. Er ist promovierter Mikrobiologe (Universität Tübingen) mit einem MBA-Abschluss in International Marketing von der European School of Business (ESB), Reutlingen.

Kontakt: stefan.plantoer@iqvia.com



Prof. Dr. rer. med. habil. Karel Kostev MA
ist Research Principal bei IQVIA in Frankfurt. Er hat Soziologie und Statistik studiert, in Medizin promoviert und habilitiert. Er lehrt epidemiologische und medizinische Fächer an der Hochschule Fresenius und an der Universität Marburg. Sein Arbeitsschwerpunkt ist die Versorgungsforschung im Bereich der chronischen Erkrankungen.
Kontakt: karel.kostev@iqvia.com

