Eine Analyse von Fallbeispielen

Nicht belegter Zusatznutzen durch späte Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden neue unterlagengeschützte Arzneimittel auf den Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berät auf Anfrage des pharmazeutischen Unternehmers (pU) über die vorzulegenden Unterlagen und die zVT. Der G-BA kann die im Rahmen einer Beratung festgelegte zVT im zeitlichen Verlauf anpassen. Dies kann auch nach Beginn einer Nutzenbewertung erfolgen. In der vorliegenden Arbeit werden Beispiele präsentiert, die zeigen, wie der Wechsel der zVT im laufenden Nutzenbewertungsverfahren dazu führen kann, dass eine verwertbare randomisierte-kontrollierte Studie (RCT) vom G-BA nicht berücksichtigt wird, was wiederum zu einem nicht belegten Zusatznutzen führt. Ergebnisse: In dieser Analyse wurden vier Praxisfälle dargestellt, in denen der Hersteller mit der Situation eines nicht passenden Studienkomparators aufgrund einer zVT-Änderung im laufenden Nutzenbewertungsverfahren konfrontiert wurde. So wurde beispielsweise Arzneimitteln zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, Multipler Sklerose oder chronischer Rhinosinusitis aufgrund der kurzfristigen Änderungen der zVT der vom Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) im Verfahren zunächst festgestellte Zusatznutzen im finalen G-BA-Beschluss aberkannt.

>> Die Nutzenbewertung, im Jahr 2011 eingeführt durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), hat zu einer strukturierten Bewertung von neuen Arzneimitteln als Teil des Verfahrens zur Preisregulierung geführt (1).

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird jedes neue unterlagengeschützte Arzneimittel, das im Zulassungsverfahren auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft und zugelassen wurde, im Vergleich zu bereits etablierten Therapieoptionen auf seinen Zusatznutzen hin bewertet (1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) spielt eine zentrale Rolle bei der Nutzenbewertung und dient als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden sechs Kategorien zugeordnet: erheblicher, beträchtlicher, geringer, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, Zusatznutzen nicht belegt, geringerer Nutzen (2). Für die nachgelagerte Preisverhandlung zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) ist die Nutzenbewertung eines Arzneimittels maßgeblich. Arzneimittel mit nicht belegten Zusatznutzen werden entweder einer Festbetragsgruppe zugeordnet oder es wird ein Erstattungsbetrag vereinbart, der die Jahrestherapiekosten der wirtschaftlichsten zVT nicht überschreiten soll (3, 4). Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) vom November 2022 gilt (trotz Ausnahmen durch das Medizinforschungsgesetz), dass Arzneimittel mit nicht-belegten Zusatznutzen, die ausschließlich gegen eine patent- oder unterlagengeschützte zVT bewertet wurden, einen Erstattungsbetrag vereinbaren müssen, der mindestens 10 Prozent unterhalb der wirtschaftlichsten zVT liegt (5).

G-BA-Beratung

Der G-BA berät auf Anforderung des pUs zu konkreten Inhalten für das Dossier zur Nutzenbewertung, zu klinischen Studien sowie zur zVT. Seit Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) im Jahr 2019 wurde der Umfang der G-BA-Beratung erweitert. Zu Fragen der zVT sollen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt werden (6).

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die regelhafte Bestimmung der zVT erfolgt unter anderem nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die bevorzugte Therapie sollte den aktuell anerkannten medizinischen Erkenntnissen entsprechen und vorzugsweise auf Endpunktstudien sowie bewährter praktischer Anwendung beruhen (2).

Eine vom G-BA beratene zVT kann im zeitlichen Verlauf durch den G-BA angepasst werden (7). Eine Änderung der zVT kann zu jeder beliebigen Zeit erfolgen, beispielsweise bereits einige Monate nach einer Beratung des G-BA, während einer laufenden klinischen Studie mit der beratenen Vergleichstherapie (als Komparator) oder während eines laufenden Nutzenbewertungsverfahrens (7).

Kriterien zur Identifizierung von Fallbeispielen

Zur exemplarischen Identifizierung relevanter Beispiele wurden drei Kriterien festgelegt. Bei dem ersten Kriterium handelt es sich um den Zeitpunkt des zVT-Wechsels. Dafür wurden ausschließlich solche Nutzenbewertungen für die vorliegende Analyse in Betracht gezogen, bei denen während des Bewertungsprozesses ein Wechsel der zVT zwischen Tag 1 der Nutzenbewertung und dem Tag der endgültigen Entscheidung des Nutzenbeschlusses durch den G-BA erfolgte. Zu jedem anderen Zeitpunkt auftretende Änderungen der zVT (z. B. der häufige Fall zwischen früher Beratung und Beginn der Nutzenbewertung) wurden ausgeschlossen.

Bei dem zweiten Kriterium handelt es sich um Abweichungen zwischen der Zusatznutzenempfehlung des Instituts für Qualität

Übersicht der Nutzenbewertungsverfahren mit einem zVT-Wechsel			
Wirkstoff	**Handelsname**	**Beschlussfassung (Jahr)**	**Indikation**
Pembrolizumab	Keytruda	2019	Plattenepithelkarzinom (Kopf-Hals-Bereich, HNSCC)[8]
Ozanimod	Zeposia	2021	Multiple Sklerose[9]
Mepolizumab	Nucala	2022	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen[10]
Dimethylfumarat	Tecfidera	2024	Multiple Sklerose[11]

Tab. 1: *Übersicht der Nutzenbewertungsverfahren mit einem zVT-Wechsel im laufenden Verfahren, der zu dem Ergebnis „nicht belegter Zusatznutzen" führte.*

und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der finalen Entscheidung des G-BA. Für die vorliegende Analyse wurden nur Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt, bei denen das IQWiG einen Zusatznutzen attestiert hatte, der G-BA jedoch aufgrund der zVT-Änderung einen nicht-belegten Zusatznutzen beschlossen hat.

Das dritte Kriterium bezieht sich auf die vom pU präsentierten Studien. Es wurden ausschließlich Fälle mit direkt vergleichenden, randomisierten-kontrollierten Studie (RCTs) eingeschlossen. Außerdem mussten die Nutzenbewertungsverfahren im Zeitraum zwischen 2011 und 2024 abgeschlossen worden sein.

Ergebnisse

Anhand der beschriebenen Einschlusskriterien wurden exemplarisch 4 Praxisfälle identifiziert, und im Detail aufbereitet (Tab. 1).

Fall: Pembrolizumab (Handelsname: Keytruda) in Plattenepithelkarzinom (Kopf-Hals-Bereich, HNSCC)

Im vorliegenden Fall von Pembrolizumab in der Indikation HNSCC wurde die zVT „patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes" auf Grundlage eines stattgefundenen Beratungsgesprächs mit dem G-BA im September 2014 festlegt (12).

Bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab durch das IQWiG im Jahr 2019 wurde als zVT weiterhin eine „patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes" herangezogen. Der G-BA hat diese allerdings nach der mündlichen Anhörung auf Nivolumab umgestellt. Diese Änderung wurde durch die Stellungnahmen der vertretenen Fachgesellschaften begründet. Diesen zufolge stand Nivolumab zu diesem Zeitpunkt als Behandlungsoption zur Verfügung und sei anderen Behandlungsoptionen vorzuziehen. Der G-BA hielt es daher für sinnvoll, Nivolumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation festzulegen (12).

Die vom Hersteller eingereichte RCT KEYNOTE-040 mit Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab als aktivem Komparator konnte die für einen direkten Vergleich mit der aktualisierten zVT Nivolumab erforderlichen Daten nicht mehr liefern. Als Ergebnis wurde vom G-BA die Einstufung „Zusatznutzen nicht belegt" beschlossen, niedriger als der „nicht quantifizierbare" Zusatznutzen, den das Arzneimittel bei der IQWiG-Bewertung mit der initial herangezogenen zVT erreicht hatte (13, 14).

Pembrolizumab (Keytruda)

	Studie(n) Name		Studie(n) Design	Komparator(en) in klinischer Studie
Pivotale Studie	KEYNOTE-040		Ph III, randomisiert, open-label	Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab
	Population(en)	zVT	Zeitpunkt	Prozess
Erste zVT Wahl	P1*	• Patientenindividuelle Therapie nach Wahl des Arztes (vornehmlich Methotrexat aus der Gruppe der Chemotherapeutika, Strahlentherapie und / oder Operation).	09/2014	• G-BA Beratungsgespräch
Letzte zVT Wahl	P1*	• Nivolumab	04/2019	• Nach Dossiereinreichung
	Zusatznutzen	Begründung(en)		
Ergebnis IQWiG Nutzenbewertung Datum: 01/2019	**P1*: Nicht quantifizierbar**	Zusammenfassend ergibt sich für Erwachsene mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT Methotrexat.		
Ergebnis G-BA Nutzenbewertung Datum: 04/2019	**P1*: Nicht belegt**	Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE-040 entspricht somit nicht der mit dem vorliegenden Beschluss festgelegten zVT (Nivolumab), weshalb die vorgelegten Ergebnisse eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht ermöglichen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt ist.		

Abb. 1: *Pembrolizumab (Keytruda). Legende: P1* (Population 1): erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie). Quelle: eigene Darstellung.*

Fall: Ozanimod (Handelsname: Zeposia) in Multipler Sklerose

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Ozanimod wurde Interferon Beta-1a (IFN β-1a) ursprünglich im April 2020 als Teil des zVT-Korbs bei Multipler Sklerose festgelegt. Zu diesem Zeitpunkt bestand der festgelegte zVT-Korb laut G-BA aus: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, einem Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a oder Interferon Beta-1b (IFN β-1b) oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) (15).

Als Ergebnis der späteren mündlichen Anhörung wurde mit Beschluss des G-BA im Januar 2021 IFN β-1a aus dem zVT-Korb entfernt, obwohl die eingereichten RCTs (SUNBEAM und RADIANCE) IFN β-1a als Komparator enthielten (16).

Dieser Schritt wurde vom G-BA als angemessen erachtet, um den zVT-Korb an den aktuellen medizinischen Wissensstand und die vorherrschende Behandlungssituation anzupassen (6). Gemäß den neuesten medizinischen Erkenntnissen ging der G-BA grundsätzlich davon aus, dass bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine Basistherapie (Interferone oder Glatirameracetat) ansprechen und weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, häufiger auf wirksamere Therapien wie Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab umgestellt wird (16).

Mit dem Ausschluss von IFN β-1a war ein direkter Vergleich zwischen dem aktiven Komparator der RCTs und der vom G-BA neu festgelegten zVT nicht mehr möglich. Im Ergebnis führte diese zVT-Änderung dazu, dass der vorherige festgestellte nicht quantifizierbare Zusatznutzen des IQWiG in einen durch den G-BA beschlossenen nicht belegten Zusatznutzen mündete (16,17).

Fall: Mepolizumab (Handelsname: Nucala) in chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

In Bezug auf die vorliegende Indikation fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt. Im ersten Beratungsgespräch im Dezember 2016 legte der G-BA eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zVT fest. Im zweiten Beratungsgespräch, welches im Juli 2020 stattfand, wurde diese zVT bestätigt (18).

Als Ergebnis der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der an der Nutzenbewertung (Mai 2022) beteiligten Fachgesellschaften wurde festgestellt, dass eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden und/oder eine alleinige Operation für diese Patientengruppe nicht mehr angemessen ist (19).

Der G-BA berücksichtigte für seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Mepolizumab zusätzlich das bis dahin abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab vom Mai 2020. In diesem Verfahren vergab der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dupilumab im Vergleich zur Basistherapie

Ozanimod (Zeposia)

	Studie(n) Name		Studie(n) Design	Komparator(en) in klinischer Studie
Pivotale Studie	SUNBEAM und RADIANCE		Ph III, randomisiert, Doppelte Verblindung	Interferon Beta-1a (IFN β-1a)
	Population(en)	zVT	Zeitpunkt	Prozess
Erste zVT Wahl	P1*[a]	• IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	04/2020	• G-BA Beratungsgespräch
	P2*[b]	• Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat)		
Letzte zVT Wahl	P1*[a]	• IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	01/2021	• Nach der mündlichen Anhörung und den schriftlichen Stellungnahmen
	P2*[b]	• Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab		
	Zusatznutzen	Begründung(en)		
Ergebnis IQWiG Nutzenbewertung Datum: 10/2020	P1*[a]: Beträchtlich	In der Gesamtschau liegt ausschließlich ein positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen vor. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Ozanimod gegenüber IFN β-1a mit beträchtlichem Ausmaß.		
	P2*[b]: Nicht quantifizierbar	Insgesamt zeigte sich für die Untergruppe der Männer nur ein positiver Effekt in der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen. Aufgrund der geschlechtsspezifischen Effektmodifikation erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens getrennt für Frauen und Männer.		
Ergebnis G-BA Nutzenbewertung Datum: 01/2021	P1*[a]: Gering	Geringer positiver Effekt von Ozanimod im Vergleich zu IFN β-1a beim Endpunkt bestätigter Krankheitsschübe. Hinsichtlich der Nebenwirkungen besteht ein Vorteil zugunsten von Ozanimod bei einem bestimmten unerwünschtem Ereignis (grippeähnliche Erkrankung).		
	P2*[b]: Nicht belegt	Keine geeigneten Daten im Vergleich zur zVT lagen vor.		

Abb. 2: *Ozanimod (Zeposia). Legende: P1[a] (Population 1): erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose. P2[b] (Population 2): erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Quelle: eigene Darstellung.*

Nucala (Mepolizumab)

	Studie(n) Name		Studie(n) Design	Komparator(en) in klinischer Studie
Pivotale Studie	SYNAPSE		Ph III, randomisiert, open-label	Placebo mit intranasalen Kortikosteroid (Mometasonfuorat)
	Population(en)	zVT	Zeitpunkt	Prozess
Erste zVT Wahl	P1*	• Intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)	07/2020	• G-BA Beratungsgespräch
Letzte zVT Wahl	P1*	• Dupilumab oder Omalizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)	04/2022	• Nach mündlicher Anhörung (neuer wissenschaftlicher Kenntnisstand)
	Zusatznutzen	Begründung(en)		
Ergebnis IQWiG Nutzenbewertung Datum: 02/2022	**P1*: Nicht quantifizierbar**	Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Mepolizumab als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden im Vergleich zur zVT.		
Ergebnis G-BA Nutzenbewertung Datum: 05/2022	**P1*: Nicht belegt**	Es liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung im Vergleich zur zVT vor.		

Abb. 3: *Nucala (Mepolizumab). Legende: P1* (Population 1): Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Quelle: eigene Darstellung.*

Dimethylfumarat (Tecfidera)

	Studie(n) Name		Studie(n) Design	Komparator(en) in klinischer Studie
Pivotale Studie	CONNECT		Ph III, randomisiert, open-label	Interferon Beta-1a (IFN β-1a)
	Population(en)	zVT	Zeitpunkt	Prozess
Erste zVT Wahl	P1*	• IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	09/2021	• G-BA Beratungsgespräch
Letzte zVT Wahl	P1*	• IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Teriflunomid, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	11/2023	• Nach mündlicher Anhörung
	Zusatznutzen	Begründung(en)		
Ergebnis IQWiG Nutzenbewertung Datum: 10/2023	**P1*: Nicht quantifizierbar**	In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte von Dimethylfumarat gegenüber IFN-β 1a für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe und grippeähnliche Erkrankung (UE) mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. nicht quantifizierbar.		
Ergebnis G-BA Nutzenbewertung Datum: 01/2024	**P1*: Nicht belegt**	Die zVT wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie nicht umgesetzt. In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für den Vergleich gegenüber der zVT vor.		

Abb. 4: *Dimethylfumarat (Tecfidera). Legende: P1* (Population 1): Kinder und Jugendliche von ≥ 13 bis < 18 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Quelle: eigene Darstellung.*

mit intranasalen Kortikosteroiden, die bis dahin als Therapiestandard galt (20). Außerdem stellte der G-BA aus der Zulassung von Omalizumab fest, dass hochwertige RCTs vorlagen, deren Ergebnisse in Kombination mit der vorliegenden aggregierten Evidenz den Einsatz von Omalizumab in der zu bewertenden Indikation unterstützten (21). Die Aussagen der Fachgesellschaften während der mündlichen Anhörung für Mepolizumab sowie der Nutzenbeschluss von Dupilumab und die Zulassung von Omalizumab veranlassten den G-BA zu einer Anpassung der zVT. Daher wurde die zVT von den ursprünglichen intranasalen Kortikosteroiden um die Wirkstoffe Dupilumab oder Omalizumab erweitert.

Im Ergebnis führte die Änderung der zVT durch den G-BA zu einem nicht belegten Zusatznutzen für Mepolizumab, da keine für die Fragestellung der Nutzenbewertung geeigneten Vergleichsdaten mehr vorlagen. Zuvor hatte das IQWiG Mepolizumab auf Basis des ursprünglichen zVT-Korbs bewertet und dabei einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (22,23).

Fall: Dimethylfumarat (Handelsname: Tecfidera) in Multiple Sklerose

Dimethylfumarat ist für die Behandlung von Multipler Sklerose zugelassen. Im Februar 2022 wurde durch den G-BA unter anderem Interferon β-1a (IFN-β 1a) als zVT festgelegt. Nach der mündlichen Anhörung im November 2023 wurden die zVTs vom G-BA angepasst, um IFN-β 1a auszuschließen und Teriflunomid neu aufzunehmen (24,25). Somit bestand der ursprüngliche zVT-Korb aus IFN-β 1a, IFN-β 1b oder Glatirameracetat und änderte sich nach der mündlichen Anhörung zu IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Teriflunomid.

Die Entscheidung des G-BA, den zVT-Korb zu ändern, wurde durch eine Einschränkung der Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für eine der ursprünglich in Betracht gezogenen zVTs (IFN-β 1a) in derselben Indikation ausgelöst. Dabei spielten auch eine Zulassungserweiterung sowie der gestiegene Therapiestellenwert von Teriflunomid eine Rolle für die Anpassung der zVT durch den G-BA.

Im Endergebnis führte die zVT-Änderung durch den G-BA dazu, dass der vom IQWiG initial empfohlene, nicht quantifizierbare Zusatznutzen (basierend auf der vorherigen gültigen zVT IFN-β 1a) von Dimethylfumarat aufgrund fehlender Daten zum Vergleich mit dem neuen zVT-Korb in einen nicht belegten Zusatznutzen durch den G-BA geändert wurde (25, 26).

Diskussion

In dieser Analyse haben wir Praxisfälle identifiziert und bewertet, in denen der Hersteller mit der Situation eines nicht passenden Studienkomparators aufgrund einer zVT-Änderung im laufenden Nutzenbewertungsverfahren konfrontiert wurde. Dies umfasste Arzneimittel zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, Multipler Sklerose oder chronischer Rhinosinusitis, welche den vom IQWiG im Verfahren zunächst festgestellten Zusatznutzen im G-BA-Beschluss aberkannt bekamen. Die in der Analyse angeführten Beispiele verdeutlichen nur einen Bruchteil des Problems. Denn zVT-Änderungen können in anderen Fällen vor Beginn der Nutzenbewertung (z. B. Lisocabtagene maraleucel, Ertugliflozin) auftreten und das Bewertungsergebnis negativ verändern (7). Die weitere Bewertung dieser Fälle ist jedoch schwierig durchzuführen, da die Daten nicht einheitlich verfügbar sind oder gemeldet werden, um eine konsistente Analyse zu ermöglichen (7).

Auswirkungen auf die Nutzenbewertungsverfahren

Aus Sicht eines forschenden pUs stellt die zVT einen enormen Unsicherheitsfaktor für den Ausgang der Nutzenbewertung dar. Der G-BA kann sie zu jedem Zeitpunkt ändern: kurz nach der Beratung, während einer laufenden klinischen Studie, kurz vor oder nach der Einreichung eines Dossiers oder erst mit dem Beschluss über das Ergebnis der Nutzenbewertung. Die für die forschenden Unternehmen essenzielle Planbarkeit ist damit gefährdet. Es existiert zugleich ein rechtliches Spannungsverhältnis, auf der einen Seite den Therapiestandard an den medizinischen Fortschritt anzupassen und auf der anderen Seite gleichzeitig die Verwendung derselben zVT für Therapien einer bestimmten Wirkstoffklasse zu fordern, um eine einheitliche Bewertung sicherzustellen (2).

Änderungen der zVT im laufenden Verfahren werden im Nutzenbewertungsbeschluss veröffentlicht. Änderungen, die vor der Dossiereinreichung erfolgen, werden in den Tragenden Gründen des G-BA als solche nicht aufgeführt und auch nicht begründet. Eine eindeutige Quantifizierung zur Häufigkeit ist daher nur bei zVT-Änderungen im laufenden Verfahren möglich. In rund jedem fünften Verfahren kam es in den Jahren 2020–2022 zu Änderungen während einer laufenden Nutzenbewertung (7). Besonders problematisch sind solche Änderungen der zVT, wenn dadurch klinische Studien für die Nutzenbewertung entwertet oder unbrauchbar gemacht werden. Dies erfolgt, wenn ursprünglich beratene zVTs gegenüber einer neuen zVT ersetzt werden und der initial festgelegte Studienkomparator nicht mehr als zVT gilt. Trotz wissenschaftlich hochwertiger Studien kann der Hersteller in solchen Fällen aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen mehr belegen.

Eine Änderung der Vergleichstherapie kann nicht nur zur Entwertung einer klinischen Studie und zum Verlust des Zusatznutzens, sondern auch zur möglichen strategisch intendierten Anwendung der Preisleitplanken durch das GKV-FinStG führen. So hat bspw. der GKV-SV bei der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Niraparib + Abirateron für die Behandlung des Prostatakarzinoms gefordert, die zVT allein auf die Kombination Olaparib + Abirateron festzulegen. Begründet wurde dieser Schritt damit, dass Olaparib+Abirateron den neuen Versorgungsstandard für die betroffenen Patienten darstellt. Die vorhandene klinische Studie gegenüber Abirateron hätte dann formal keinen Zusatznutzen belegen können und es wäre ein möglicher Präzedenzfall hinsichtlich der Anwendung der Preisleitplanken geschaffen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und der unparteiische G-BA-Vorsitzende haben in diesem Verfahren dem Vorschlag des GKV-SV nicht zugestimmt und die zVT weiter mit allen zugelassenen und nutzenbewerteten Therapien definiert. Dazu zählen Abirateron oder Enzalutamid oder Olaparib (27, 28). Das Beispiel illustriert jedoch gut, dass zVT-Wechsel nicht nur objektiven Kriterien folgen müssen, sondern immer auch die Möglichkeit besteht, dass diese seitens des GKV-SV strategisch intendiert sein können, da sie eine unmittelbare Konsequenz für die Preisverhandlungen haben.

Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Nichtberücksichtigung von klinischen Studien aufgrund von Änderungen der zVT

Zitationshinweis

Grau Morenilla et al.: „Nicht belegter Zusatznutzen durch späte Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie “, in „Monitor Versorgungsforschung“ (05/24), S. 40–45. http://doi.org/10.24945/MVF.05.24.1866-0533.2668

dazu führt, dass Studien der höchsten Evidenzstufe (RCT) ignoriert werden. Diese Vorgehensweise kann nicht im Sinne einer evidenzbasierten Nutzenbewertung sein. Zugleich betrifft sie in kritischer Weise Investitionsentscheidungen, die Durchführung von klinischen Studien in Deutschland und schließlich auch die Versorgung.

Eine umfassende Beratung bietet theoretisch beiden Parteien die Möglichkeit, die Rahmenbedingungen für eine solche Entscheidungsfindung festzulegen. Wenn dieser Rahmen vernünftig umgesetzt wird, sollte es keiner Seite einseitig erlaubt sein, sich unverbindlich aus dem Prozess zurückzuziehen bzw. kurzfristige zVT-Wechsel strategisch zu nutzen, um eine bessere Ausgangsposition für die Preisverhandlungen zu erzielen. Daher müssen die Beratung sowie die Vorgaben zur zVT mehr Verlässlichkeit aufweisen. Bei der Festlegung einer Vergleichstherapie sollte die bestehende Studienlage berücksichtigt werden, insbesondere wenn diese vom pU auf Grundlage einer G-BA-Beratung generiert wurde. In diesem Zusammenhang sollten diejenigen zVTs, die nach einer G-BA-Beratung in einer klinischen Studie eingesetzt werden, ergänzend für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Ist eine Änderung der zVT dringend erforderlich, so würde eine solche ergänzende Berücksichtigung im Sinne einer Überbrückungsregelung die Planungssicherheit in der Nutzenbewertung verbessern. Zugleich würde dadurch die bestverfügbare Evidenz besser berücksichtigt, während dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse weiterhin angemessen Rechnung getragen wird. Dies würde zu mehr Akzeptanz der generierten klinischen Studien führen, die Planungssicherheit für Hersteller verbessern und negative Auswirkungen auf die Versorgung vermeiden. Das Ziel sollte darin bestehen, evidenzbasierte Entscheidungsfindungen zu fördern. <<

von:
Antonio Enrique Grau Morenilla MSc[1]
Jan Laufenberg MSc[2]
Dr. PH Andrej Rasch[3]
Dr. rer. nat. Arne Bartol[4]

1: PharmD (ORCID: 0009-0001-3478-4160)
2: PharmD (ORCID: 0009-0009-9635-3540)
3: vfa (ORCID: 0000-0003-4098-4502)
4: PharmD (ORCID: 0000-0003-0321-2482

Literatur

1. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz –AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil I; 2010; Nr. 67 vom 27.12.2010; Zugriff am 07.04.2024
2. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zugriff am 21.11.2023.
3. Lauenroth VD and Stargardt T (2017) Pharmaceutical pricing in Germany: how is value determined within the scope of AMNOG? Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20, 927–935.
4. Gandjour, A, Schüßler, S, Hammerschmidt, T and Dintsios, CM (2020) Predictors of negotiated prices for new drugs in Germany. The European Journal of Health Economics 21, 1049–1057
5. Bundesanzeiger (2022): Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung. Bundesanzeiger Verlag. Zugriff am 07.04.2024
6. Bundesanzeiger (2019) Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesanzeiger Verlag. Verfügbar unter; Zugriff am 07.04.2024
7. Rasch A. Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Monitor Versorgungsforschung (05/22), S. 32-36; Zugriff am 11.05.2024.
8. G-BA (2019): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich). [Zugriff: 07.05.2024].
9. G-BA (2021). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ozanimod (schubförmig remittierende Multiple Sklerose). [Zugriff: 07.05.2024].
10. G-BA (2022). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen). [Zugriff: 07.05.2024].
11. G-BA (2024). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, ≥ 13 Jahre). [Zugriff: 07.05.2024].
12. G-BA (2019). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (D-396). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
13. IQWiG (2019). Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Pembrolizumab (D-396); Dossierbewertung; Auftrag A18-67. 11.01.2019 [Zugriff: 07.05.2024].
14. G-BA (2019). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII- Pembrolizumab (D-396). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
15. G-BA (2020). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ozanimod (D-567). Berlin (Ger): [Zugriff: 07.05.2024].
16. G-BA (2021). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ozanimod (D-567). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
17. IQWiG (2020). Ozanimod (Multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Ozanimod (D-567); Dossierbewertung; Auftrag A20-59. 15.07.2020 [Zugriff: 07.05.2024].
18. G-BA (2021). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB; Mepolizumab (Nucala) GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG; Modul 4 A– 24.11.2021 [Zugriff am 7.05.2024].
19. G-BA (2022). Gemäß § 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – Wortprotokoll Mepolizumab (D-746). Berlin (Ger): [Zugriff am 7.05.2024].
20. G-BA (2020). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)- Dupilumab (D-505). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
21. G-BA (2022). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)- Mepolizumab (D-746). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
22. IQWiG (2021). Mepolizumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Mepolizumab (D-746); Dossierbewertung; Auftrag A21-150. 22.12.2021 [Zugriff: 07.05.2024].
23. G-BA (2022). Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII- Mepolizumab (D-746). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
24. G-BA (2023). Gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – Wortprotokoll Dimethylfumarat (D-829). Berlin (Ger): [Zugriff am 7.05.2024].
25. G-BA (2024). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dimethylfumarat (D-829). Berlin (Ger): [Zugriff: 7.05.2024].
26. IQWiG (2018). Dimethylfumarat (Multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Dimethylfumarat (D-829); Dossierbewertung; Auftrag A23-68. 15.10.2018 [Zugriff: 07.05.2024].
27. G-BA (2024). Gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses – Wortprotokoll Niraparib/Abirateronacetat (D-998). Berlin (Ger): [Zugriff am 22.05.2024].
28. G-BA (2024). Öffentliche Sitzung 141 am 2. Mai 2024. Berlin. URL: https://www.g-ba.de/service/livestream-mediathek/