



Antibiotikaresistenzen wirksam bekämpfen?

Passende Anreize für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika schaffen!

Kurzfassung

Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen genießt seit einigen Jahren erhöhte politische Aufmerksamkeit. Das ist angesichts aktueller Zahlen wenig verwunderlich: Laut Robert Koch-Institut infizieren sich allein in Deutschland jährlich etwa 54.500 Personen mit multiresistenten Keimen. Daher wurde die Notwendigkeit der Resistenzbekämpfung in Gesetzen wie dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz verankert und im Koalitionsvertrag gesondert unterstrichen. Auch auf internationaler Ebene wurden mit der Errichtung des Global AMR Research and Development Hub die Bemühungen zur globalen Forschungsförderung weiter intensiviert.

In der Praxis in Deutschland stellt der flächendeckende Einsatz generischer Breitbandantibiotika nach wie vor eines der Hauptprobleme dar. Vor allem im ambulanten Bereich werden Antibiotika zu breit und zu häufig eingesetzt. Aber auch im stationären Bereich erschweren vor allem die aktuellen Regeln der Klinikerstattung den Einsatz von innovativen Antibiotika gegen multiresistente Erreger und ihre Anwendung als Therapiealternative. Da sich die Fallpauschalen in Krankenhäusern am Preisniveau der zumeist generischen Breitbandantibiotika orientieren, führt der Einsatz neuer, zielgerichteter Antibiotika für das Krankenhaus automatisch zu einer Unterdeckung der Kosten. Im Ergebnis entsteht dadurch für das Krankenhaus ein Anreiz, kostengünstigere, generische Breitbandantibiotika abzugeben. Um diese Fehlentwicklung zu stoppen, haben die medizinischen Fachgesellschaften die Einführung eines neuen, aufwandsabhängigen Zusatzentgelts für die Gabe von Reserveantibiotika im stationären Sektor vorgeschlagen – gekoppelt an bestimmte Voraussetzungen, um den Einsatz entsprechend der Antibiotic Stewardship (ABS)-Kriterien sicherzustellen und damit den Fehlanreiz eines unkritischen Einsatzes zu verhindern. Doch alle Versuche, das Erstattungsdilemma auf dem vorgesehenen Weg von neuen Behandlungs- und Untersuchungsmethoden (NUB) und Zusatzentgelt (ZE)-Anträgen zu beseitigen, sind an den zuständigen Institutionen gescheitert.

Gleichzeitig hat der G-BA eine neue Verfahrensordnung in Kraft gesetzt, nach der nicht nur alle Arzneimittel für den ambulanten Bereich, sondern auch Arzneimittel für den stationären Gebrauch – auch Antibiotika – den Prozess einer frühen Nutzenbewertung (fNB) durchlaufen müssen, sobald sie die 1 Million Euro Umsatzschwelle überschreiten. Die ohnehin schwierigen Rahmenbedingungen für Forschung, Entwicklung und Erstattung notwendiger, neuartiger Antibiotika verschlechtern sich dadurch weiter: Sie drohen an der rein komparativen AMNOG-Bewertungssystematik zu scheitern, bei der nur die Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zählt. Dabei ist es im Kontext von Resistenzentwicklungen nicht Sinn und Zweck neuer Antibiotika, gegenüber verfügbaren Wirkstoffen überlegen zu sein. Die wichtigsten Aufgaben neuer Antibiotika sind es, als Reserve zur Verfügung zu stehen, wenn Standardtherapien infolge von Resistenzen versagen sowie eine Therapiealternative darzustellen. Doch die Verfügbarkeit als wichtiger Reserve-Wirkstoff wird bisher in der G-BA-Nutzenbewertung nicht erfasst und berücksichtigt. Ohne die Aussicht auf einen angemessenen Erstattungsbetrag infolge eines belegten Zusatznutzens steigt jedoch das Risiko, dass künftig weitere Firmen aus der Entwicklung innovativer Antibiotika aussteigen.

Im Sinne einer nachhaltigen Versorgung mit Antibiotika fordern wir den Gesetzgeber zum Eingreifen auf.

Die fNB darf nicht zur Innovationshürde für die Entwicklung lebenswichtiger Reserveantibiotika werden. Um die Rahmenbedingungen effektiv zu verbessern, sollte für jedes neue Antibiotikum aufgrund seiner Bedeutung im Kampf gegen Resistenzen der Zusatznutzen per Zulassung als belegt gelten. Für ein entschlossenes Handeln gegen Resistenzbildung ist die Anpassung der Klinikerstattung an die Versorgungsrealität überfällig, um eine ABS-gerechte Antibiotikaabgabe im Krankenhaus zu ermöglichen. Beseitigen Sie daher die Erstattungshürden im stationären Bereich, bspw. durch die Etablierung eines Zusatzentgelts. Und verknüpfen Sie schnellstmöglich die Nutzenbewertung mit der Vergütung von Arzneimitteln im stationären Bereich. Leisten Sie damit einen wesentlichen Beitrag zur nachhaltigen Versorgung mit neuen Antibiotika und zur effektiven Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland!

Ausgangslage

Die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen genießt weltweit Priorität

Seit ihrer Entdeckung vor mehr als 80 Jahren stellen Antibiotika die schärfste Waffe gegen bakterielle Infektionskrankheiten dar. Diese Waffe weist allerdings eine Besonderheit auf: Sie wird bei ihrem Einsatz stumpf. Je öfter und ungezielter Antibiotika eingenommen werden, desto größer wird die Gefahr, dass sich durch Mutation und Selektion oder durch Genaustausch resistente Keime entwickeln. Umso wichtiger ist es, Antibiotika gezielt und damit nur dort, wo tatsächlich erforderlich einzusetzen und gleichzeitig durch entsprechende Maßnahmenpakete dafür zu sorgen, dass sich Infektionskrankheiten nicht ausbreiten.

Die wachsende Herausforderung durch Antibiotikaresistenzen belegt auch die Zunahme multiresistenter Krankheitserreger in stationären Einrichtungen, die allein in Deutschland pro Jahr mehrere tausend Opfer fordert. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) warnt sogar vor einem „Post-Antibiotika-Zeitalter“.

Vor diesem Hintergrund genießt die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen seit einigen Jahren politische Priorität. Die Bundesregierung hat 2015 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ beschlossen. Zudem wurde die Notwendigkeit der Resistenzbekämpfung im GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) verankert und im Koalitionsvertrag gesondert unterstrichen. Im Mai 2018 wurde auf internationaler Ebene der so genannte Global AMR Research and Development Hub zur globalen Forschungsförderung eingerichtet. Auch die Europäische Kommission hat einen EU-weiten Aktionsplan zur Bekämpfung von Resistenzen gestartet.

Resistenzbildung kann durch die richtigen Maßnahmen grundsätzlich verlangsamt, aber nie vollständig verhindert werden. Insbesondere bei den gramnegativen Bakterien sind in den letzten Jahren vermehrt Multiresistenzen gegenüber verfügbaren Antibiotika aufgetreten. Nur die stetige Entwicklung neuer Antibiotika kann diese Resistenzmechanismen überwinden und die wirksame Bekämpfung dieser Problemkeime im konkreten Behandlungsfall sicherstellen. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein ausgewogener Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffgruppen Resistenzentwicklung minimieren kann.¹ Insofern ist für die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen die Förderung von Forschung und Entwicklung (F&E) neuer Antibiotika entscheidend.

Erstattungshürden und die frühe Nutzenbewertung setzen Fehlanreize und erschweren die Entwicklung innovativer Antibiotika

Die Rolle der Arzneimittelhersteller in der Forschung und Entwicklung (F&E) innovativer Antibiotika ist essenziell. Sie verfügen über das fachliche Know-How und die notwendigen finanziellen Ressourcen für die kostenintensive F&E, den aufwendigen regulatorischen Zulassungsprozess und für die Sicherstellung der Verfügbarkeit. Umso alarmierender ist es, dass sich in den letzten Jahren eine Vielzahl großer Unternehmen aus der Entwicklung neuer Antibiotika zurückgezogen hat. Heute widmen sich neben MSD, Pfizer und GSK nur noch wenige große forschende Pharmaunternehmen der Entwicklung innovativer Antibiotika. Dies ist nicht verwunderlich: Es liegt auf der Hand, dass eine möglichst seltene und zeitlich begrenzte Anwendung eines neuen Präparats für forschende

¹ S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

Arzneittelhersteller eine Herausforderung darstellt: Hohen Entwicklungskosten stehen schlechte Refinanzierungsaussichten gegenüber, und die Kosten innovativer Antibiotika werden den Krankenhäusern

über die DRG häufig nicht kostendeckend bzw. auf einem generischen Preisniveau erstattet. Eine Zusatzfinanzierung, etwa im Rahmen von NUB-Entgelten oder Zusatzentgelten (ZE), für innovative Antibiotika existiert – aller Bemühungen zum Trotz – weiterhin nicht.

Anstatt bessere Forschungsanreize zu schaffen, um den Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen zu erleichtern, wurden die Rahmenbedingungen für die Unternehmen zuletzt sogar noch erschwert: 2018 trat eine neue Verfahrensordnung des G-BA in Kraft, nach der nun auch alle Arzneimittel für die ausschließlich stationäre Anwendung der frühen Nutzenbewertung (fNB) unterzogen werden – Antibiotikainnovationen eingeschlossen, wenn die potentielle 1 Millionen Euro Umsatzschwelle überschritten wird.

G-DRG-System: Finanzielle Unterdeckung fördert die Abgabe von kostengünstigeren, generischen Antibiotika

Um Resistenzbildungen zu vermeiden, verlangen Antibiotic-Stewardship (ABS)-Strategien einen zielgenauen und möglichst seltenen Einsatz innovativer Antibiotika. Das ist richtig und wichtig! Das bedeutet jedoch auch, dass die Erstattung eines nur selten und möglichst zielgenau eingesetzten innovativen Antibiotikums die F&E-Kosten decken sollte. Hierzu muss der Erstattungsbetrag deutlich über dem eines häufig eingesetzten (meist generischen) Breitbandantibiotikums liegen, wenn die Investition in die F&E eines innovativen Antibiotikums nicht von vornherein zu einem Verlustgeschäft werden soll.

Die Fallpauschalen in deutschen Krankenhäusern orientieren sich jedoch an den am häufigsten eingesetzten, zumeist generischen und damit kostengünstigen, Breitband-Standardtherapien. Um die Unterdeckung bei innovativen Antibiotika im stationären Sektor zu schließen, haben die in der Antibiotikaforschung tätigen Unternehmen den Vorschlag der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) unterstützt: Die Einführung eines neuen, aufwandsabhängigen Zusatzentgelts für die Gabe von Reserveantibiotika im Krankenhaus, das nur unter bestimmten, strengen Voraussetzungen ausgelöst werden sollte, um den Einsatz entsprechend der ABS-Kriterien sicherzustellen und damit den Fehlanreiz eines unkritischen Einsatzes zu verhindern.

Auch das zuständige Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) hatte 2015 in seinem Extremkostenbericht anerkannt, dass Antibiotika eine Ursache für eine substanzielle Kostenunterdeckung in den Fallpauschalen darstellen können. Das InEK rief die Selbstverwaltung sogar dazu auf, den sachgerechten Umgang mit der Vergütung in solchen Situationen zu diskutieren.² Dennoch sind bislang alle ZE-Anträge beim InEK gescheitert, zuletzt im Oktober 2018. Eine Lösung steht weiterhin aus.

Somit führt die Entscheidung zum Einsatz eines neuen, zielgerichteten Antibiotikums im Krankenhaus weiterhin zu einer finanziellen Unterdeckung. In dieser Systematik gibt es für das Krankenhaus einen Anreiz, das kostengünstigere, generische Breitbandantibiotikum abzugeben. Und auch für die

² Extremkostenbericht gem. § 17b Abs. 10 KHG für 2015 Systematische Prüfung statistisch ermittelter Kostenausreißer des Datenjahres 2013 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH; März 2015.

forschenden Arzneimittelhersteller stellt diese systematische Unterdeckung eine wesentliche Hürde für ihr Engagement dar.

Das bedeutet: Die in der Antibiotikaforschung tätigen Unternehmen unterstützen weiterhin den Vorschlag zur Etablierung eines Zusatzentgelts. Dazu hatte neben den Fachgesellschaften zuletzt auch der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) im Kontext der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) einen konstruktiven Vorschlag unterbreitet: Danach sollte das InEK spätestens vier Wochen nach Marktzutritt ein extra-budgetäres, bundesweites Zusatzentgelt in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens (ApU § 78 Abs. 3 AMG) festlegen, wenn die Kosten eines Arzneimitteleinsatzes im Rahmen einer DRG nicht sachgerecht abgebildet werden. Nach Festlegung eines Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V könnte dieses Zusatzentgelt angepasst werden.

Neue Hürde Nutzenbewertung: Innovative Antibiotika passen nicht zum AMNOG

2018 trat eine neue Verfahrensordnung des G-BA in Kraft, nach der auch Arzneimittel für den Einsatz im stationären Sektor die frühe Nutzenbewertung durchlaufen müssen. Das bedeutet, dass fortan auch innovative Antibiotika regelmäßig im AMNOG-Prozess bewertet werden, wenn sie die potentielle Umsatzgrenze von 1 Mio. Euro für eine Freistellung überschreiten.

Wichtige Reserve-Funktion wird in der Nutzenbewertungssystematik nicht berücksichtigt

Im Kontext von Resistenzentwicklungen ist es nicht die Aufgabe neuer Antibiotika, gegenüber vorhandenen Therapien Überlegenheit zu zeigen. Vielmehr sollen neue Antibiotika die Reserve wieder aufzustocken und als Alternative zur Verfügung zu stehen, wenn in kritischen Situationen andere, grundsätzlich geeignete Antibiotika infolge von Resistenzen versagen. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein ausgewogener Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffgruppen Resistenzentwicklung minimieren kann.³

Bei der Zulassung wird diese Besonderheit bereits berücksichtigt: So akzeptiert die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bei neuen Antibiotika ein Nicht-Unterlegenheits-Studiendesign, da bei kritisch kranken Patienten mit resistenten Keimen ein Überlegenheits-Design ethisch oft nicht vertretbar ist. In der frühen Nutzenbewertung hingegen wird diese einzigartige Charakteristik von Antibiotika als Reserve-Arzneimittel und ihre Bedeutung für die Versorgung bislang nicht abgebildet. Da der nach dem Nutzenbewertungsprozess auszuhandelnde Erstattungsbetrag auch für den stationären Versorgungsbereich als Höchstpreis gilt, fehlen dem Hersteller, ohne die Aussicht auf einen attestierten Zusatznutzen und den damit verbundenen angemessenen Preisaufschlag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), jedoch die wirtschaftlichen Anreize für die Erforschung und Entwicklung dieser im Notfall dringend benötigten Behandlungsalternativen. Die wirksame Bekämpfung von Infektionskrankheiten wird jedoch nur sichergestellt, wenn auch künftig neue Antibiotika entwickelt werden, die dann möglichst selten zum Einsatz kommen.

Hinzu kommt: Den Aufwand für eine vollumfängliche Dossier-Erstellung können kleine pharmazeutische Unternehmen kaum stemmen und auch für die großen, in der Antibiotikaentwicklung noch verbliebenen Unternehmer bedeutet der finanzielle Aufwand im Verhältnis zu den überschaubaren Refinanzierungsaussichten bei einem möglichst selten einzusetzenden Arzneimittel, wie es bei Reserve-

³ S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

Antibiotika naturgemäß vorgesehen ist, eine weitere Verschärfung der ohnehin herausfordernden Rahmenbedingungen.

Das bedeutet: Zu einem entschlossenen Handeln gegen Antibiotikaresistenzen gehören neben den Maßnahmen zur Aufklärung und Prävention zwingend auch Anreize, neue Antibiotika zu entwickeln. Um die Rahmenbedingungen für forschende Arzneimittelhersteller zu verbessern, sollte deshalb für jedes neue Antibiotikum aufgrund seiner Bedeutung im Kampf gegen Resistenzen der Zusatznutzen per Zulassung als belegt gelten, wie es z.B. bereits bei Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden (Orphan Drugs) geschieht.

Verknüpfung von Nutzenbewertung und Vergütung im stationären Bereich fehlt

Wie sich die AMNOG-Bewertung von ausschließlich im stationären Sektor eingesetzten Arzneimitteln einschließlich innovativer Antibiotika auf ihre Erstattung im stationären Sektor auswirkt, ist bislang ungeklärt. Selbst wenn ein neuartiges Antibiotikum die Bewertung mit einem belegten Zusatznutzen abschließen würde, kann es derzeit im Klinikbetrieb nicht kostendeckend eingesetzt werden (s.o.).

Das bedeutet: Es bedarf dringend einer automatischen Verknüpfung der Nutzenbewertung und Vergütung von Arzneimitteln im stationären Bereich. Wenn ein innovatives Antibiotikum einen Zusatznutzen erhält, muss die Übernahme der Arzneimittelkosten im stationären Bereich in Höhe des mit dem GKV-SV verhandelten Erstattungsbetrags durch die Krankenkassen gewährleistet sein. Nur so kann die Abbildung der Ergebnisse der Nutzenbewertung in der Praxis bei gleichzeitiger Berücksichtigung des rationalen Antibiotika-Einsatzes nach ABS-Richtlinien ermöglicht werden.

AMVSG: Berücksichtigung der Resistenzsituation unklar

Das AMVSG sieht zur Stärkung von Antibiotika vor, dass der G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens und der Eingruppierung von Antibiotika in Festbetragsgruppen die Resistenzsituation berücksichtigen *soll*. Doch auch wenn diese Absichtserklärung des Gesetzgebers als Schritt in die richtige Richtung zu begrüßen ist, wird sie – vor allem angesichts der bereits geschilderten Herausforderungen – kaum zu einer Intensivierung der Forschungsbemühungen führen. Bis jetzt ist nicht im Detail klar, wie die Berücksichtigung der Resistenzsituation im Nutzenbewertungsverfahren bzw. bei der Eingruppierung in Festbetragsgruppen methodisch umgesetzt werden kann. Die Basis für die Bewertung der Resistenzsituation stellen in nationalen und internationalen Surveys seit jeher in-vitro Resistenztestungen dar. Die Verbreitung über Ländergrenzen dieser so dokumentierten Resistenzen ist ein weltweites Phänomen. Für die Berücksichtigung der Resistenzsituation in der Nutzenbewertung/ Festbetragsverfahren sollten konsequenterweise ebenfalls in-vitro Daten herangezogen werden und diese zumindest im europäischen Kontext erhoben worden sein.

Ein Abbau von Hürden und Fehlanreizen ist medizinisch geboten und volkswirtschaftlich lohnend

Das Weltwirtschaftsforum zählt Antibiotika-Resistenzen mittlerweile zu den größten Risiken für die Weltwirtschaft. Der Abbau von Hürden und Fehlanreizen ist angesichts zunehmender Resistenzen nicht nur medizinisch geboten, sondern dürfte sich angesichts folgender Zahlen auch volkswirtschaftlich lohnen:

- Die medizinische Versorgung von mit multiresistenten Erregern (MRE) infizierten Personen verursacht für die Krankenkassen in Deutschland jährliche Mehrkosten in Höhe von mehreren hundert Millionen Euro. Jede MRE-Infektion ist dabei für durchschnittliche Mehrkosten von 17.500 Euro verantwortlich. Grund dafür ist vor allem die dreifach erhöhte Liegezeit im Krankenhaus, verglichen mit der regulären Verweildauer. 90 Prozent der anfallenden Mehrkosten entstehen im stationären Bereich, auf Arzneimittel entfallen dabei weniger als 7 Prozent.⁴
- Die gesellschaftlichen Kosten für einen Fall mit MDR-Tb/XDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis/extensively drug-resistant tuberculosis) schätzen Experten auf bis zu 108.000 Euro pro Jahr.⁵
- Schätzungen des Europäischen Parlaments zufolge verursachen mit multiresistenten Erregern infizierte Patienten zusätzliche Kosten in Höhe von 900 Mio. Euro pro Jahr, da sie im Krankenhaus isoliert behandelt werden müssen. Die Zahl der zusätzlichen Krankenhaustage beläuft sich derselben Quelle zufolge auf 2,5 Mio. pro Jahr.⁶
- Auch die Bundesregierung geht im Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG) von Einsparungen für die Gesetzliche Krankenversicherung durch eine Verbesserung der Rahmenbedingungen für Antibiotika aus.⁷

Wir fordern den Gesetzgeber deshalb gemeinsam zum Eingreifen auf:

1. Lassen Sie die frühe Nutzenbewertung nicht zur Innovationshürde für die Entwicklung lebenswichtiger Reserveantibiotika werden. Um die Rahmenbedingungen effektiv zu verbessern, sollte für jedes neue Antibiotikum aufgrund seiner Bedeutung im Kampf gegen Resistenzen der Zusatznutzen per Zulassung als belegt gelten.
2. Für ein entschlossenes Handeln gegen Resistenzbildung ist die Anpassung der Klinikerstattung an die Versorgungsrealität überfällig, um eine ABS-gerechte Antibiotikaabgabe im Krankenhaus zu ermöglichen. Beseitigen Sie daher die Erstattungshürden im stationären Bereich, bspw. durch die Etablierung eines extra-budgetären, bundesweiten Zusatzentgelts.
3. Verknüpfen Sie schnellstmöglich die Nutzenbewertung mit der Vergütung von Arzneimitteln im stationären Bereich.

Leisten Sie damit einen wesentlichen Beitrag zur nachhaltigen Versorgung mit neuen Antibiotika und zur effektiven Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland!

⁴ Studie der Universität Greifswald und des Wissenschaftlichen Instituts der Techniker Krankenkasse (WINEG): Mehrkosten bei der Versorgung von Patienten mit multiresistenten Erregern – Eine Analyse aus Sicht einer gesetzlichen Krankenversicherung; September 2014

⁵ Diel R, Nienhaus A, Lampenius N, Rüscher-Gerdes S, Richter E: Cost of multi drugresistance tuberculosis in Germany: Respir Med. 2014; 108: 1677-87

⁶ Entschließung des Europäischen Parlaments vom 19. Mai 2015 zu einer sicheren Gesundheitsversorgung in Europa: Verbesserung der Patientensicherheit und Eindämmung der Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe (2014/2207(INI))

⁷ Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit – Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AM-VSG); Stand: 22. Juli 2016