

G-BA Zusatznutzen

Entscheidungen in der Onkologie

Bernhard Wörmann, Berlin

Neue Arzneimittel in der Onkologie machen mehr als ein Drittel aller Verfahren in der frühen Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss aus. Der Ablauf der frühen Nutzenbewertung ist effizient und wird regelhaft innerhalb von einem Jahr nach Markteinführung abgeschlossen.

Die Bewertung erfolgt entweder für die gesamte Zulassungsindikation oder nach Subgruppen, die der G-BA vor Beginn des Verfahrens festlegt. Bis Ende 2018 wurde die frühe Nutzenbewertung von 139 Verfahren mit 238 bewerteten Subgruppen abgeschlossen. Etwa die Hälfte der Subgruppen in der Onkologie erhielt die Festlegung **Zusatznutzen nicht belegt** (48,5 %), gefolgt von **beträchtlicher Zusatznutzen** (19,2 %), **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** (17,6 %) und **geringer Zusatznutzen** (12,2 %). Die Bewertungen in der Onkologie sind besser als in anderen Fachgebieten. Marktrücknahmen aufgrund des AMNOG-Verfahrens sind in der Onkologie selten. Die Zahl von Verfahren zu Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) ist in den letzten drei Jahren deutlich gestiegen.

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist etabliert. Durch den Gesamtprozess wird eine höhere Transparenz der verfügbaren Daten zu neuen Arzneimitteln erreicht. Die spezifisch deutsche Bewertung von Subgruppen erschwert die Übersichtlichkeit.

Arzneimitteltherapie 2019;37:55–9.

Seit dem 1. Januar 2011 wird in Deutschland eine frühe Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel durchgeführt [4]. Grundlage war das im Jahr 2010 verabschiedete Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Ziele des Gesetzes waren wirtschaftliche Einsparungen bei den Ausgaben für Arzneimittel und eine Qualitätsverbesserung der Arzneimitteltherapie. Im internationalen Vergleich wurde diese Nutzenbewertung relativ spät eingeführt. Damit konnte auf den Erfahrungen anderer Länder, z. B. Großbritannien, aufgebaut werden. Die Durchführung wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), dem zentralen Organ der Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen, übertragen. Das AMNOG-Verfahren zeichnet sich durch einige Besonderheiten aus. Diese sind:

- Beginn des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung unmittelbar nach der Markteinführung und Abschluss innerhalb von 12 Monaten
- Überlassung der Preisbildung für das erste Jahr an den pharmazeutischen Unternehmer
- Festlegung des Nutzens eines neuen Arzneimittels als Zusatznutzen gegenüber einer zu Beginn des Verfahrens vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie

- Festlegung des Zusatznutzens für definierte Subgruppen innerhalb einer Indikation
- Verhandlung der gültigen Erstattungsbeträge (Rabatte vom Einstiegspreis) ab dem zweiten Jahr zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den pharmazeutischen Unternehmen mit Gültigkeit ab dem zweiten Jahr
- Veröffentlichung der Dossiers, der Berichte, der Stellungnahmen, des Wortprotokolls der Anhörung, der Festlegung und der tragenden Gründe im offenen Portal des G-BA [7]

In den letzten Jahren fanden mehrere gesetzliche Anpassungen statt [1, 8]. Da die AMNOG-Verfahren stringent und strukturiert innerhalb eines Jahres abgeschlossen werden, sind die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Berlinhaus, Alexanderplatz 1, 10178 Berlin (Mitte), E-Mail: woermann@dgho.de und Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Augustenburger Platz 1, 13344 Berlin, E-Mail: bernhard.woermann@charite.de

Non-Hodgkin-Lymphom Axicabtagen Ciloleucel Obinutuzumab Brentuximab Vedotin Pixantron Ibrutinib Siltuximab Idelalisib Tisagen Lecleucel		
Lungenkarzinom Afatinib Dabrafenib Osimertinib Alectinib Durvalumab Pembrolizumab Atezolizumab Necitumumab Ramucirumab Ceritinib Nintedanib Trametinib Crizotinib Nivolumab		
Hepatozelluläres Karzinom Lenvatinib		
Nierenzellkarzinom Axitinib Ipilimumab Nivolumab Cabozantinib Lenvatinib Tivozanib		
Prostatakarzinom Abirateron Cabazitaxel Radium-223 Apalutamid Enzalutamid		
Blasenkarzinom Atezolizumab Nivolumab Pembrolizumab		
Melanom Binimetinib Ipilimumab Vemurafenib Cobimetinib Nivolumab Talimogen laher-parepvec Dabrafenib Pembrolizumab Encorafenib Trametinib		
Basalzellkarzinom Sonidegib Vismodegib		
Sarkom (Gewebe) Eribulin Olaratumab		
Merkelzellkarzinom Avelumab		
Schilddrüsenkarzinom Cabozantinib Lenvatinib Vandetanib		
Kopf-Hals-Tumoren Nivolumab Pembrolizumab		
Hodgkin-Lymphom Nivolumab Pembrolizumab		
Mammakarzinom Abemaciclib Palbociclib Ribociclib Eribulin Pertuzumab Trastuzumab Emtansin		
Magenkarzinom Ramucirumab		
Neuroendokrine Tumore (¹⁷⁷ Lu) Oxodotreotid Telotristatethyl		
Kolorektales Karzinom Afibercept Regorafenib Trifluridin/ Ramucirumab Tegafur/Gimeracil/Oteracil Tipiracil		
Ovarialkarzinom Niraparib Olaparib		
ALL Blinatumomab Tisagen Lecleucel Inotuzumab Ozogamicin		
AML Daunorubicin/Cytarabin Gemtuzumab Ozogamicin Decitabin Midostaurin		
MPN, CML Bosutinib Ponatinib Ruxolitinib		
Multiples Myelom Carfilzomib Elotuzumab Panobinostat Daratumumab Ixazomib Pomalidomid		
CLL Ibrutinib Obinutuzumab Idelalisib Venetoclax		
Sézary-Syndrom, M. fungoides Mogamulizumab		
GVHD Allogene, genetisch modifizierte Zellen		

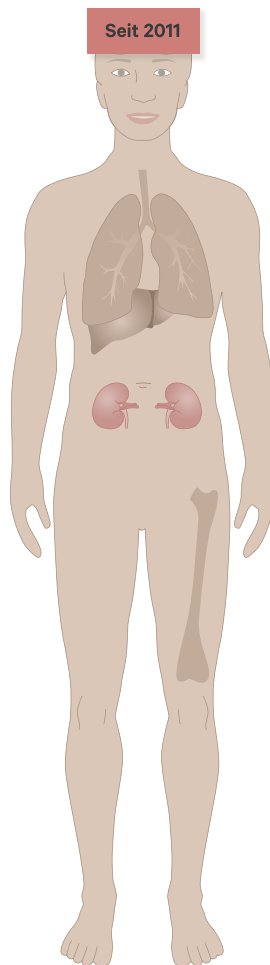


Abb. 1. Neue Arzneimittel in der Onkologie seit 2011

ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CML: chronische myeloische Leukämie; GVHD: graft-versus-host disease; MPN: myeloproliferative Neoplasien

in vielen anderen Ländern und Regionen ein Element der jeweils eigenen Nutzenbewertung und Preisbildung geworden. Für die pharmazeutische Industrie ist Deutschland ein interessanter Markt. Deutschland gehört mit der Schweiz zu den Ländern in Europa, in denen neue Arzneimittel besonders früh nach der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) im Markt eingeführt werden. Die Ad-hoc-Kommission der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)

erstellt regelmäßige Berichte zur Nutzenbewertung aller Fachgebiete [2, 3]. Im Bereich der Onkologie analysiert die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) die Methodik [6], einzelne Verfahren [5] und ordnet die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in einem eigenen Portal in den Stand des Wissens und vor allem in den Kontext von Leitlinien ein [9]. Inhalt dieses Artikels sind die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in der Onkologie.

Kategorien bei G-BA und IQWiG

Einteilung des Zusatznutzens durch den G-BA (absteigend)

- erheblich
- beträchtlich
- gering

Zusätzliche Kategorien:

- Zusatznutzen nicht belegt.
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- geringerer Nutzen

Einteilung der Aussagesicherheit durch den G-BA (absteigend)

- Beleg
- Hinweis
- Anhaltspunkt

Abgeschlossene Verfahren

Bis Ende 2018 wurden vom G-BA insgesamt 348 Verfahren mit einer Festlegung zum Zusatznutzen abgeschlossen. Weitere Verfahren wurden eröffnet, aber aus verwaltungstechnischen Gründen nicht mit einer Bewertung abgeschlossen, beispielsweise aufgrund der Einordnung in eine Festpreisgruppe.

Bis Ende 2018 waren in der Onkologie 132 Verfahren zu neuen Arzneimitteln bzw. zu Arzneimitteln in neuen Indikationen abgeschlossen worden. Damit machen die Onkologika mehr als ein Drittel aller Verfahren der frühen Nutzenbewertung aus.

Abbildung 1 zeigt, dass in den letzten Jahren für sehr viele Tumorentitäten neue Arzneimittel zugelassen worden sind. Einen besonderen Innovationsschub gab es beim Lungenkarzinom, Melanom und multiplen Myelom. In **Abbildung 1** sind auch einzelne Arzneimittel aufgeführt, deren Bewertung vom G-BA bis Ende 2018 noch nicht abgeschlossen war.

Die Zahl von Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Onkologie ist insbesondere seit 2016 stark gestiegen (**Abb. 2**).

Im Jahr 2017 machten Onkologika mehr als die Hälfte aller Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim G-BA aus.

Festlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Onkologie

Bis Ende 2018 hatte der G-BA 132 Verfahren in der Onkologie mit einer Festlegung abgeschlossen [7]. In unsere Auswertung sind 139 Verfahren aufgenommen worden. Der Unterschied erklärt sich durch die jeweiligen Kategorisie-

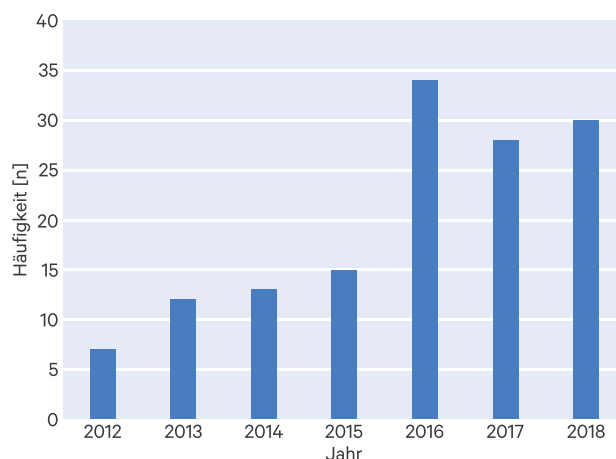


Abb. 2. Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Onkologie 2012–2018

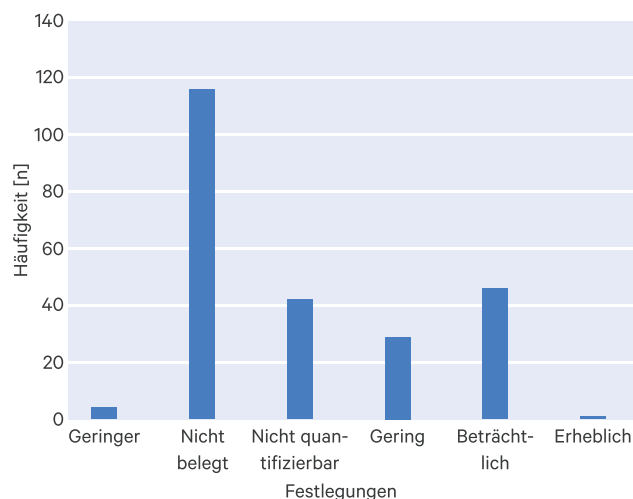


Abb. 3. Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011–2018 in der Onkologie (238 Subgruppen)

rungen. Wir haben zusätzlich Verfahren zu Arzneimitteln der supportiven Therapie, beispielsweise zur Antiemese (Netupitant, Rolapitant) und zur Prophylaxe bzw. Behandlung infektiöser Komplikationen aufgenommen.

In § 35a des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) ist festgelegt, dass die Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer „insbesondere ... Angaben enthalten müssen zur Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.“ Diese Vorgabe setzt der G-BA durch die Festlegung von Subgruppen zu Beginn jedes neuen Verfahrens um.

Entsprechend der Systematik der frühen Nutzenbewertung wurden in den 139 Onkologie-Verfahren insgesamt 238 Subgruppen definiert und mit einer Festlegung abgeschlossen. Ergebnisse dieser Verfahren sind in **Abbildung 3** dargestellt.

Das häufigste Ergebnis der frühen Nutzenbewertung war *Zusatznutzen nicht belegt*. Diese Festlegung wurde in 116 von 239 Subgruppenanalysen (48,5 %) getroffen. Die nächsthäufige Kategorisierung war *beträchtlicher Zusatznutzen* (19,2 %), gefolgt von *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*. Letzterer wurde vor allem bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Zulassung zuerkannt. Ein *erheblicher Zusatznutzen* wurde bisher einmal in der Onkologie zuerkannt, in einer Subgruppe des Verfahrens zu Afatinib bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation. Ein *geringerer Nutzen*, das heißt de facto ein Schaden im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wurde in vier Verfahren festgestellt. Betroffen waren Subgruppen der Verfahren zu Afatinib bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sowie zu Eribulin bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zwei dieser Festlegungen wurden in späteren, erneuten Verfahren revidiert.

Vergleich der Onkologie mit anderen Fachgebieten

Ein Anteil von fast 50 % aller Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ erscheint hoch. Wir haben die Ergebnisse der Onkologie mit anderen Verfahren verglichen, ebenfalls aufgeteilt nach den Subgruppen. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 4** dargestellt.

Bei Darstellung der Anteile von Verfahren mit Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* in den verschiedenen Fachgebieten zeigen sich fast dramatische Unterschiede. Während der Anteil von Verfahren mit der Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* bei Arzneimittel für nichtmaligne Erkrankungen in der Pneumologie (Asthma bronchiale, COPD, Mukoviszidose o. a.) bei 45,5 % liegt, ist er in der Infektiologie und in der Neurologie deutlich höher mit 60 bis 65 % sowie in

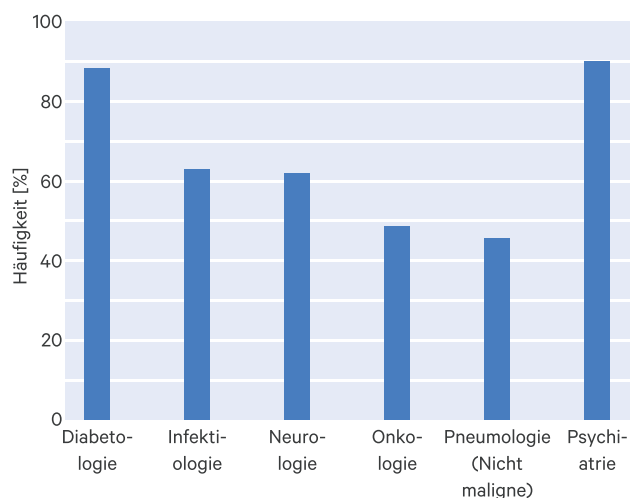


Abb. 4. Anteil der Festlegungen „Zusatznutzen nicht belegt“ in den Jahren 2012–2018

Fächern wie der Diabetologie und der Psychiatrie mit fast 90 %. Ein Hauptunterschied in den Bewertungen liegt in den Endpunkten. Die EMA bewertet Wirksamkeit und Sicherheit und hat aufgrund dieser Kriterien die jeweiligen Arzneimittel zugelassen. Der G-BA bewertet den Zusatznutzen. Die jeweils bewerteten Endpunkte sind nicht identisch. Der G-BA legt einen Schwerpunkt auf die Gesamtüberlebenszeit und auf Lebensqualität. Diese sind in der Onkologie, der Pneumologie und auch in der Infektiologie in Arzneimittelstudien oft kurzfristig gut erfassbar. Bei Fächern wie der Diabetologie und der Psychiatrie braucht die Erfassung des Einflusses eines neuen Arzneimittels auf die Überlebenszeit Jahre, manchmal Jahrzehnte. Das passt nicht zu einer frühen Nutzenbewertung.

Orphan-Drug-Status

Bei der frühen Nutzenbewertung wird die besondere Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen berücksichtigt. Voraussetzung ist die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status durch die EMA auf der Basis der geschätzten Prävalenz der Erkrankung in Europa. Im AMNOG wurde eine Ausnahmeregelung für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status verankert. Sie sieht vor, dass für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen als belegt gilt. Für diese Arzneimittel wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Darüber hinaus wird der Bericht nicht vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), sondern vom G-BA erstellt. Die Zahl von Verfahren bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status ist in den letzten Jahren in der Onkologie kontinuierlich gestiegen (**Abb. 5**).

Allerdings gilt diese Ausnahmeregelung des AMMOG nur, solange eine Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro/Jahr nicht überschritten wird. Nach Überschreiten dieser Grenze wird ein erneutes Verfahren der frühen Nutzenbewer-

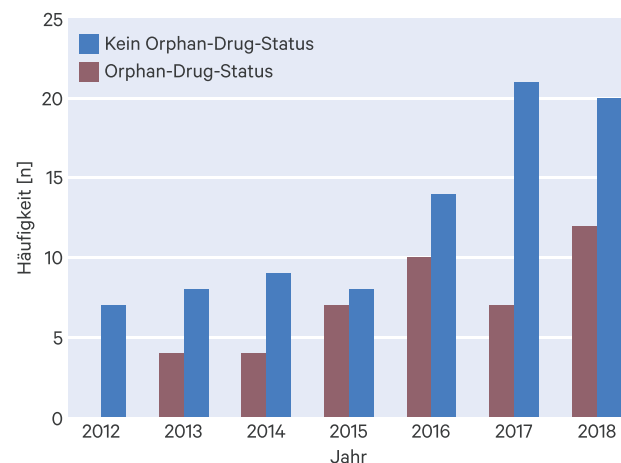


Abb. 5. Anzahl der Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status in der Onkologie

Tab. 1. Marktrücknahmen infolge des AMNOG-Verfahrens

Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Marktrücknahme	Wiedereinführung
Necitumumab	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR ⁺	Nicht belegt	X	
Osimertinib	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M ⁺	Nicht belegt	X	X
Regorafenib	Kolorektales Karzinom, GIST	Nicht belegt	X	
Sipuleucel-T	Prostatakarzinom	Nicht quantifizierbar	X	

EGFR: epidermal growth factor receptor; GIST: gastrointestinale Stromatumoren; NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

tung mit Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeleitet.

Bis Ende 2018 wurden 34 Verfahren zu neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status in der Onkologie mit insgesamt 64 Subgruppen abgeschlossen. Bei 34 der 64 Subgruppen (53,1 %) erfolgte die Festlegung „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“.

Marktrücknahmen

Der pharmazeutische Unternehmer kann ein Präparat in direktem Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung (Opt-Out) oder später vom Markt nehmen. Bei einer Marktrücknahme behält die Zulassung ihre Gültigkeit. Beim Import muss der im Ausland gültige Preis bezahlt werden. Tabelle 1 listet die vier onkologischen Arzneimittel auf, die bisher im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung vom Markt genommen wurden.

Die Marktrücknahme von Osimertinib wurde nach neuen Studiendaten, einem neuen Bewertungsverfahren und erneuten Verhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkassen wieder zurückgenommen.

Ist die Nutzenbewertung nützlich oder schädlich?

Der administrative – und damit auch finanzielle – Aufwand der frühen Nutzenbewertung ist hoch. Lohnt sich das? Auf der positiven Seite stehen vor allem die vielen zusätzlichen Informationen über die neuen Arzneimittel durch die umfangreichen Dossiers sowie die von den Krankenkassen und vom G-BA errechnete Kostenersparnis von mehreren Milliarden Euro durch die Rabattverhandlungen. Auf der negativen Seite stehen die Schwächen der Bewertungsmethodik und das Risiko einer Überbewertung der Ergebnisse: die Nutzenbewertung eines Arzneimittels ersetzt keine Leitlinie. Für die pharmazeutische Industrie ist das AMNOG attraktiv, Deutschland gehört zu den Ländern mit der frühesten Markteinführung neuer Arzneimittel in Europa.

Risk-benefit-assessment of new cancer drugs in Germany

New drugs in oncology trigger more than one third of the procedures for risk-benefit-assessment of new drugs by the Federal Joint Committee (G-BA) in Germany. The whole process of risk-benefit-assessment is efficient. Procedures are regularly finished within one year.

The assessment may concern the entire indication or subgroups. Until the end of 2018, 139 procedures with 238 subgroups had been completed. About half of the subgroups got the assessment “no additional benefit” (48.5 %), followed by “considerable additional benefit” (19.2 %), “additional benefit not quantifiable” (17.6 %) and “minor additional benefit” (17.6 %). New drugs in oncology fare better than drugs in other indications. Market withdrawals due to unfavourable assessments are unusual. During the last years the number of procedures for drugs with an orphan-drug-status has significantly increased.

The risk-benefit-assessment of new drugs is now well established. The whole process increases the transparency of available data. The specific German way of assessment of subgroups complicates the procedure.

Key words: Risk-benefit-assessment, new drugs, oncology

Literatur

14. Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (14. SGB V-Änderungsgesetz – 14. SGB V-ÄndG), 2014. <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/006/1800606.pdf> (Zugriff am 30.01.19).
- Ad-Hoc-Kommission der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011–2016. Analyse und Impulse, 2017. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/2017_AWMF_Nutzenbewertung_Arzneimittel_Web_2017-05.pdf (Zugriff am 30.01.19).
- Ad-Hoc-Kommission der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011–2017. Status und Tendenzen, 2018. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_210x297_36S_f_web_ok.pdf (Zugriff am 30.01.19).
- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (BGBl. I S. 2324). <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BjNR232400010.html>; http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_6.html (Zugriff am 30.01.19).
- <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung>.
- Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland – Subgruppen Definition, Analyse und Kriterienkatalog, 2016. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf.
- <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/filter/b-st-4-od-tg-/ab/30/> (Zugriff am 30.01.19).
- Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG), 2017 <http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2017/0195-17.pdf> (Zugriff am 30.01.19).
- <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines> (Zugriff am 30.01.19).

Interessenkonflikterklärung

Es bestehen keine Interessenkonflikte.