

# Die frühe Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V – Ein Überblick über das Verfahren

## The early benefit assessment according to § 35 a SGB V – An overview of the procedure



**Autorinnen/Autoren**  
Antje Behring

### Institute

Abteilung Arzneimittel, Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Berlin, Germany

### Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes, Frühe Nutzenbewertung, Zusatznutzen, Vergleichstherapie, type-2-diabetes, early benefit assessment, additional benefit, appropriate comparator therapy

eingereicht 06.07.2023

akzeptiert 11.07.2023

### Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18: 365–368

DOI 10.1055/a-2144-6991

ISSN 1861-9002

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Antje Behring  
Abteilung Arzneimittel, Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Gutenberg Str. 13, 10587 Berlin, Germany  
[antje.behring@g-ba.de](mailto:antje.behring@g-ba.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Für die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V gelten besondere Anforderungen, die nur zum Teil mit den Anforderungen der Zulassung vergleichbar sind. Das Verständnis der zu Grunde gelegten Maßstäbe und deren Zielsetzung hilft, die differenzierten Entscheidungen zum Zusatznutzen nachzuvollziehen und von der Arzneimittelzulassung abzugrenzen. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung und die festgelegten Entscheidungsgrundlagen sind nachfolgend erläutert.

### ABSTRACT

For the assessment of added benefit according to Section 35a SGB V, special requirements apply that are only partially comparable with requirements for marketing authorization. The understanding of the standards on which the benefit assessment is based and their objective helps to follow the differentiated decisions on the added benefit and to recognize the distinction from drug approval. The procedure of the early benefit assessment and the decision-making principles are explained below.

## Hintergrund

Im Grunde stellt sich bei allen Dingen, die neu auf den Markt kommen und teurer als die bislang verwendeten sind, die Frage: Steht den Mehrkosten auch ein entsprechender Mehrwert gegenüber?

Bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln handelt es sich allerdings weniger um eine persönliche Kaufentscheidung, sondern bis zur Therapieentscheidung erfolgt eine Reihe anderer, externer Abwägungsprozesse, auf die der einzelne Patient nicht immer direkt Einfluss hat. Um den Mehrwert eines Arzneimittels für eine bestimmte Patientenpopulation bewerten zu können, wurde im

Jahr 2011 das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in § 35a SGB V [1] eingeführt, das auf systematisch recherchierten Fakten und den Methoden der evidenzbasierten Medizin gründet.

Seitdem werden alle in Deutschland neu eingeführten Wirkstoffe dahingehend bewertet, ob sich aus den vorliegenden Studien ein Zusatznutzen gegenüber dem allgemein anerkannten Therapiestandard – der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) – ergibt. Es handelt sich dabei in der Regel um eine frühe (Zusatz-) Nutzenbewertung, denn nach der initialen Bewertung zu Markteintritt werden Folgebewertungen nur bei Indikationserweiterun-

gen, Befristungen oder neuen Ergebnissen aus klinischen Studien durchgeführt.

Das Verfahren folgt strengen, formalen Regeln, die für Behandler aus der klinischen Praxis oder für Patientinnen und Patienten nicht leicht nachzuvollziehen sind, besonders wenn man durch Verordnungspraxis oder Anwendung der Wirkstoffe unmittelbar mit Wirkung, Nebenwirkung und gegebenenfalls auch Kosten dieser Arzneimittel konfrontiert ist.

## Eckpunkte des Verfahrens

Das Nutzenbewertungsverfahren beginnt mit der Einreichung eines Dossiers für das zu bewertende Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat darin **alle** verfügbaren klinischen Daten zu dem Wirkstoff in der entsprechenden Indikation nach einer vorgegebenen Struktur und vorgegebenen Fragestellung transparent aufzubereiten. Die vorgelegten Unterlagen sind innerhalb von 3 Monaten methodisch zu bewerten. Dafür beauftragt der G-BA in der Regel – außer bei Orphan Drugs – das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dessen Dossierbewertung wird veröffentlicht und der G-BA führt dazu anschließend ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren durch. In diesem Stellungnahmeverfahren wird sich nicht nur vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmen geäußert, sondern auch von Fachgesellschaften, klinischen Einzelsachverständigen, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Konkurrenzunternehmen. Unter Einbeziehung aller Einlassungen, der Dossierbewertung, des Dossiers des pU und unter Beteiligung von Patientenvertretern wird am Ende die abschließende Entscheidung zum Zusatznutzen durch den G-BA getroffen. Der G-BA-Beschluss ist dann Grundlage für nachfolgende Erstattungsbeitragsverhandlungen des GKV-Spitzenverbandes mit den Unternehmen. Auch für diese Verhandlungen gibt es seit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz [2] sehr genaue Vorgaben.

## Eckpunkte der Bewertung

Die Feststellungen zum Zusatznutzen sind graduiert. Einerseits gibt es Qualitätsunterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*erheblicher, beträchtlicher, geringer oder nicht quantifizierbarer Zusatznutzen; Zusatznutzen ist nicht belegt; geringerer Nutzen*) und andererseits wird mit den Begriffen Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt abgestuft, wie sicher die Aussage zum Zusatznutzen ist. Die Aussagesicherheit ist abhängig von der Qualität der klinischen Studie und methodischen Güte der Analysen. In der Regel sind die Unsicherheiten in der Bewertung am geringsten, wenn direkt gegenüber der zVT vergleichende RCTs vorliegen. Welche Bedingungen für die unterschiedlichen Kategorien des Ausmaßes des Zusatznutzens erfüllt sein müssen, um beispielsweise einen geringen oder beträchtlichen Zusatznutzen zu erreichen, ist in Eckpunkten in einer Rechtsverordnung, der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [3] geregelt. Die Höhe des Ausmaßes leitet sich aus der Gesamtschau der Effektgrößen der Studienergebnisse im Vergleich zur zVT ab. Dabei werden den Wirksamkeitsend-

punkten die Schadensendpunkte gegenübergestellt. Wesentlich bei der Auswahl der betrachteten Endpunkte ist gemäß AM-NutzenV die Bewertung der Patientenrelevanz. Die für Kliniker in Bezug auf die weitere Therapieentscheidung relevanten Laborparameter sind für die Patientinnen und Patienten in ihrem Alltag bedeutungslos, wenn damit keine Symptome verbunden sind. Dies Endpunkte werden in der Regel für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

## Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Dreh- und Angelpunkt bei den Bewertungen ist allerdings die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Bei dieser muss es sich um einen fairen Vergleich im Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes handeln, denn an der zVT bemisst sich das Ausmaß des Zusatznutzens und folglich später der Preis. Die zVT hat gemäß den Regelungen in der AM-NutzenV vorgegebenen Kriterien zu entsprechen: Es muss sich um eine zugelassene, erstattungsfähige Therapie handeln, die sich anhand der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin bestimmen lässt. Sie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Um diese Kriterien zu prüfen, wird neben einer Übersicht über zugelassene Arzneimittel und einer systematischen Aufbereitung der Evidenzlage vor der Festlegung der zVT die klinische Sichtweise in Bezug auf den Therapiestandard von den Fachgesellschaften und der AkdÄ eingeholt. Auf Basis der Synthese dieser Informationen wird vom G-BA schließlich die zu bewertende Patientenpopulation (oder auch mehrere Teilpopulationen im Anwendungsgebiet) und die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Nutzenbewertung werden die Studien daraufhin geprüft, inwiefern die festgelegte zVT umgesetzt wurde.

## Antidiabetika in der Nutzenbewertung

Mittlerweile haben 23 Wirkstoffe oder fixe Wirkstoffkombinationen zur Behandlung des Diabetes mellitus in insgesamt 50 Verfahren (Typ I und II) die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Neben Wirkstoffen wie den DPP4-Inhibitoren – die zum Teil noch im Rahmen der Bestandsmarkt看wertung dem AMNOG Verfahren unterzogen wurden – ist mit den SGLT 2-Inhibitoren, Inkretinmimetika und neueren Insulinanaloga ein relevanter Teil der in Deutschland verfügbaren Wirkstoffklassen nutzenbewertet. Für 5 Wirkstoffe oder fixe Wirkstoffkombinationen der derzeit noch im Markt befindlichen und nutzenbewerteten Wirkstoffe konnte mindestens in einer Patientengruppe ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen festgelegten zVT nachgewiesen werden (Dulaglutid, Sitagliptin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Dapagliflozin/Metformin [4, 5, 6, 7, 8]).

Ausgangspunkt für die Festlegung der Fragestellung für jede Nutzenbewertung ist grundsätzlich das zugelassene Anwendungsgebiet. In der Indikation Diabetes mellitus Typ II ist das An-

wendungsgebiet in der Regel relativ einfach: die Behandlung des Typ II Diabetes mellitus, wenn durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Es wird in der Zulassung zudem je nach Arzneimittel die Monotherapie – sofern die Einnahme von Metformin nicht angezeigt ist – und die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (inkl. Insulin) explizit adressiert. Dieses scheinbar schlicht formulierte Anwendungsgebiet erlaubt den Einsatz der Arzneimittel bei einer sehr breiten Patientenpopulation in unterschiedlichen Therapiesituationen und führt dazu, dass die für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung in verschiedene Teilfragestellungen aufgeteilt wurde. Je nach konkretem Anwendungsgebiet wurde vom G-BA in Patientinnen und Patienten unterschieden, die therapienaiv, mit ein oder zwei Antidiabetika vorbehandelt oder insulinpflichtig sind. Hintergrund zur Unterteilung von Patientengruppen für die Nutzenbewertung ist die im § 35a festgelegte Forderung, dass der G-BA im Beschluss die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, festzustellen hat. Somit ist vom G-BA explizit zu identifizieren, welche Patientengruppen in welchem Ausmaß von dem Arzneimittel profitieren und für welche ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen wurde. Losgelöst vom zugelassenen Anwendungsgebiet wurden nach Abschluss der kardiovaskulären Endpunktstudien jeweils die Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Risikofaktoren gesondert bewertet (z. B. für Empagliflozin nach Abschluss der EMPA-REG-Studie).

Die unterschiedlichen Patientencharakteristika der einzelnen Teilpopulationen sind unmittelbar mit voneinander zu unterscheidenden Therapiealgorithmen verbunden und erfordern somit jeweils verschiedene Therapievergleiche. Folglich sind von den pharmazeutischen Unternehmen Nachweise separat für die jeweilige Patientengruppe für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen, unabhängig davon, ob für die jeweilige Teilfragestellung klinische Studien vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt wurden oder nicht. Ist keine Evidenz für eine Patientengruppe verfügbar, ist dies durch eine entsprechende systematische Evidenzrecherche nachzuweisen.

## Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Therapiegebiet Diabetes mellitus Typ 2

Die Nationale Versorgungsleitlinie aus dem Jahr 2013 [9] zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zeigte auf, dass die vorhandene Evidenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 unterschiedlich in Bezug auf Therapiekonsequenzen bewertet werden konnte. Diese unterschiedlichen Interpretationen bezogen sich insbesondere auf den Einsatz von Sulfonylharnstoffen, die Mehrfachkombination von oralen Antidiabetika, die explizite Erwähnung von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten und den Zeitpunkt des Einsatzes von Insulin. Der G-BA hat sich bei der Bestimmung der Wirkstoffe für die zVT vorwiegend an dem Vorliegen von Studien mit patientenrelevanten, insbesondere kardiovaskulären Endpunkten orientiert. Erst nach positiver Nutzenbewertung von Empagliflozin wurde beispielsweise dieser Wirk-

stoff für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT bestimmt.

Mit der Konsultation und Veröffentlichung der Teilpublikation der Langfassung der NVL Typ-2-Diabetes im Jahr 2021 [10] wurde der Paradigmenwechsel für die Versorgung insbesondere in Bezug auf den Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten neben Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren in der Behandlung des Diabetes mellitus für den G-BA greifbar. So wird mittlerweile Empagliflozin und Liraglutid nicht mehr ausschließlich für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen, sondern neben Sitagliptin und Sulfonylharnstoffen auch bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung benannt. Darüber hinaus wird der Wirkstoff Dapagliflozin als weitere medikamentöse Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung genannt, und die Kombination von Insulin mit weiteren Antidiabetika im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie oder konventionellen Insulintherapie ist nicht mehr ausschließlich auf Metformin beschränkt [11]. Der frühe Einsatz von Empagliflozin, Liraglutid oder Dapagliflozin im Therapiealgorithmus zur Vermeidung des Risikos für das Auftreten von kardiovaskulären und/oder renalen Ereignissen spiegelt sich inzwischen auch im Versorgungsalltag wider.

Festzustellen ist, dass sich der therapeutische Standard in der Indikation Diabetes mellitus über die letzten zehn Jahre kontinuierlich weiterentwickelt hat, und dass ältere Studiendesigns oftmals nicht mehr ausreichen, um die aktuelle Fragestellung zum Zusatznutzen zu beantworten. Die Erwartungen an neue Antidiabetika zum Nachweis eines Zusatznutzens sind gestiegen. Dies liegt auch darin begründet, dass die neuen Wirkstoffklassen mittlerweile Vergleichstherapie sind und sich die Behandlung des Diabetes mellitus stetig verbessert hat. Zudem haben sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Bewertung einiger Endpunkte weiterentwickelt. Auch wenn aufgrund der neuen Therapieoptionen die Vermeidung anderer Nebenwirkungen hinzugetreten ist, bleibt beispielsweise die Vermeidung schwerer Hypoglykämien weiterhin für die Nutzenbewertung relevant. Heute ist im Rahmen der Nutzenbewertung darüber hinaus nachzuweisen, ob tatsächlich die durch die Grunderkrankung verursachten Folgeereignisse, wie mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, patientenberichtete Symptome oder die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten positiv und relevant beeinflusst werden können. Unterschiede in diesen Endpunkten valide messbar zu machen, um in einer Bewertung entsprechend gewürdigt zu werden und um eine evidenzbasierte Arzneimitteltherapie bei Typ-2-Diabetes mellitus zu unterstützen, ist eine kontinuierliche Entwicklungsaufgabe.

## Fazit zur Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V ermöglichte erstmals in Deutschland die Veröffentlichung umfangreicher Daten, Auswertungen und Bewertungen für die interessierte Fachöffentlichkeit. Die zur Verfügung gestellten Dokumente gehen über die in Zulassungsinformationen und aus Fachpublikationen verfügbaren Kenntnisse hinaus und stellen eine neutrale unbeeinflusste In-

formationsquelle dar. Darüber hinaus bietet das Verfahren die Möglichkeit des Austausches und der Diskussion über die Daten im Rahmen eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens. Aber auch bereits vor der Nutzenbewertung zur Planung von klinischen Studien werden klinische Experten eingebunden, um die Sicht aus der klinischen Praxis in die G-BA-Beratungen einzubringen. Bei allen Beratungen im G-BA sind Patientinnen und Patienten vertreten, die insbesondere ihren Blickwinkel auf patientenrelevante Endpunkte einbringen oder auf Herausforderungen mit Therapien in der Versorgungsprobleme hinweisen. Die Positionen aus der klinischen Praxis in ein formales, standardisiertes Verfahren einzubringen, bedeutet zweifelsfrei Mehraufwand, der sich aber lohnt, weil die Wissensgenerierung und die Prozesse dadurch eine Dynamik erfahren und sich weiterentwickeln können.

### Interessenkonflikt

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

### Literatur

- [1] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Bundesgesetzblatt 2010: 2262–2277
- [2] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Bundesgesetzblatt 2022: 1990–2001
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010: 2324–2328
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung: §13 VerFO, neue wiss. Erkenntnisse G-BA). Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/>
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sitagliptin (Erneute Nutzenbewertung: nach Fristablauf). Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/398/>
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Erneute Nutzenbewertung: §14, neue wiss. Erkenntnisse, pU). Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/220/>
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Erneute Nutzenbewertung: §14, neue wiss. Erkenntnisse, pU). Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/470/>
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin (Erneute Nutzenbewertung: §14, neue Erkenntnisse, pU). Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/>
- [9] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4, 2013, zuletzt geändert: November 2014. Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/pdf/therapie-des-typ-2-diabetes/dm-therapie-1-auf-1-vers-4-lang.pdf>
- [10] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 2. Auflage, Version 1, 2021. Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/pdf/typ-2-diabetes/dm-2auf-1-vers-1-kurz.pdf>
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ertugliflozin. Zugriff am 03.07.2023 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/759/>