

Verfahren der frühen Nutzenbewertung – Stellungnahmen der AkdÄ

Einführung

Mit Wirkung zum 1. Januar 2011 ist das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V in Kraft getreten, es regelt u. a. die Preisbildung für neu zugelassene Arzneimittel. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Auftrag erhalten, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, der Eingang in die Arzneimittel-Richtlinie nehmen wird und auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pharmazeutischem Hersteller und der GKV beginnen, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/>.

Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis wurde vom G-BA durch Beschluss als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V).

Die AkdÄ-Stellungnahmen werden auf der Homepage der AkdÄ veröffentlicht (<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/>) und am Tag der mündlichen Anhörung beim G-BA über den AkdÄ-Newsletter „AkdÄ News“ an die Abonnenten versendet.

Zu ausgewählten versorgungsrelevanten Wirkstoffen findet sich nach Beschlussfassung durch den G-BA in AVP in der Rubrik „Update – Neue Arzneimittel“ eine Zusammenfassung: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/>.

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum 2011 bis 2018 an insgesamt 111 Verfahren beteiligt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum 2011 bis 2018)

Nr.	Wirkstoff	Indikation
2011 (n = 2)		
01	Ticagrelor (Brilique™)	Prävention atherothrombotischer Ereignisse
02	Boceprevir (Victrelis®)	chronische Hepatitis C
2012 (n = 9)		
03	Fingolimod (Gilenya®)	Multiple Sklerose (RRMS; Vorbehandlung Beta-Interferon)
04	Eribulin (Halaven®)	Mammakarzinom (3 rd -line)
05	Apixaban (Eliquis®)	Prophylaxe venöser Thromboembolien
06	Fampridin (Fampyra®)	Multiple Sklerose (Verbesserung der Gehfähigkeit)
07	Cabazitaxel (Jevtana®)	Prostatakarzinom (hormonrefraktär)
08	Telaprevir (Incivo®)	chronische Hepatitis C

Nr.	Wirkstoff	Indikation
09	Vemurafenib (Zelboraf®)	Melanom
10	Vandetanib (Caprelsa®)	medulläres Schilddrüsenkarzinom
11	Linagliptin (Trajenta®) (erneute Nutzenbewertung)	Diabetes mellitus Typ 2
2013 (n = 17)		
12	Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®)	Diabetes mellitus Typ 2
13	Crizotinib (Xalkori®)	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (2 nd -line)
14	Dapagliflozin (Forxiga®)	Diabetes mellitus Typ 2
15	Aflibercept (Eylea®)	neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
16	Apixaban (Eliquis®) (neues AWG)	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien
17	Fidaxomicin (Difclir®)	Clostridium-Infektion
18	Abirateronacetat (Zytiga®) (neues AWG)	Prostatakarzinom (mCRPC), (nach Versagen der Androgenentzugstherapie, Chemotherapie noch nicht indiziert)
19	Aflibercept (Zaltrap®)	metastasiertes kolorektales Karzinom
20	Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) (Bestandsmarkt)	Diabetes mellitus Typ 2
21	Saxagliptin (Onglyza®) (Bestandsmarkt)	Diabetes mellitus Typ 2
22	Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®) (Bestandsmarkt)	Diabetes mellitus Typ 2
23	Pertuzumab (Perjeta®)	Mammakarzinom (metastasiert)
24	Linaclotid (Constella®)	Reizdarmsyndrom
25	Lisdexamfetamindimesilat (Elvanse®)	ADHS (ab 6 Jahren)
26	Saxagliptin (Onglyza®) (neues AWG)	Diabetes mellitus Typ 2 (Monotherapie)
27	Enzalutamid (Xtandi®)	Prostatakarzinom (mCRPC)
28	Pomalidomid (Imnovid®), (Orphan Drug)	Multipl. Myelom (3 rd -line)
2014 (n = 16)		
29	Teriflunomid (Aubagio®)	Multiple Sklerose (RRMS)
30	Regorafenib (Stivarga®)	kolorektales Karzinom
31	Afatinib (Giotrif®)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
32	Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro®/Xoterna® Breezhaler®)	COPD
33	Ipilimumab (Yervoy®) (neues AWG)	Melanom (1 st -line)
34	Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)	Mammakarzinom
35	Sofosbuvir (Sovaldi®)	chronische Hepatitis C (Erwachsene)
36	Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®)	Diabetes mellitus Typ 2
37	Canagliflozin (Invokana®)	Diabetes mellitus Typ 2
38	Dimethylfumarat (Tecfidera®)	Multiple Sklerose (RRMS)
39	Ruxolitinib (Jakavi®), (Orphan Drug) (erneute Nutzenbewertung), (Überschreitung 50-Mio-EUR-Umsatzgrenze)	chronische myeloproliferative Erkrankungen

Nr.	Wirkstoff	Indikation
2015 (n = 10)		
40	Simeprevir (Olysio®)	chronische Hepatitis C
41	Empagliflozin (Jardiance®)	Diabetes mellitus Typ 2
42	Apixaban (Eliquis®) (neues AWG)	Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
43	Nalmefen (Selincro®)	alkoholbedingte Erkrankungen
44	Daclatasvir (Daklinza®)	chronische Hepatitis C
45	Idelalisib (Zydelig®)	chronische lymphatische Leukämie, follikuläres Lymphom
46	Lurasidon (Latuda®)	Schizophrenie
47	Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)	chronische Hepatitis C
48	Enzalutamid (Xtandi™) (neues AWG)	Prostatakarzinom (mCRPC), (nach Versagen der Androgenentzugstherapie, Chemotherapie noch nicht indiziert)
49	Fingolimod (Gilenya®) (Neubewertung nach Fristablauf)	Multiple Sklerose (RRMS; Vorbehandlung Beta-Interferon)
50	Afatinib (Giotrif®) (Neubewertung nach Fristablauf)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
51	Nivolumab (Opdivo®)	Melanom (Monotherapie)
52	Edoxaban (Lixiana®)	1. Prophylaxe von Schlaganfällen 2. Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien
53	Nivolumab (Nivolumab BMS®) (neues AWG)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
54	Pembrolizumab (Keytruda®)	Melanom
2016 (n = 20)		
55	Pomalidomid (Imnovid®), (Orphan Drug) (erneute Nutzenbewertung), (Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze)	Multipl. Myelom (3 rd -line)
56	Regorafenib (Stivarga®) (Neubewertung nach Fristablauf)	kolorektales Karzinom
57	Alirocumab (Praluent®)	Dyslipidämie
58	Fingolimod (Gilenya®) (neues AWG)	Multiple Sklerose (RRMS; Vorbehandlung: mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie)
59	Sacubitril/Valsartan (Entresto®)	Herzinsuffizienz
60	Ibrutinib (Imbruvica®), (Orphan Drug) (erneute Nutzenbewertung), (Überschreitung 50 Mio-EUR-Umsatzgrenze)	chronisch lymphatische Leukämie, rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom, Morbus Waldenström
61	Ramucirumab (Cyramza®) (neues AWG)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
62	Ramucirumab (Cyramza®) (neues AWG)	Kolorektalkarzinom
63	Empagliflozin/Metformin (Synjardy®)	Diabetes mellitus Typ 2
64	Empagliflozin (Jardiance®) (erneute Nutzenbewertung)	Diabetes mellitus Typ 2
65	Idelalisib (Zydelig®) (Neubewertung nach Fristablauf)	chronische lymphatische Leukämie

Nr.	Wirkstoff	Indikation
66	Ticagrelor (Brilique®) (neues AWG)	Prävention atherothrombotischer Ereignisse (Myokardinfarkt in der Vorgeschichte)
67	Nivolumab (Opdivo®) (neues AWG)	Nierenzellkarzinom
68	Nivolumab (Opdivo®) (neues AWG)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (mit nicht-plattenepithelialer Histologie)
69	Elotuzumab (Empliciti®)	multiples Myelom (2 nd -line)
70	Saxagliptin (Onglyza®) (Neubewertung nach Fristablauf), (Bestandmarkt)	Diabetes mellitus Typ 2
71	Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) (Neubewertung nach Fristablauf)	Diabetes mellitus Typ 2
72	Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) (Neubewertung nach Fristablauf), (Bestandmarkt)	Diabetes mellitus Typ 2
73	Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)	chronische Hepatitis C
74	Pembrolizumab (Keytruda®) (neues AWG)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (2 nd -line)
2017 (n = 14)		
75	Opicapon (Ongentys®)	Parkinson-Krankheit
76	Ceritinib (Zykadia®) (Neubewertung nach Fristablauf)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (2 nd -line)
77	Palbociclib (Ibrance®)	Mammakarzinom
78	Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	chronische Hepatitis C
79	Pembrolizumab (Keytruda®) (neues AWG)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (1 st -line)
80	Ixekizumab (Taltz®)	Plaque-Psoriasis
81	Tenofovirafenamid (Vemlidy®)	chronische Hepatitis B
82	Osimertinib (Targrisso®) (Neubewertung nach Fristablauf)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
83	Pembrolizumab (Keytruda®) (neues AWG)	Hodgkin-Lymphom (klassisches)
84	Nivolumab (Opdivo®) (neues AWG)	Urothelkarzinom
85	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)	chronische Hepatitis C
86	Daratumumab (Darzalex®), (Orphan Drug) (erneute Nutzenbewertung), (Erstbewertung neues AWG), (Überschreitung 50-Mio-EUR-Umsatzgrenze)	Multiple Myelom (Kombitherapie nach mindestens einer Vortherapie)
87	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)	chronische Hepatitis C
88	Brodalumab (Kyntheum®)	Plaque-Psoriasis
2018 (n = 23)		
89	Dimethylfumarat (Skilarence®) (neues AWG)	Plaque-Psoriasis
90	Sofosbuvir (Sovaldi®) (neues AWG)	chronische Hepatitis C (12–17 Jahre)
91	Obinutuzumab (Gazyvaro®), (Orphan Drug) (neues AWG)	follikuläres Lymphom (nicht vorbehandelte Patienten)
92	Cladribin (Mavenclad®)	Multiple Sklerose (RMS)

Nr.	Wirkstoff	Indikation
93	Dupilumab (Dupixent®)	atopische Dermatitis
94	Abirateronacetat (Zytiga®) (neues AWG)	Prostatakarzinom (mHSPC)
95	Alectinib (Alecensa®) (neues AWG)	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (1 st -line)
96	Dapagliflozin (Forxiga®) (erneute Nutzenbewertung § 14)	Diabetes mellitus Typ 2
97	Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) (erneute Nutzenbewertung § 14)	Diabetes mellitus Typ 2
98	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) (neues AWG)	zystische Fibrose (ab 6 Jahren)
99	Ocrelizumab (Ocrevus®)	Multiple Sklerose (RMS, PPMS)
100	Ixekizumab (Taltz®) (neues AWG)	Psoriasis-Arthritis
101	Evolocumab (Repatha®) (erneute Nutzenbewertung §14)	Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie
102	Emicizumab (Hemlibra®)	Hämophilie A
103	Cariprazin (Reagila®)	Schizophrenie
104	Extrakt aus Cannabis sativa (Sativex®) (Neubewertung nach Fristablauf)	Spastik bei Multipler Sklerose
105	Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®)	Diabetes mellitus Typ 2
106	Bosutinib (Bosulif®) (neues AWG)	chronische myeloische Leukämie (neu diagnostiziert)
107	Nivolumab (Opdivo®) (Neubewertung nach Fristablauf)	Melanom (in Kombination mit Ipilimumab)
108	Pertuzumab (Perjeta®) (neues AWG)	Mammakarzinom (adjuvante Behandlung)
109	Tofacitinib (Xeljanz®) (neues AWG)	Colitis ulcerosa
110	Tofacitinib (Xeljanz®) (neues AWG)	Psoriasis-Arthritis
111	Nivolumab (Opdivo®) (neues AWG)	Melanom (adjuvante Behandlung)

Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 359 zugrunde, liegt die durchschnittliche Beteiligung der AkdÄ bei 31 % (siehe Abbildung 1).

Bei Betrachtung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, zu denen der G-BA Beschlüsse gefasst hat, steht das Therapiegebiet der onkologischen Erkrankungen mit 38 % an erster Stelle (Quelle: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4599/2018-07-19_G-BA_Geschaeftsbericht_2017.pdf, Seite 44). Die Beteiligungsraten der AkdÄ an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten zeigt Abbildung 2.

Empfehlungen der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens sind Bestandteil der AkdÄ-Stellungnahmeverfahren und werden in einem Fazit festgehalten. Dabei resümierte die AkdÄ bei 47 % der 108 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt (siehe Abbildung 3), wohingegen der G-BA diese Kategorie bei 41 % der 333 gefassten Entscheidungen beschloss (siehe Abbildung 4).

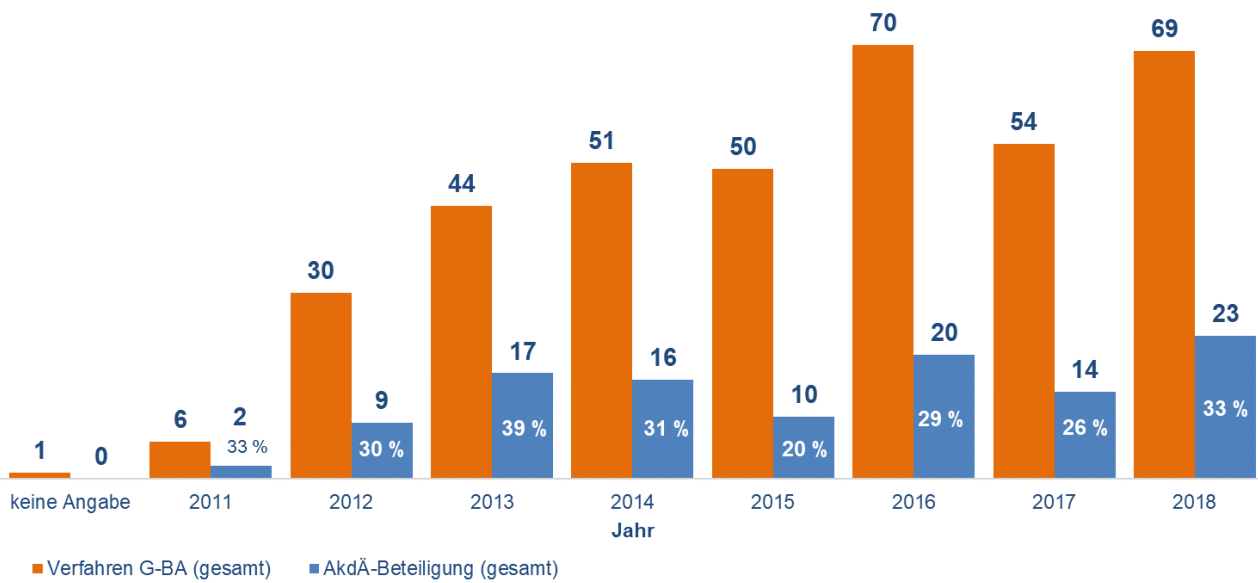


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut und in %; Zeitraum 2011 bis 2018)

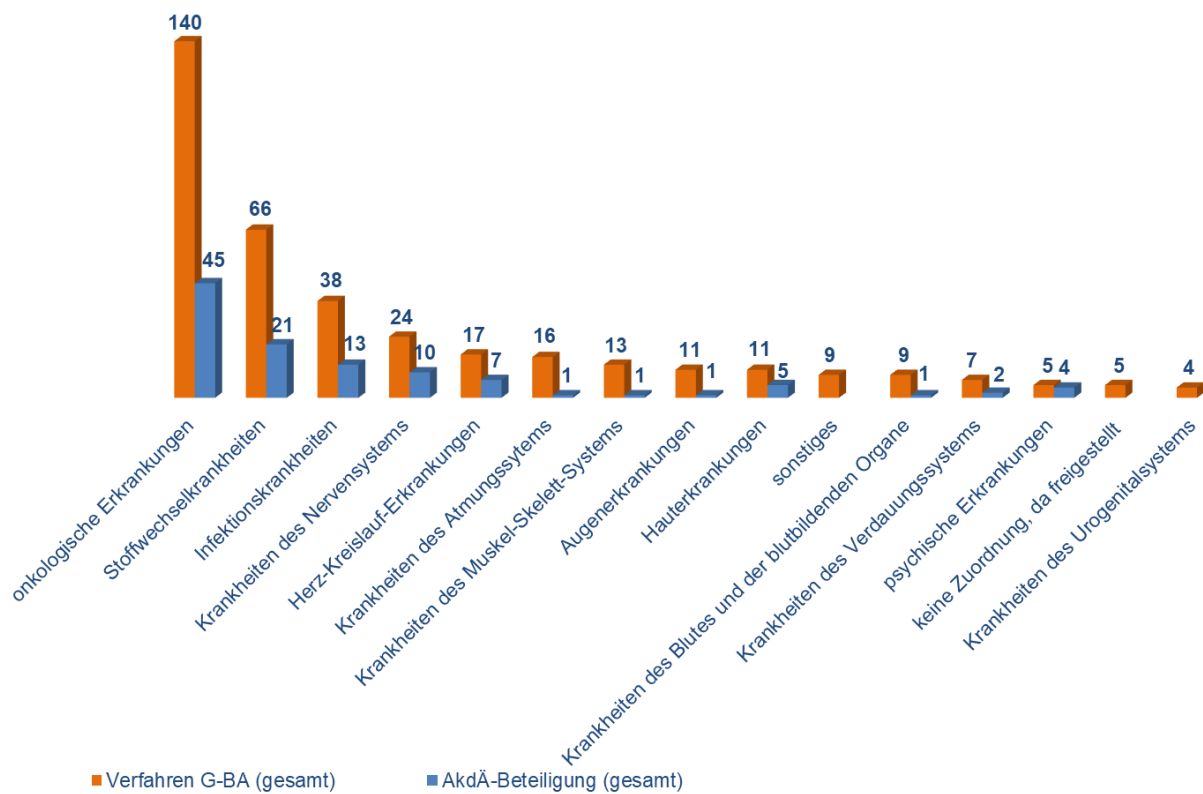


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum 2011 bis 2018)

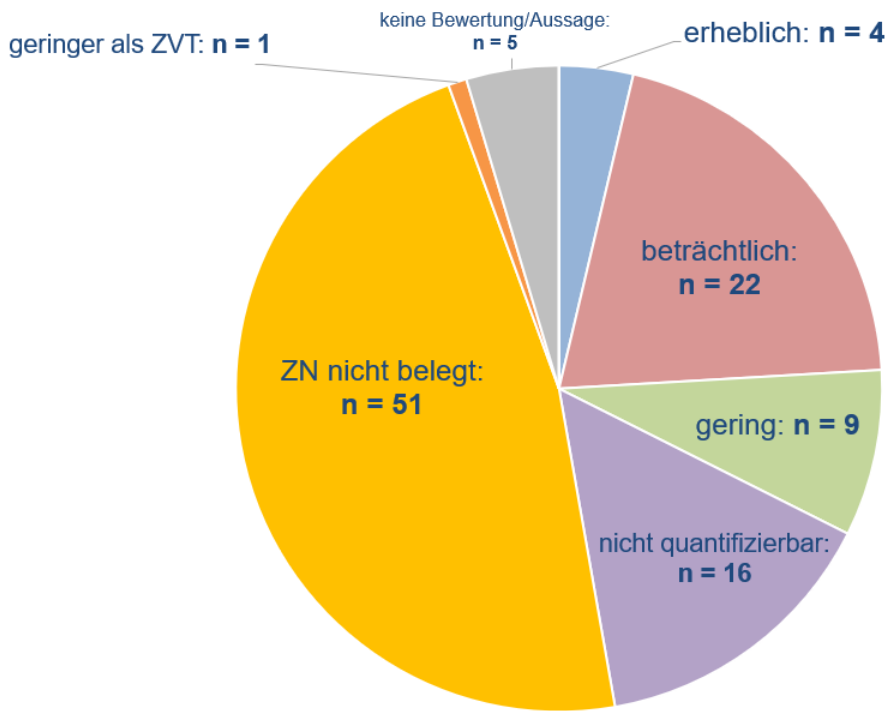


Abbildung 3:
 AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum 2011 bis 2018; n = 108)

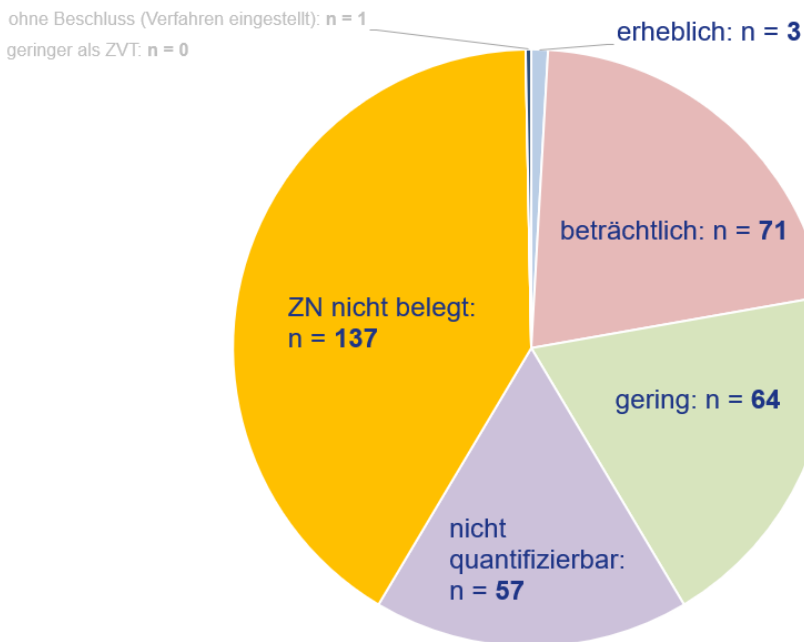


Abbildung 4:
 Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum 2011 bis 2018; n = 333)

In ihrem Fazit hat die AkdÄ bei 15 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen, der G-BA beschloss bei 12 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (siehe Abbildungen 3 und 4).

Experteneinschätzung des Verfahrens zur Nutzenbewertung

Wir haben an den AkdÄ-Stellungnahmeverfahren häufig beteiligte AkdÄ-Mitglieder um ihre Einschätzung zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung gebeten:

Im Ergebnis wird die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln als positiv und unverzichtbar angesehen. Begrüßt wird die mit der Veröffentlichung der Daten einhergehende Transparenz, die im Gegensatz zur Intransparenz der Preisverhandlungen zwischen gesetzlichen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen und der Nachvollziehbarkeit der Verhandlungsergebnisse bei der Preisbildung steht.

Gefordert wird die Bewertung ausgewählter Medikamente des Bestandsmarkts und übereinstimmend auch eine Nutzenbewertung zu einem späteren Zeitpunkt nach Markteinführung, wenn weitere Ergebnisse und Erfahrungen zum Nutzen und auch Nebenwirkungen zu den Wirkstoffen vorliegen.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass weder ein neuartiges Wirkprinzip oder eine innovative biochemische Struktur noch der Nachweis der pharmakologischen Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Zulassung garantieren, dass durch diesen Wirkstoff auch ein überzeugender, patientenrelevanter Zusatznutzen und damit ein therapeutischer Fortschritt erreicht wird.

AkdÄ-Stellungnahmen zum allgemeinen Verfahren der Nutzenbewertung

Die AkdÄ hat sich in zahlreichen Stellungnahmen für eine Verbesserung des Verfahrens der (frühen) Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausgesprochen. So hat sich die AkdÄ 2014 gegen die Beendigung der Bewertung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes positioniert: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/Weitere/20141002.pdf>, die Darstellung der Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung in der Praxisverwaltungssoftware bzw. im Arzteinformationssystem kommentiert: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20170703.pdf> und Vorschläge zur elektronischen Arzneimittelinformation unterbreitet: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20181119.pdf>. Aktuelle Vorschläge zum AMNOG, insbesondere eine Positionierung gegen eine Sonderstellung der Orphan-Arzneimittel sind der Stellungnahme zum Referentenentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) zu entnehmen: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/BMG/20181214.pdf>.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft