Entwicklungen bei Nutzendossiers und Bewertungen durch das IQWiG des G-BA

Auswirkungen der neuen Dossieranforderungen

Bei Markteintritt oder Zulassungserweiterung eines neuen Arzneimittels sind pharmazeutische Unternehmer in Deutschland seit 2011 zur Einreichung eines AMNOG-Nutzendossiers beim G-BA verpflichtet. Auf Basis der IQWiG-Nutzenbewertung nimmt der G-BA eine Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels vor und folgt dabei mehrheitlich der Beurteilung durch das IQWiG. Im April 2020 trat eine überarbeitete, aktuell gültige Dossiervorlage für Modul 4 in Kraft, die den bereits großen Darstellungsaufwand für die pharmazeutischen Unternehmer drastisch erhöht. Bei gestiegenem Darstellungsaufwand scheint allerdings ein erheblicher Anteil nicht fazitrelevant für den vom G-BA vergebenen Zusatznutzen zu sein. In einem effizienten AMNOG-Prozess sollten künftig nur Auswertungen mit tatsächlichem Mehrwert verpflichtend gemacht werden.

>> Im April 2020 trat eine überarbeitete Dossiervorlage für Modul 4 in Kraft (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019), welche eine Reihe zusätzlicher Anforderungen an die Datenaufbereitung gestellt und den Umfang dieses Moduls gegenüber der vorhergehenden Dossiervorlage (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013) deutlich erhöht hat (Bartol et al., 2022). Die aktuellen Anforderungen umfassen u. a. die Darstellung zusätzlicher Datenschnitte für alle Endpunkte (EP), detaillierte Auswertungen von EP zu unerwünschten Ereignissen (UE) sowie Subgruppen (SG)-Analysen für alle EP (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2021). Diese Anpassungen sollten die Nachvollziehbarkeit der verfügbaren Daten erhöhen und die Qualität der zugeordneten Informationen zwischen den Nutzendossiers angleichen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019).

Der starke Anstieg der Anforderungen führte dabei zu einem zunehmenden Umfang von Modul 4 und ist mit einem erheblichen Mehraufwand und zusätzlichen Ressourcenverbrauch für pU, IQWiG und G-BA verbunden (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2021). Ein großer Teil der vorgelegten Informationen findet dabei im Verfahren der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung, wie eine Analyse von zehn Verfahren mit aktuellen Dossiervorlagen des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) bereits 2021 zeigen konnte (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2021).

Es zeigt sich deutlich, dass das IQWiG schon zuvor bei einer Vielzahl an Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen und Subgruppen weniger darstellte, als von den pharmazeutischen Unternehmern vorgelegt wurde. Diese Diskrepanz verstärkt sich mit der aktuellen Dossiervorlage. Bei gestiegenem Darstellungsaufwand für die pharmazeutischen Unternehmer scheint ein erheblicher Anteil der zusätzlich vorgelegten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen und Subgruppen nicht fazitrelevant für den Zusatznutzen zu sein. Relevant scheinen lediglich schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie die Subgruppen Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere.

Allgemein ist nicht ersichtlich, anhand welcher objektiven Kriterien IQWiG und G-BA die zur Bewertung relevanten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen und Subgruppen selektionieren. In einem für alle Beteiligten effizienten AMNOG-Prozess sollten künftig nur Auswertungen mit tatsächlichem Mehrwert verpflichtend dargestellt werden. Eine dahingehende Anpassung der Dossiervorlage scheint dringend geboten.

Fragestellung

Angesichts der stark gestiegenen Anforderungen im Rahmen des Nutzendossiers ergibt sich die grundlegende Frage, welche Daten notwendig und ausreichend für eine effizient gestaltete Nutzenbewertung sind, die einerseits einen hohen Grad an Transparenz seitens des pU, andererseits eine hohe Qualität der Bewertung durch das IQWiG und der Entscheidung durch den G-BA sicherstellt. Konkret stellt die vorliegende Analyse daher die Frage, wie die in den aktuellen Dossiervorlagen in Modul 4 zusätzlich geforderten Daten bei der Bewertung tatsächlich berücksichtigt werden.

Im Rahmen dieser Fragestellung wird systematisch untersucht, welcher Anteil der von den pU geforderten Datenauswertungen in der IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt wird. Zudem wird analysiert, wie sich dieser Anteil mit der aktuellen im Vergleich zur alten Dossiervorlage verändert hat und inwiefern die geforderten Auswertungen explizit fazitrelevant für die Bestimmung des ZN durch den G-BA sind. Der Fokus der Analysen liegt auf den Auswertungen zu UE und SG, da in diesen beiden Bereichen die weitreichendsten Änderungen vorgenommen wurden.

Hintergrund

Seit der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 sind pharmazeutische Unternehmer (pU) in Deutschland verpflichtet, beim Inverkehrbringen von neuen Arzneimitteln oder einer Zulassungserweiterung ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V einzureichen (Bundestag, 2010). Anhand dieses Nutzendossiers sowie auf Grundlage der Dossierbewertung durch das Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) über einen Zusatznutzen (ZN) des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) gegenüber einem vom G-BA festgelegten Komparator, der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Für die Erstellung des aus fünf unterschiedlichen Modulen zusammengesetzten Nutzendossiers müssen vorgegebene Dokumentvorlagen verwendet werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022). Diese Dossiervorlagen fragen unterschiedliche Informationen zum zbAM ab. Insbesondere Modul 4 erfordert eine umfangreiche und sehr detaillierte Aufbereitung von Studiendaten und Auswertungen durch den pU.

Methoden

Für die Beantwortung der Fragestellungen wurden Nutzendossiers der pU, die zugehörigen Nutzenbewertungen des IQWiG sowie Beschlusstexte und Tragende Gründe (TrG) des G-BA hinsichtlich der dargestellten EP zu UE und SG-Merkmalen untersucht. Dafür wurden Verfahren basierend auf alter und aktueller Dossiervorlage ausgewählt. Anschließend wurden für die Untersuchung der Fragestellung relevante Daten zu dem im Verfahren der Nutzenbewertung berücksichtigten primären Datenschnitt aus den oben beschriebenen Dokumenten von pU, IQWiG und G-BA extrahiert.

Selektion der Verfahren

Die Selektion von Verfahren basierend auf der aktuellen Dossiervorlage beinhaltete alle Verfahren mit einem Verfahrensstart ab 01.04.2020 (Veröffentlichung IQWiG-Nutzenbewertung 01.07.2020 bis 15.06.2021, G-BA-Beschlusstext und TrG ab 17.09.2020 bis 15.09.2021). Die Selektion von Verfah-

ren basierend auf der alten Dossiervorlage beinhaltete Verfahren bis zum 01.04.2020. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Verfahren wurde darauf geachtet, jedem Verfahren mit aktueller Dossiervorlage ein möglichst aktuelles Pendant eines Verfahrens mit alter Dossiervorlage in vergleichbarem Indikationsgebiet bzw. vergleichbarer Fragestellung zuzuordnen. Um die Anforderungen der Dossiervorlage vollumfänglich zu untersuchen, wurden Orphan-Drug-Verfahren, Verfahren mit einarmigen Studien, Verfahren, in denen keine Daten regelhaft (insbesondere hinsichtlich UE- und SG-Analysen) eingereicht bzw. durch den G-BA bewertet wurden, ausgeschlossen. Zeigte sich erst im Laufe der Datenextraktion, dass zu einem Verfahren keine verwertbaren Daten vorlagen, wurde versucht, eine geeignete Alternative nach denselben Kriterien zu finden. Für zwei Verfahren nach aktueller Dossiervorlage konnte kein passendes Verfahren nach alter Dossiervorlage identifiziert werden.

Zusammenfassende Übersicht der Darstellung der EP zu UE in Nutzendossier und Nutzenbewertung des IQWiG

	Alte Dossiervorlage[1]			Aktuelle Dossiervorlage[2]		
Endpunktkategorie Anzahl der EP	Dargestellt pU	Dargestellt IQWiG	Differenz (jeweils bezogen auf den Median)	Dargestellt pU	Dargestellt IQWiG	Differenz (jeweils bezogen auf den Median)
Jegliche UE nach SOC/PT						
Median	24	27	-3	59	49	10
Mittelwert	74	40		109	70	
Min; Max	(0; 705)	(0; 197)		(2; 1376)	(0; 718)	
SUE nach SOC/PT						
Median	3	3	0	5	5	0
Mittelwert	13	9		17	7	
Min; Max	(0; 109)	(0; 107)		(0;382)	(0; 30)	
Schwere UE nach SOC/PT						
Median	2	0	2	15	2	13
Mittelwert	14	7		30	10	
Min; Max	(0; 101)	(0; 49)		(0; 574)	(0; 38)	
Nicht-schwere UE nach SOC/PT						
Median	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	39	0		14	0	
Min; Max	(0; 859)	(0; 0)		(0; 91)	(0; 0)	
Abbruch aufgrund UE nach SOC/PT						
Median	0	8	-8	48	32	16
Mittelwert	16	29		54	32	
Min; Max	(0; 126)	(0; 127)		(0; 246)	(0; 95)	
UESI						
Median	17	6	11	24	7	17
Mittelwert	21	8		28	9	
Min; Max	0; 90	0; 30		0; 144	0; 36	
Alle EP zu UE (inkl. SOC/PT)						
Median	69	72	-3	181	122	59
Mittelwert	177	94		252	127	
Min; Max	(8; 1801)	(0; 363)		(7; 2590)	(4; 822)	

[1] alte Dossiervorlage: gemäß Beschluss vom 18. April 2013.
[2] aktuelle Dossiervorlage: gemäß Beschluss vom 21. Februar 2019, In Kraft getreten im April 2020.

EP: Endpunkt; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.

Tab. 1: Zusammenfassende Übersicht der Darstellung der EP zu UE in den Nutzendossiers des pU, den Nutzenbewertungen des IQWiG sowie die Differenz zwischen beiden. Unterschieden wird jeweils zwischen alter und aktueller Dossiervorlage

Datenextraktion und Qualitätssicherung

Für die Datenextraktion wurden von einem Reviewer die Informationen zu Auswertungen zu UE-EP bzw. Angaben zu SG in den Nutzendossiers der pU sowie in den Nutzenbewertungen bzw. Addenda des IQWiG und den Beschlüssen bzw. TrG des G-BA ex-trahiert. Die Qualitätskontrolle der Extraktion erfolgte durch einen zweiten unabhängigen Reviewer. Diskrepanzen wurden von beiden Reviewern gemeinsam konsolidiert. Neben übergeordneten, allgemeinen Informationen wie Produktname, Datum des G-BA-Beschlusses oder ob die alte oder aktuelle Dossiervorlage verwendet wurde, wurden primär Daten zu den UE und den SG erhoben. Hinsichtlich der UE wurde die Anzahl der UE-EP differenziert nach unterschiedlichen Kategorien und Schweregrad sowie SOC, PT und die Anzahl an Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) erfasst. Bei IQWiG-Nutzenbewertungen wurden die EP zu UE aus dem Ergebnisteil inklusive der Anhangstabellen extrahiert. Für die SG wurde die Darstellung der verpflichtenden SG-Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie/Region und Krankheitsschwere sowie eventuell weiterer dargestellter SG-Merkmale erfasst. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die für UE und SG erfassten Daten auch als fazitrelevant für die Bestimmung des ZN bewertet wurden.

Präsentierten die pU Daten zu verschiedenen Studienphasen, wurden die Daten extrahiert, die den gesamten Studienzeitraum repräsentieren. Erfolgte die ZN-Ableitung des G-BA anhand einer metaanalytischen Zusammenfassung mehrerer Studien oder eines indirekten Vergleichs, wurden nur die Daten der Metaanalyse bzw. des indirekten Vergleichs extrahiert. Wurden in einem Verfahren mehrere, nicht metaanalytisch zusammengefasste Studien dargestellt, so wurden, wenn im Partnerverfahrens nur eine Studie präsentiert wurde, ausschließlich die Angaben der Studie extrahiert, die der Studie des zugeordneten Partnerverfahren hinsichtlich Design, Patientenzahlen etc. am ähnlichsten waren.

Statistische Analysen

Die Analyse der Daten erfolgte deskriptiv. Für kategoriale Daten wurden Häufigkeiten und prozentuale Angaben der jeweiligen Kategorien berichtet. Für stetige Daten erfolgte eine Darstellung deskriptiver Kenngrößen wie Median, arithmetisches Mittel, Minimum und Maximum. Die Analysen wurden getrennt nach den jeweiligen Institutionen pU, IQWiG und G-BA sowie getrennt nach alter und aktueller Dossiervorlage durchgeführt.

Für die deskriptive Analyse des gesamten Darstellungsaufwandes für UE und für SG wurden die Variablen „Alle Endpunkte zu UE (inkl. SOC/PT)“ und „Gesamtanzahl der SG-Merkmale“ erstellt. Die erste Variable beinhaltete dabei eine Aufsummierung der Anzahl aller UE jeglichen Schweregrades, SUE, schwerer UE, nicht schwerer UE, Abbruch aufgrund UE jeweils nach SOC und PT und alle nicht schweren, schweren und schwerwiegenden UESI. Die zweite Variable beinhaltete eine Aufsummierung aller dargestellten SG-Merkmale.

Ergebnisse

In der vorliegenden Analyse wurde untersucht, welcher Anteil der von den pU geforderten Datenauswertungen in der Nutzenbewertung des IQWiG dargestellt wurde (Perspektive des IQWiG) und inwiefern die geforderten Auswertungen explizit fazitrelevant für die Bestimmung des ZN waren (Perspektive des G-BA). Weiterhin wurde analysiert, wie sich der Anteil der berücksichtigten Analysen mit der aktuellen im Vergleich zur alten Dossiervorlage für alle Beteiligten (pU, IQWiG und G-BA) verändert hat.

Perspektive des IQWiG

Insgesamt wurden 94 Verfahren für den Vergleich der Dossieranforderungen ausgewählt. Davon basierten 46 auf der alten Dossiervorlage (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013) und 48 auf der aktuellen Dossiervorlage (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). Zu den Indikationsgebieten gehörten onkologische Erkrankungen (47 Verfahren gesamt),

Erkrankungen des Atmungssystems (n = 19), des Muskel-Skelett-Systems (n= 7), des Nervensystems (n = 3) sowie psychische Erkrankungen (n = 2), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n= 2), Infektionskrankheiten (n = 5), Hauterkrankungen (n = 4), Stoffwechselerkrankungen (n = 4) und Augenerkrankungen (n = 1). Innerhalb der Indikationsgebiete war die Verteilung zwischen Verfahren auf Basis der alten vs. der aktuellen Dossiervorlage vergleichbar.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anzahl der von pU und IQWiG dargestellten EP zu UE für die alte und die aktuelle Dossiervorlage. Im Vergleich zur alten Dossiervorlage hat sich die mediane Anzahl an Darstellungen bei der aktuellen Dossiervorlage für nahezu jede UE-Endpunktkategorie vervielfacht. Zudem zeigte sich eine Diskrepanz zwischen dem Darstellungsaufwand der pU und dem des IQWiG, insbesondere für die aktuelle Dossiervorlage. Lediglich für die Endpunktkategorien SUE nach SOC/PT und nichtschwere UE nach SOC/PT war das mediane Verhältnis an Darstellungen mathematisch ausgeglichen, die letztgenannte Kategorie wurde jedoch vom IQWiG generell nicht dargestellt. Im Gegensatz dazu ergab sich für die pU unter der aktuellen Dossiervorlage ein Maximum von bis zu 91 dargestellten nichtschweren UE nach SOC/PT.

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 1 zeigt eine zusammenfassende Übersicht der Darstellung der EP zu UE in den Nutzendossiers des pU, den Nutzenbewertungen des IQWiG sowie die Differenz zwischen beiden. Unterschieden wird jeweils zwischen alter und aktueller Dossiervorlage.

Unter Verwendung der aktuellen Dossiervorlage stellten die pU für jegliche UE nach SOC/PT im Median 20% mehr Auswertungen dar als das IQWiG. Auswertungen zu schweren UE nach SOC/PT stellte das IQWiG im Vergleich zu den pU im Median sogar um 87% weniger dar. Mit der alten Dossiervorlage wurden maximal 101 schwere UE nach SOC/PT vorgelegt, mit der aktuellen Dossiervorlage wurden bis zu 574 Auswertungen zu dieser EP-Kategorie vorgelegt. Das IQWiG hingegen stellte hier sowohl unter alter als auch unter aktueller Dossiervorlage im Maximum unter 50 schwere UE nach SOC/PT dar. In der Kategorie Abbruch aufgrund UE nach SOC/PT stellte das IQWiG im Median nur zwei Drittel an Auswertungen gegenüber den pU dar. Ein besonders drastisches Bild ergab sich bei den UESI, hier sank der Darstellungsaufwand des IQWiG gegenüber den pU sogar auf unter ein Drittel im Median. In der Betrachtung aller EP zu UE inklusive aller SOC und PT hat sich im Vergleich der alten gegenüber der aktuellen Dossiervorlage die Anzahl an Darstellungen für die pU nahezu verdreifacht. Aufseiten des IQWiG ist dagegen ein Anstieg um lediglich 69% zu erkennen. Somit stellte das IQWiG in dieser Kategorie, im Vergleich zu den pU, im Median nur 67% der Anzahl an Auswertungen dar. Auch die Spannweite an Darstellungen verdeutlichte die Diskrepanz zwischen den beiden Parteien. Stellten die pU im Maximum 2590 EP für die Kategorie Alle EP zu UE inklusive SOC/PT dar, lag das Maximum an Darstellungen des IQWiG bei lediglich 822 EP.

Subgruppen

Die Dossiervorlage fordert eine verpflichtende Darstellung von SG-Analysen für die SG Alter, Geschlecht, Ethnie/Region und Krankheitsschwere. Diese SG sollen demnach regelhaft von den pU in den Nutzendossiers präsentiert werden. In den 46 ausgewerteten Verfahren mit alter Dossiervorlage sowie den 48 ausgewerteten Verfahren mit aktueller Dossiervorlage fanden sich dementsprechend in mehr als 95% der Nutzendossiers Darstellungen zu diesen SG.

Tabelle 2 zeigt die Gesamtanzahl der dargestellten SG-Merkmale. Mit Umstellung auf die aktuelle Dossiervorlage hat sich die mediane Anzahl an dargestellten SG-Merkmalen für die pU leicht erhöht, für das IQWiG hingegen leicht verringert. Für die aktuelle Dossiervorlage zeigte sich, dass das IQWiG verglichen mit den pU lediglich 27% an SG-Merkmalen darstellt. Der unterschiedliche Darstellungsaufwand war auch anhand der maximal dargestellten SG-Merkmale erkennbar, die für die pU bei 24, beim IQWiG lediglich bei 6 Merkmalen lagen. Hinzu kommt, dass die Anzahl der SG-Merkmale im Kontext der starken Zunahme an EP (zu denen SG-Analysen berechnet werden) interpretiert werden muss. Somit wird der leichte Anstieg in der Anzahl der SG-Merkmale durch die starke Zunahme an dargestellten EP potenziert, was zu einer stark erhöhten Anzahl an SG-Analysen insgesamt führt.

Für die aktuelle Dossiervorlage wurde die SG Alter in 81% der Fälle in der Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigt. Das SG-Merkmal Geschlecht wurde in 73% der Fälle berücksichtigt. Während die vom pU vorgelegte SG Ethnie/Region unter Verwendung der alten Dossiervorlage vom IQWiG noch in 61% der Fälle betrachtet wurde, verringerte sich die relative Anzahl an berücksichtigten Darstellungen unter Verwendung der aktuellen Dossiervorlage hier auf 23%. Für die aktuelle Dossiervorlage wurden demzufolge drei Viertel der Darstellungen zu dieser SG nicht in der IQWiG-Nutzenbewertung berücksichtigt. Die SG Krankheitsschwere wurde für die aktuelle Dossiervorlage vom IQWiG in knapp der Hälfte der Fälle (48%) berücksichtigt.

Zusätzlich zu den oben genannten SG sind die pU dazu angehalten, Ergebnisse von a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten SG-Analysen für patientenrelevante EP darzustellen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021). Weitere Analysen ergaben, dass außerhalb der oben genannten SG im Median keine weiteren SG vom IQWiG in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Dies trifft sowohl für die alte als auch für die aktuelle Dossiervorlage zu. Vereinzelt wurden in den weiteren SG-Merkmalen Auswertungen zu krankheitsspezifischen SG berücksichtigt.

Tab. 2 zeigt die Gesamtanzahl der dargestellten SG-Merkmale. Gegenübergestellt werden die von den pU im Nutzendossier und vom IQWiG in der Nutzenbewertung dargestellten SG-Analysen sowie die Differenz

Zusammenfassende Übersicht der Darstellung der Ergebnisse zu SG-Analysen in Nutzendossier und Nutzenbewertung des IQWiG

	Alte Dossiervorlage[1]			Aktuelle Dossiervorlage[2]		
	Dargestellt pU	Dargestellt IQWiG	Differenz (jeweils bezogen auf den Median)	Dargestellt pU	Dargestellt IQWiG	Differenz (jeweils bezogen auf den Median)
Gesamtanzahl der SG-Merkmale						
Median	10	4	**6**	11	3	**8**
Mittelwert	10	4		11	3	
Min; Max	(0; 22)	(0; 8)		(0; 24)	(0; 6)	

[1] alte Dossiervorlage: gemäß Beschluss vom 18. April 2013.
[2] aktuelle Dossiervorlage: gemäß Beschluss vom 21. Februar 2019.

IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SG: Subgruppen.

Tab. 2: Gesamtanzahl der dargestellten SG-Merkmale. Gegenübergestellt werden die von den pU im Nutzendossier und vom IQWiG in der Nutzenbewertung dargestellten SG-Analysen sowie die Differenz zwischen beiden. Unterschieden wird jeweils zwischen alter und aktueller Dossiervorlage

zwischen beiden. Unterschieden wird jeweils zwischen alter und aktueller Dossiervorlage.

Perspektive des G-BA

Im Anschluss an die IQWiG-Nutzenbewertung fasst der G-BA anhand der vorliegenden Daten einen Beschluss über den ZN des zbAM und erläutert diesen in den TrG näher (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022).

Die Analyse aller 94 ausgewählten Bewertungsverfahren ergab, dass der G-BA in den TrG dem IQWiG hinsichtlich der Auswahl der dargestellten UE-EP in den meisten Fällen (76%) folgt. Getrennt betrachtet ergeben sich für Verfahren mit alter und mit aktueller Dossiervorlage vergleichbare Werte. Vereinzelte UE, die einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, werden für die Bewertung und Ableitung des ZN gelegentlich unterstützend dargestellt. Im Vergleich zeigte sich, dass sich mit Verwendung der aktuellen Dossiervorlage der Anteil an diesen unterstützend dargestellten UE, die bei der Abwägung des ZN eingingen, erhöhte (43% vs. 56%).

Die Auswahl der SG Alter, Geschlecht, Ethnie/Region und Krankheitsschwere des IQWiG wurde sowohl in Verfahren mit alter als auch in Verfahren mit aktueller Dossiervorlage in mindestens der Hälfte der Fälle vom G-BA übernommen und in den TrG meist nicht kommentiert (93% vs. 85%). In den meisten Fällen war die Auswahl der SG nicht fazitrelevant für den durch den G-BA vergebenen ZN (72%), in 18% der Fälle war eine Auswertung der Daten nicht möglich. Getrennt betrachtet ergaben sich diesbezüglich für Verfahren mit alter und Verfahren mit aktueller Dossiervorlage vergleichbare Werte (76% vs. 69%).

Diskussion

Diskrepanzen zwischen dargestellten und bewerteten Analysen

Durch die in der aktuellen Dossiervorlage zusätzlich geforderten Auswertungen entsteht für die pU ein erhöhter Analyse- und Darstellungsaufwand von UE-EP und SG. Auch für das IQWiG sowie teilweise für den G-BA wird die Dossierbewertung aufwendiger. Vornehmlich in den EP-Kategorien schwere UE, UESI und alle EP zu UE, jeweils nach SOC/PT, zeigt sich ein zum Teil deutlich erhöhter Analyse- und Darstellungsaufwand. Die vorliegende Analyse veranschaulicht eindrücklich eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl der von den pU vorgelegten EP und der Anzahl an EP, die in der Nutzenbewertung des IQWiG bewertet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten einer im Jahr 2021 durchgeführten Untersuchung (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, 2021) und liefern neben einer erheblich größeren Anzahl an Verfahren auch aktuelle Erkenntnisse im Vergleich von alter und aktueller Dossiervorlage. Bereits in der alten Dossiervorlage hat das IQWiG die dargestellten UE-Analysen oftmals nicht berücksichtigt. Diese Schere hat sich mit Einführung der aktuellen Dossiervorlage weiter geöffnet. Auch in Bezug auf die Darstellung von SG-Merkmalen zeigt die vorliegende Analyse, dass sowohl mit der alten als auch mit der aktuellen Dossiervorlage vom pU mehr SG vorgelegt werden, als in der IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt werden. Da der G-BA der Bewertung durch das IQWiG mehrheitlich folgt, gab es bereits im Rahmen der alten Dossiervorlage nichtfazitrelevante Auswertungen, deren Anzahl mit der aktuellen Vorlage nun weiter anstieg.

Denkbare Ansätze für ein effizienteres Modul 4 als Teil eines „lernenden Systems"

Der deutsche Nutzenbewertungsprozess galt bereits vor Einführung der aktuellen Dossiervorlage als unvergleichlich umfangreich (Ivandic, 2014) und das deutsche Nutzenbewertungsverfahren wurde von den Verantwortlichen seit seinem Start als „lernendes System" bezeichnet (Bokemeyer C., 2017), das in Details immer wieder modifiziert und weiterentwickelt wird (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019).

Wie aus der vorliegenden Analyse hervorgeht, gestaltet sich der aktuelle AMNOG-Prozess insgesamt ineffizienter als vor der Änderung im April 2020, sodass eine Anpassung der Dossiervorlage geboten scheint.

Für die Bewertung und Ableitung des ZN werden gelegentlich vereinzelte UE, die einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, unterstützend dargestellt. Allerdings erscheinen obligatorisch geforderte UE-EP, wie nichtschwere UE und jegliche UE nach SOC/PT, nicht relevant für die ZN-Ableitung. Ein Aufheben der allgemeinen Darstellungspflicht dieser UE-EP erscheint daher folgerichtig. Auch beim Umfang der von den pU darzustellenden UESI bleibt unklar, anhand welcher objektiven Kriterien bzw. welcher Methodik das IQWiG die UESI mittels der in den Studien aufgetretenen Ereignishäufigkeiten für die Nutzenbewertung selektiert. Das Vorgehen des IQWiG basiert hier nicht vollständig auf einer medizinischen oder biometrischen Rationale. Während die Darstellungspflicht präspezifizierter, also medizinisch oder biologisch begründeter UESI richtig und nachvollziehbar ist, sollte die Pflicht zur Darstellung nicht im Studienprogramm prädefinierter UESI nach Schweregrad ganz entfallen. Eine bloße Signaldetektion ist im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sinnvoll.

Neben den in der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten SG-Merkmalen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere, Schweregrad oder Krankheitsstadium sowie Länder- und Studienzentrumseffekte (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2022) kommen für jedes Verfahren individuell weitere, präspezifizierte SG hinzu.

Für all diese SG müssen gemäß Dossiervorlage Analysen für sämtliche Sicherheits-EP inkl. UESI, SOC/PT (bei signifikanten SOC oder PT) vorgelegt werden, wodurch sich pro zusätzlicher SG die notwendigen UE-Analysen noch einmal multiplizieren. Eine Beschlussaufteilung nach SG-Merkmalen ist dabei extrem rar und Subgruppeneffekte in einzelnen UE nach SOC und/oder PT spielten für die Beschlussfassung keine fazitrelevante Rolle. Die vorliegende Analyse unterstreicht, dass auf eine pauschale Darstellungspflicht aller präspezifizierten SG-Analysen für alle Endpunkte verzichtet werden sollte. Besonders deutlich zeigt sich anhand der SG Ethnie/Region, dass sowohl mit der alten als auch mit der aktuellen Dossiervorlage vom pU mehr SG vorgelegt werden, als im Verfahren der Nutzenbewertung vom IQWiG dargestellt werden. Der Stellenwert dieser SG ist mit der aktuellen Dossiervorlage deutlich gesunken. Relevant scheinen hingegen vor allem die SG Alter, Geschlecht sowie teilweise Krankheitsschwere zu sein. Weitere SG-Merkmale spielen nur vereinzelt eine Rolle. Ein zentraler Punkt für die Definition von SG im Rahmen der Nutzenbewertung ist die externe Evidenz, also die biologische oder soziologische Rationale (DGHO, 2016). Die dargestellten SG gehen jedoch genau aufgrund ihrer fehlenden biologischen und biometrischen Rationale meist nicht in die Diskussion zur Ableitung des ZN ein.

Aktuell fehlt die Nachvollziehbarkeit, weshalb und unter welchen Bedingungen die geforderten Analysen zu UE sowie SG durch IQWiG und G-BA nicht berücksichtigt werden. Da der G-BA im Rahmen seiner Entscheidung zu nicht fazitrelevanten UE und SG keine Stellung nimmt, bleibt außerdem unklar, inwieweit diese Daten für die Beurteilung des ZN benötigt bzw. herangezogen werden. Die fehlende Diskussion der dargestellten SG geht auch aus einer weiteren Untersuchung

Zitationshinweis

Schweitzer et al.: „Auswirkungen der neuen Dossieranforderungen auf Nutzendossiers und Bewertungen durch das IQWiG des G-BA“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (03/23), S. 40–44. http://doi.org/10.24945/MVF.03.23.1866-0533.2513

von 2021 hervor. Unter Verwendung der aktuellen Dossiervorlage wurden insgesamt nur 23% der von den pU vorgelegten Auswertungen berücksichtigt, von den pU dargestellte SG-Analysen wurden im Mittel sogar nur zu maximal 14% überhaupt von IQWiG und/oder G-BA in der Bewertung berücksichtigt (Vfa, 2021). Allgemein sollte eine Nichtberücksichtigung von dargestellten Auswertungen von IQWiG und G-BA begründet werden, wie dies bei ausgeschlossenen Auswertungen erfolgt. Alle berücksichtigten Auswertungen sollten, wenn auch nur in knapper Form, in IQWiG-Nutzenbewertung oder G-BA-Beschluss kommentiert werden. Ebenso ist hinsichtlich bewertungsrelevanter und fazitrelevanter Ergebnisse eine stete Kommentierung seitens IQWiG und G-BA geboten.

Um Entscheidungen hier nachvollziehbar und deren Angemessenheit beurteilbar zu machen, erscheint eine Diskussion von G-BA und IQWiG zu den je Nutzenbewertung individuell verlangten Analysen im Rahmen einer Beratung als sinnvoller Lösungsansatz. Hier könnten generell die bereits bestehenden Beratungsgespräche genutzt werden, um im Austausch zwischen allen an der AMNOG-Nutzenbewertung Beteiligten vorab die für die jeweilige Indikation oder Produktklasse vorzulegenden Analysen festzulegen. Vorstellbar wäre beispielsweise ein durch den G-BA definiertes „Core Set“ zentraler EP – wie Gesamtüberleben oder SUE – für jedes Bewertungsverfahren. Nur für diese individuell relevanten EP sollten verpflichtend SG-Analysen, und zwar von präspezifizierten und medizinisch-biologisch begründeten SG, vorzulegen sein. Auf eine pauschale Darstellung der Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT sollte in Anbetracht der Erkenntnisse aus dieser Analyse komplett verzichtet werden. Hinsichtlich der Endpunkte zu UE kann auf die Auswertungen nichtschwerer UE verzichtet werden und insgesamt ist eine Diskussion um die Anpassung der Grenze für die Abbildung jeglicher UE nach SOC und PT notwendig. Die entsprechende Anpassung der Dossiervorlage und der Austausch zwischen IQWiG und G-BA mit den pU vorab im Rahmen einer Beratung erscheint plausibler und effizienter als die momentan erfolgende Signaldetektion und bietet für alle Beteiligten die erwünschte Nachvollziehbarkeit der Methodik.

Fazit

Das deutsche Nutzenbewertungsverfahren gilt als lernendes System. Da der aktuelle AMNOG-Prozess sich jedoch insgesamt ineffizienter gestaltet als vor der Änderung von April 2020, ist eine erneute Anpassung der Dossiervorlage geboten. Nur Auswertungen mit tatsächlichem Mehrwert für die Nutzenbewertung sollten verpflichtend dargestellt werden. Die Darstellungspflicht für weitere Auswertungen sollte hingegen entfallen. Die für das jeweilige Nutzendossier relevanten Auswertungen zu UE und SG sollten vorab begründet festgelegt werden, um eine verbesserte Nachvollziehbarkeit des Vorgehens von IQWiG und G-BA zu gewährleisten. <<

von:
Dr. rer. nat. Maria Katharina Schweitzer[1] /
Dr. rer. nat. Manuel Nico Dold[2] /
Dr. rer. nat. Astrid Genet[3] /
Klaus Gossens PhD[4] /
Dipl.-Math. Thomas Klein-Hessling[5] /
Nils Löffler MSc[6] /
Dr. phil. Matthias Rabel[7] /
Dr. PH Andrej Rasch[8] /
Jessica Schmelcher MSc[9] /
Dr. rer. nat. Sebastian Werner[10] /
Natalia Wolfram[11]

1: Medical Writer, AMS Advanced Medical Services GmbH, München (ORCID: 0000-0002-9977-019X)
2: Medical Writer, AMS Advanced Medical Services GmbH, Mannheim (ORCID: 0000-0002-7272-2841)
3: HTA Manager, Pfizer Pharma GmbH (ORCID: 0000-0002-3781-1603)
4: Senior HTA Manager, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (ORCID: 0000-0001-8508-7739)
5: Biostatistician, AMS Advanced Medical Services GmbH, München (ORCID: 0000-0003-2911-3220)
6: HTA Manager, Pfizer Pharma GmbH (ORCID: 0000-0001-9866-6756)
7: Biostatistician, AMS Advanced Medical Services GmbH, München (ORCID: 0000-0002-8161-9862)
8: Senior Manager Nutzenbewertung/HTA-Koordination, Vfa e. V. (ORCID: 0000-0003-4098-4502)
9: Medical Writer, AMS Advanced Medical Services GmbH, München (ORCID: 0000-0001-6435-9985)
10: Senior Manager Market Access/HTA, Vfa e. V. (ORCID: 0000-0002-8803-2589)
11: Lead HTA & Health Outcomes, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (ORCID: 0000-0003-4951-219X)

Literatur

1. Bartol, A., Dreßler, K., Kaskel, P., Landsberg, C., Lechner, C. & Petschulies, M. 2022. Zehn Jahre AMNOG-Prozess aus Sicht der Onkologie. Forum, 37(1), 84-90.
2. Bernhard, W. 2019. G-BA Zusatznutzen – Entscheidungen in der Onkologie. Arzneimitteltherapie, 37. Jahrgang, Heft 03, 55–9.
3. Bokemeyer C., H. M., Lüftner D., Weißinger F., Wörmann B 2017. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie 2011 - 2016. Analysen und Impulse. GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO, Band 10.
4. Bundestag. 2010. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). 27. Dezember Verfügbar unter: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27]#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27%5D__1666692969677 [Zugriff am: 25.10.2022]
5. DGHO. 2016. Positionspapier – Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Definition und Bewertung von Subgruppen. Band 8. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/Positionspapier_AWMF_DGHO_Subgruppen.pdf [Zugriff am: 25.10.2022]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderungen im 5. Kapitel – Neufassung der Modulvorlagen in der Anlage II. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2282/2013-04-18_VerfO_Aenderung-Kap5-Modulvorlagen_TrG.pdf [Zugriff am: 25.10.2022]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5596/2019-02-21_VerfO_Aenderung-Anlage-II_Kapitel-5_TrG.pdf [Zugriff am: 25.10.2022]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_Anl2_6_Modul4.pdf [Zugriff am: 25.10.2022]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 17. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf [Zugriff am: 25.10.2022]
10. Ivandic, V. 2014. Requirements for benefit assessment in Germany and England – overview and comparison. Health Economics Review, 4(1), 12.
11. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. 2021. Ergebnisbericht: Neue Anforderungen an AMNOG-Dossiers: Untersuchung der Berücksichtigung von Auswertungen im Rahmen der Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA.