

## **1 Hintergrund**

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Analyse der Unsicherheit und Auswahl der Segmente zur Ermittlung von Erstattungspreisen mit dem Effizienzgrenzenansatz bearbeitet. Das Institut beauftragte eine Gruppe von externen Sachverständigen mit der Bearbeitung der Fragestellung.

Der Bericht der externen Sachverständigen ist in Anhang A dokumentiert. Nachfolgend wird der Inhalt des Berichtes der externen Sachverständigen in Anlehnung an dessen Kurzfassung wiedergegeben.

Die Ergebnisse dieses Projekts wurden zudem im Rahmen einer Publikation veröffentlicht [1].

## 2 Fragestellung

Mit dem Effizienzgrenzenansatz können Informationen zur Ermittlung des Erstattungsbetrags eines neuen Arzneimittels bereitgestellt werden. Nach § 130b Abs. 8 Satz 3 SGB V können die Ergebnisse einer solchen Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) helfen, einen angemessenen und zumutbaren Erstattungsbetrag zu verhandeln. Damit muss auch die Analyse der Unsicherheit, die in jeder KNB gegeben ist, verlässliche Aussagen zu einem Preiskorridor liefern. Sollte es auf der Basis eines festgelegten Schwellenwertes um eine Ja/Nein-Entscheidung bezüglich der Erstattung einer Intervention gehen, werden probabilistische Sensitivitätsanalysen (PSA) angewandt. Bei der Methodik der Effizienzgrenze entsteht eine weitere Ebene der Komplexität, da sich die Form der Effizienzgrenze mit jeder Wiederholung der PSA verändern kann. Hierdurch kann die Zahlungsbereitschaft, die durch die Segmente der Effizienzgrenze dargestellt wird, ebenfalls unterschiedlich ausfallen.

Da das Ergebnis einer KNB in Deutschland im Rahmen des AMNOG als Handlungsempfehlung für (weitere) Preisverhandlungen dient, sollten in diesem Arbeitspapier die Konsequenzen für den zu ermittelnden Preiskorridor für verschiedene Szenarien untersucht werden.

### 3 Methoden

Auf Grundlage des für die KNB der Antidepressiva entwickelten Modells [2] wurden unterschiedliche Simulationen durchgeführt.

#### 3.1 Feste Effizienzgrenze

Als 1. Schritt wurde die Situation untersucht, in welcher die Effizienzgrenze als feststehend betrachtet wird (feste Effizienzgrenze). Für diese Analysen wurde aus dem Vorbericht des IQWiG zur KNB der Antidepressiva [2] die Effizienzgrenze zum Endpunkt Remission in Szenario 1 (studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertengemeinschaft) ausgewählt, da sie von 3 Interventionen bestimmt wird und daher Vergleiche gegen unterschiedliche Segmente oder Schwellenwerte ermöglicht.

Es wurden mehrere Szenarien berücksichtigt, in denen eine Stichprobe mit 1000 Durchläufen für die Kosten und den Nutzen einer hypothetischen Intervention generiert werden konnte. Für die Simulation wurde angenommen, dass keine Korrelation zwischen den Kosten und dem Nutzen besteht. In jedem Szenario wurde eine neue Intervention simuliert, die eine idealtypische Position gegenüber der festen Effizienzgrenze darstellen sollte und nicht mit den 4 zu prüfenden Interventionen im Abschlussbericht (Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin und Bupropion) zusammenhängt. Die Ergebnisse dieser Szenarien bildeten die gesamte Fläche des Kosten-Nutzen-Diagramms ab und stellten somit alle möglichen Positionen zur Effizienzgrenze dar. Um zu entscheiden, wann eine neue Intervention akzeptiert werden könnte und um die Kosten und damit die Preise für diese neue Intervention ausreichend bewerten zu können, wurden für jedes Szenario verschiedene Lage- und Streumaße (arithmetisches Mittel der Punktschätzer aus allen Durchläufen sowie arithmetisches Mittel und Median aller einzeln erhobenen horizontalen Abstände der Punkte zur Effizienzgrenze) berechnet.

Außerdem wurde der Anteil der Ergebnisse der Durchläufe ermittelt, der jeweils in verschiedenen zuvor definierten Flächen in Relation zur Effizienzgrenze liegt, z. B. oberhalb des letzten Segments.

#### 3.2 Probabilistische Effizienzgrenze

Anschließend wurde die Situation untersucht, in welcher sich die Effizienzgrenze selbst verändert (probabilistische Effizienzgrenze). Für diesen Zweck wurde der PSA-Datensatz (welcher das Ergebnis von 100 000 PSA-Durchläufen ist) benutzt, der in der KNB des IQWiG zu den Antidepressiva beschrieben wurde (dort Tabelle 81 [2]). In jedem Durchlauf wurden eine neue Effizienzgrenze und ein exakter neuer Punktschätzer (Kosten und Nutzen) für die 4 zu prüfenden Interventionen generiert. Die Empfehlung basierte auf der Position, welche der einzelne (exakte) Punktschätzer relativ zur einzelnen Effizienzgrenze hatte.

Neben den für die feste Effizienzgrenze definierten Maßen wurden hier weitere Eigenschaften der Effizienzgrenze wie Anzahl und Anstieg der Segmente bei den Simulationen berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Feste Effizienzgrenze

In den 16 untersuchten Szenarien wurden die Lage der Punktwolke der PSA-Ergebnisse im Kosten-Nutzen-Diagramm und die Höhe der Unsicherheit der Kosten und des Nutzens verändert. In diesen Szenarien wurde beobachtet, dass die Wahrscheinlichkeit, die Kosten beziehungsweise den Preis einer neuen Intervention zu akzeptieren, von der Lage der PSA-Ergebnisse zur Effizienzgrenze im Kosten-Nutzen-Diagramm abhängt.

PSA-Ergebnisse, die links oberhalb der Effizienzgrenze liegen, werden am häufigsten als angemessen akzeptiert, während PSA-Ergebnisse, die unten rechts sowie unterhalb der Effizienzgrenze liegen, am häufigsten als unangemessen anzusehen sind.

Wenn der Grundsatz berücksichtigt würde, nur die PSA-Ergebnisse oberhalb des letzten rückwärts extrapolierten Segments der Effizienzgrenze zu akzeptieren, wäre die Wahrscheinlichkeit, die Kosten beziehungsweise den Preis einer neuen Intervention als angemessen zu akzeptieren, kleiner oder gleich jener Wahrscheinlichkeit, die im Vergleich zur gesamten Effizienzgrenze erreicht worden wäre. Einzelne Szenarien zeigten, dass die Auswirkungen dieses Grundsatzes sehr weitreichend sein können. Die Akzeptanzwahrscheinlichkeit wurde geringfügig von einer Erhöhung der Unsicherheit der Kosten und Nutzen beeinflusst und nahm je nach Position der PSA-Ergebnisse im Kosten-Nutzen-Diagramm zu oder ab.

Die Untersuchung der 3 Lagemaße bei der festen Effizienzgrenze ergab, dass die Wahl des richtigen Lagemaßes als Basis für die Kosten- beziehungsweise Preisempfehlung abhängig ist von der Verteilung der Abstände zur Effizienzgrenze.

Empfehlungen sollten zunächst auf dem arithmetischen Mittel der Punktschätzer aus allen Durchläufen basieren. Eine Erhöhung oder Reduktion der als angemessen zu akzeptierenden Kosten sollte aus dem horizontalen Abstand zwischen diesen arithmetisch gemittelten Punktschätzern und dem nächsten Segment der Effizienzgrenze kalkuliert werden. Die Empfehlung war abhängig von der Position des arithmetischen Mittels der Punktschätzer im Kosten-Nutzen-Diagramm: Liegt dieses oberhalb der Effizienzgrenze, wird eine Erhöhung der Kosten beziehungsweise des Preises als angemessen angesehen, anderenfalls wird eine Reduzierung vorgeschlagen.

Im hypothetischen Falle einer Empfehlung basierend auf dem arithmetischen Mittel oder dem Median der Abstände aller einzeln erhobenen horizontalen Abstände der Punkte zur Effizienzgrenze sollte das Ausmaß des Unterschiedes zur „korrekten“ Empfehlung basierend auf dem arithmetischen Mittel der Punktschätzer aller Durchläufe quantifiziert werden.

Wenn sich die Abstände aller Punktschätzer zur Effizienzgrenze symmetrisch verteilen, sind die 3 Maße ähnlich. Falls die Verteilung der Abstände zur Effizienzgrenze jedoch asymmetrisch ist, wird das arithmetische Mittel der Empfehlungen basierend auf den einzeln

erhobenen horizontalen Abständen der Punkte zur Effizienzgrenze von den hohen Werten am rechten Rand der Verteilung beeinflusst. In diesem Fall ermöglicht der Median der Empfehlungen basierend auf den einzelnen erhobenen horizontalen Abständen der Punkte zur Effizienzgrenze eine bessere Annäherung.

## 4.2 Probabilistische Effizienzgrenze

Die Anzahl der Interventionen (und damit die Anzahl der Segmente) auf der Effizienzgrenze kann je Simulation variieren. In ungefähr 75 % der 100 000 durchgeführten Simulationen hatte die Effizienzgrenze nur 1 Segment, 21 % hatten 2 Segmente, 3 % hatten (genau) 3 Segmente und 0,003 % der Simulationen hatten (genau) 4 Segmente. Das arithmetische Mittel der Steigung des letzten Segments der Effizienzgrenze betrug 0,00352. Der Mittelwert des Schwellenwertes für die Zahlungsbereitschaft ( $\lambda$ ), welcher sich jeweils aus 1 dividiert durch die Steigung des letzten Segments errechnet, war  $4,10 \text{ €} \cdot 10^{13}$ . Dieses arithmetische Mittel ist extrem hoch, da es von Extremwerten beeinflusst wird, bei denen die Steigung nahezu 0 betrug, was (numerisch) einer unendlichen Zahlungsbereitschaft entspricht. In dieser Situation ermöglicht der Median nach 100 000 simulierten  $\lambda$  in Höhe von 237 € eine bessere Empfehlung.

Für die in den Simulationen zu bewertenden Interventionen wurde beobachtet, dass sich in einigen PSA-Durchläufen ein (numerisch) unendlicher Abstand zur Effizienzgrenze ergab (äquivalent einer unendlichen Kostenerhöhung). Dies zeigt, dass die Verteilung der Empfehlungen basierend auf den einzeln erhobenen Punktschätzern von Ausreißern beeinflusst wird. Auch in dieser Situation sollte der Median der einzeln erhobenen horizontalen Abständen der Punkte zur Effizienzgrenze anstelle ihres arithmetischen Mittels verwendet werden, um Empfehlungen abzuleiten.

Die Ergebnisse der Simulationsanalyse unter Verwendung des Medians legen nahe, dass die Kosten für Duloxetine, Venlafaxin, Mirtazapin und Bupropion bezogen auf den Endpunkt Remission im studienbelegten Zeithorizont um 131 €, 29 €, 12 € und 99 € reduziert werden sollten. Diese Empfehlungen wurden zur Überprüfung der Ergebnisse als feststehende Werte in eine erneute Simulation eingesetzt, in der für alle zu bewertenden Interventionen gezeigt wurde, dass sich durch die Reduktion der Unsicherheit der Prozentsatz der akzeptablen PSA-Ergebnisse deutlich erhöhte (auf 49 % für Duloxetine). Die „aktualisierte“ Empfehlung zur Absenkung oder Erhöhung der akzeptablen Kosten lag bei ungefähr 0 € für alle Interventionen. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass sich die mit der Verteilung des Net Health Benefit (NHB) assoziierte Unsicherheit reduzierte. Nach Umsetzung der Empfehlungen lagen daher deutlich mehr PSA-Ergebnisse oberhalb der Effizienzgrenze. Die PSA-Ergebnisse lagen auch näher zum letzten Segment der Effizienzgrenze (aus diesem Grund war auch zu beobachten, dass sich die Verteilung des NHB nach Umsetzung der Kostenempfehlungen bei 0 zentrierte). Dass die Effizienzgrenze in den meisten Fällen (ca. 75 %) genau 1 Segment hatte, bedeutet, dass die PSA-Ergebnisse in der Tat näher zur Effizienzgrenze lagen.

## 5 Fazit

Bei einer festen Effizienzgrenze, die durch mehr als 1 Segment (also  $> 2$  Interventionen) bestimmt wird, sollten die Empfehlungen auf dem horizontalen Abstand zwischen dem arithmetischen Mittel der Punktschätzer aus allen Durchläufen und dem am nächstgelegenen Segment der Effizienzgrenze basieren. Grundsätzlich ist dies nicht identisch mit dem arithmetischen Mittel aller einzeln erhobenen horizontalen Abstände der Punkte zur Effizienzgrenze. Letzteres war immer größer als oder gleich dem arithmetischen Mittel der Punktschätzer aus allen Durchläufen, da die Verteilung der Abstände zwischen jedem PSA-Ergebnis und der Effizienzgrenze asymmetrisch war und von Ausreißern beeinflusst wurde. Unter diesen Bedingungen ist der Median aller einzeln erhobenen horizontalen Abstände der Punkte zur Effizienzgrenze gegenüber dem arithmetischen Mittel dieser Abstände zu bevorzugen.

Bei einer probabilistischen Effizienzgrenze, die durch mehr als 1 Segment bestimmt wird, kann das arithmetische Mittel der Punktschätzer aller Durchläufe der Simulationen nicht gebildet werden, da in jedem Durchlauf auch eine andere Effizienzgrenze erzeugt wird. Die Verteilung der Abstände zwischen jedem PSA-Ergebnis und der Effizienzgrenze ist aller Wahrscheinlichkeit nach verzerrt und zeigt Ausreißer. Das arithmetische Mittel würde dann zu einer Überschätzung der Empfehlung führen. Wenn die Effizienzgrenze als probabilistisch angenommen wird, sollten Empfehlungen daher auf dem Median aller einzeln erhobenen horizontalen Abstände der Punkte zur Effizienzgrenze basieren.

## 6 Literatur

1. Corro Ramos I, Lhachimi SK, Gerber-Grote A, Al MJ. Cost recommendation under uncertainty in IQWiG's efficiency frontier framework. *Med Decis Making* 2017; 37(2): 162-172.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Vorbericht (vorläufige Kosten-Nutzen-Bewertung); Auftrag G09-01 [online]. 09.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Vorbericht\\_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin-Bupropion-und-Mirtazapin.pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Vorbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin-Bupropion-und-Mirtazapin.pdf).