

Nutzenbewertungen von IQWiG und G-BA

Unterschiedliche Entscheidungen beim Zusatznutzen für neue Migräne-Therapien

Autoren: Dr. Daniela Damen, Maria Regina Gabriel, Dr. Christina Meier, Alexander Perschke und Dr. Sebastian Dütting, IQVIA

Korrespondenz: Dr. Daniela Damen | IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Unterschweinstiege 2–14, 60549 Frankfurt am Main | daniela.damen@iqvia.com

Zusammenfassung:

Die Frage, ob neue Therapien einen Zusatznutzen mit sich bringen, ist von zentraler Bedeutung bei der Markteinführung neuer Arzneimittel. Zu diesem Zweck führen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine frühe Nutzenbewertung durch, für die das pharmazeutische Unternehmen ein Dossier mit allen relevanten Studiendaten zum Produkt erstellt. Das Ergebnis der Bewertung bildet die Entscheidungsgrundlage für die finale Preisbildung des neuen Arzneimittels. Bei der Bewertung des Zusatznutzens entscheiden IQWiG und G-BA jedoch nicht immer gleich. Dabei spielen etliche Faktoren eine Rolle.

Keywords

Frühe Nutzenbewertung | Preisbildung | IQWiG | G-BA | Migräne

Einleitung

Nachdem ein pharmazeutisches Unternehmen das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht hat, beauftragt dieser das IQWiG mit der wissenschaftlichen Begutachtung des Dossiers: Dabei wird anhand von Faktoren wie der Zusammensetzung der Studienpopulation, den Komparatoren sowie den Endpunkten der klinischen Studie(n) der medizinische Zusatznutzen gegenüber der zugelassenen und erstattungsfähigen *Standardtherapie* – vom G-BA auch als *zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)* benannt – bewertet. Nach Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung hat dann im nächsten Schritt das pharmazeutische Unternehmen die Möglichkeit Stellung zu nehmen. Zunächst in schriftlicher Form und anschließend in einer mündlichen Anhörung. Bei Bedarf können dazu zusätzliche Informationen eingereicht werden. Über den Zusatznutzen entscheidet letztendlich der G-BA. Auch er prüft das Dossier, wobei er neben der Empfehlung des IQWiG auch Leitlinienempfehlungen, frühere G-BA-Bewertungen oder methodologische Überlegungen in seine endgültige Entscheidung einbezieht. So entsteht ein umfassenderes Bild des zu bewertenden Arzneimittels samt Anwendungsgebiet.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die Einschätzungen von G-BA und IQWiG in den Nutzenbewertungen

teilweise stark variieren können. Und obwohl die Einschätzung des IQWiG in den meisten Fällen den Beschluss des G-BA leitet, kann der G-BA auch eine ganz abweichende Entscheidung treffen. Auf den ersten Blick mag dies trivial erscheinen, doch das finale Ergebnis der Nutzenbewertung hat ganz erhebliche Auswirkungen auf die Erstattung eines neuen Arzneimittels durch die Krankenkassen, da die Nutzenbewertung die Grundlage für die Preisverhandlung zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen bildet. Und auch die privaten Krankenversicherungen, obwohl sie nicht direkt an die Ergebnisse dieser frühen Nutzenbewertung gebunden sind, berücksichtigen die Resultate bei ihren eigenen Entscheidungen über die Erstattung des Medikaments. Als Faustregel gilt, je größer der Zusatznutzen eines Arzneimittels, desto wahrscheinlicher ist es, dass das Arzneimittel einen besseren Erstattungsbetrag im Vergleich zu den bestehenden Standardtherapien erzielen kann.

Somit stellt sich die Frage, ob es eindeutige Faktoren gibt, die zu einer positiven bzw. divergierenden Bewertung beider Institutionen führen. Lässt sich vielleicht sogar ein Leitfaden für die Dossiererstellung erkennen, der die Aussicht auf eine positive Gesamtbewertung erhöht?

Diese Fallstudie für neue Migräne-Präparate versucht Antworten auf diese Fragen zu liefern.

Über Migräne, deren Ursachen und Behandlung

Zum Hintergrund: Die Hälfte aller Bundesbürger leidet innerhalb eines Jahres mindestens einmal an Kopfschmerz unterschiedlicher Ursache und laut der International Classification of Headache Disorders (ICHD), zeigen 15 % aller Frauen sowie 6 % aller Männer dabei die typische Symptomatik für Migräne.

Migräne ist eine komplexe Erkrankung, die das zentrale Nervensystem betrifft. So wurde z. B. mithilfe bildgebender Verfahren festgestellt, dass es während einer Migräne-Attacke Veränderungen der Gehirnaktivität gibt, die sich in starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Geräusch- und Lichtempfindlichkeit äußern. Die zugrundeliegende Pathologie ist nicht vollständig verstanden; in der Wissenschaft wird eine Kombination aus Trigger-Faktoren und genetischen Einflüssen diskutiert.

Ausgelöst wird die Attacke mitunter durch Stresssituationen, bestimmte Lebensmittel oder auch Hormonschwankungen sowie sensorische Reize in Form von grellem Licht oder Lärm. Die Betroffenen können während der Akutphase der Migräne kaum ihren Alltag bewältigen, Konzentration und Leistungsfähigkeit sind stark eingeschränkt. Häufige und unerwartete Migräne-Attacken machen zudem den Berufsalltag fast unmöglich.

Die medikamentöse Therapie zielte lange zumeist auf Symptomlinderung ab oder soll als Prophylaxe, die Schwere und Häufigkeit der Attacken reduzieren. Aufgrund von Nebenwirkungen und teils schlechter Wirksamkeit war der Bedarf an gänzlich neuen Therapien allerdings groß.

Als Schritt in diese Richtung gelten seit dem Jahr 2018 die Zulassungen der monoklonalen Antikörper *Erenumab* und *Galcanezumab* sowie seit 2019 die Zulassung für *Fremanezumab* (Abb. 1). Die Wirkungsweise von ihnen beruht auf der Inhibition des *Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP)*-Signalwegs und es wird angenommen, dass die durch dieses Peptid vermittelte Vasodilatation der Blutgefäße in der Hirnhaut ein zentraler Bestandteil der Migräne-Pathogenese ist.

Unterschiedliche Nutzenbewertungen und deren Ursachen

Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen der neuen immunologischen Therapieoption in unterschiedlichen Kategorien bzw. Abstufungen sowohl für die Wahrscheinlichkeit als auch für das Ausmaß nach einem standardisierten Verfahren, nämlich seinen sog. *allgemeinen Methoden* (Methodenpapier des IQWiG [1]).

Die Nutzenbewertung der 3 therapeutischen monoklonalen Antikörper *Erenumab*, *Galcanezumab* und *Fremanezumab* (Abb. 2) erfolgte in diesem Verfahren für eine identische Population und in allen 3 Fällen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care*, die in den klinischen Studien als Placebo plus Hintergrundtherapie dargestellt wurde. Trotz der vergleichbaren Wirkweise der 3 Antikörper und ähnlichen Studiendesigns kam das IQWiG in der Bewertung zu jeweils unterschiedlichen Einschätzungen und stufte das Ausmaß von *Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatz-*

nutzen bis Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ein. Der G-BA hingegen bewertete abschließend alle 3 Antikörpertherapien gleichermaßen mit einem *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Wie lässt sich dieser Sachverhalt erklären?

Unterschiedliche Berücksichtigung von Endpunkten

In klinischen Studien wird anhand von verschiedenen Kriterien, den sog. Endpunkten, die den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zuzuordnen sind, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie bewertet. Für die Nutzenbewertung werden diese Daten einer klinischen Studie dann zumeist als binäre Responder-Analysen (trat ein Ereignis ein oder nicht), Ereigniszeitanalysen (wie viel Zeit verging ab Studienbeginn bis zum Eintreten eines Ereignisses) oder stetige Analysen (wie veränderte sich ein Ereignis über den Studienverlauf hinweg) dargestellt. Dabei kann ein Endpunkt mithilfe einer oder auch mehrerer dieser Analysemethoden ausgewertet werden.

Wie das Fallbeispiel zeigt, betrachtete das IQWiG bei den 3 initial bewerteten Antikörpertherapien zur Migräne-Prophylaxe jeweils unterschiedliche Endpunkte bzw. Endpunktauswertungen für die Morbidität. Beispielsweise zog das IQWiG für die erkrankungsspezifische Symptomatik einzig den Endpunkt *Reduktion der Migräne-Tage/Monat um 50 %* bei der Bestimmung des Zusatznutzens für alle 3 Antikörper heran. Der G-BA hingegen berücksichtigte bei der Bewertung der Morbidität für Galcanezumab und Fremanezumab auch eine *Reduktion der Migräne-Tage/Monat um 75 % bzw. 100 %*. Zudem wurden im Beschluss des G-BA weitere Endpunkte aus den vorliegenden Studien, etwa eine Verringerung der Migräne-Stunden bzw. Kopfschmerz-Tage/Monat, ergänzend dargestellt.

Während in der Bewertung von *Erenumab* durch den G-BA anhand des Fragebogens *Work-Productivity-and-Activity-Impairment (WPAI)-Headache* noch ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wurde, fand dieser infolge einer Neubewertung des Stellenwerts des Endpunkts in der Nutzenbewertung von *Fremanezumab* keine Berücksichtigung mehr durch IQWiG und G-BA. Dies liegt daran, dass der Endpunkt hauptsächlich gesundheitsökonomische Aspekte beleuchtet. Vorangegangene Verfahren sind damit eine gute Orientierungshilfe, aber kein Garant für die Akzeptanz eines Endpunkts.

Der Vergleich der beiden Nutzenbewertungsverfahren von *Erenumab* und *Fremanezumab* zeigt bei Betrachtung des Endpunkts *Headache Impact Test (HIT-6)*, dass IQWiG und G-BA auch durchaus zugunsten des Arzneimittelherstellers entscheiden. Denn obwohl Responder-Analysen in der Hierarchie höher eingestuft werden als kontinuierliche Analysen, erfolgte die Bewertung im Verfahren von *Fremanezumab* anhand der kontinuierlichen Auswertung des Endpunkts, da sich bei der Responder-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte.

Dabei fällt allerdings auf, dass das IQWiG den *HIT-6* als eine quantifizierbare Bewertung der Morbidität von Kopfschmerzen einstuft, während der G-BA diesen Endpunkt als eine Bewertung der Lebensqualität mit Kopfschmerzen betrachtet.

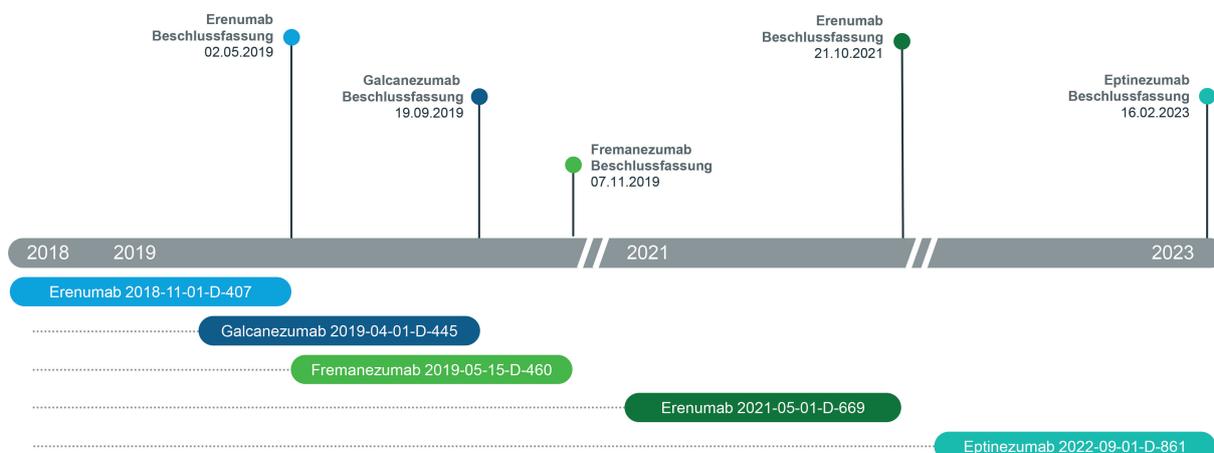


Abbildung 1: Zulassungszeitpunkte verschiedener Migräne-Therapeutika (Quelle aller Abbildungen: IQVIA).

Neue Zielgruppen und methodische Unterschiede

Interessant ist auch die erneute Nutzenbewertung von Erenumab. Der Hersteller hatte für diesen Wirkstoff aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine weitere Nutzenbewertung beantragt.

Bei dieser 2. Bewertung wurde eine von der 1. Nutzenbewertung abweichende Patientengruppe untersucht, für die bislang keine Evidenz vorlag. In dieser wurde dem Wirkstoff eine im Vergleich zu Topiramaten bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit bescheinigt – vom IQWiG als *Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)* und vom G-BA wiederum als *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. Topiramaten war eine der vom G-BA benannten, möglichen Vergleichstherapien für die Patientenpopulation.

Methodisch wurde von beiden Institutionen u. a. die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* gemessen, und zwar anhand des Fragebogens Short Form 36 (SF-36). Das Ergebnis war wiederum unterschiedlich. So war in der vorgelegten Studie des pharmazeutischen Unternehmens zwar ein statistisch signifikanter Vorteil für Erenumab bei der Verbesserung um mehr als 5 Punkte erkennbar. Das IQWiG sah jedoch lediglich eine Verbesserung von mindestens 9,4 Punkten als bedeutsame Veränderung an. Diese Entscheidung war auf eine zwischenzeitliche Änderung der IQWiG-Methodik zurückzuführen. Dadurch bewertete das IQWiG das Ergebnis als *nicht quantifizierbar* und damit als schlechter als es der G-BA tat. Letzterer hatte den in den vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bereits herangezogenen Schwellenwert für die Ableitung des Zusatznutzens akzeptiert und sich damit für einen beträchtlichen Zusatznutzen entschieden. Dieser basiert auf dem 5-Punkte-Schwellenwert.

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterschiede beim Zusatznutzen gibt es auch abhängig vom Zeitpunkt des Bewertungsantrags, wie am Beispiel von *Eptinezumab* (Abb. 1, Abb. 2) erkennbar wird. Dieser 4. Antikörper-Wirkstoff durchlief die Nutzenbewertung erst im Jahr 2023 und somit einige Jahre später als die anderen 3 Arzneimittel.

Wie für die ersten 3 Antikörper basierte die klinische Zulassungsstudie auch für Eptinezumab auf einem Vergleich gegenüber Placebo. Aufgrund der vorangegangenen Verfahren und dem belegten Zusatznutzen für Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab wurde vom G-BA festgelegt, dass die für die Nutzenbewertung zweckmäßige Vergleichstherapie nun nicht mehr wie zuvor noch eine Best Supportive Care war. Vielmehr wurden dies die 3 bereits zugelassenen und bewerteten Antikörper. Somit wurde der im Dossier dargestellte, direkte Vergleich von Eptinezumab gegenüber Best Supportive Care vom IQWiG nicht für die Bewertung verwendet und auch der G-BA bewertete das in konsistenter Weise gleich. Zudem werden in Dossiers gelegentlich indirekte Vergleiche dargestellt, wie auch im Fall von Eptinezumab. Der vom pharmazeutischen Unternehmen eingereichte indirekte Vergleich gegenüber Fremanezumab wurde sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen. Auch hier zeigten beide Institutionen Einigkeit und bestimmten, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine relevanten positiven oder negativen Effekte vorlägen.

Doch auch wenn Eptinezumab keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat, stellt die Nutzenbewertung aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie alle 4 Antikörper letztlich auf eine Ebene und bietet dem pharmazeutischen Unternehmen einen akzeptablen Preisanker für die nachgelagerte Preisverhandlung.

Diese findet statt auf Basis der Bewertung des Zusatznutzens. Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurden die Rahmenbedingungen für diese nutzenbasierte Preisbildung angepasst. So muss für Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der zu geringeren Therapiekosten führt. Sind mehrere Alternativen der Vergleichstherapie in diesen Fällen weiterhin vorhanden, so wird nach den wirtschaftlichsten Jahrestherapiekosten geschaut. Bei Arzneimitteln mit geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen und patentgeschützter Vergleichstherapie dürfen die Kosten nicht höher als bei der Vergleichstherapie ausfallen. Das heißt, auch wenn Eptinezumab keinen Zusatznutzen zugesprochen bekam, so stellt die Nutzenbewertung aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie alle

	Erenumab 2018-11-01-D-407	Galcanezumab 2019-04-01-D-445	Fremanezumab 2019-05-15-D-460	Erenumab 2021-05-01-D-669	Eptinezumab 2022-09-01-D-861
Population	Erwachsene mit ≥ 4 Migräne-Tagen pro Monat, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprechen/ diese nicht vertragen/ für diese nicht geeignet sind	Erwachsene mit ≥ 4 Migräne-Tagen pro Monat, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprechen/ diese nicht vertragen/ für diese nicht geeignet sind	Erwachsene mit ≥ 4 Migräne-Tagen pro Monat, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprechen/ diese nicht vertragen/ für diese nicht geeignet sind	Unbehandelte Erwachsene, die auf ≥ 1 prophylaktische Medikation unzureichend angesprochen/ nicht vertragen haben oder nicht geeignet sind	Erwachsene mit ≥ 4 Migräne-Tagen pro Monat, die auf medikamentöse Therapien nicht ansprechen/ diese nicht vertragen/ für diese nicht geeignet sind
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Best Supportive Care	Best Supportive Care	Best Supportive Care	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin	Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab
Zusatznutzenbewertung durch Hersteller	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zusatznutzenbewertung durch IQWiG	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der mind. beträchtlich ist	Zusatznutzen nicht belegt
Zusatznutzenbewertung durch G-BA	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt

Abbildung 2: Nutzenbewertungen verschiedener Migräne-Therapeutika.

4 Antikörper auf eine Ebene und bietet dem Pharmaunternehmen in diesem sehr speziellen Fall einen akzeptablen Preisanker für die Verhandlungen. Es sind also stets sehr individuelle Faktoren, die die Nutzenbewertung und Preisverhandlung beeinflussen.

Fazit: Unterschiedliche Nutzenbewertungen

Aufgrund der Versorgungsrealität in Deutschland vor der Zulassung der Antikörper-Therapien war der *unmet medical need* groß. Es galt, wirksame und sichere neue Pharmaka auf den Markt zu bringen für Migräne-Patienten, die bereits erfolglos verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung der Erkrankung ausprobiert hatten und denen eine bessere Lebensqualität ermöglicht werden sollte.

Speziell aber auch nicht nur für die Migräne-Prophylaktika ist es nach der Einstufung der mittlerweile 4 Antikörpertherapien nun interessant zu verfolgen, wie weitere Arzneimittel bewertet werden. Nach der positiven Nutzenbewertung der ersten Präparate und der nun insgesamt veränderten Versorgungsrealität gestaltet sich die Bewertung neuer Medikamente tatsächlich zunehmend schwieriger.

Die unterschiedlichen Bewertungen des Zusatznutzens neuer Migräne-Therapien durch das IQWiG und den G-BA in diesem Fallbeispiel verdeutlichen die Komplexität und Herausforderungen, die mit der Nutzenbewertung im deutschen Gesundheitssystem verbunden sind: Trotz vergleichbarer Wirkmechanismen und ähnlicher Studiendesigns der monoklonalen Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab kam es zu divergierenden Einschätzungen, die auf mehrere Faktoren zurückzuführen sind.

Ein umfassender Leitfaden, der über die Methodik des IQWiG hinausgeht, lässt sich also nur schwer erstellen, da individuelle Faktoren stets die entscheidende Rolle spielen. Den-

noch sollten pharmazeutische Unternehmen die in diesem Kontext dargestellten Aspekte bei der Erstellung ihrer Dossiers sorgfältig berücksichtigen und versuchen, eine Übertragbarkeit zu antizipieren. Dies erhöht nämlich die Wahrscheinlichkeit einer positiven Nutzenbewertung erheblich.

Gerade im Hinblick auf die anschließende Preisverhandlung ist dies von großer Bedeutung, da ein hoher Zusatznutzen die Chancen auf einen attraktiveren Erstattungsbetrag signifikant steigert. Enthält die zur Bewertung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie überzeugende Preisanker, wie im Fall von Eptinezumab, kann der negative Einfluss einer weniger positiven Nutzenbewertung ausgeglichen werden.

Im Fall von Eptinezumab enthielt die zur Bewertung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit den anderen CGRP-Antikörpern überzeugende Preisanker. So kann in einem solchen Kontext der negative Einfluss einer weniger positiven Nutzenbewertung möglicherweise ausgeglichen werden. Durch die neuen Regelungen des GKV-FinStG geht aber selbst die Einstufung des Zusatznutzens als *gering* oder *nicht quantifizierbar* nicht mehr mit der Übersetzung in einen höheren Preis einher. Daher ist es gerade im Hinblick auf die anschließende Preisverhandlung von großer Bedeutung einen hohen Zusatznutzen zu erzielen, um die Chancen auf einen attraktiven Erstattungsbetrag signifikant zu steigern.

Die strategische Planung der Studien und eine durchdachte Dossier-Erstellung, die sowohl die Anforderungen der Nutzenbewertung als auch die Bedürfnisse der Preisverhandlungen in den Blick nimmt, ist unerlässlich. Nur so können Unternehmen im Wettbewerb um die Erstattung neuer Arzneimittel erfolgreich bestehen.

Literatur

- [1] Allgemeine Methoden Version 7.0, www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/

Der Link wurde zuletzt abgerufen am 06. Dez. 2024.