

Positionspapier **zur Definition und Bewertung von Subgruppen**

**im Verfahren der Frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a SGBV
und aufgrund des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) von 2010**

der Ad hoc Kommission „Frühe Nutzenbewertung“ der AWMF

Vorwort

Die frühe Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel ist ein sinnvolles und funktionierendes Instrument zur Schaffung einer Basis für Preisverhandlungen zwischen Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmen. Inzwischen werden die Festlegungen allerdings auch aus verschiedenen Richtungen für Therapieempfehlungen und die Beeinflussung der Versorgung genutzt. Dabei haben Subgruppen eine besondere Bedeutung.

Bei der Hälfte der bisherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Subgruppen innerhalb der Zulassungsindikation zur Festlegung des Zusatznutzens gebildet. Dazu kamen Vorschläge für die Bewertung weiterer Subgruppen durch Analysen der pharmazeutischen Unternehmer und Heterogenitäts- bzw. Interaktionstests des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Die Chance von Subgruppenanalysen ist die Identifikation einer Variablen oder einer Kombination von Variablen, die einen signifikanten und klinisch relevanten Einfluss auf den Zusatznutzen des untersuchten Arzneimittels hat, entweder im Sinne einer präferenziellen Gabe oder im Sinne einer Vermeidung. Auf der anderen Seite sind Subgruppenanalysen anfällig für Verzerrungen und falsche Schlussfolgerungen durch spezielle Selektion der Daten, insbesondere wenn die Subgruppen nachträglich (post hoc, a posteriori) in Kenntnis der vorliegenden Ergebnisse definiert wurden oder wenn die zugrundeliegenden Studien nicht die erforderlichen Patientenzahlen für eine hohe Aussagekraft beinhalten.

Die Festlegung der jeweiligen Subgruppen wurde von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften in etwa einem Drittel der bisherigen Verfahren kritisiert. Auf der Basis einer Auswertung der bisherigen Verfahren und unter Abwägung der verschiedenen inhaltlichen und methodischen Empfehlungen zur Subgruppenbildung wurden folgende Aktionsfelder identifiziert.

Einheitlicher Kriterienkatalog der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

Das Vorgehen der Fachgesellschaften in den Stellungnahmen ist nicht einheitlich. Das schwächt ihren Einfluss in den Verfahren. Die Fachgesellschaften haben sich jetzt auf einen Kriterienkatalog verständigt. Zentrale Punkte für die Definition von Subgruppen im Rahmen der Nutzenbewertung sind:

- Klinische Relevanz
 - eigener Therapiestandard in aktuellen Leitlinien
 - ausreichend hohe, relative und absolute Häufigkeit (Patientenzahl)

- Präspezifikation in der Zulassungsstudie
- externe Evidenz (biologische oder soziologische Rationale)
- positive Homogenitäts- oder Interaktionstests

Transparenz in den Dossiers

In den Dossiers ist bereits jetzt eine Auflistung der präspezifizierten Subgruppen vorgesehen. Es fehlt eine einheitliche und durchgehende Auflistung zum Umgang mit diesen Subgruppenmerkmalen. Die Fachgesellschaften fordern Transparenz zu diesen Punkten:

- alle präspezifizierten Merkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte einschl. der Methodik
- Umgang mit den präspezifizierten Merkmalen (Stratifikation in den Studien, Auswertung)
- Umgang mit zusätzlich geforderten oder a posteriori identifizierten Merkmalen

Bezug der Subgruppenbildung zur klinischen Realität

Die Kriterien des G-BA zur Definition von Subgruppen sind nicht in einem verbindlichen Methodenpapier festgelegt. Die Festlegungen weichen nicht selten von der klinischen Praxis und aktuellen Leitlinien ab. Das schränkt den Wert des aufwändigen Prozesses der frühen Nutzenbewertung und seine Übertragbarkeit für die Versorgungsrealität erheblich ein. Erforderlich ist eine Kooperation zwischen Prozessen der Leitlinienerstellung und der Nutzenbewertung.

Interaktions- und Heterogenitätstest

Zur Analyse der Homo- bzw. Heterogenität von Daten werden Interaktionstests eingesetzt. Die vom IQWiG genutzten Schwellenwerte sind nicht allgemein akzeptiert. Die Vorschläge werden regelhaft nicht vom G-BA übernommen. Wir schlagen die Erarbeitung einer einheitlichen Methodik für die Bewertung der Ergebnisse von Interaktions- und Heterogenitätstest vor.

Die Subgruppenbildung hat erheblichen Einfluss auf das Ergebnis des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung und auch auf die Patientenversorgung. Das bisherige Vorgehen muss weiterentwickelt werden, um das Instrument und das aufwändige Vorgehen der frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln optimal zu nutzen.

Erarbeitet von der Ad hoc Kommission „Frühe Nutzenbewertung“ der AWMF

Zustimmend zur Kenntnis genommen vom AWMF-Präsidium am 29.04.2016