

EINLEITUNG

Im Rahmen der AMNOG-Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und den Pharmaunternehmen bilden mehrere Kriterien die Grundlage für den endgültigen Preis - dem sogenannten Erstattungsbetrag - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen: Der Zusatznutzen, die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Kosten von vergleichbaren Arzneimitteln sowie die EU-Preise des neuen Arzneimittels.

Orphan Drugs genießen das Privileg, dass der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt gilt und vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wird. Weisen Orphan Drugs in ihrer jeweiligen Indikation eine Solitärstellung auf, entfallen zusätzlich die Kosten vergleichbarer Arzneimittel als Preisanker. Als gesetzlich festgelegter Orientierungspunkt für den Erstattungsbetrag existieren somit lediglich die EU-Preise des Orphan Drugs, welche allerdings wegen der länderspezifisch unterschiedlichen Erstattung nur ein geringes Gewicht für die Verhandlungen haben können. Somit bleibt lediglich der Zusatznutzen als Grundlage für die Preisverhandlung. Weitere denkbare Einflussfaktoren könnten die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die absolute Höhe der Jahrestherapiekosten, das therapeutische Gebiet oder der Budget Impact für die GKV sein.

FRAGESTELLUNG

Lässt sich der Erstattungsbetrag bzw. der verhandelte Rabatt von Orphan Drugs mit Hilfe der oben genannten Einflussfaktoren erklären? Welchen Anteil muss man anderen nicht quantifizierbaren Einflussfaktoren, wie z. B. dem Verhandlungsgeschick zuordnen?

METHODE

Mit Hilfe einer Regressionsanalyse untersuchen wir die Erklärungskraft der genannten Einflussvariablen auf die Zielvariable y , dem verhandelten Rabatt auf den Apothekeneinkaufspreis des pharmazeutischen Unternehmers (PPU). Das heißt, y nimmt nur Werte im offenen Einheitsintervall (0,1) an. Eine Möglichkeit eine derartige Zielvariable mittels einer Regression zu modellieren ist die Beta-Regression:

Die Beta-Regression ist genau für den Fall von Zielvariablen mit Werten in (0,1) konstruiert. Die Regressionsparameter sind auf Basis des Mittelwertes von y interpretierbar und Heteroskedastizität sowie Asymmetrie werden gegebenenfalls entsprechend berücksichtigt.

Würde man hingegen die multiple lineare Regression für die Modellierung verwenden, müsste y so transformiert werden, dass die transformierte Variable Werte auf der reellen Gerade annimmt. Allerdings hätte diese Methode mehrere Nachteile.

Des Weiteren entscheiden wir mit Hilfe von Akaikes Informationskriterium (kurz AIC), welche Einflussvariablen mit in das Modell aufgenommen werden sollten. Das AIC bewertet die Balance zwischen hoher Anpassungsgüte und geringer Modellkomplexität.

DATENBASIS

Als Datenbasis dienen alle bis zum 22.02.2017 abgeschlossenen Orphan Drug Verfahren mit verhandeltem Erstattungsbetrag ($n=32$).

REGRESSIONSANALYSE

Zielvariable

Gesamtrabatt (auf den PPU): Der Gesamtrabatt ist definiert durch

$$\text{Gesamtrabatt} = 1 - \frac{\text{Erstattungsbetrag} - \text{gesetzl. Rabatt}}{\text{PPU}}$$

wobei der gesetzliche Rabatt 7% abzüglich MwSt. des Erstattungsbetrages entspricht.

Potentielle Einflussvariablen

Ausmaß des Zusatznutzens: erheblicher, beträchtlicher, geringer und nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Für die Berechnung wird der höchste in einem Slice erreichte Zusatznutzen verwendet. (Quelle: G-BA Beschluss)

Anzahl Patienten (in der Zielpopulation): Ist die Anzahl eine Spanne, wird der Mittelwert für die Berechnung herangezogen. (Quelle: G-BA Beschluss)

Jahrestherapiekosten (pro Patient): Die Jahrestherapiekosten enthalten die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Sind die Kosten für verschiedene Teilanwendungsgebiete angegeben, werden die mit den Patientenzahlen gewichteten Jahrestherapiekosten verwendet. (Quelle: G-BA Beschluss)

Budget Impact (für die GKV): Der Budget Impact ist das Produkt aus der Anzahl der Patienten und den Jahrestherapiekosten.

Therapeutisches Gebiet: Der G-BA stuft die nutzenbewerten Wirkstoffe in verschiedene therapeutische Gebiete ein. (Quelle: Website des G-BA)

Erklärungskraft der einzelnen Einflussvariablen

Wir betrachten zuerst die Erklärungskraft der einzelnen Einflussvariablen:

Beta-Regression mit nur einer Einflussvariable	Pseudo-R ²
Ausmaß des Zusatznutzens	0,02
Anzahl Patienten	0,03
Jahrestherapiekosten	0,07
Budget Impact	0,02
Therapeutisches Gebiet	0,57

Selektion der Einflussvariablen

Mit Hilfe des AIC können wir entscheiden, welche Kombination von beliebig vielen Einflussvariablen das Modell mit der besten Balance zwischen Anpassungsgüte und Modellkomplexität liefert.

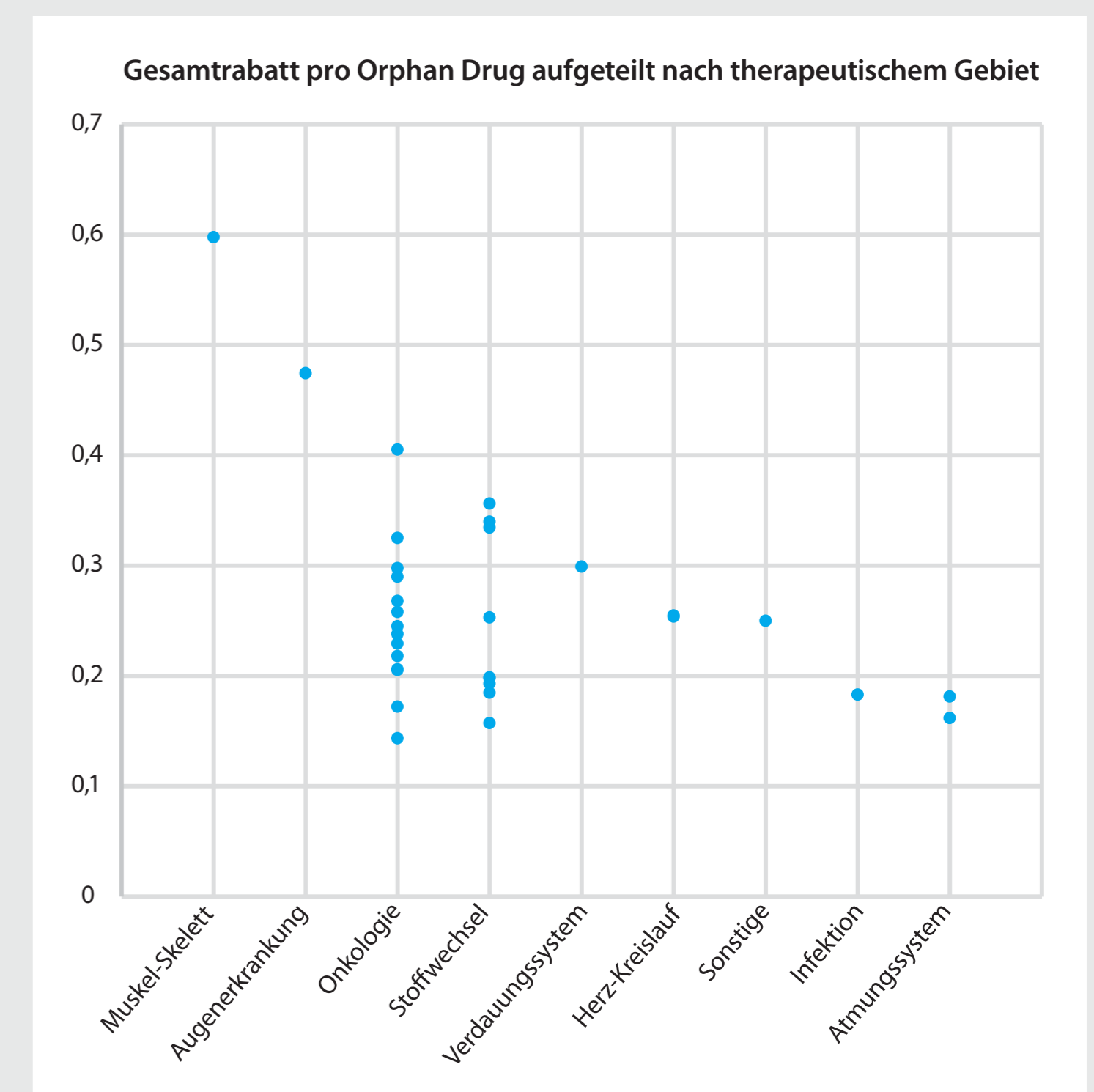
AIC

Das AIC zeigt, dass das „beste“ Modell lediglich die beiden Einflussvariablen „Therapeutisches Gebiet“ und „Jahrestherapiekosten“ verwendet. Die Aufnahme von weiteren Variablen würde das Modell nicht verbessern.

Einflussvariablen	Pseudo-R ²
Therapeutisches Gebiet, Jahrestherapiekosten	0,61

Ergebnisse der Analyse

Die Regressionsanalyse zeigt, dass 61% der Varianz des Gesamtrabattes mit dem besten Modell erklärt werden kann. Dieser relativ hohe Wert kommt zustande, da das Modell die Varianz zwischen den einzelnen therapeutischen Gebieten berücksichtigt. Es ist insbesondere nicht möglich, auf Basis des Modelles, Voraussagen innerhalb eines solchen therapeutischen Gebietes über den Gesamtrabatt zu treffen.



ZUSAMMENFASSUNG

- Die Regressionsanalyse auf Basis der ersten 32 Orphan Drug Verfahren mit Erstattungsbetrag zeigt, dass die Einflussvariablen „Ausmaß des Zusatznutzens“, „Anzahl Patienten“, „Jahrestherapiekosten“ und „Budget-Impact“ nur wenig Erklärungskraft auf die Zielvariable „Gesamtrabatt“ haben. Einen großen Einfluss hat das „Therapeutische Gebiet“.
- Akaikes Informationskriterium zeigt, dass das Modell mit den beiden Einflussvariablen „Therapeutisches Gebiet“ und „Jahrestherapiekosten“ die beste Balance zwischen hoher Anpassungsgüte und Modellkomplexität liefert.
- Das finale Beta-Regressionsmodell kann ca. 61% der Varianz des Gesamtrabattes erklären. Dieser relativ hohe Wert kommt zustande, da das Modell die Varianz zwischen den therapeutischen Gebieten berücksichtigt.
- Es ist insbesondere nicht möglich, auf Basis des Modelles, Voraussagen innerhalb eines therapeutischen Gebietes über den Gesamtrabatt zu treffen.
- Insgesamt bleibt am Ende, vor allem innerhalb eines therapeutischen Gebietes, viel Spielraum für weitere nicht quantifizierbare Einflussfaktoren, wie z. B. dem Verhandlungsgeschick.

REFERENZEN

- Cribari-Neto F., Zeileis A., „Beta Regression in R“
- Ecker + Ecker GmbH, AMNOG-Verfahrensdatenbank
- Fahrmeir, Kneib, Lang, „Regression – Modelle Methoden und Anwendungen“
- G-BA [Website], Beschlüsse der frühen Nutzenbewertung: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
- GKV Spitzenverband [Website], Übersicht zu den Erstattungsbetragsverhandlungen: https://gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/ebv_nach_130b.jsp
- Radic D., Haugk S., Radic M., „Nutzenbewertung und Preisverhandlung unter AMNOG: Berechenbares Verfahren oder unfaire Pokerpartie?“
- Storck K., „Blackbox-AMNOG-Preisverhandlungen“