

Persönliche PDF-Datei für Julian E, Rasch A, Bussilliat P, Ruof J.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Umgang mit best-verfügba-
rer Evidenz in der Nutzenbe-
wertung von Arzneimitteln:
Umgang mit best-verfügba-
rer Evidenz in der Nutzenbe-
wertung von Arzneimitteln:

Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement

2024

51–63

10.1055/a-2142-0794

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift
*Gesundheitsökonomie &
Qualitätsmanagement* ist
Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 1432-2625

Umgang mit best-verfügbarer Evidenz in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Eine Analyse von Verfahren ohne Vorliegen einer randomisiert-kontrollierten Studie

Acceptance of best-available evidence in benefit assessment of medicinal products: An analysis of procedures without availability of a randomized-controlled trial

Autorinnen/Autoren

Elaine Julian¹, Andrej Rasch², Paul Bussilliat², Jörg Ruof^{1,3}

Institute

- 1 r-connect GmbH, Basel
- 2 Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), Berlin
- 3 Medizinische Hochschule Hannover

Schlüsselwörter

Randomisiert-kontrollierte Studie, best-verfügbare Evidenz, Nutzenbewertung, evidenzbasierte Medizin, Einarmige Studie

Key words

randomized-controlled trial, best available evidence, health technology assessment, evidence-based medicine, single-arm trial

Artikel online veröffentlicht 12.10.2023

Bibliografie

Gesundh ökon Qual manag 2024; 29: 51–63

DOI 10.1055/a-2142-0794

ISSN 1432-2625

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Jörg Ruof
r-connect GmbH
Hauensteinstr. 132
CH - 4059 Basel
Schweiz
joerg.ruof@r-connect.org

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund/Fragestellung Neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung prägen zuletzt einen Paradigmenwechsel in der klinischen Forschung hin zu mehr gezielten Therapieansätzen. Zusammen mit dem vom Gesetzgeber ausdrücklich gewünschten Forschungsfokus auf seltene Krank-

heitsbilder führt dies zu einer Herausforderung für die Durchführbarkeit von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs). Diese Untersuchung befasst sich mit dem Umgang des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der best-verfügbaren Evidenz bei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln ohne RCT. **Methoden** Es wurden die im Zeitraum 1.1.2017 bis 1.4.2022 begonnenen AMNOG-Verfahren für neue Arzneimittel nach dem erstmaligen Inverkehrbringen und ohne Vorliegen einer RCT aus der vfa-AMNOG-Verfahrensdatenbank selektiert. Die in den Verfahren vorgelegten Studien wurden identifiziert und die Akzeptanz dieser Evidenz seitens des G-BA anhand der Beschlussunterlagen wurde untersucht.

Ergebnisse Im Untersuchungszeitraum wurden 536 abgeschlossene AMNOG-Verfahren identifiziert, davon waren 215 Erstbewertungen nach dem erstmaligen Inverkehrbringen. Bei 42 Verfahren zu insgesamt 37 Arzneimitteln lag für die Bewertung keine RCT vor. In allen 42 Verfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers mind. eine einarmige Studie (SAT) vorgelegt. Darunter wurden in 19 Verfahren ≥ 2 SATs, in 27 Verfahren ein oder mehr indirekte Vergleiche (ITC) und in vier Verfahren weitere Daten unter Einbeziehung von Real World Evidence (RWE) vorgelegt. Diese Evidenz wurde durch den G-BA in 20 (47.6%) Verfahren herangezogen, wobei es sich hierbei in allen Fällen um Orphan Drugs handelt. In 6 dieser Verfahren (14.3%) wird die best-verfügbare Evidenz für vergleichende Aussagen seitens des G-BA herangezogen. In weiteren 7 (16.7%) der Verfahren erfolgt der Hinweis, dass das Medikament in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann. Bei 16 Verfahren (38.1%) wurde eine Befristung ausgesprochen. Für 22 der 42 Verfahren lagen zusätzlich Information für das Arztinformationssystem vor. Eine darin erkennbare Berücksichtigung der Daten erfolgte nur bei 3 OD-Verfahren.

Schlussfolgerung Die Untersuchung zeigt einen vorwiegend ablehnenden Umgang des G-BA mit best-verfügbarer Evidenz aus nicht-randomisierten Studienergebnissen. Eine explizite Berücksichtigung solcher Daten durch den G-BA für die Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzen erfolgt nur in sehr seltenen Ausnahmefällen. Angesichts der medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklung besteht Bedarf Kriterien zu erarbeiten, wann ein RCT

im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms nicht anwendbar ist und wie bei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln ohne RCT auf Basis der best-verfügbaren Evidenz vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.

ABSTRACT

Background/Aim The findings of recent advances in medical scientific research are leading to a paradigm shift in clinical research towards more targeted and genetically specified therapies. Together with the focus on rare diseases that is expressly encouraged by the legislator this leads to a challenge for the feasibility of randomized controlled trials (RCTs). This study analyzes the approach of the Joint Federal Committee (G-BA) to the 'Best Available Evidence' (BAE) in assessment procedures without an RCT.

Methods The AMNOG procedures initiated between 01/01/2017 and 01/04/2022 for new medicinal products after first marketing authorization and without availability of an RCT were selected. The studies presented in the procedures were identified and the acceptance of this evidence by the G-BA was analyzed according to the G-BA appraisal and the supporting rationale.

Results In the specified timeframe 536 AMNOG appraisals were identified, 215 of these were initial assessments of newly approved medicinal products. No RCT was available for the

assessment in 42 procedures for a total of 37 products. In all 42 procedures, the pharmaceutical company presented at least one single-arm study (SAT). Among these, ≥ 2 SATs were provided in 19 procedures, one or more indirect comparisons (ITC) in 27 procedures and additional data including of Real World Evidence in 4 procedures. This evidence was used by the G-BA for the assessment of the additional benefit in only 20 (47.6%) procedures, with all of them being Orphan Drugs. In 6 procedures G-BA provided comparative comments based on BAE. In 7 procedures G-BA mentioned that in individual cases the medicine might reveal a relevant therapeutic option. In 16 procedures the appraisal was time restricted. For 22 of the 42 procedures additional information for the Physician Information System (AIS) was available. Within the AIS information an acceptance of the available data was only evident in 3 OD-procedures, indicating a general rejection of such evidence.

Conclusion The analysis reveals a mostly skeptical approach of G-BA regarding BAE in AMNOG assessments without RCTs. The G-BA only considers such BAE data for the assessment and quantification on an additional benefit in rare exceptional cases. In light of the developments in clinical research there is a need to develop criteria when a RCT is not applicable and how to reach comparative conclusions on additional benefit in Health Technology Assessments without availability of an RCT.

Einleitung

Auf Basis des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) werden alle neuen Arzneimittel seit 2011 einer frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unterzogen. Der entsprechende Beschluss des G-BA ist Grundlage für die anschließenden Verhandlungen des Erstattungsbetrags des Herstellers mit dem GKV-Spitzenverband. Dabei werden gemäß der Verfahrensordnung des G-BA bei der Nutzenbewertung vorrangig randomisiert-kontrollierte, direkt vergleichende Studien (RCT) berücksichtigt, die der höchsten Evidenzstufe I eingeordnet werden. Auch für indirekte Vergleiche werden vorrangig randomisiert-kontrollierte Studien herangezogen. Wenn jedoch solche Daten nicht vorliegen, soll die Bewertung auf Grundlage der best-verfügbaren Evidenz erfolgen [1]. Zugleich gilt im Einklang mit der Vorgabe aus der AM-NutzenV, dass, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Nachweise der best-verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind. Der pU hat dabei darzulegen, inwieweit die von ihm als best-verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf laut G-BA jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird [2]. Im Rahmen vergleichender Health Technology Assessment (HTA) - Verfahren ergibt sich somit prinzipiell eine Möglichkeit, durch die Verwendung indirekter Therapievergleiche (ITC) [3] oder durch die Einbeziehung von einarmigen Studien (SAT) und Daten der Versorgungsforschung (Real World Evidence, RWE) [4], Aussagen zum Zusatznutzen auch bei Abwesen-

heit einer RCT zu treffen. Anzumerken ist dabei ebenfalls die vor Kurzem vom Gesetzgeber geschaffene Möglichkeit für den G-BA, anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) zu fordern. Da eine AbD ausdrücklich ohne Randomisierung erfolgen soll, zeigt dies die grundsätzliche Relevanz solcher Daten für die Nutzenbewertung bei bestimmten Therapiesituationen.

Für den praktischen Umgang mit Daten aus nicht randomisiert-kontrollierten Studien spielen neben der Verfahrensordnung des G-BA auch die methodischen Grundlagen des IQWiG eine wichtige Rolle [5]. Aus den Allgemeinen Methoden lässt sich zwar schlussfolgern, dass die Verwendung nicht-randomisierter Daten einer besonderen Begründung und Voraussetzung bedarf. Konkret bedeutet dies jedoch, dass andere Studientypen als RCTs in der Regel für das IQWiG nicht geeignet sind. Nicht-randomisierte Daten sollen demnach erst beim Vorliegen von sog. dramatischen Effekten unter Beobachtung einer Umkehr des (quasi)deterministischen Verlaufs einer Erkrankung herangezogen werden. Auch bei abnehmender Patientenzahl und seltenen Erkrankungen stünde der Verzicht auf eine Randomisierung an letzter Stelle der Kompromisse in der Bewertung [6].

Auch wenn RCTs unbestreitbar aufgrund der zahlreichen methodischen Vorteile weiterhin als Standard der klinischen Forschung gelten, so kann deren Durchführbarkeit und Aussagekraft dennoch durch verschiedene Faktoren limitiert sein [7]:

- Die Durchführung einer RCT kann in verschiedenen klinischen Szenarien praktisch limitiert (z. B. bei unterschiedlichen nationalen Therapiestandards in internationalen Studien) oder aus ethischen Gesichtspunkten nicht realisierbar sein [8].

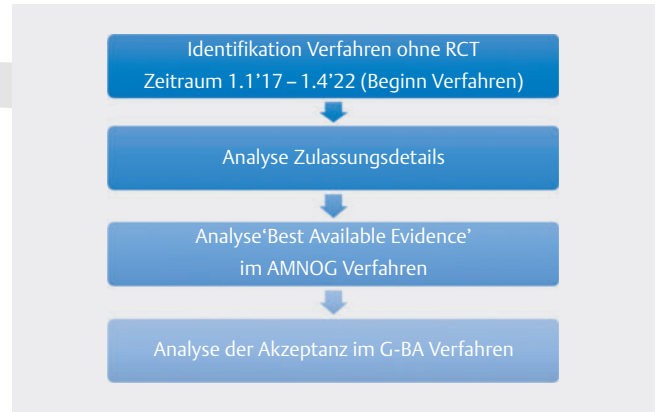
- Bei kleinen Patientenzahlen erhöht sich das Risiko einer unbalancierten Ausprägung relevanter Patientencharakteristika zwischen den Untersuchungsgruppen. Der gewünschte Effekt der Randomisierung wird abgeschwächt und das Risiko einer fehlenden Vergleichbarkeit der Studienpopulation steigt.
- Rasch wechselnde Therapiestandards wie z. B. in der Onkologie stellen eine weitere Hürde für die Durchführung und Aussagekraft von RCTs dar [9]. Eine zu Beginn einer Studie identifizierte zweckmäßige Vergleichstherapie kann bei Beendigung der Studie bereits einen veralteten, nicht mehr aktuellen Therapiestandard darstellen.

Zugleich führen Fortschritte in der Grundlagenforschung zu neuen Herausforderungen für die Durchführbarkeit von RCTs. So zeigt sich z. B. in einer zunehmenden Anzahl onkologischer Indikationen die hohe Bedeutung spezifischer Treibermutationen. Entsprechende Forschungsergebnisse ermöglichen einen Paradigmenwechsel hin zu gezielten, genetisch determinierten Therapieansätzen [10]. Eine weitere Dynamik ergibt sich durch den vom Gesetzgeber ausdrücklich gewünschten Forschungsfokus auf seltene Erkrankungen [11]. Zwangsläufig ist bei diesen, zumeist schwerwiegenden Erkrankungen und besonderen Therapiesituationen, die für die Durchführung von Studien zur Verfügung stehenden Patientenzahl limitiert. Dabei ist zu beobachten, dass die Zulassungsbehörden vor diesem Hintergrund für solche Situationen die jeweiligen Besonderheiten bei eigenen Abwägungsentscheidungen immer wieder berücksichtigen. Dies zeigt sich unter anderem in der Entwicklung und Akzeptanz gänzlich neuer Studientypen wie z. B. Basket-Studien in der Onkologie.

Konsequenterweise wurde der Umgang mit der aus diesen aktuellen Trends resultierenden wissenschaftlich-statistischen Unsicherheit als eine zentrale Herausforderung nicht nur bei der Zulassung von Arzneimitteln, sondern auch bei aktuellen und künftigen HTA-Verfahren identifiziert [12]. Eine wesentliche Rolle kommt hierbei dem Konzept der 'Best Available Evidence' zu. Im Sinne von David Sackett ist darunter '*clinically relevant research, often from the basic sciences of medicine, but especially from patient centered clinical research into the accuracy and precision of diagnostic tests ..., the power of prognostic markers, ...*' zu verstehen [13]. In der praktischen Anwendung ist jedoch entscheidend, inwieweit best-verfügbare Evidenz für die Bewertung und Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen tatsächlich herangezogen wird. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher der aktuelle Umgang des G-BA mit AMNOG-Verfahren, in denen keine randomisiert-kontrollierte Studie vorgelegt wurde, analysiert.

Materialien und Methoden

Die angewendete Analysemethodik ist in der Übersicht in ► **Abb. 1** dargestellt. Zunächst wurden mit Hilfe der vfa-AMNOG-Datenbank die bis September 2022 abgeschlossenen G-BA-Verfahren mit Verfahrensstart im Zeitraum von 1.1.2017 bis 1.4.2022 identifiziert. Es erfolgte anschließend eine Selektion der Verfahren mit dem erstmaligen Inverkehrbringen als Anlass für die Nutzenbewertung, da die erste Bewertung eines Arzneimittels von besonderer Relevanz für die Erstattungsbedingungen und seine Verfügbarkeit in der Ver-



► **Abb. 1** Die 4 Schritte der Untersuchungsmethodik.

sorgung darstellt. In der vfa-AMNOG-Datenbank sind eine Vielzahl verfahrenstechnischer und methodischer Aspekte von Nutzenbewertungsverfahren systematisch dokumentiert, die sich zielgerichtet auswerten lassen, u. a. Angaben zur der in den jeweiligen Verfahren berücksichtigten Evidenz. Als weiteres Selektionskriterium wurden Verfahren ausgewählt, bei denen unter der eingereichten Evidenz keine randomisiert-kontrollierte Studie enthalten war.

In einem nächsten Schritt wurden Produktspezifika und Details der Zulassungsverfahren anhand der öffentlich zugänglichen Informationen im jeweiligen European Public Assessment Report (EPAR) analysiert [14]. Insbesondere wurde dabei erfasst:

- Therapiegebiet basierend auf der Darstellung in der Verfahrensübersicht des G-BA [15]
- Vorliegen eines Orphan Drug (OD) -Status
- Charakterisierung des Produkts als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)
- Spezifische Zulassungscharakteristika (Conditional Approval; Exceptional Circumstances)
- Zulassungsaufgaben (Periodic Safety Update Report (PSUR); Risk Management Plan (RMP); Post Authorization Safety Study (PASS); Post Authorization Efficacy Study (PAES); Schulungsprogramme; Nachlieferung von Ergebnissen zu laufenden Studien; zusätzliche Analysen bestehender Daten; Registererhebung; zusätzliche Studien)

Weiterhin wurde die in den entsprechenden AMNOG-Verfahren seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Evidenz identifiziert. Hierbei wurden insbesondere die Kategorien SAT, Registerdaten sowie ITC und intra-individuelle Vergleiche (IIC) differenziert. IICs wurden mit als solche charakterisiert, auch wenn diese nicht explizit im Dossier des pU so benannt, die Daten aber entsprechend ausgewertet wurden (wie beispielsweise im Indikationsgebiet Hämophilie üblich).

Anschließend erfolgte die Analyse der Akzeptanz dieser Evidenz seitens des G-BA. Dabei wurden zwei Ebenen an Akzeptanz seitens des G-BA differenziert: i) Akzeptanz gemäß Tragenden Gründen und Beschluss, ii) Akzeptanz gemäß Darstellung im Arztfachinformationssystem (AIS):

- i) Unabhängig vom Resultat der Nutzenbewertung wurde die Akzeptanz der Evidenz zunächst angenommen, wenn die jeweiligen Daten im G-BA Beschluss bzw. in den tragenden Gründen für Aussagen zum Zusatznutzen erwähnt wurden. In einem weiteren Schritt wurde, basierend auf den Aussagen des G-BA in den Tragenden Gründen, geprüft, ob die präsentierten Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, oder dieser sich primär aus der gesetzlich verankerten Fiktion des Zusatznutzens ableitete. Weiterhin wurde das Vorliegen von Hinweisen, dass ein Medikament in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann sowie das Vorliegen eines Befristungsbeschlusses geprüft.
- ii) Gemäß der aktualisierten Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) [16], werden die G-BA Beschlüsse zum AMNOG darüber hinaus im AIS dargestellt. Entsprechend wurde im Rahmen dieser Untersuchung in einem zweiten Schritt geprüft inwieweit der G-BA eine Berücksichtigung der jeweiligen Evidenz final auch in der zusammenfassenden Darstellung für das AIS dokumentiert.

Die Extraktion der für diese Untersuchung relevanten Verfahren und Daten aus der vfa-AMNOG-Datenbank erfolgte durch AR und PB. Die Analysen zu den Zulassungsdetails, zur vorgelegten ‚bestverfügbaren Evidenz‘ im AMNOG-Verfahren und zur Akzeptanz der vorgelegten Evidenz durch den G-BA erfolgte primär durch EJ und JR. Alle Analysen wurden anschliessend zwischen allen Autoren abgeglichen und konsolidiert.

Ergebnisse

Zwischen 1.1.2017 und 1.4.2022 wurden 536 AMNOG-Verfahren initiiert, davon waren 215 Erstbewertungen nach dem erstmaligen Inverkehrbringen. Bei 42 abgeschlossenen Erstbewertungen (19,5%) mit 71 Subpopulationen zu insgesamt 37 Arzneimitteln lag im vorgelegten Dossier keine Evidenz mit einer RCT vor. Eine Übersicht über die wesentlichen Charakteristika dieser 42 Verfahren ist in ► **Tab. 1a** dargestellt.

Wie in ► **Abb. 2a** dargestellt handelt es sich bei 30 der 42 Verfahren (71,4%) um onkologische Erkrankungen bzw. Neubildungen, bei 7 um Erkrankungen des Blutes bzw. der blutbildenden Organe, bei 4 um Endokrine bzw. Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen und einem Verfahren um sonstige Erkrankung (Imlifidase zur Desensibilisierung nach Nierentransplantation). Bei 25 Verfahren (59,5%) wurde seitens der EMA ein ‚conditional Approval‘ ausgesprochen. Weiterhin erfolgten 3 Zulassungen unter ‚exceptional circumstances‘ (Cerliponase alfa, Metreleptin, Tagraxofusp). Bei 20 Verfahren handelte es sich um ODs (vgl. ► **Abb. 2b**) und 9 Verfahren erfassten ATMPs. Bei 2 Verfahren handelte es sich um reine pädiatrische Zulassungen (Atidarsagen autotemcel OTL-200 und Selumetinib), im Falle von Hydrokortison (bei Nebenniereninsuffizienz) um eine PUMA-Zulassung.

Die Zulassungsaufgaben zu den eingeschlossenen Verfahren ohne RCT sind in ► **Abb. 3** dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass in allen Fällen regelmäßige Periodic Safety Update Reports (PSUR) sowie Update und Implementierung des Risk Management Plans (RMP) gefordert werden. Außerdem umfassen die Auflagen der Zulassungsbehörden in den meisten Fällen zusätzliche Analysen sowie die Erhebung weiterer Daten zur Sicherheit oder Effektivität.

In allen 42 Verfahren wurde seitens des pU mindestens eine SAT vorgelegt. In 19 Verfahren wurden ≥ 2 SATs im Dossier des pU präsentiert. Ein ITC wurde in 27 und vorgelegt, bei 12 Verfahren unter Einbeziehung eines historischen Vergleichs und bei 4 Verfahren unter Einbeziehung von RWE. In 6 Fällen machte der pU eine vergleichende Aussage auf Basis eines IIC, in 2 Fällen wurde eine vergleichende Aussage mit Bezug auf den klinischen Kontext getätigt. In 7 Fällen machte der pU keine vergleichende Aussage in Modul 1 des Dossiers.

Während alle vorgelegten SATs bei der Bewertung der EMA berücksichtigt wurden, wurde diese Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA nur in 20 (47,6%) Verfahren herangezogen, wobei es sich hierbei in allen Fällen um ODs handelte, bei denen der Zusatznutzen zunächst als belegt gilt und der G-BA auf der Grundlage der Zulassungsstudien den Zusatznutzen bewertet. ITCs wurden bei der EMA in 11 Verfahren eingereicht und in allen Fällen berücksichtigt. Beim G-BA wurden von den 27 Verfahren mit eingereichten ITCs diese in 4 Verfahren bei der Bewertung berücksichtigt (Cerliponase alfa, Axicabtagen-Ciloleucel in den beiden Indikationen und Atidarsagen autotemcel OTL-200).

Die zusätzliche tabellarische Information für das AIS lag nur bei 22 (52,4%) Verfahren vor. Laut Kategorisierung der AIS-Tabelle erfolgte dabei eine Berücksichtigung der nicht-randomisierten Daten nur bei 3 Verfahren zu ODs (Atidarsagen autotemcel OTL-200; Selumetinib und Betibeglogene autotemcel).

Eine Übersicht zur Kommentierung der bestverfügbaren Evidenz in den Tragenden Gründen des G-BA findet sich in ► **Tab. 2**. In 6 dieser Verfahren (14,3%) wird die bestverfügbare Evidenz für vergleichende Aussagen seitens des G-BA herangezogen. In weiteren 7 (16,7%) der Verfahren erfolgt der Hinweis, dass das Medikament in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann.

Eine Übersicht zum Zusatznutzen bei den 42 Verfahren ohne RCT findet sich in ► **Abb. 4**. Insgesamt wurde nur einmal ein quantifizierbarer – erheblicher – Zusatznutzen für eine Subpopulation im Verfahren für Atidarsagen autotemcel OTL-200 ausgesprochen. Bei 19 Verfahren wurde der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar kategorisiert. Dabei handelt es sich jedoch in allen Fällen um ODs. Bei den restlichen 22 Verfahren (alle ohne OD-Status) wurde der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. Zudem spezifizierte der G-BA bei 11 der seit 2020 durchgeführten OD Verfahren als ‚Anhaltspunkt‘.

Bei 6 der 42 Verfahren (14,3%) lag ein Dissens im Plenum vor (Cerliponase alfa, Nonacog beta pegol sowie Tisagenleleucel und Axicabtagen-Ciloleucel jeweils in beiden Indikationen). Hierbei votierten Patientenvertretung bzw. Deutsche Krankenhausgesellschaft für eine jeweils bessere Bewertung des Zusatznutzens.

In 4 Fällen (10,8%) sind die Arzneimittel nicht mehr im deutschen Markt verfügbar. Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen sowie Betibeglogene autotemcel wurden außer Vertrieb gesetzt. Ein Opt-Out vor Abschluss der Preisverhandlung wurde bei Amivantamab und Duvelisib durchgeführt.

Bei 16 Verfahren (38,1%) sprach der G-BA eine Befristung des Beschlusses aus. Zu 4 Verfahren lag inzwischen eine Neubewertung vor. Details hierzu sind in ► **Tab. 3** dargestellt. Dabei zeigt sich, dass in beiden Fällen mit der Aufhebung des OD-Status in der Folgebewertung ein Zusatznutzen nicht belegt werden konnte. Bei der Neubewertung von Cerliponase alfa nach Ablauf der Befristung at-

► **Tab. 1a** Übersicht zu wesentlichen Charakteristika der 42 Verfahren ohne Vorliegen einer RCT.

Ref. *	Wirkstoff	Indikation/Patientengruppe	OD	Conditional Approval	ATMP	Zahl eingereichte SATs	ITC	Registerdaten	IIC
271	Venetoclax	chronische lymphatische Leukämie	x	x	-	2	-	-	-
277	Lonoxocog alfa	Hämophilie A	-	-	-	2	-	-	x
299	Cerliponase alfa	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose	x	e.c.	-	1	x	-	-
316	Avelumab	Merkelzellkarzinom	x	x	-	1	x	x	-
325	Nonacog beta pegol	Hämophilie B	-	-	-	2	-	-	x
340	Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	Hämatopoetische Stammzelltransplantation, Graft-versus-Host Disease (CvHD)	x	x	x	2	x	x	-
348	Sonidegib	Basalzellkarzinom	-	-	-	1	x	-	-
363	Hydrocortison	Nebennierenrindensuffizienz	-	-	-	2	-	-	-
365	Rurioctocog alfa pegol	Hämophilie A	-	-	-	2	-	-	x
386	Tisagenlecleucel	akute lymphatische B-Zell-Leukämie	x	-	x	3	x	-	-
385	Tisagenlecleucel	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	x	-	x	2	x	-	-
391	Metreleptin	Lipodystrophie	x	e.c.	-	2	-	-	-
406	Axicabtagen-Ciloleucel	Lymphom (PMBCL)	x	-	-	1	x	-	-
408	Axicabtagen-Ciloleucel	Lymphom (DLBCL)	x	-	-	1	x	-	-
423	Damococog alfa pegol	Hämophilie A	-	-	-	2	-	-	x
464	Lorlatinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	-	x	-	1	-	-	-
478	Turoctocog alfa pegol	Hämophilie A	-	-	-	2	-	-	x
475	Gemiplimab	Plattenepithelkarzinom	-	x	-	1	x	-	-
489	Andexanet alfa	Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation	-	x	-	1	x	-	-
502	Larotrectinib	Solide Tumore	-	x	-	5	-	-	x
506	Betibeglogene autotemcel	β-Thalassämie	x	x	x	5	-	-	-
588	Entrectinib	Tumore mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion	-	x	-	4	x	-	-
587	Entrectinib	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	-	x	-	1	x	-	-
594	Belantamab-Mafodotin	Multiplres Myelom	x	x	-	1	x	-	-
602	Avapritinib	Gastrointestinale Stromatumoren	x	x	-	2	x	-	-
657	Brexucabtagen Autoleucel	Mantelzell-Lymphom (MCL)	x	x	x	1	x	-	-
666	Selpercatinib	Schilddrüsenkarzinom	-	x	-	1	x	-	-
665	Selpercatinib	Schilddrüsenkarzinom	-	x	-	1	x	-	-
664	Selpercatinib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges	-	x	-	1	x	-	-
661	Imlifidase	Desensibilisierung bei Nierentransplantation	x	x	-	6	-	-	-
677	Pemigatinib	Cholangiokarzinom	x	x	-	1	x	-	-
684	Atidarsagen autotemcel OTL-200	Metachromatische Leukodystrophie	x	-	x	3	x	-	-
707	Tagraxofusp	Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie	x	e.c.	-	1	-	-	-

► Tab. 1a
ÜFortsetzung.

Ref. *	Wirkstoff	Indikation/Patientengruppe	OD	Conditional Approval	ATMP	Zahl eingereichte SATs	ITC	Registerdaten	IIC
708	Dostarlimab	Endometriumkarzinom	-	x	-	2	x	-	-
726	Selumetinib	Neurofibromatose	x	x	-	1	x	-	-
740	Tafasitamab	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	x	x	-	1	x	-	-
770	Pralsetinib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges	-	x	-	1	x	-	-
781	Idecabtagen vicleucel	Multiple Myelom	x	x	x	2	x	-	-
783	Amivantamab	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges	-	x	-	1	x	x	-
790	Duvelisib	Follikuläres Lymphom	-	-	-	1	-	-	-
799	Sotorasib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges	-	x	-	1	x	x	-
807	Tepotinib	Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges	-	-	-	1	-	-	-

OD: Orphan Disease; ATMP: Arzneimittel für neuartige Therapien; SAT: Single Arm Trial; ITC: Indirect Treatment Comparison; TrG: Tragende Gründe; e.c.: exceptional circumstances; * Verfahrensreferenz des G-BA (12).

testierte der G-BA hingegen das höchstmögliche Ausmaß: einen erheblichen Zusatznutzen.

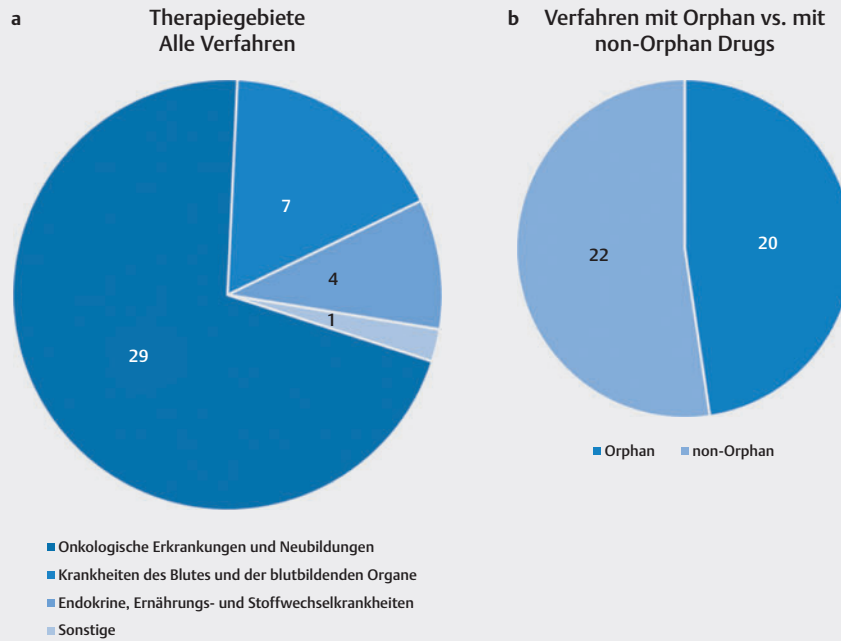
Diskussion

Die Abschätzung des Zusatznutzens innovativer Arzneimittel ist die zentrale Aufgabe des G-BA im AMNOG-Verfahren. Trotz aller Limitierungen der RCTs ist unumstritten, dass dieser Studientyp die beste Möglichkeit zur vergleichenden Beurteilung des Zusatznutzens bei einem geringstmöglichen Verzerrungspotenzial darstellt [17]. Dies zeigt sich auch anhand dieser Analyse, da bei rund 78 % der seit 2017 begonnenen Nutzenbewertung nach dem erstmaligen Inverkehrbringen eine zulassungsbegründende RCT seitens des pU im AMNOG-Dossier vorgelegt wurde.

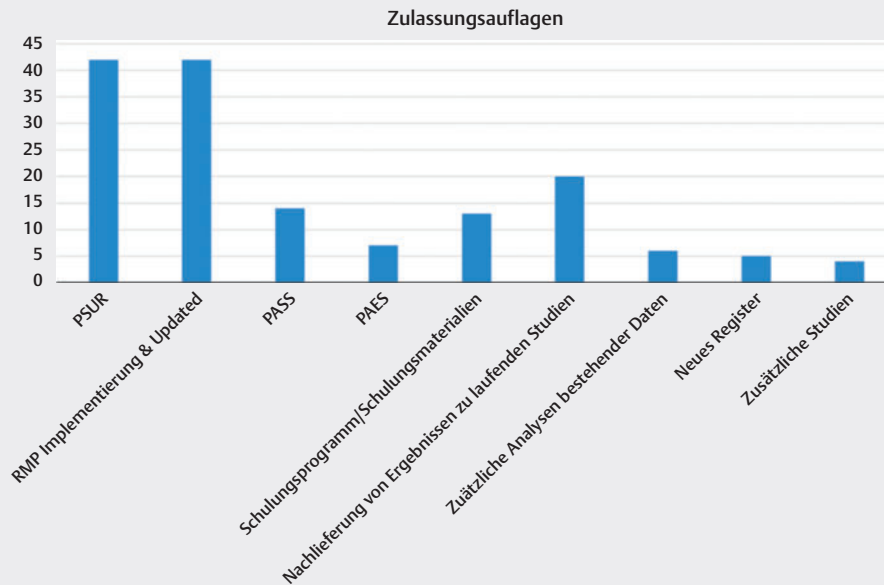
Festzustellen ist dennoch, dass bei den Erstbewertungen der Anteil an Verfahren ohne RCT seit Einführung des AMNOG im Jahr 2011 zugenommen hat. Zwar ist dieser Anteil in den letzten Jahren konstant geblieben, dennoch unterstreicht dies die zunehmende Bedeutung der Frage, wie eine Nutzenbewertung auf Basis der 'best-verfügbaren Evidenz' auch dann gewährleistet werden kann, wenn die Durchführung einer RCT im Rahmen der deutlichen medizinischen Entwicklung, z. B. aufgrund immer mehr zielgerichteter Therapien, erschwert ist. Aus diesem Grund hat die EMA kürzlich ein 'Reflection Paper' erstellt, welches sich detailliert mit den Aussagemöglichkeiten von einarmigen Studien im Rahmen von regulatorischen Zulassungsverfahren befasst [18]. Seitens des IQWiG wird hierbei argumentiert, dass keine Notwendigkeit besteht, sich auf andere Erkenntnisquellen als den RCT zu stützen ('Replacing RCT: a choice rather than a necessity') [19]. Allerdings fehlt bei diesen Darstellungen des IQWiG eine Würdigung der unterschiedlichen Bedeutung von 'best-verfügbaren Evidenz' zur Beurteilung von Nutzen und Risiko im Rahmen der Zulassungsverfahren vs. Beurteilung des Zusatznutzen im nachfolgenden Health Technology Assessment.

Auffällig ist, dass in den Tragenden Gründen des G-BA in keinem Fall vermerkt wurde, inwieweit bei den eingeschlossenen 42 Verfahren die Durchführung einer RCT möglich gewesen wäre. Standardisierte Kriterien für eine solche Prüfung wurden bislang nicht entwickelt und sind Teil einer weiterführenden Forschung. Allerdings ist davon auszugehen, dass in den Interaktionen zwischen pU und den Zulassungsbehörden im Verlauf des klinischen Entwicklungsprogramms die Durchführung einer RCT vor dem Hintergrund der Machbarkeit und des unerfüllten medizinischen Bedarfs jeweils geprüft wurden.

Unumstritten sollte jedoch auch sein, dass eine RCT nicht in allen Situationen vertretbar oder durchführbar ist. Die Entwicklung konzeptueller Grundlagen für die Abschätzung der Machbarkeit einer RCT wird deshalb intensiv vorangetrieben und es bleibt primäre Aufgabe bei der Entwicklung innovativer Arzneimittel, die erforderlichen RCT-Daten nach Möglichkeit zu entwickeln [20]. Allerdings – so wird es auch im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ausgeführt – kann es Situationen geben, in denen 'the question of interest cannot be answered by randomized trials, and review authors may be justified in including non-randomized studies' [21]. Ähnlich formuliert auch das IQWiG an anderer Stelle: 'Für den Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen kann die Forderung nach (parallel) vergleichenden



► **Abb. 2 a, b:** Indikationsgebiet bzw. Anzahl von Verfahren mit bzw. ohne OD-Status. Gesamtzahl n=42 Verfahren ohne RCT



► **Abb. 3** Zulassungsauflagen zu den eingeschlossenen n=42 Verfahren ohne RCT.

Studien unangemessen sein' [5]. Auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sieht vor, dass es Therapiesituationen gibt, bei denen es ,unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern' und daher ,Nachweise der best-verfügbaren Evidenzstufe einzureichen' sind [2, 22].

In Anlehnung an die statistische Differenzierung von Fehlern erster und zweiter Art birgt die Nutzenbewertung bei solchen Verfah-

ren ohne RCT (aber prinzipiell auch bei allen anderen Verfahren) zwei Risiken:

- einerseits, bei einer zu positiven Interpretation der ,Best Available Evidence', das Risiko einer Überschätzung des Zusatznutzens
- andererseits, bei einem kategorischen Ausschluss der ,Best Available Evidence', das Risiko der Unterschätzung des

► **Tab. 1b** Übersicht zur Berücksichtigung der best-verfügbaren Evidenz in den Tragenden Gründen des G-BA in den 42 Verfahren ohne Vorliegen einer RCT.

Ref.*	Wirkstoff	Berücksichtigung 'best-verfügbare Evidenz' zur Beurteilung des Zusatznutzens (ZN)	Begründung	Kommentar des G-BA zum Zusatznutzen (ZN)	Hinweis, dass das Medikament in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann	Befristung des Beschlusses
271	Venetoclax	(Ja)*	Fehlende Kontrollgruppe; Zensierung der Endpunkte sowie fragliche externe Validität der Studienpopulation	ZN liegt vor ist aber nicht quantifizierbar	Nein	Ja
277	Lonococog alfa	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; Daten sind nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
299	Cerliponase alfa	Ja	Vorteile bzgl motorischer und sprachlicher Fähigkeiten im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf	ZN wird anerkannt, ist aber nicht quantifizierbar	n/a	Ja
316	Avelumab	(Ja)*	Daten des historischen Vergleichs sind nicht geeignet zum Nachweis eines ZN; Unzureichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen	ZN liegt vor ist aber nicht quantifizierbar	Nein	Nein
325	Nonacog beta pegol	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; Fehlende Informationsbeschaffung zur Vergleichsgruppe; Daten sind nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
340	Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	(Ja)*	Fehlende Kontrollgruppe; Kleine, heterogene und nicht repräsentative Patientenzahl; ZN ergibt sich nur aufgrund der rechtlichen Lage	ZN liegt vor ist aber nicht quantifizierbar	Nein	Ja
348	Somidegib	Nein	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen; Daten sind nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
363	Hydrocortison	Nein	Fehlende Kontrollgruppe	Kein ZN	Nein	Nein
365	Rurioctocog alfa pegol	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; Daten sind nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
386	Tisagenlecleucel	(Ja)*	Defizitäre Datenlage und weitere Unsicherheiten; ZN ergibt sich nur aufgrund der rechtlichen Lage	ZN liegt vor ist aber nicht quantifizierbar	Nein	Ja
385	Tisagenlecleucel	(Ja)*	Defizitäre Datenlage und weitere Unsicherheiten; ZN ergibt sich nur aufgrund der rechtlichen Lage	ZN liegt vor ist aber nicht quantifizierbar	Nein	Ja
391	Metreleptin	(Ja)*	Unsicherheit bzgl Bedeutung der Laborwerte, der Endpunkte und wegen limitierter Datenlage	Ein nicht quantifizierbarer ZN wird festgestellt	Nein	Nein
406	Axicabtagen-Ciloleucel	Ja	Überlebens-Vorteil wurde trotz Fragen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulation akzeptiert	Ein nicht quantifizierbarer ZN wird festgestellt	n/a	Ja
408	Axicabtagen-Ciloleucel	Ja	Überlebens-Vorteil wurde trotz Fragen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulation akzeptiert	Ein nicht quantifizierbarer ZN wird festgestellt	n/a	Ja
423	Damococog alfa pegol	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; Daten sind nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
464	Lorlatinib	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; Keine Studien zum indirekten Vergleich	Kein ZN	Nein	Nein
478	Turoctocog alfa pegol	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; Daten sind nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
475	Cemiplimab	Nein	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Kein ZN	Nein	Nein
489	Andexanet alfa	Nein	Vergleichbarkeit der Patientenpopulation nicht ausreichend; Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Kein ZN	Nein	Ja
502	Larotrectinib	Nein	Ein Vergleich wurde für keine der Tumorentitäten vorgenommen	Kein ZN	Nein	Nein
506	Betibeglogene autotemcel	Ja	Endpunkt Transfusionsabhängigkeit mit sehr deutlichem Vorteil	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	n/a	Ja
588	Entrectinib	Nein	Fehlende Kontrollgruppe	Kein ZN	Nein	Nein
587	Entrectinib	Nein	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Kein ZN	Nein	Ja

▶ Tab. 1b Fortsetzung.

Ref. *	Wirkstoff	Berücksichtigung 'best-verfügbare Evidenz' zur Beurteilung des Zusatznutzens (ZN)	Begründung	Kommentar des G-BA zum Zusatznutzen (ZN)	Hinweis, dass das Medikament in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann	Befristung des Beschlusses
594	Belantamab-Mafodotin	(Ja) *	Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen unklar; Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Ja
602	Avapritinib	(Ja) *	Falscher Zeitpunkt der Ereigniszeitanalyse; Datenschnitt nicht präspezifiziert	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Nein
657	Brexucabtagen Autoleucel	(Ja) *	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Nein
666	Selpercatinib	Nein	Fehlende Kontrollgruppe; keine geeigneten Daten	Kein ZN	Ja	Nein
665	Selpercatinib	Nein	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen; keine geeigneten Daten	Kein ZN	Ja	Nein
664	Selpercatinib	Nein	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen; keine geeigneten Daten	Kein ZN	Ja	Nein
661	Imlifidase	(Ja) *	Fehlende Kontrollgruppe	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Ja
677	Pemigatinib	(Ja) *	Fehlende Angaben zur Population; Vergleichbarkeit der Population nicht beurteilbar	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Nein
684	Atidarsagen autotemcel OTL-200	Ja	Geschwisterkindanalyse wurde akzeptiert	Anhaltspunkt erheblicher ZN * *	n/a	Ja
707	Tagraxofusp	(Ja) *	Fehlende Kontrollgruppe	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Nein
708	Dostarlimab	Nein	Strukturgleichheit der Patientengruppen kann nicht hergestellt werden; Daten nicht geeignet	Kein ZN	Nein	Nein
726	Selumetinib	Ja	Reduktion des Tumorumfollens trotz eingeschränkter Interpretierbarkeit der Ergebnisse anerkannt	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Ja
740	Tafasitamab	(Ja) *	Unsicherheiten zum ITC	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Nein
770	Pralsetinib	Nein	Ergebnisse unvollständig; Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist ungeeignet für Ableitung eines Zusatznutzens	Kein ZN	Ja	Ja
781	Idecabtagen vicleucel	(Ja) *	Strukturgleichheit der Patientenpopulation im ITC fraglich; relevante Confounder wurden nicht berücksichtigt; Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN	Nein	Nein
783	Amivantamab	Nein	Effektmass nicht ausreichend, um Zufallsbefund auszuschliessen	Kein ZN	Ja	Nein
790	Duvelisib	Nein	Fehlende Kontrollgruppe	Kein ZN	Nein	Nein
799	Sotorasib	Nein	Nicht adjustierter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist ungeeignet für Ableitung eines Zusatznutzens	Kein ZN	Ja	Ja
807	Tepotinib	Nein	Fehlende Kontrollgruppe	Kein ZN	Ja	Nein

* OD Verfahren bei denen ein Zusatznutzen ausgesprochen wurde, die best-verfügbare Evidenz jedoch als nicht geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens beurteilt wurde; * * nur bei Patientengruppe a).

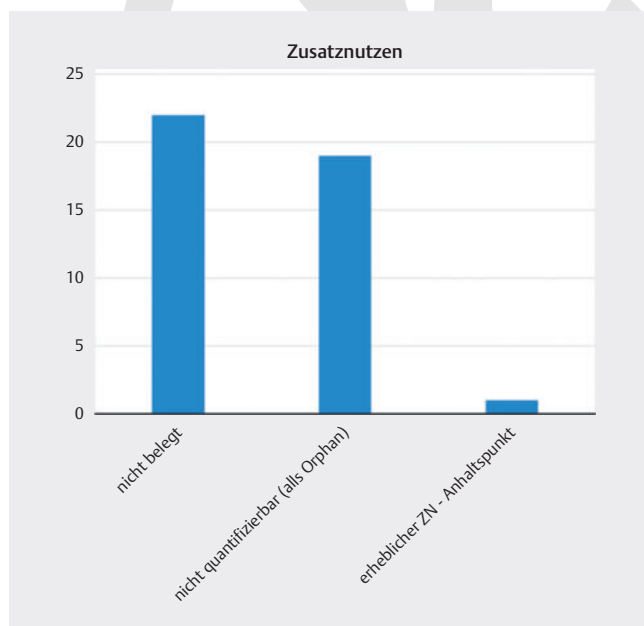
Zusatznutzens, die im Extremfall bis hin zur Marktrücknahme oder ausbleibenden Markteinführung innovativer Arzneimittel führen kann.

Bei der Abschätzung zur Gewichtung dieser beiden Risiken sind folgende Argumente zu berücksichtigen. Trotz der prinzipiellen Abweichungen der Aufgabenbereiche von EMA (Zulassung unter Abschätzung von Nutzen und Risiken) und G-BA (Abschätzung des Zusatznutzens) ist zu bemerken, dass seitens der EMA im Sinne des ‚Totality of Evidence Concepts‘ [23, 24] die Evidenz aus nicht randomisiert-kontrollierten Studien im Entscheidungsprozess herangezogen wird. Trotz des in den ICH E8 und E10 Guidelines seitens der EMA definierten eher konservativen Standards für die Verwendung externer Kontrollen, führten die eingereichten Non-RCT-Daten somit zumindest bei den betrachteten 42 Fällen zur Zulassung, d. h. zur positiven Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Arzneimittel [25, 26]. Eine wichtige Rolle für vergleichende Bewertungen spie-

len bei Abwesenheit einer RCT auch ITCs [27]. Auffällig ist dabei u. a., dass bei den Zulassungsverfahren seitens der pUs zwar seltener ITCs eingereicht wurden (11 Verfahren), diese jedoch alle von der EMA berücksichtigt wurden. Dies deutet insgesamt auf eine situative Akzeptanz höherer Unsicherheit seitens der Zulassung beim Vorliegen besonderer Therapiesituationen hin.

Dagegen wurden bei 27 G-BA-Verfahren ITCs präsentiert, diese wurden jedoch nur in 4 Fällen seitens des G-BA herangezogen. Des Weiteren machte der pU in 6 Fällen vergleichende Aussagen auf Basis von IICs, von denen jedoch keiner vom G-BA akzeptiert wurde. In 2 Verfahren verglich der pU die vorliegende Evidenz mit Daten aus dem klinischen Kontext, wodurch aber aufgrund hoher Unsicherheit in der Vergleichbarkeit keine Bewertung eines Zusatznutzens vorgenommen werden konnte. Insgesamt wurden seitens des G-BA die nicht-randomisierten Daten im Sinne der best-verfügbaren Evidenz bei 20 der insgesamt 42 Verfahren berücksichtigt. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass es sich in allen 20 Fällen um ODs handelte, bei denen der Zusatznutzen als belegt gilt und der G-BA auf der Grundlage der Zulassungsstudien den Zusatznutzen bewertet. Bei allen anderen Verfahren ohne OD-Status wurde die Evidenz als nicht verwertbar und der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist insb. auf die inkonsistente Darstellung des Umgangs mit nicht-randomisierten Daten in den G-BA-Beschlüssen und den tragenden Gründen einerseits und der zusammenfassenden Darstellung für das AIS andererseits, hinzuweisen. Zum einen lag die AIS-Darstellung insgesamt für nur 22 Verfahren vor (52.4%), zum anderen wurden nur bei 3 Verfahren die nicht-randomisierten Daten laut zusammenfassender AIS-Tabelle für die Bewertung explizit herangezogen. Für die Verfahren mit verfügbarer AIS-Information zeigt sich somit ein deutlich geringerer Anteil an herangezogener Evidenz. Gerade im Hinblick auf die intendierte wissenschaftliche Integrität der Arztinformation wäre hier eine konsistente Darstellung des Umgangs mit der zugrundeliegenden Evidenz geboten. Die inkonsistente Darstellung seitens des G-BA zwischen Beschluss/tragenden Gründen und Zusammenfassung für das AIS bezüglich Akzeptanz von Evidenz als geeignete Datenbasis für die Nutzenbewertung limitiert die Interpretierbarkeit in Bezug darauf, in welchem Maß nicht-randomisierte Daten (insb. SATs) tatsächlich zur Bewertung von ODs, herangezogen wurden. Dies gilt für Fälle, wo einerseits in einem Beschluss



► **Abb. 4** Zusatznutzen bei den n=42 Verfahren ohne RCT.

► **Tab. 2** Neubewertungen zu den eingeschlossenen n=42 Verfahren.

Produkt	Grund f. Neubewertung	Zusatznutzen bei Neubewertung	Zusatznutzen im Originalverfahren
Venetoclax	Aufhebung OD-Status	ZN nicht belegt, non-RCT	Nicht quantifizierbar
Avelumab	Aufhebung OD-Status	ZN nicht belegt, non-RCT	Nicht quantifizierbar
Tisagenleleucel	Bewertung nach Befristung, erstmalige Bewertung Wahrsch. nach gesetzl. Änd.	Nicht quantifizierbar, Wahrsch. Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Cerliponase alfa	Bewertung nach Befristung	Erheblicher Zusatznutzen, Anhaltspunkt, historischer Vergl. m. Registerdaten	Nicht quantifizierbar

OD: Orphan Disease, Wahrsch.: Wahrscheinlichkeit, Ind.: Indikation, ZN: Zusatznutzen.

die Ergebnisse einer einarmigen Studie dargestellt werden, zugleich jedoch gemäß den AIS-Angaben die Daten als ‚nicht bewertbar‘ gekennzeichnet werden. Die AIS-Angaben deuten somit darauf hin, dass der G-BA zwar formal den Zusatznutzen auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet, die Studien dennoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Für die Fälle, wo keine AIS-Informationen vorlagen und damit auch für die Gesamtanalyse, ist somit von einer Überschätzung der Akzeptanz von Non-RCT-Evidenz auszugehen.

Bei allen 20 Verfahren, in denen der G-BA die nicht-randomisierte Evidenz berücksichtigt hat, lag eine OD vor. In diesen Fällen wird ein Zusatznutzen gemäß Arzneimittelnutzenverordnung [28] unterstellt. Die Evidenz ist entsprechend zu berücksichtigen. In 19 Fällen wurde hierbei ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ausgesprochen, zuletzt unter der Anwendung der neuen Ausmaßkategorie ‚nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt‘. Die Besonderheit der Evidenzsituation bei ODs auch im internationalen Kontext ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Diskussion [29, 30]. Allerdings ist in diesem Zusammenhang als problematisch anzumerken, dass im Kontext des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes [31] bei Arzneimitteln mit nicht quantifizierbarem bzw. geringem Zusatznutzen der Spielraum für pU und GKV-SV in der Erstattungsbetragsverhandlung stark beschränkt wurde (sog. ‚Leitplanken‘). Es ist anzunehmen, dass die damit implizierte Entwertung dieser Zusatznutzenkategorien gerade bei solchen ODs, für die der G-BA vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen trifft bzw. die ‚in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen können‘, eine zusätzliche Hürde für die Verfügbarkeit in der Versorgung darstellen kann. Auf dieses Risiko wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Gesetz mehrfach hingewiesen [32, 33]. Herausragend aus der sonstigen Bewertungspraxis erscheint daher der nicht nur als quantifizierbar, sondern sogar als erheblich bewertete Zusatznutzen von Atidarsagen autotemcel OTL-200 auf der Grundlage einer Geschwisterkinder-Analyse. Hier geht der G-BA von einem sehr ähnlichen Krankheitsverlauf und damit hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarmer, einem dramatischen Effekt, der nicht allein durch Zufallseffekte erklärbar ist, aus. Zugleich berücksichtigt der G-BA dabei auch die Schwere und den progredienten Verlauf der Erkrankung, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen oder Tod führt [34]. Das Beispiel kann jedoch nicht als Muster für die zukünftigen Studien verwendet werden, da die Möglichkeit einer Geschwisterkinder-Analyse äußerst selten gegeben ist.

Die vorliegende Analyse der aktuellen Beschlusspraxis zeigt somit, dass sich der G-BA bei der Ableitung des Zusatznutzens regelhaft an Studien höchster Evidenzstufe orientiert. Nicht-randomisierten Daten als best-verfügbare Evidenz werden äußerst selten als absolute Ausnahmefällen akzeptiert. Dies bestätigt auch die Erfahrungen aus den früheren Jahren der AMNOG-Nutzenbewertung, wo solche Studiendaten zur Ableitung des Zusatznutzens nur in Ausnahmefällen herangezogen wurden (Asfotase alfa, Vismodegib) [35, 36]. Allerdings hat der G-BA im Verlauf durch Hinweise, dass das Medikament in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann, durch Befristungsbeschlüsse sowie durch explizite Erwähnung vergleichender Aussagen in den Tragenden Gründen trotz fehlender Quantifizierbarkeit ein differenziertes Instrumen-

tarium zur Beurteilung von Verfahren ohne Vorliegen eines RCT entwickelt. Ergänzend ist hierbei auch die Interpretation solcher Daten seitens der medizinischen Fachgesellschaften hinzuweisen. So sieht die European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) explizit die Möglichkeit einer Bewertung des klinischen Nutzens für einarmige Studien bei seltenen Erkrankungen mit einem hohen medizinischen Bedarf vor [37]. Während also z. B. die Studiendaten zu Larotrectinib und Amivantamab vom G-BA gar nicht herangezogen wurden, führte eine Bewertung des klinischen Nutzens dieser Arzneimittel gemäß ESMO-MCBS (1 bis 5 Punkte) zu einer Einstufung als Grad 3 [38–41].

Der Fokus der vorliegenden Analyse lag bei Bewertungen von neuen Arzneimitteln nach erstmaligem Inverkehrbringen aufgrund der besonderen Relevanz solcher Bewertungen für die Verfügbarkeit neu zugelassener Arzneimittel. Die AMNOG-Verfahren aufgrund von neu zugelassenen Anwendungsgebieten, Befristungen, nach Aufhebung eines OD-Status oder Überschreitung der Umsatzschwelle für ODs wurden daher nicht primär untersucht. Anzumerken ist dennoch, dass für 4 der 42 untersuchten Verfahren eine zeitnahe Neubewertung erfolgte. Hervorzuheben ist dabei die aktuelle Neubewertung für Cerliponase alfa. Nach dem zuerst als nicht-quantifizierbar eingestuften Zusatznutzen wurde dieser bei der Neubewertung als erheblich bewertet. Als Begründung für diese Entscheidung auf der Grundlage historischer Vergleiche führt der G-BA die sehr seltene Art der Erkrankung, die pädiatrische Patientenpopulation und den deterministischen Krankheitsverlauf auf. Zugleich lägen inzwischen Daten für eine längerfristige Therapie vor, die einen deutlichen Vorteil zeigten, der nicht allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen wären [42]. Einen Sonderfall stellt dabei das bekannte Orphan Drug Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma) zur Behandlung der mit 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie dar, da hier das erste Bewertungsverfahren aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle noch vor dem Abschluss eingestellt und eine Neubewertung initiiert wurde. Der pU legte einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen nicht-kontrollierten Studien vor, den der G-BA nicht akzeptierte und einen nicht belegten Zusatznutzen attestierte [43].

Abschließend ist anzumerken, dass der G-BA für die Orphan Drugs Brexucabtagen autoleucel und Onasemnogen-Abepravovec ergänzend zur Nutzenbewertung die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) beschlossen hat [43, 44]. Inwieweit die hier zu erhebenden Versorgungsdaten anschließend eine Berücksichtigung für die erstrebte Quantifizierung des Zusatznutzens finden, bleibt abzuwarten.

Schlussfolgerung

Der medizinische Fortschritt führt zu neuen Therapieansätzen mit kleineren Patientenzahlen und entsprechenden Herausforderungen für die Durchführbarkeit von RCTs. Es ist zu beobachten, dass die Zulassungsbehörden vor diesem Hintergrund in bestimmten Situationen diese Besonderheiten berücksichtigen und situativ eine höhere Unsicherheit akzeptieren. Dabei werden unter anderem auch neue Studientypen, wie z. B. Basket-Studien, mit nicht-randomisierten Daten heranziehen. Auch bei medizinischen Fachgesellschaften, wie der ESMO, findet sich eine methodische Bereitschaft, solche Daten zur Bewertung heranzuziehen. Die Untersuchung

zeigt einen vorwiegend ablehnenden Umgang des G-BA mit best-verfügbarer Evidenz aus nicht-randomisierten Studienergebnissen mit einem differenzierten Vorgehen in Einzelfällen. So trifft der G-BA in einigen Verfahren qualitativ vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen trotz nicht vorhandenem RCT. In anderen Fällen verweist der G-BA darauf, dass das Medikament ‚in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen kann‘ und verwendet das Instrumentarium der Befristung der Beschlüsse. Bei Vorliegen von zusätzlichen AIS-Informationen zeigen sich zugleich Inkonsistenzen in der Darstellung des Umgangs mit nicht-randomisierten Daten.

Angesichts der medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklung besteht Bedarf, Kriterien zu erarbeiten, wann ein RCT im Rahmen eines klinischen Entwicklungsprogramms nicht anwendbar ist und eine systematische Aufarbeitung, wie bei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln ohne RCT auf Basis der best-verfügbaren Evidenz vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen erreichbar sind.

Finanzielle Unterstützung Diese Arbeit wurde durch den Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) finanziert.

Interessenskonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, in Kraft getreten am 7. April 2023. 2023. 5. Kapitel, §5 Abs 5. Im Internet: www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf; Stand: 28.04.2023.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, in Kraft getreten am 7. April 2023. 2023. 5. Kapitel, §5 Abs 3. Im Internet: www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf; Stand: 28.04.2023.
- [3] Werner S, Lechterbeck L, Rasch A et al. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. *Gesundh ökonomie Qual manag* 2020; 25: 24–36. DOI: 10.1055/a-0890-7985
- [4] Allen A, Patrick H, Ruof J et al. Development and Pilot Test of the Registry Evaluation and Quality Standards Tool: An Information Technology-Based Tool to Support and Review Registries. *Value Health* 2022; 25: 1390–1398. DOI: 10.1016/j.jval.2021.12.018
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. General methods; draft version 7.0. Im Internet: www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-7.pdf; Stand: 07.01.2023.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen: Rapid Report; Auftrag MB13-01. Im Internet: www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf; Stand: 17.01.2023.
- [7] Ramos T, Matos J. RCTs Are Not (Always) the Answer. *Behavioral Scientist* Sep 4, 2018. Im Internet: www.behavioralscientist.org/rcts-are-not-always-the-answer/; Stand: 06.01.2023.
- [8] Yeh RW, Valsdottir LR, Yeh MW et al. Parachute Investigators. Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial. *BMJ* 2018; 363: k5094. DOI: 10.1136/bmj.k5094
- [9] Melosky B. Rapidly changing treatment algorithms for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 2018; 25: S68–S76. DOI: 10.3747/co.25.3839
- [10] Gatto L, Franceschi E, Tosoni A et al. Molecular Targeted Therapies: Time for a Paradigm Shift in Medulloblastoma Treatment? *Cancers* 2022; 14: 333. DOI: 10.3390/cancers14020333.
- [11] Bundesministerium für Bildung und Forschung. Forschen am Seltenen. Im Internet: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/forschen-am-seltenen-6439.php; Stand: 06.01.2023.
- [12] Julian E, Gianfrate F, Sola-Morales O et al. How can a Joint European Health Technology Assessment provide an ‘Additional Benefit’ over the current Standard of National Assessments? *Health Econ Rev* 2022; 12: 30. DOI: 10.1186/s13561-022-00379-7
- [13] Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol* 1997; 21: 3–5. DOI: 10.1016/s0146-0005(97)80013-4.
- [14] European Medicines Agency. Medicines Database. Im Internet: www.ema.europa.eu/en/medicines; Stand: 07.01.2023
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Verfahren nach § 35a SGB V. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/; Stand: 06.01.2023
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung [1347 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt O – Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Vom 24. November 2011. *BAnz. Nr. 6 (S. 133)* vom 11. 01. 2012. Im Internet: www.g-ba.de/downloads/39-261-1412/2011-11-24_AM-RL-XII_Abschnitt-O_BAnz.pdf; Stand: 06.01.2023.
- [17] Kostis JB, Dobrzynski JM. Limitations of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol* 2020; 129: 109–115. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.05.011.
- [18] EMA. Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorization. Considerations on evidence from single-arm trials. EMA/CHMP/564424/2021. Im Internet: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-establishing-efficacy-based-single-arm-trials-submitted-pivotal-evidence-marketing_en.pdf; Stand: 28.4.2023
- [19] Wieseler B, Neyt M, Kaiser T et al. Replacing RCTs with real world data for regulatory decision making: a self-fulfilling prophecy? *BMJ* 2023; 380: e073100. DOI: 10.1136/bmj-2022-073100
- [20] Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ et al. Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework. *PLoS One* 2016; 11: e0150205. DOI: 10.1371/journal.pone.0150205
- [21] Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT et al. Including non-randomized studies on intervention effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J et al. eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) Chapter 24. Cochrane, 2022. Im Internet: www.training.cochrane.org/handbook; Stand: 07.01.2023.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022, in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. 2022. 5. Kapitel, §5 Abs 8. Im Internet: www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf; Stand: 17.01.2023

- [23] Meneses J, Loia AC, Leitao CS. Biosimilarity Assessments: The Totality of Evidence Framework. BioProcess International. September 2019. Im Internet: www.bioprocessintl.com/analytical/product-characterization/biosimilarity-assessments-the-totality-of-evidence-framework/; Stand: 07.01.2023
- [24] Bakker E, Plueschke K, Jonker CJ et al. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. Clin Pharmacol Ther 2023; 113: 135–151. DOI: 10.1002/cpt.2766.
- [25] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products. ICH Topic E 10 Step 5 Choice of Control Group in Clinical Trials. EMA/CPMP/ICH/364/96. January 2001. Im Internet: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf; Stand: 17.01.2023
- [26] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products. ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. EMA/CHMP/ICH/544570/1998. 14 October 2021. Im Internet: www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf; Stand: 07.01.2023
- [27] Heidbrede T, Basic E, Bussilliat P et al. Health Technology Assessments of single-arm clinical trials in Germany and France. Value Health 2022; 25: 347. DOI: 10.1016/j.jval.2022.09.1715
- [28] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist; zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 | 1202; 2019.
- [29] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1269. Evidenz zu Orphan Drugs. Stand 23.12.2021. Im Internet: https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf; Stand: 28.04.2023
- [30] Roll K, Stargardt T, Schreyögg J. Zulassung und Erstattung von Orphan Drugs im internationalen Vergleich. Gesundheitswesen 2011; 73: 504–511. DOI: 10.2139/ssrn.1765807
- [31] Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2022 Teil I Nr. 42, ausgegeben zu Bonn am 11. November 2022. Im Internet: https://media.offenegesetze.de/bgb1/2022/bgb1_2022_42.pdf; Stand: 07.01.2023
- [32] Verband forschender Arzneimittelhersteller. Stellungnahme zum Gesetzentwurf für ein GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG). September 2022. www.bundestag.de/resource/blob/911490/8ec5ea857c2c0d4ff9072f7bd5d23cf2/20_14_0053-3_Die-forschenden-Pharma-Unternehmen-vfa-_Stellungnahme-GKV_nicht-barrierefrei-data.pdf; Stand: 07.01.2023
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 23.09.2022 zur öffentlichen Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurfs eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKV-FinStG), BT-Drs. 20/3448. September 2022. Im Internet: www.g-ba.de/downloads/17-98-5354/2022-09-23-PA-AfG_G-BA_Stellungnahme_GKV-FinStG.pdf; Stand: 07.01.2023
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidasagen autotemcel OTL-200. 2021. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/; Stand: 17.01.2023
- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Asfotase alfa. 2016. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/190/; Stand: 17.01.2023
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib. 2014. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/75/; Stand: 17.01.2023
- [37] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015; 26: 1547–1573. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
- [38] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Larotrectinib. 2020. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502/; Stand: 17.01.2023.
- [39] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab. 2022. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/; Stand: 17.01.2023
- [40] ESMO-MCBS Scorecards. Larotrectinib. ESMO-MCBS v1.1 Scorecard version 1. Im Internet: www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-143-1; Stand: 27.01.2023
- [41] ESMO-MCBS Scorecards. Amivantamab. ESMO-MCBS v1.1 Scorecard version 1. Im Internet: www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-317-1; Stand: 27.01.2023
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cerliponase alfa. 2022. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/843/; Stand: 17.01.2023
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec. 2020. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/; Stand: 17.01.2023
- [44] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brexucabtagene-Autoleucel. 2022. Im Internet: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/878/; Stand: 17.01.2023