

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel

Vom 17. Juni 2021

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß § 91 Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 SGB V eine Verfahrensordnung zu beschließen, in der er insbesondere methodische Anforderungen an die wissenschaftliche sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit von Maßnahmen als Grundlage für Beschlüsse sowie die Anforderungen an den Nachweis der fachlichen Unabhängigkeit von Sachverständigen und anzuhörenden Stellen, die Art und Weise der Anhörung und deren Auswertung regelt. Die Verfahrensordnung bedarf gemäß § 91 Absatz 4 Satz 2 SGB V der Genehmigung des Bundesministeriums für Gesundheit. Mit Beschluss vom 20. Januar 2011 hat der G-BA ein 5. Kapitel in die Verfahrensordnung eingefügt, in dem das Nähere zum Verfahren über die Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V geregelt ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2021 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Modulvorlagen in der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) einzuleiten.

Gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 Buchstabe b VerfO kann das Plenum im Einzelfall beschließen, dass zu Entscheidungen, bei denen kein gesetzlich eingeräumtes Stellungnahmerecht besteht, ebenfalls Stellungnahmen einzuholen sind.

Mit dem vorliegenden Beschlussentwurf sollen Anpassungen der Anlage II.6 (Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zum 5. Kapitel der VerfO vorgenommen werden, welche durch Änderungen der methodischen Anforderungen an die Dossiererstellung in Verbindung mit dem bisherigen Vorgehen und den Erfahrungen des G-BA mit der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erforderlich geworden sind. Zur Abbildung des dazu aktuell bestehenden wissenschaftlichen Diskurses bedient sich der G-BA im Rahmen seines Entscheidungsermessens ausnahmsweise ergänzend des Stellungnahmeverfahrens.

Die Änderungen betreffen in dem Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) den Unterabschnitt 4.3.1.3.1 (<Endpunkt xxx> – RCT) der Anlagen II.6 zum 5. Kapitel der VerfO. Diesbezüglich sollen Konkretisierungen zur Ergebnisdarstellung von patientenberichteten Endpunkten vorgenommen werden, wie das Vorgehen zur Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen erfolgen soll.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Hintergrund ist, dass sich bei Responderanalysen auf Basis eines Responsekriteriums im Sinne einer individuellen Minimal important Difference (MID) vermehrt methodische Probleme offenbart haben.

Demnach zeigen systematische Zusammenstellungen empirisch ermittelter MIDs, dass zu einzelnen Instrumenten häufig eine Vielzahl von MIDs publiziert werden, die innerhalb eines Erhebungsinstruments große Spannweiten haben können^{1, 2, 3, 4}. Ursächlich hierfür können unter anderem die in den Studien eingesetzten unterschiedliche Anker, Beobachtungsperioden oder analytische Methoden sein^{5, 4, 6}. Gleichzeitig ist eine anhand methodischer Qualitätskriterien begründete Auswahl empirisch ermittelter MIDs für die Nutzenbewertung derzeit nicht zu treffen^{7, 5, 8}.

Neben den methodischen Faktoren beruht ein anderer Teil der Variabilität von MIDs auf ihrer Abhängigkeit von Charakteristika der Patientenpopulation, in der das Instrument eingesetzt wird, sowie weiteren Kontextfaktoren. So können der Schweregrad der Erkrankung, die Art der eingesetzten Intervention oder die Frage, ob die Patientinnen und Patienten eine Verbesserung oder Verschlechterung ihrer Erkrankung erfahren, Einfluss auf die MID haben⁹. Der Umgang mit diesem Teil der Variabilität von MIDs ist ungeklärt.

Insgesamt gehen die genannten Limitationen bei Responderanalysen auf Basis eines Responsekriteriums im Sinne einer MID mit wesentlichen Unsicherheiten bei der Interpretation der klinischen Relevanz des beobachteten Effektes einher.

Laut IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 05.11.2020) wurde ein Wert von 15 % der Spannweite der jeweiligen Skalen als plausibler Schwellenwert für eine hinreichend sicher spürbare Veränderung identifiziert.

¹ Carrasco-Labra A, Devji T, Qasim A, Phillips M, Devasenapathy N, Zeraatkar D et al. Interpretation of patient-reported outcome measures: an inventory of over 3000 minimally important difference estimates and an assessment of their credibility. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (9 Suppl 1): 135-136.

² Çelik D, Çoban Ö, Kılıçoğlu Ö. Minimal clinically important difference of commonly used hip-, knee-, foot-, and ankle-specific questionnaires: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2019; 113: 44-57.

³ Hao Q, Devji T, Zeraatkar D, Wang Y, Qasim A, Siemieniuk RAC et al. Minimal important differences for improvement in shoulder condition patient-reported outcomes: a systematic review to inform a BMJ Rapid Recommendation. *BMJ Open* 2019; 9(2): e028777.

⁴ Nordin A, Taft C, Lundgren-Nilsson A, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16: 62.

⁵ Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015587.

⁶ Ousmen A, Touraine C, Deliu N, Cottone F, Bonnetain F, Efficace F et al. Distribution- and anchor-based methods to determine the minimally important difference on patient-reported outcome questionnaires in oncology: a structured review. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16(1): 228

⁷ Devji T, Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Johnston B, Ebrahim S, Furukawa T et al. A new tool to measure credibility of studies determining minimally important difference estimates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 58.

⁸ Johnston BC, Ebrahim S, Carrasco-Labra A, Furukawa TA, Patrick DL, Crawford MW et al. Minimally important difference estimates and methods: a protocol. *BMJ Open* 2015; 5(10): e007953.

⁹ Alma H, De Jong C, Jelusic D, Wittmann M, Schuler M, Kollen B et al. Baseline health status and setting impacted minimal clinically important differences in COPD: an exploratory study. *J Clin Epidemiol* 2019; 116: 49-61.

Die mit dem vorliegenden Beschlussentwurf vorgesehene Anpassung der Anlage II.6 zum 5. Kapitel der VerfO soll daher sicherstellen, dass in Responderanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung geeignete Responseschwellen eingesetzt werden, die eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderungen abbilden und die Gefahr einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung minimieren, womit diesbezügliche Unsicherheiten bei der Interpretation der klinischen Relevanz des beobachteten Effektes verhindert werden sollen. Vor dem Hintergrund der Änderungen der methodischen Anforderungen an die Dossiererstellung in Verbindung mit dem bisherigen Vorgehen und den Erfahrungen des G-BA mit der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sollen zudem Unsicherheiten der pharmazeutischen Unternehmer in der Dossiererstellung im Hinblick auf die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen vermieden werden. Gleichzeitig sollen mit den Änderungen in der Modulvorlage Lücken in der Ergebnisdarstellung zu patientenberichteten Endpunkten, welche teilweise erst im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufgeklärt werden können, vermieden werden.

Mit dem vorliegenden Beschlussentwurf zur Anpassungen der Anlage II.6 zum 5. Kapitel der VerfO wird der Unterabschnitt 4.3.1.3.1 (<Endpunkt xxx> – RCT) daher wie folgt geändert:

Es wird ergänzt, wie das Vorgehen zur Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen im Rahmen der Dossiererstellung erfolgen soll:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen des Responsekriteriums für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können die Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle von 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann. Alternativ können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat zur Vorbereitung einer Überarbeitung der Verfo zur Änderung der Anlage II.6 zum 5. Kapitel und Erstellung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfo im 5. Kapitel die Arbeitsgruppe Entscheidungsgrundlagen beauftragt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2021 über die Änderungen im 5. Kapitel der Verfo beraten und die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfo im 5. Kapitel konsentiert.

Die Beschlussvorlage wurde der Arbeitsgruppe Geschäftsordnung-Verfahrensordnung übersandt, die am 10. Juni 2021 schriftlich über die Beschlussunterlagen abgestimmt und diese an das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Beschlussfassung nach 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 Buchstabe b Verfo weitergeleitet hat.

Das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 17. Juni 2021 über die Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfo im 5. Kapitel beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfo im 5. Kapitel – Änderungen der Modulvorlagen in der Anlage II beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Entscheidungsgrundlagen	3. Mai 2021 31. Mai 2021	Beratung über die Änderungen der Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung und Erstellung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines diesbezüglichen Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung
AG Geschäftsordnung-Verfahrensordnung	10. Juni 2021	Schriftliche Abstimmung über die Beschlussvorlage
Plenum	17. Juni 2021	Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche

den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 Verfo).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Bezüglich Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie aufgrund von Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln sind die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer, die Berufsvertretungen der Apotheker und die maßgeblichen Dachverbände der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 i.V.m. § 92 Absatz 3a SGB V stellungnahmeberechtigt. Unter entsprechender Anwendung dieser Stellungnahmerechte wird der Beschlussentwurf zur Änderung der Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfo den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Betroffene pharmazeutische Unternehmen und Organisationen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf, die Technische Anlage sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Die mündliche Anhörung wird am 28. September 2021 um 10:00 Uhr in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Zeitgleich mit der Einreichung der schriftlichen Stellungnahme ist sich zu der mündlichen Anhörung anzumelden, sofern an dieser teilgenommen werden möchte.

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken