

Stellungnahme der Ecker + Ecker GmbH zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 7.0 vom 06.12.22

Autoren:

Dr. Christof Ecker

Dr. Thomas Ecker

Dr. Claudia Pütz

Janik Beuermann

Katharina Musiolik

Dr. Tim Aranyossy

Dr. Katharina Beenk

Dr. Marie Groneberg

Einleitung

Als Fachberatung bietet die Ecker + Ecker GmbH seit mehr als 10 Jahren Lösungen für den Marktzugang von Arzneimitteln, Diagnostika und Medizinprodukten in Deutschland. In diesem Kontext unterstützt die Ecker + Ecker GmbH regelmäßig pharmazeutische Unternehmen zu verschiedenen Fragestellungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Grundsätzlich werden die Überarbeitungen des Methodenpapiers im Rahmen der Version 7.0 begrüßt, da die Methodik an vielen Stellen geschärft und die Rahmenbedingungen damit klarer definiert bzw. ausformuliert werden. Im Folgenden sollen jedoch einige spezifische Anpassungen kommentiert werden:

Kompetenzbereich Biostatistik

1. Methodik zur Identifikation von Confoundern
2. Nicht-randomisierte Studien in der frühen Nutzenbewertung
3. Umgang mit variablen Beobachtungszeiten
4. Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite
5. Ermittlung der Effektstärke bei stetigen Zielgrößen

Kompetenzbereich Gesundheitsökonomie

6. Kostendarstellung
7. Relevanz des Ergebnisses der Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V für die Verhandlung des Erstattungsbetrags im Fall eines nicht nachgewiesenen Zusatznutzens in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Kompetenzbereich Biostatistik

1 Methodik zur Identifikation von Confoundern

Bezug: Abschnitt 9.3.6 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

Problembeschreibung:

In Abschnitt 9.3.6 beschreibt das IQWiG Methoden der Adjustierung bei nicht-randomisierten Studiendaten. Insbesondere wird beschrieben, dass im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (abD) die systematische Identifikation von Confoundern von großer Bedeutung sei. Als gewünschtes Vorgehen wird hier die in der Arbeit von Pufulete et al.¹ beschriebene Methodik zur Identifikation von Confoundern genannt. In dieser Arbeit werden Confounder in einem Zwei-Schritt-Verfahren, bestehend aus systematischer Literaturrecherche und Expertenbefragungen identifiziert. Auch wenn dieses Vorgehen der Kombination von Literatur und klinischen Wissen prinzipiell als sinnvoll zu beurteilen ist, so ist die explizite Ausgestaltung als problematisch einzuordnen. Insbesondere betrifft dies die im Folgenden weiter ausgeführten Aspekte hinsichtlich:

- Identifikation von Confoundern
- Durchführung der systematischer Literaturrecherche
- Expertenbefragungen hinsichtlich relevanter Confounder

Identifikation von Confoundern

Nach Methodik von Pufulete et al. werden RCTs und Beobachtungsstudien (retrospektiv/prospektiv) im relevanten Indikationsgebiet in die Literaturrecherche eingeschlossen, was grundsätzlich richtig und zu begrüßen ist. Als Confounder werden bei RCTs dabei alle in den Baseline-Charakteristika aufgeführte Größen interpretiert. Ob diese Größen allesamt einen Einfluss auf Therapiewahl und/oder Therapieerfolg haben, ist fragwürdig, da dies in der Regel nicht der alleinige Entscheidungsgrund zur Darstellung von Baseline-Charakteristika sein muss. Dies birgt die Gefahr, dass eine Vielzahl von Größen fälschlicherweise als Confounder identifiziert werden und die spätere Berücksichtigung im statistischen Modell zur verzerrten Schätzung des Behandlungseffekts führt.

Abweichend zu den RCT werden nach Pufulete et al. bei Beobachtungsstudien alle in die statistische Analyse eingeschlossene Größen als Confounder interpretiert – unabhängig der statistischen Signifikanz bzw. klinischen Relevanz. Ob diese Größen tatsächlich Confounder darstellen ist mit Unsicherheiten behaftet, da die Autoren nicht-randomisierter Studien regelhaft keine Rationale zur statistischen Adjustierung liefern. Dies benennen auch Pufulete et al. explizit als Limitation ihres eigenen Vorgehens. Hinzu kommt, dass nur solche Größen zur statistischen Adjustierung herangezogen werden können, welche regelhaft in Studien mit hinreichender Datenqualität erhoben wurden.

Beim vorgeschlagenen Vorgehen zur Identifizierung von Confoundern in RCTs als auch in Beobachtungsstudien ist weiterhin anzumerken, dass relevante prognostischen Größen, welche bereits als Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie gewählt wurden, nicht mehr als Confounder benannt werden können.

Ein wichtiger Bestandteil einer Confounderrecherche sollte auch die Diskussion von möglichen Operationalisierungen der Confounder (z. B. kategorische vs. stetige Darstellung des Alters) sein, um den Vorwurf einer ergebnisgesteuerten Definition der Confounder und der damit verringerten Ergebnissicherheit entgegenzuwirken. Hierzu findet sich in der Arbeit von Pufulete et al. keinerlei Ansatz.

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148(148): 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.

Durchführung der systematischen Literaturrecherche

Einen Kritikpunkt an der Methodik von Pufulete et al. stellt der uneingeschränkte Suchzeitraum der Literaturrecherche dar. So kann es insbesondere bei Indikationsgebieten mit schnell voranschreitendem Kenntnisstand zu Confoundern der Fall sein, dass Größen in älteren Publikationen zu finden sind, deren prognostischer Wert aus heutiger Sicht nicht mehr als gegeben anzunehmen ist.

Zudem resultiert diese sehr breit angelegte Suchstrategie in einer hohen Anzahl von Treffern und damit verbundenem, großem Aufwand bei der Auswertung der Ergebnisse. Als Antwort darauf entschieden sich die Autoren von Pufulete et al., nur eine Zufallsstichprobe aller relevanten Volltexte (70 von 322) zu screenen und die Suche gemäß des „Saturation criterion“ nach 10 Treffern ohne neu identifizierten Confounder zu beenden. Dies macht die Recherche zwar praktikabel, aber die Suche wird nun an zwei Stellen (Auswahl der Stichprobe und Reihenfolge der Treffer) durch Zufall beeinflusst. Dies erschwert die Replizierbarkeit der Auswertung und kann ggf. sogar zu selektiven Ergebnissen führen.

Unklar bleibt zudem, mit wie viel zeitlichem Vorlauf eine Confounderrecherche durchgeführt werden kann, bevor die Ergebnisse z. B. zur Adjustierung von nicht-randomisierten Daten im Rahmen der abD genutzt werden. Eine Differenz von sechs Jahren zwischen Recherche und Veröffentlichung der Resultate wie bei Pufulete et al. scheint als nicht mehr sachgerecht und wird folgerichtig auch als Limitation ihres Vorgehens von den Autoren aufgeführt.

Expertenbefragungen hinsichtlich relevanter Confounder

In der Arbeit von Pufulete et al. werden klinische Experten auf zwei unterschiedlichen Wegen zu Confoundern befragt. So werden zum einen (telefonische) Interviews und zum anderen Online-Befragungen mit einer deutlich größeren Anzahl Experten durchgeführt. Inwiefern wirklich beide Maßnahmen für eine adäquate Confounderrecherche notwendig sind, ist zweifelhaft. Da bereits die systematische Literaturrecherche sehr umfassende Resultate liefern kann und die Expertenbefragungen dann lediglich ergänzenden Charakter haben, scheint eine Expertenbefragung beispielsweise nur durch Interviews als hinreichend. Außerdem liefern gemäß Pufulete et al. Expertenbefragungen häufig Confounder, welche in der Kategorie „hard-to-measure“ einzuordnen sind, weil sie von Patient zu Patient unterschiedlich sind und stark auf persönlichen Erfahrungen/Meinungen der klinischen Experten beruhen. Es erscheint daher zielführender, die Expertenbefragungen eher einfach zu gestalten und den Fokus stattdessen auf die systematischen Ergebnisse der Literaturrecherche zu legen.

Handlungsbedarf:

Der aktuelle Entwurf des IQWiG empfiehlt eine Methodik zur Identifizierung von Confoundern, welche zahlreiche Limitationen aufweist. Außerdem verbleiben Unsicherheiten, ob auf diese Art und Weise alle relevanten Confounder identifiziert werden können.

Lösungsvorschlag:

Im Rahmen dieser Stellungnahme wird vorgeschlagen, dass das IQWiG im Rahmen des Methodenpapiers klar benennt, wie mit den offensichtlichen Limitationen der vorgeschlagenen Methodik von Pufulete et al. umzugehen ist. Alternativ könnte vom Institut eine Methodik entwickelt bzw. vorgeschlagen werden, in der den aktuell vorhandenen Widersprüche und Limitationen Rechnung getragen wird. Ziel sollte die Definition einer eindeutigen und praktikablen Methodik sein, bei der die Ausgestaltung der systematischen Literaturrecherche im Vordergrund steht, so dass Confounder unabhängig von deren Abbildung in Studien identifiziert werden können und deren prognostische Aussagekraft als sehr sicher einzuschätzen ist. Hierfür könnte beispielsweise eine

Recherche nach Confoundern in Leitlinien und Metaanalysen bzw. systematischen Übersichten geeignet sein. Außerdem sollte eine zeitliche Einschränkung der Suche und die Operationalisierung der Confounder diskutiert werden. Grundsätzlich muss bei Entwicklung einer solche Methodik die praktische Anwendbarkeit auch in Anwendungsgebieten mit schnellem Wissensgewinn und hohen Trefferzahlen berücksichtigt werden.

2 Nicht-randomisierte Studien in der frühen Nutzenbewertung

Bezug: Abschnitt 9.3.6 und Abschnitt 9.3.8 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

Problembeschreibung:

In Abschnitt 9.3.6 erläutert das IQWiG das Vorgehen zur gemeinsamen Analyse von zwei nicht-randomisierten Kohorten im Rahmen der abD. Diese Analyse besteht grob gesagt aus einer Confounderrecherche, der Erstellung eines SAPs, der Durchführung einer statistischen Methodik (beruhend beispielsweise auf Propensity Score Methoden) und der Überprüfung der Annahmen der gewählten Methodik. Eine vergleichbare Methodik zur Auswertung von nicht-randomisierten Studiendaten mittels eines unadjustierten indirekten Vergleichs wird vom Institut in Abschnitt 9.3.8 diskutiert. In diesem Abschnitt 9.3.8. wird diese Methodik jedoch für sämtliche Szenarien abgelehnt und darauf verwiesen, dass nur indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator akzeptiert werden.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum solch ein Vorgehen im Kontext der anwendungsbegleitenden Datenerhebung akzeptabel erscheint, die gleiche Methode aber im in anderen Szenarien der frühen Nutzenbewertung kategorisch abgelehnt wird.

Handlungsbedarf:

Im aktuellen Entwurf des Methodenpapier widerspricht Abschnitt 9.3.8 mit seiner vollständigen Ablehnung von indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator dem Abschnitt 9.3.6, in dem erläutert wird, inwiefern Propensity Score Methoden im Rahmen der abD in der frühen Nutzenbewertung Anwendung finden können. Außerdem bleibt unklar, warum solche Methoden nicht außerhalb einer abD in der frühen Nutzenbewertung eingesetzt werden sollten.

Lösungsvorschlag:

Es wird geraten den Abschnitt 9.3.8 zu überarbeiten und zu erläutern, in welchen Szenarien auch indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator eingesetzt werden können. Außerdem sollte in Abschnitt 9.3.6. darauf verzichtet werden, die dort beschriebenen Methodiken zur Analyse von nicht randomisierten Daten lediglich auf die abD einzuschränken.

3 Umgang mit variablen Beobachtungszeiten

Bezug: Abschnitt 9.3.12 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

Problembeschreibung:

In Abschnitt 9.3.12 wird der Umgang mit variablen Beobachtungszeiten diskutiert. Dabei wird festgestellt, dass insbesondere patientenberichtete Endpunkte in onkologischen Studien oft nur bis zur Krankheitsprogression bzw. Abbruch der Behandlung untersucht/beobachtet werden, wodurch sich die mittleren Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen unterscheiden können. Das IQWiG gibt in seinen Methoden vor, dass alle Daten zu allen bewertungsrelevanten Endpunkten inklusive PROs und unerwünschten Ereignissen vollständig auch nach einem Behandlungsende oder Behandlungswechsel erfasst werden sollen um Verzerrungen zu vermeiden und die Interpretierbarkeit zu gewährleisten.

Handlungsbedarf:

Bei unterschiedlichen mittleren Beobachtungszeiten scheint die Forderung nach vollständiger Datenerfassung aller patientenrelevanten Endpunkte aus statistischer Sicht sinnvoll. Es müsste jedoch darauf hingewiesen werden, dass auch immer die klinische Realität zu berücksichtigen ist. Ein häufiges Problem ist, dass eine Krankheitsprogression bzw. Behandlungsabbruch im Rahmen onkologischer Studien oft die Behandlung im Rahmen einer anderen klinischen Studie und/oder deutliche Einschnitte sowie Veränderungen der Prioritäten im Leben des Patienten zur Folge hat. In der Realität gestaltet sich die, aus methodischer Sicht berechtigte, Forderung zur weiteren Erhebung von Daten, insbesondere Fragebögen in entsprechender Qualität und mit hohen Rücklaufquoten entsprechend schwierig.

Lösungsvorschlag:

Im Rahmen dieser Stellungnahme wird vorgeschlagen, Abschnitt 9.3.12 um einen Absatz zu ergänzen, der erläutert, dass eine vollständige Datenerfassung aller patientenrelevanten Endpunkte inklusive unerwünschter Ereignisse und PROs immer im Kontext der klinischen Realität erfolgen sollte. Der alleinige Fokus auf den methodisch gewünschten, in der Realität aber kaum erreichbaren, Idealzustand erscheint nicht angemessen.

4 Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite

Bezug: Abschnitt 9.3.3 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0, Unterkapitel „Relevanzbewertung bei Skalen“

Problembeschreibung:

Bei Aktualisierung der Allgemeinen Methoden zu Version 6.0 im November 2020 wurde vom Institut ein allgemeingültiger Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite aufgenommen, der die bisher genutzten, instrumentenindividuellen Minimal Important Differences (MID) bei Responderanalysen ersetzt hat. Im Entwurf 7.0 der allgemeinen Methoden findet in diesem Unterkapitel keine Aktualisierung gegenüber Version 6.1 statt. Dies ist vor allem aus folgenden zwei Gründen bedauernd:

Die systematisch recherchierten Übersichtsarbeiten zu MIDs, die als Grundlage der 15%-Schwelle dienen, stammen aus den Jahren 2016 bis 2019, die Suche selbst aus dem Jahr 2020. Es wäre wünschenswert an dieser Stelle eine Aktualisierung der Recherche vorzunehmen und die Konsistenz des Schwellenwerts mit den aktuellsten Publikationen zu validieren.

Im Entwurf der 7.0. Allgemeinen Methoden findet sich die folgende Aussage: „Ein erster Vorschlag für ein Instrument zur Qualitätsbewertung von Studien zur Ermittlung von MIDs und zur Aussagekraft der MIDs wurde im Jahr 2020 veröffentlicht [190]. Umfassende Ergebnisse zur Anwendbarkeit stehen noch aus.“². Hier wäre ebenfalls eine Aktualisierung wünschenswert um zu erfahren in den vergangenen Jahren IQWiG in dieser Hinsicht weitere Erkenntnisse gewinnen konnte um die Methodik zu validieren.

Handlungsbedarf:

Die vom IQWiG definierte Methodik entspricht nicht den Ansprüchen der evidenzbasierten Medizin. Zudem wäre es angebracht, eine Aktualisierung und Evaluierung der entsprechenden Passagen vorzunehmen.

Lösungsvorschlag:

An den genannten Stellen sollte im Rahmen der Allgemeinen Methoden 7.0 eine Aktualisierung vorgenommen werden, um die Validität der Methodik mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu untermauern oder entsprechend anzupassen.

² Seite 172 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

5 Ermittlung der Effektstärke bei stetigen Zielgrößen

Bezug: Abschnitte 3.3.3 und 9.3.3 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

Problembeschreibung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung kann das Ausmaß des Zusatznutzens im Kontext von stetigen Zielgrößen patientenrelevanter Endpunkte entweder über Responderanalysen oder auf Basis von standardisierte Mittelwertdifferenzen bewertet werden. Als Grundlage kontinuierlicher Auswertungen werden dabei Auswertungen mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) gefordert, die „über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtig[en]“³.

Laut der Allgemeinen Methoden⁴ soll bei kontinuierlichen Auswertungen für die Relevanzbewertung dabei auf die standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g zurückgegriffen werden. Die Berechnung der für Hedges' g benötigten, gepoolten Standardabweichung aus einem MMRM ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, auch nach Aussage des IQWiG liegt derzeit keine adäquate Methode der Berechnung vor⁵. Im Rahmen der Allgemeinen Methoden wird dieses Thema leider nicht aufgegriffen, so dass hier weiterhin Unsicherheiten bezüglich des adäquaten Vorgehens bestehen.

Handlungsbedarf:

Es sollte klargestellt werden, mit welcher Methodik ein Hedges' g auf Basis eines MMRM ermittelt werden soll und ob ein Hedges' g in jedem Fall bei der Analyse kontinuierlicher Endpunkte anzugeben ist, insbesondere wenn dies nicht sinnvoll ist.

Lösungsvorschlag:

Im Zuge dieser Stellungnahme wird vorgeschlagen, dass das IQWiG im Rahmen des Methodenpapiers klar benennt, in welchen Situationen die Berechnung und Darstellung eines Hedges' g notwendig ist. Zudem sollte beschrieben werden, welche Methodik zur Schätzung der gepoolten Standardabweichung bei einer Analyse mittels MMRM angewendet werden soll.

³ Vorlage des G-BA zu Modul 4, https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_Anl2_6_Modul4.pdf, Seite 32

⁴ Unterkapitel „Relevanzbewertung bei Skalen“, Seite 173

⁵ Mitarbeiter des IQWiG stellten im Rahmen einer Arbeit beim biometrischen Kolloquium 2021 fest, dass „[d]ie Schätzung einer SMD mittels der Standardfehler aus dem MMRM [...] nicht angemessen [ist],“. Stattdessen seien „Verfahren notwendig, aus denen die gepoolte Standardabweichung der Änderung zum Ausgangswert mit [individuellen Patientendaten] geschätzt werden kann“; Vortrag des IQWiG mit dem Titel „Standardisierte Mittelwertdifferenzen aus Mixed Model Repeated Measures – Analysen“; <https://www.biometrisches-kolloquium2021.de/sessions/evidence-based-medicine-and-meta-analysis-ii/>, Zugriff 11.01.2023

Kompetenzbereich Gesundheitsökonomie

6 Kostendarstellung

Bezug: Abschnitt 3.3.3 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

Problembeschreibung:

In diesem Abschnitt erläutert das IQWiG, dass im Rahmen der Nutzenbewertung eines Arzneimittels gemäß § 35a SGB V der pharmazeutische Unternehmer u. a. Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung machen muss. In Abschnitt 3.3.3 finden sich jedoch keine methodischen Anmerkungen, wie das Institut die Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung überprüft. Dies wurde bereits in den Stellungnahmeverfahren zu Allgemeine Methoden, Entwurf für die Version 4.2 vom 18.06.2014, Entwurf für die Version 5.0 vom 07.12.2016, Entwurf für die Version 6.0 vom 05.12.2019 und in dem Entwurf für die Version 6.1 vom 23.08.2021 angeführt.

Handlungsbedarf:

Die Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung durch das IQWiG weist Inkonsistenzen auf:

- Kostendarstellungen in vergleichbaren therapeutischen Situationen werden ungleich bewertet.
- Die Bewertungen durch das IQWiG weichen nicht unerheblich vom G-BA in den Beschlüssen ab.

Diese Inkonsistenzen sind wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Lösungsvorschlag:

Im Rahmen dieser Stellungnahme wird die Einführung eines neuen Abschnitts „3.4 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“ vorgeschlagen. In diesem Abschnitt sollte ein Unterabschnitt „3.4.5 Kosten“ eingeführt werden. In diesem Abschnitt wäre u. a. zu beschreiben,

- welche Packungen für eine Kostenkalkulation herangezogen werden,
- welche Abzüge vom Apothekenverkaufspreis abgezogen werden,
- wann Kostenspannen angesetzt werden,
- welche Kostenpositionen saldiert werden,
- inwieweit Companion Diagnostics als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt werden,
- welche Sonderregeln für die Kostendarstellung bei Orphan Drugs bestehen.

7 Relevanz des Ergebnisses der Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V für die Verhandlung des Erstattungsbetrags im Fall eines nicht nachgewiesenen Zusatznutzens in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bezug: Abschnitt 4 der Allgemeinen Methoden, Entwurf der Version 7.0

Problembeschreibung:

Das in seiner wissenschaftlichen Arbeit unabhängige IQWiG beschreibt in den Allgemeinen Methoden seine grundlegende Arbeitsweise. Entsprechend liefert das IQWiG in Abschnitt 4 der Allgemeinen Methoden eine Beschreibung seines Vorgehens bei Kosten-Nutzen-Bewertungen (KNB) von medizinischen Interventionen. Sinn und Zweck der Allgemeinen Methoden ist es dabei, transparent und detailliert darzustellen, welchen wissenschaftlichen Grundsätzen das IQWiG folgt, wie die Abfolge der einzelnen Schritte beim Erstellen der Arbeitsergebnisse aussehen und wie die Ergebnisse veröffentlicht werden.

In Unterabschnitt 4.5 bewertet das IQWiG jedoch darüber hinaus die Relevanz des Ergebnisses der KNB gegenüber dem Ergebnis der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Das IQWiG beschreibt, dass das Ergebnis der KNB das Ergebnis der vorangegangenen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht infrage stellt und führt konkretisierend aus, dass in Situationen, in denen im Rahmen des Verfahrens der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen nachgewiesen wurde, durch die KNB auch kein Zusatznutzen suggeriert wird. Diese wertenden Ausführungen obliegen dem IQWiG nicht und greifen der Kompetenz des G-BA insbesondere vor dem Hintergrund von § 35b (3) Satz 3 SGB V vor.

Der Gesetzgeber hat für den Fall, dass der G-BA in seinem Beschluss nach § 35a (3) oder § 35a (4) SGB V keinen Zusatznutzen oder keine therapeutische Verbesserung feststellt, nach § 35a (5a) SGB V für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) bewusst die Möglichkeit der KNB eröffnet. Auf Grundlage des Ergebnisses der KNB ist der Erstattungsbetrag nach § 130b (8) SGB V neu zu vereinbaren.

Die Neuverhandlung des Erstattungsbetrags auf Grundlage des neu vorliegenden Ergebnisses der KNB hat vielmehr losgelöst vom Ergebnis der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu erfolgen, da der G-BA gemäß § 35b (3) Satz 3 SGB V neu über den Zusatznutzen entscheidet. Würde hingegen das Ergebnis der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V weiterhin uneingeschränkt herangezogen, wäre die Konsequenz, dass die Leitplanken für die Erstattungsbetragsfindung für ein Arzneimittel ohne Zusatznutzen nach § 130b (3) SGB V unabhängig von dem Ergebnis der KNB bestehen bleiben und der pU keine Möglichkeit hätte, bei einer Neuverhandlung des Erstattungsbetrags einen Aufschlag auf den vorherigen Erstattungsbetrag zu verhandeln. Folglich bestünden für den pU im Fall eines nicht belegten Zusatznutzens keine Anreize, eine KNB zu beantragen. Damit wäre das Instrument der KNB für den pU nutzlos.

Lösungsvorschlag:

Streichen der Feststellungen des IQWiG in Unterabschnitt 4.5.