

Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Beteiligung der AkdÄ

Hintergrund

Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) nach § 35a SGB V erhielt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Auftrag, den Zusatznutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen im Vergleich zum Therapiestandard zu bewerten. Diese sogenannte „frühe“ Nutzenbewertung verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) seit dem 1. Januar 2011, unmittelbar nach Markteintritt eines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen (1). Dies gilt auch für neu zugelassene Anwendungsgebiete dieser Arzneimittel.

Bevor der G-BA einen Beschluss fasst, auf dessen Grundlage die Preisverhandlungen zwischen pU und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) stattfinden, wird ein Stellungnahmeverfahren (schriftlich und mündlich) durchgeführt. Damit wird der Preis neu zugelassener, patentgeschützter Arzneimittel nur noch im ersten Jahr vom pU frei festgesetzt. Danach gilt ein zwischen pU und GKV-SV vereinbarter Erstattungsbetrag, der sich nach dem Ausmaß des Zusatznutzens des neuen Arzneimittels richtet. Ziel des Gesetzes ist eine zweckmäßige, qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in Deutschland sicherzustellen.

Über den Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung wurde in AVP 1/2016 berichtet: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/043h/>. Die unterschiedlichen Kategorien bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels nach Nutzenbewertungsverordnung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Literatur

1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>. Letzter Zugriff: 12. Mai 2022.

Tabelle 1: Unterschiedliche Kategorien nach Nutzenbewertungsverordnung (1)

Ausmaß des Zusatznutzens	Definition
erheblich	Nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere Heilung der Erkrankung, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.
beträchtlich	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.
gering	Gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.
nicht quantifizierbar	Die wissenschaftliche Datenlage lässt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu.
nicht belegt	Es ist kein Zusatznutzen belegt.
geringerer Nutzen	Der Nutzen des bewerteten Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der ZVT.

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Stellungnahmen der AkdÄ

Die AkdÄ wurde als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis vom G-BA als stellungnahmeberechtigte Organisation bestimmt (§ 92 Abs. 3a SGB V). Die AkdÄ-Stellungnahmen zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden auf der Homepage

der AkdÄ veröffentlicht (<https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/index.html>) 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 eine Zusammenfassung in AVP in der Rubrik „Update - Neue Arzneimittel“: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/index.html>.

Die AkdÄ hat sich im Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021* an insgesamt 195 Verfahren beteiligt. In Tabelle 2 ist die Beteiligung der AkdÄ in den Jahren 2020 und 2021 dargestellt. Weitere Informationen zur Beteiligung im Zeitraum 2011–2019 sind verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2020-3-4/171.pdf>.

2021 hat die AkdÄ 27 Stellungnahmen eingereicht, 2020 waren es 22 Stellungnahmen. Legt man die Gesamtzahl der Verfahren beim G-BA von 723 zugrunde, liegt die durchschnittliche jährliche Beteiligung der AkdÄ bisher bei 27 % (siehe Abbildung 1).

Bei Betrachtung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, zu denen der G-BA ein Stellungnahmeverfahren bis dato eröffnet hat, steht das Therapiegebiet der onkologischen Erkrankungen mit 40 % an erster Stelle. Die Beteiligungsraten der AkdÄ an den Stellungnahmeverfahren nach Therapiegebieten sind in Abbildung 2 dargestellt.

Empfehlungen der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens sind Bestandteil der AkdÄ-Stellungnahmeverfahren und werden in einem Fazit festgehalten. Dabei resümierte die AkdÄ bei 49 % der 195 eingereichten Stellungnahmen den Zusatznutzen als nicht belegt (siehe Abbildung 3), wohingegen der G-BA diese Kategorie bei 43 % der 692 gefassten Entscheidungen beschloss (siehe Abbildung 4). In ihrem Fazit hat die AkdÄ bei 17 % ihrer Stellungnahmen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen, der G-BA beschloss bei 19 % der Verfahren einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (siehe Abbildungen 3 und 4).

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung hat in den 11 Jahren seit seiner Einführung eine deutlich bessere Transparenz hinsichtlich der Ergebnisse von klinischen Studien implementiert, auf deren Basis neue Arzneimittel zugelassen wurden, und damit einen enormen Informationsgewinn bedingt, von dem alle im deutschen solidarisch finanzierten Gesundheitswesen profitieren: Patienten, Ärzte, Krankenversicherung (2).

Seit dem 1. Oktober 2020 erhalten Vertragsärzte einen Hinweis in ihrer Verordnungssoftware, wenn für ein Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Unter anderem sind dabei Angaben über das Anwendungsgebiet, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens und Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) verfügbar. Ein Hyperlink ermöglicht den direkten Zugriff auf den Beschluss auf der Internetseite des G-BA. Zudem sind Recherchen möglich, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt (3).

*Der zeitliche Rahmen eines Verfahrens der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V wurde gesetzlich auf sechs Monate pro Arzneimittel festgesetzt. Die Beteiligung der AkdÄ beginnt mit der Veröffentlichung der Bewertung und der Einleitung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und dauert drei Wochen, nach denen eine Stellungnahme eingereicht wird. In den darauffolgenden neun Wochen findet die mündliche Anhörung beim G-BA, an der die AkdÄ teilnimmt, statt und es erfolgt die Gesamtabwägung auf Grundlage der Dossierbewertung und der Stellungnahmen beim G-BA. Erst danach wird ein Beschluss des G-BA veröffentlicht. Zwischenzeitlich sind aber mehrere weitere Verfahren angelaufen, immer zum 1. und 15. eines Monats. In diesem Beitrag sind alle Verfahren berücksichtigt worden, für die die AkdÄ bis zum 22.12.2021 eine Stellungnahme eingereicht hat und zu denen der G-BA bis zum 17.02.2022 einen Beschluss veröffentlicht hat.

2 Zieschang M, Rosien U: Arzneimittelinnovationen: Nutzen, Schaden, Profit – Bericht über die Jubiläumsveranstaltung aus Anlass des 50. Jahrgangs DER ARZNEIMITTELBRIEF. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2017; 44: 45-49.

3 <https://www.kbv.de/html/praxisinformationen.php>. Letzter Zugriff: 12. Mai 2022.

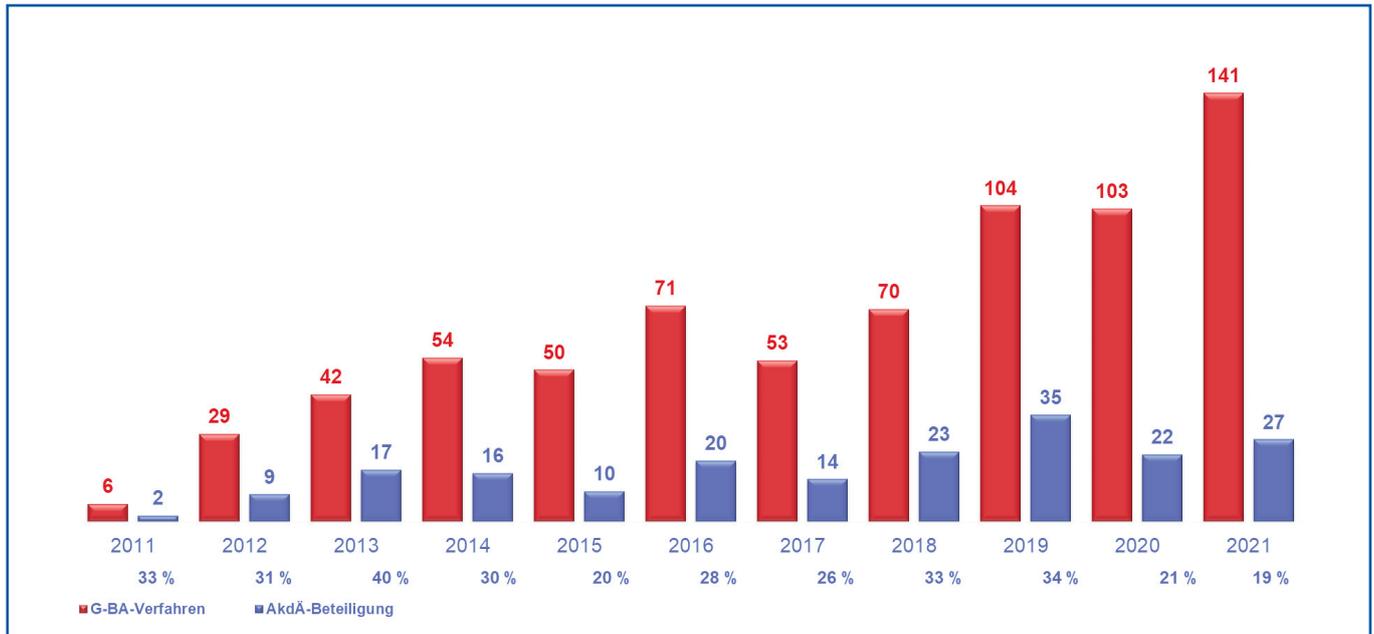


Abbildung 1: Jährliche Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung (Angaben absolut und in %; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2021)

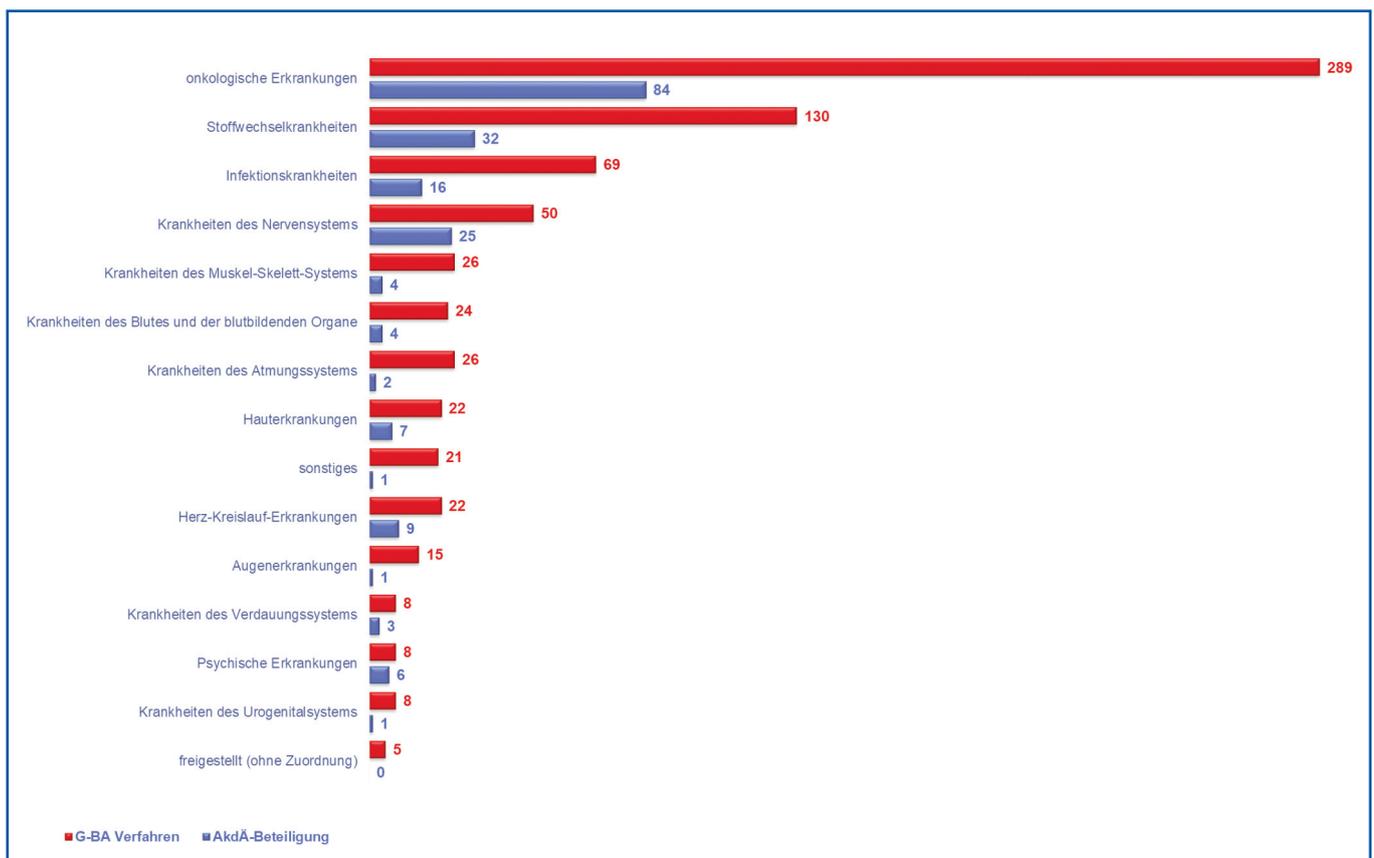


Abbildung 2: Beteiligung der AkdÄ an den Verfahren der Nutzenbewertung nach Therapiegebieten (Angaben absolut; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021)

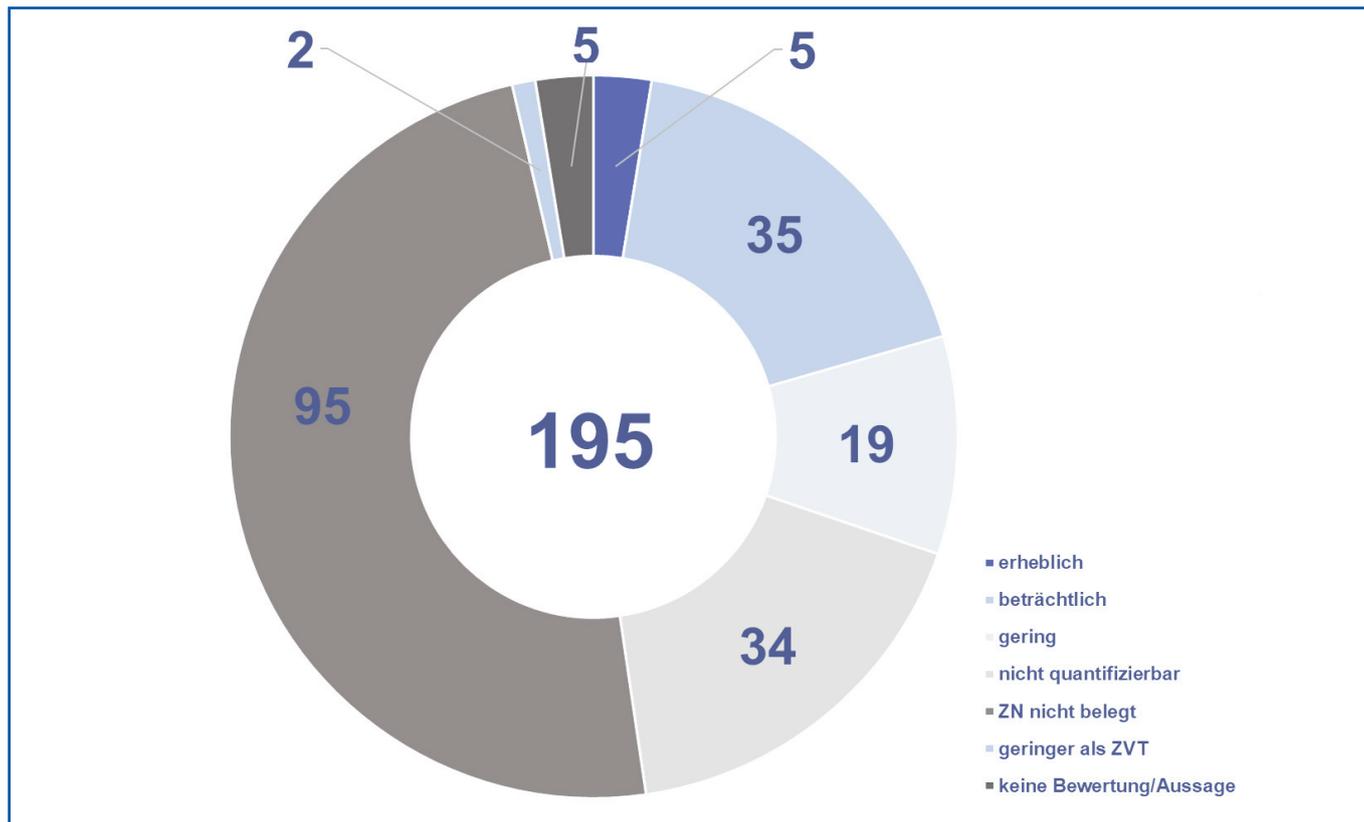


Abbildung 3: AkdÄ-Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021; n = 195)

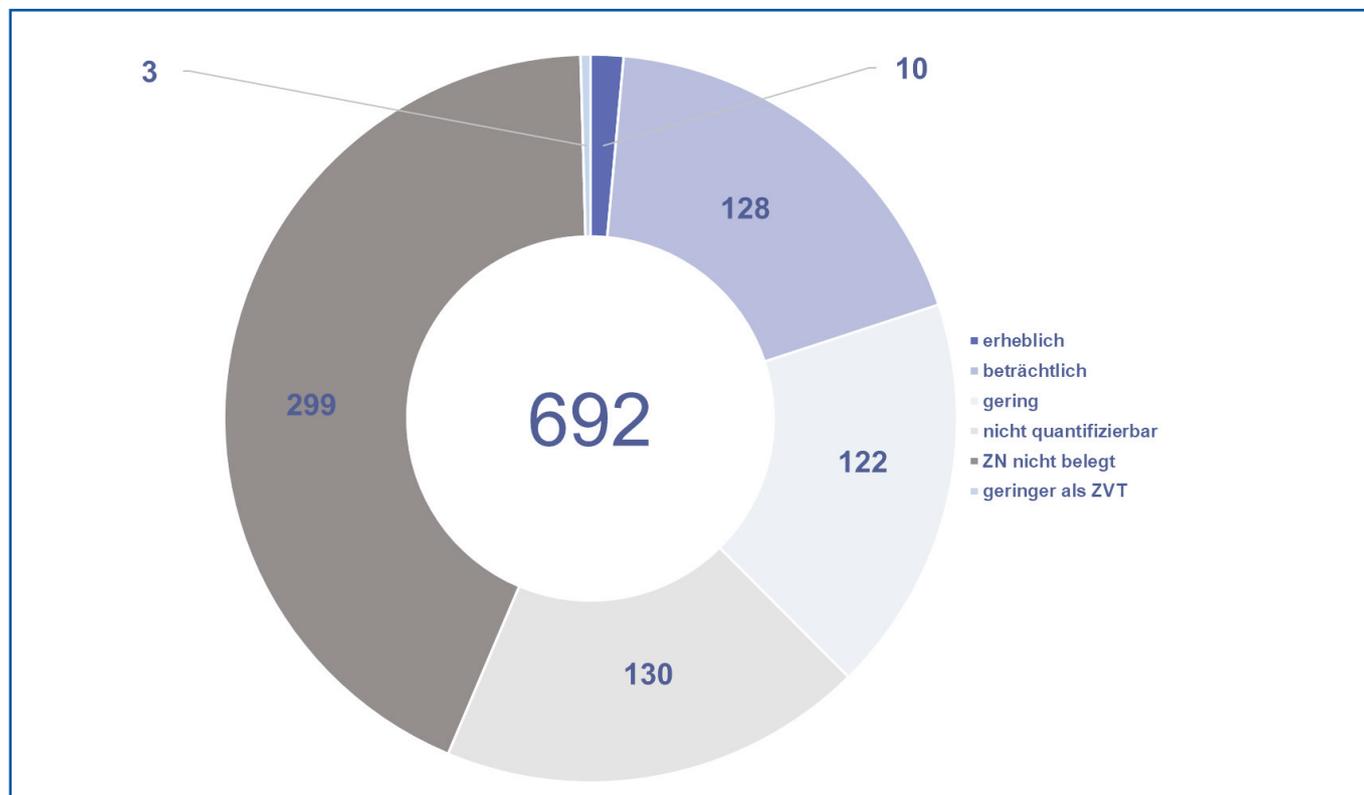


Abbildung 4: Beschlüsse des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens (Angaben absolut; höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren; Zeitraum der Verfahren: 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2021, Veröffentlichung der Beschlüsse bis zum 17. Februar 2022; n = 692). Berücksichtigt wurden alle Verfahren, zu denen bis zum 22.12.2021 eine Stellungnahme beim G-BA eingereicht werden konnte und für die der G-BA einen Beschluss bis zum 17.02.2022 veröffentlicht hat.

Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde u. a. eine Beratung der pU durch den G-BA zur Planung klinischer Prüfungen vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III eingeführt. Diese erfolgt unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Paul-Ehrlich-Instituts. Zu Fragen der Vergleichstherapie sollen unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pU die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schriftlich beteiligt werden (4).

Die AkdÄ wird daher seit 2020 vom G-BA zu Fragen der Vergleichstherapie befragt. Dabei geht es um den medizinischen Stand der jeweiligen Behandlung in einer entsprechenden Indikation bzw. um den Versorgungsstandard oder bestimmte Subpopulationen, die in der Versorgung berücksichtigt werden müssen.

4 Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9. August 2019: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl119s1202.pdf (letzter Zugriff: 12. Mai 2022). Bundesgesetzblatt 2019; Teil I Nr. 30: 1202-1220.

Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2020 bis zum 31. Dezember 2021)

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Acalabrutinib	Calquence®	–	chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinientherapie
Apalutamid	Erleada®	nAWG	metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom, Kombination mit Androgenentzugstherapie
Atezolizumab	Tecentriq®	nAWG	Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$
		nAWG	kleinzelliges Lungenkarzinom; Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid
Avelumab	Bavencio®	nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Axitinib
		nAWG	Urothelkarzinom, Erstlinientherapie
Baricitinib	Olumiant®	nAWG	atopische Dermatitis
Bempedoinsäure	Nilemdo®	–	primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie
Bempedoinsäure/ Ezetimib	Nustendi®	–	primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie
Cannabidiol	Epidyolex®	Neubewertung nach Fristablauf	Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam
Cenobamat	Ontozry®	–	Epilepsie, fokale Anfälle, nach mindestens zwei Vortherapien
Dapagliflozin	Forxiga®	nAWG	chronische Herzinsuffizienz
		nAWG	chronische Niereninsuffizienz
Daratumumab	Darzalex®	nAWG	multiples Myelom, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, nach mindestens einer Vortherapie
Dulaglutid	Trulicity®	erneute NB (§13)*	Diabetes mellitus Typ 2
Dupilumab	Dupixent®	nAWG	atopische Dermatitis, Kinder 6–11 Jahre
Empagliflozin	Jardiance®	nAWG	chronische Herzinsuffizienz
Entrectinib	Rozlytrek®	–	solide Tumoren, neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig
Enzalutamid	Xtandi®	Neubewertung nach Fristablauf	nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, Hochrisiko
		nAWG	metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgenentzugstherapie
Erenumab	Aimovig®	erneute NB (§14)**	Migräneprophylaxe
Esketamin	Spravato®	–	Depression, akute Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie
		–	Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI

Tabelle 2: Verfahren der Nutzenbewertung, zu denen die AkdÄ eine Stellungnahme abgegeben hat (Zeitraum: 1. Januar 2020 bis zum 31. Dezember 2021) (Fortsetzung 1)

Wirkstoff	Handelsname	Bewertungsverfahren	Indikation (G-BA)
Fidaxomicin	Difclir®	nAWG	Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche
Filgotinib	Jyseleca®	–	rheumatoide Arthritis
Ibrutinib	Imbruvica®	nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinientherapie, Kombination mit Rituximab
Inclisiran	Leqvio®	–	primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie
Ixekizumab	Taltz®	nAWG	Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen 6 bis < 18 Jahre, Körpergewicht ≥ 25 kg
Larotrectinib	Vitrekvi®	–	solide Tumoren, neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig
Misoprostol	Angusta®	bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz	Geburtseinleitung
Naldemedin	Rizmoic®	–	Opioid-induzierte Obstipation
Nivolumab	Opdivo®	Neubewertung nach Fristablauf	Melanom, adjuvante Therapie
Onasemnogen-Abepravovec	Zolgensma®	***	spinale Muskelatrophie
		Überschreitung 50-Mio EUR Umsatzgrenze	5q-assoziierte spinale Muskelatrophie
Ozanimod	Zeposia®	–	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
Pembrolizumab	Keytruda®	nAWG	Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Axitinib
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinientherapie, Monotherapie
		nAWG	Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinientherapie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil-Chemotherapie
Pertuzumab/Trastuzumab	Phesgo®	–	Mammakarzinom, HER2+, metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel), Erstlinientherapie, Kombination mit Docetaxel
Ponesimod	Ponvory®	–	schubförmige Multiple Sklerose
Ramucirumab	Cyramza®	nAWG	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Mutation, Erstlinientherapie, Kombination mit Erlotinib
Ravulizumab	Ultomiris®	nAWG	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)
Remdesivir	Veklury®	–	COVID-19, ≥ 12 Jahre, Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr
Romosozumab	Evenity®	–	Osteoporose, postmenopausale Frauen
Siponimod	Mayzent®	–	sekundäre progrediente Multiple Sklerose
Talazoparib	Talzenna®	–	Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2–
Teriflunomid	Aubagio®	nAWG	schubförmig remittierende Multiple Sklerose, Kinder und Jugendliche 10–17 Jahre
Venetoclax	Venclxyto®	nAWG	chronische lymphatische Leukämie, Erstlinientherapie, in Kombination mit Obinutuzumab
		nAWG	akute myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinientherapie

* §13 Verfo des G-BA: Bewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse;
 ** §14 Verfo des G-BA: Bewertung aufgrund eines Antrags des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse;
 *** Verfahren wurde nach Einreichung der Stellungnahme der AkdÄ vom G-BA ausgesetzt.