

**Band 6**

# **Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland**

**2011 – 2014**



# **Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland**

**2011 – 2014**

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO  
Band 6

Frühe Nutzenbewertung  
neuer Arzneimittel in Deutschland  
2011–2014

Stand: April 2015  
ISBN 978-3-9816354-5-4

**Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft  
für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

**Autor:**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Satz: racken GmbH – Agentur für nachhaltige Kommunikation, Berlin  
Titelgestaltung nach Entwürfen von: unicom Werbeagentur GmbH, Berlin  
Druck: Schätzl Druck und Medien e. K., Donauwörth



## Vorwort

Die frühe Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel hat sich seit ihrer Einführung Anfang 2011 als Bestandteil des deutschen Gesundheitssystems etabliert. Über das Ziel von Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben hinaus kann sie zusätzliche Transparenz zum Nutzen-Risiko-Verhältnis neuer Medikamente bewirken.

Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. unterstützt die Nutzenbewertung aktiv.

Gemeinsam mit Experten aus anderen wissenschaftlichen medizinischen Fach- und Dachgesellschaften sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann für die DGHO jetzt eine Analyse der bisherigen Verfahren durchgeführt. Schwerpunkte sind die Festlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), ihre Auswirkungen auf die Arzneimittelpreise, Verfahrensabläufe, Trends und ein Vergleich mit der Nutzenbewertung in anderen Ländern.

Die Auswertung zeigt Stärken und Schwächen im bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung. Zu ihrer Weiterentwicklung ist ein intensiver Diskurs notwendig, in den Erfahrungen und Vorschläge von allen Seiten einfließen müssen.

Einige Defizite können durch Änderungen in Verfahren und Methodik beseitigt werden. Einen Anstoß hat der 7-Punkte-Plan der AWMF vom März 2015 gegeben. Von Seiten der DGHO haben wir Vorschläge für kurzfristig mögliche Änderungen, vor allem aber Konzepte für die Weiterentwicklung der Nutzenbewertung, entwickelt, die wir diesem Band als „Addendum AMNOG plus“ und Denkanstoß beifügen.

Wir hoffen auf eine fruchtbare Diskussion und darauf, dass diese von Gesellschaft und Politik mit Aufmerksamkeit und Offenheit aufgenommen wird.

Angestrebt wird eine Nutzenbewertung, in der auch langfristig der Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels möglichst präzise bestimmt wird, in der Innovationen unterstützt werden und in der ein angemessener Preis bestimmt werden kann. Übergeordnetes Ziel ist es, den Prozess der Innovation zu fördern, die Qualität der Arzneimitteltherapie in Deutschland zu sichern und unseren Patienten den Zugang zu neuen Arzneimitteln nachhaltig zu sichern.



**Prof. Dr. med. Mathias Freund**  
Geschäftsführender Vorsitzender



**Prof. Dr. med. Diana Lüftner**  
Vorsitzende



**Prof. Dr. med. Martin Wilhelm**  
Mitglied im Vorstand – Sekretär

## **Beteiligte Experten:**

### **Fachgebiet bzw. Institution**

Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft (AkdÄ)

Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen  
medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dermatologische Onkologie

Diabetologie

Endokrinologie

Epileptologie

Gastroenterologie, Verdauung, Stoffwechsel

Gesundheitsökonomie

Gynäkologie und Geburtshilfe

Gynäkologische Onkologie

Hämatologie und medizinische Onkologie

Hämostaseologie

Innere Medizin

Intensivmedizin

Kardiologie

Nephrologie

Nuklearmedizin

Ophthalmologie

Pneumologie

Rheumatologie

Urologie

### **Experte**

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. Monika Nothacker

Prof. Dr. Dirk Schadendorf

Barbara Bitzer

Prof. Dr. Baptist Gallwitz

Prof. Dr. Monika Kellerer

Prof. Dr. Stephan Matthaei

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland

PD Dr. Erhard Siegel

Prof. Dr. Martin Faßnacht-Capeller

Prof. Dr. Hajo Hamer

PD Dr. Petra Lynen

Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Prof. Dr. Reiner Leidl

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener

Prof. Dr. Tanja Fehm

Prof. Dr. Dirk Arnold

Prof. Dr. Helmut Ostermann

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Prof. Dr. Andreas Tiede

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch

Prof. Dr. Stefan Kluge

Prof. Dr. Bernd Nowak

Prof. Dr. Karl Werdan

Prof. Dr. Reinhard Brunkhorst

Prof. Dr. Friedhelm Raue

Prof. Dr. Focke Ziemssen

Prof. Dr. Felix Herth

Prof. Dr. Klaus Krüger

Prof. Dr. Oliver Hakenberg

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>9</b>
<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen .....</b>	<b>15</b>
3.1. Grundlagen.....	15
3.2. Anzahl der Verfahren .....	16
3.3. Ergebnisse.....	17
3.3.1. Erheblicher Zusatznutzen.....	19
3.3.2. Beträchtlicher Zusatznutzen .....	19
3.3.3. Geringer Zusatznutzen .....	21
3.3.4. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen .....	23
3.3.5. Kein Zusatznutzen (Zusatznutzen nicht belegt).....	24
3.3.6. Geringerer Nutzen als Vergleichstherapie .....	27
3.4. Veröffentlichung.....	27
<b>4 Subgruppenbildung .....</b>	<b>28</b>
4.1. Häufigkeit.....	28
4.2. Ergebnisse.....	29
4.3. Relevanz der Subgruppenbildung .....	30
4.4. Zusätzliche Subgruppen des pharmazeutischen Unternehmers oder des IQWiG .....	31
<b>5 Vergleichstherapie .....</b>	<b>32</b>
5.1. Grundlagen.....	32
5.2. Diskrepanzen zwischen G-BA und Experten .....	33
5.2.1. Kurzfristige Änderungen im Stand des Wissens .....	35
5.2.2. Gesetzliche Restriktionen .....	36
5.3. Diskrepanzen zwischen Kriterien von Zulassung und Nutzenbewertung.....	36
5.4. Korrekturen der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	37
<b>6 Endpunkte .....</b>	<b>37</b>
6.1. Grundlagen.....	37
6.2. Endpunkte der Zulassung.....	37
6.3. Endpunkte der Nutzenbewertung.....	39
6.3.1. Mortalität / Letalität .....	40
6.3.2. Morbidität .....	41
6.3.2.1. Krankheitsfreies Überleben .....	41
6.3.2.2. Progressionsfreies Überleben.....	41
6.3.2.3. Ansprechen.....	42
6.3.2.3.1. <i>Klinische Symptome</i> .....	42
6.3.2.3.2. <i>Bildgebung</i> .....	42
6.3.2.3.3. <i>Laboranalysen – Surrogatparameter</i> .....	42
6.3.2.4. Rezidivrate .....	43
6.3.2.5. Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome .....	44
6.3.2.6. Vermeidung von Erkrankung und / oder Komplikationen .....	44

6.3.3.	Lebensqualität .....	44
6.3.4.	Nebenwirkungen .....	45
<b>7</b>	<b>Befristung und Neubewertung .....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>48</b>
8.1.	Grundlagen.....	48
8.2.	Erstellung der Dossiers .....	48
8.3.	Ergebnisse – Vergleich mit den Festlegungen des G-BA .....	49
8.4.	Unvollständige Dossiers.....	49
8.5.	Subgruppen.....	50
8.6.	Veröffentlichung.....	50
<b>9</b>	<b>Bericht des IQWiG .....</b>	<b>50</b>
9.1.	Grundlagen.....	50
9.2.	Erstellung der Berichte .....	51
9.3.	Ergebnisse – Vergleich mit den Festlegungen des G-BA .....	51
9.4.	Subgruppen.....	52
9.5.	Veröffentlichung und weitere Nutzung .....	53
<b>10</b>	<b>Erstattungsbeträge .....</b>	<b>53</b>
10.1.	Methodik der Berechnung.....	53
10.2.	Ergebnisse.....	54
10.3.	Marktrücknahme (Opt-Out nach AMNOG) .....	56
10.4.	Kostenersparnis .....	58
<b>11</b>	<b>Stellungnahmen.....</b>	<b>58</b>
11.1.	Anzahl der Stellungnahmen .....	58
11.2.	Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften.....	59
11.3.	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	60
11.4.	Patienten .....	61
11.5.	Addendum .....	61
<b>12</b>	<b>Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung .....</b>	<b>63</b>
12.1.	Grundlagen.....	63
12.2.	AMNOG.....	63
12.3.	Anträge auf frühe Nutzenbewertung .....	64
12.4.	Patientenzahlen .....	65
12.5.	Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung .....	67
12.6.	Qualität der Studien .....	68
12.7.	Vergleich von Verfahren im Orphan Drug- und im regulären Status in derselben Indikation.....	69
12.8.	Berichte des IQWiG.....	71



<b>13 Vergleich mit anderen, nationalen Nutzenbewertungen .....</b>	<b>71</b>
13.1. Grundlagen.....	71
13.2. Bewertungskategorien .....	72
13.2.1. Internationaler Vergleich.....	72
13.2.2. Deutschland – Gemeinsamer Bundesausschuss .....	73
13.2.3. Frankreich – Haute Autorité de Santé .....	73
13.2.4. England – National Institute for Health and Care Excellence .....	74
13.2.5. Kanada – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) .....	75
13.2.6. Australien – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) .....	75
13.3. Vergleich von Entscheidungen.....	75
13.3.1. Diabetologie.....	76
13.3.2. Infektiologie.....	76
13.3.3. Neurologie .....	77
13.3.4. Onkologie.....	78
<b>14 Mangel an Daten .....</b>	<b>80</b>
<b>15 Gesundheitsökonomie .....</b>	<b>80</b>
<b>16 Referenzen .....</b>	<b>81</b>
<b>17 Anhang .....</b>	<b>103</b>
17.1. Tabelle A: Substanz, Präparatenname, Indikation, Status des Medikamentes und Stand des Verfahrens .....	103
17.2. Tabelle B: Zusatznutzen nach Substanz und Subgruppen, Befristung.....	109
17.3. Tabelle C: Qualität der Studie(n), primäre Endpunkte der Zulassungsstudien und Kategorisierung der Endpunkte (siehe Tabellen 12 und 13) .....	115
17.4. Tabelle D: Erstattungsbeträge, Opt-out und Marktrücknahme .....	122
17.5. Tabelle E: Vergleich der Ergebnisse von Nutzenbewertungen in 5 Ländern .....	128
17.6. Verzeichnis der Abkürzungen .....	132
<b>Addendum: AMNOG plus.....</b>	<b>135</b>



# 1 Zusammenfassung

Seit Anfang 2011 werden alle neu zugelassenen Arzneimittel in Deutschland einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Das Ergebnis ist Grundlage der Preisverhandlungen zwischen Krankenkassen und pharmazeutischem Unternehmer. Bis Ende 2014 wurden 98 Bewertungsverfahren vollständig durchgeführt. In 53 Verfahren wurde die Indikation als Ganzes, in 45 Verfahren nach Unterteilung in medizinisch definierte Subgruppen bewertet. Dadurch ergeben sich für diese Auswertung insgesamt 192 Nutzenbewertungen.

In 60 % der Nutzenbewertungen wurde *kein Beleg für einen Zusatznutzen*, in 20 % ein *geringer Zusatznutzen*, in 12 % ein *beträchtlicher Zusatznutzen* festgestellt. In 7 % der Nutzenbewertungen war der Zusatznutzen *nicht quantifizierbar*, bei 1 % der Subgruppen war der Zusatznutzen *geringer* als in der Vergleichstherapie. Ein *erheblicher Zusatznutzen* wurde bis Ende 2014 nicht zuerkannt. In 22 Verfahren mit positiver Bewertung wurde der Beschluss zeitlich befristet.

Der G-BA ist den Anträgen der pharmazeutischen Unternehmer zur Kategorisierung des Zusatznutzens nur in 11 % der Nutzenbewertungen gefolgt. Die Vorschläge des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Kategorisierung des Zusatznutzens wurden in 78 % übernommen.

16 der vollständig durchgeführten Verfahren betrafen Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung. Nach dem AMNOG gilt ein Zusatznutzen für diese Arzneimittel als belegt. Die zusätzliche Bewertung für die insgesamt 21 Subgruppen ergab 3-mal einen *beträchtlichen*, 9-mal einen *geringen* und 9-mal einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen. Die Zahl von Verfahren für Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung steigt.

Die Höhe der als Folge der Nutzenbewertung verhandelten oder festgelegten Reduktionen der Erstattungsbeträge (Rabatte) liegt zwischen 0 und >50 % der Einstandspreise. Die Ergebnisse der Verhandlungen zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen werden nicht veröffentlicht. Externe Berechnungen der jeweiligen Rabatte kommen aufgrund abweichender Grundlagen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die fehlende Transparenz und die Notwendigkeit zur Berücksichtigung der jeweiligen Vergleichstherapie machen eine Korrelation zwischen der Reduktion von Erstattungsbeträgen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung schwierig. Bisher kam es zu 13 Marktrücknahmen von Arzneimitteln der frühen Nutzenbewertung.

Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sind berechtigt zu Stellungnahmen. Die Gelegenheit wird unterschiedlich genutzt. Die Mitarbeit erfolgt bei den meisten Stellungnehmern ehrenamtlich. Bei etwa einem Drittel der vollständig durchgeführten Verfahren wurde die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie kritisiert. Gründe waren vor allem kurzfristige Änderungen im Stand des Wissens, Festlegungen von Vergleichstherapien ohne hohe Evidenz sowie die Bewertung von sehr kleinen Patientensubgruppen.

Der Vergleich der Festlegungen aus der frühen deutschen Nutzenbewertung mit den Ergebnissen von Nutzenbewertungsverfahren in Frankreich, England, Kanada und Australien zeigt eine Heterogenität. Hintergrund sind vor allem unterschiedliche Ziele der Nutzenbewertung und die jeweils eigene Methodik. Deutschland unterscheidet sich von den meisten anderen Ländern durch die Bildung von Subgruppen und durch den Verzicht auf gesundheitsökonomische Parameter.

Die frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel hat sich innerhalb der letzten 4 Jahre etabliert. Die bisherigen Ergebnisse sind der Bezugsrahmen für neue Verfahren. Die Bedeutung der frühen Nutzenbewertung geht über das Ziel einer bloßen Kostenreduktion durch Senkung von Arzneimittelpreisen hinaus.

Die vorliegende Auswertung zeigt Stärken und Schwächen Einige Defizite können durch Änderungen in Verfahren und Methodik beseitigt werden. Konkrete Vorschläge wurden und werden von Dach- und Fachgesellschaften erarbeitet. Zur besseren Erfassung des patientenbezogenen Nutzens neuer Arzneimittel in Deutschland sind auch innovative Ansätze erforderlich.

# Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

## Abbildungen

Abbildung 1: Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung.....	13
Abbildung 2: Eröffnung von Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011–2014 .....	16
Abbildung 3: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung 2011–2014 nach Zusatznutzen .....	17
Abbildung 4: Anzahl von Subgruppen in den Verfahren 2011–2014.....	28
Abbildung 5: Durchschnittliche Zahl der Subgruppen in den Verfahren 2011–2014 .....	29
Abbildung 6: Festlegung des Zusatznutzens in Abhängigkeit von den Subgruppen .....	29
Abbildung 7: Zusatznutzen in Relation zu den häufigeren, primären Endpunkten randomisierter klinischer Studien.....	40
Abbildung 8: Anträge auf frühe Nutzenbewertung von Orphan Drugs 2011–2014.....	64
Abbildung 9: Zuordnung von Indikationen der Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung zu Fachgebieten .....	65
Abbildung 10: Geschätzte Patientenzahl pro Jahr und Status der Zulassung .....	66
Abbildung 11: Ergebnisse von Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung im Vergleich zu regulären Verfahren .....	68
Abbildung 12: Ergebnisse bei Orphan Drug-Zulassung in Abhängigkeit von der Qualität der Studien .....	69
Abbildung 13: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in Frankreich für Arzneimittel, die auch in Deutschland bewertet wurden.....	74

## Tabellen

Tabelle 1: Kategorien der frühen Nutzenbewertung [130].....	15
Tabelle 2: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011–2014 .....	16
Tabelle 3: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung 2011–2014 nach Zusatznutzen und Aussagesicherheit .....	18
Tabelle 4: Beträchtlicher Zusatznutzen in der einzigen oder mindestens einer Subgruppe .....	19
Tabelle 5: Geringer Zusatznutzen in der einzigen oder mindestens einer Subgruppe.....	21
Tabelle 6: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der einzigen oder mindestens einer Subgruppe.....	23
Tabelle 7: kein Zusatznutzen in der einzigen oder allen Subgruppen .....	24
Tabelle 8: Weitere Festlegungen in Verfahren, bei denen in mindestens einer Subgruppe kein Zusatznutzen belegt wurde .....	26
Tabelle 9: geringerer Zusatznutzen als Vergleichstherapie in mindestens einer Subgruppe .....	27
Tabelle 10: Vorschläge zur Subgruppenbildung .....	31
Tabelle 11: Parameter weiterer Subgruppen, die von pU oder IQWiG vorgeschlagen wurden .....	31
Tabelle 12: Kritik an der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
Tabelle 13: Endpunkte der Zulassungsstudien (EMA) von Arzneimitteln, die Gegenstand der frühen Nutzenbewertung zwischen 2011 und 2014 waren .....	38
Tabelle 14: Zusatznutzen in Relation zu den primären Endpunkten randomisierter klinischer Studien.....	39
Tabelle 15: Befristungen.....	46
Tabelle 16: Neubewertung von Arzneimitteln nach Ablauf der Befristung oder nach Überschreiten der festgeschriebenen Umsatzgrenze bei OrphanDrug-Zulassung.....	47
Tabelle 16 A: Eribulin .....	47
Tabelle 16 B: Ruxolitinib .....	47

Tabelle 16 C: Vemurafenib .....	47
Tabelle 17: Vergleich der Festlegungen des Zusatznutzens durch den G-BA mit den Anträgen des pharmazeutischen Unternehmers in 180 Subgruppen.....	49
Tabelle 18: Berichte des IQWiG in abgeschlossenen Verfahren 2011– 2014 .....	51
Tabelle 19: Einbeziehung von Patienten und externen Sachverständigen.....	51
Tabelle 20: Vergleich der Festlegungen des Zusatznutzens durch den G-BA mit den Vorschlägen des IQWiG in 148 Subgruppen.....	52
Tabelle 21: Zusätzliche Subgruppen aufgrund der Identifikation von Effektmodifikationen .....	53
Tabelle 22: Senkung der Erstattungsbeträge (Rabattwerte) .....	54
Tabelle 23: Zusatznutzen und aktuelle Preise für BRAF-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Melanom .....	56
Tabelle 24: Opt-Out und Marktrücknahmen .....	57
Tabelle 25: Stellungnahmen in Verfahren der frühen Nutzenbewertung.....	59
Tabelle 26: Addendum zum IQWiG-Bericht nach Stellungnahmen und Anhörung .....	62
Tabelle 27: Zusatznutzen von Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung.....	67
Tabelle 28: Arzneimittel für dieselbe Indikation im Orphan Drug- und im regulären Zulassungsstatus .....	70
Tabelle 29: Bewertungskategorien der Nutzenbewertung von Arzneimitteln .....	72
Tabelle 30: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Diabetologie .....	76
Tabelle 31: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Infektiologie.....	77
Tabelle 32: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Neurologie.....	77
Tabelle 33: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Onkologie .....	78

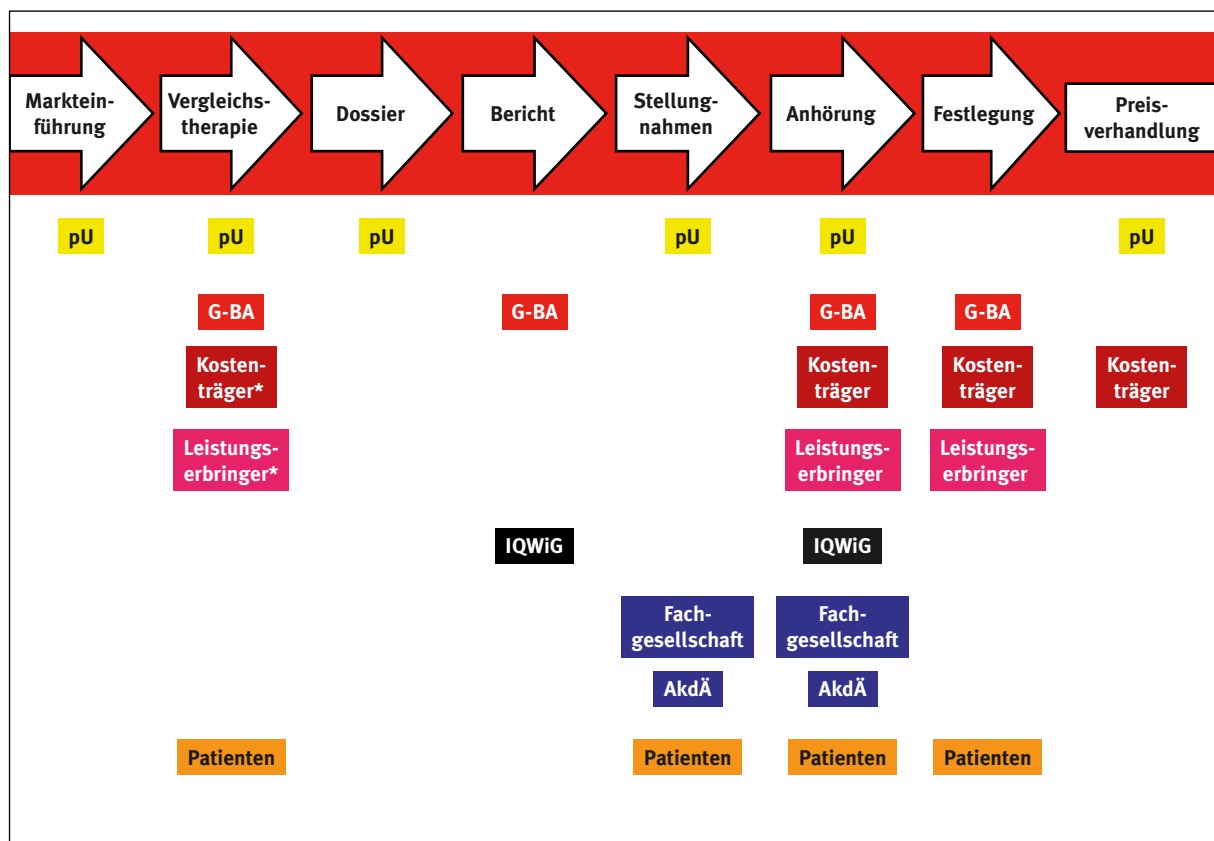
## 2 Einleitung

Die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln wurde in Deutschland zum 1. Januar 2011 durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt [130]. Ziele sind wirtschaftliche Einsparungen bei den Ausgaben für Arzneimittel und eine Qualitätsverbesserung der Arzneimitteltherapie. Besonderheiten des deutschen Vorgehens bei der Nutzenbewertung sind:

- frühe Nutzenbewertung, beginnend unmittelbar nach der Markteinführung in Deutschland
- ausschließliche Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einer zu Beginn des Verfahrens festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Schaffung einer Grundlage für Erstattungsbeträge (Rabatte), festzulegen in Verhandlungen zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den pharmazeutischen Unternehmen

Der Zusatznutzen wird vom G-BA in einem strukturierten Verfahren festgelegt, dargestellt in [Abbildung 1](#). Die gesetzten Fristen sind eng.

**Abbildung 1: Ablauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung**



\* – stimmberechtigte Mitglieder des G-BA; AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU – pharmazeutischer Unternehmer.

Die Interessen der Beteiligten sind sehr unterschiedlich. Sie reichen vom Erreichen des höchstmöglichen Preises seitens der pharmazeutischen Unternehmer über den Wunsch nach Verfügbarkeit und Vergütung zugelassener neuer Arzneimittel seitens der Patienten, über den Schutz von Patienten vor unnötigen und eventuell schädlichen Arzneimitteln seitens der Ärzte bis zur Notwendigkeit der Finanzierung neuer Arzneimittel in einem begrenzten, finanziellen Rahmen.

Die Nutzenbewertung ist erfolgreich, wenn es gelingt, den Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels in einem transparenten und nachvollziehbaren Verfahren möglichst präzise zu bestimmen und einen angemessenen Preis festzulegen. Dann kann die frühe Nutzenbewertung pharmazeutischen Unternehmen, Nutzern (Patienten) und Leistungserbringern eine Verlässlichkeit bezüglich des Umfangs und der Grenzen von Leistungen sowie bezüglich der Gestaltungsmöglichkeiten für Innovationen in diesem Bereich der Arzneimittelversorgung verschaffen.

Die Bedeutung der frühen Nutzenbewertung geht allerdings über das Ziel einer bloßen Kostenreduktion durch Senkung von Arzneimittelpreisen hinaus. Die Ergebnisse der Preisverhandlungen können einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln haben. Die Festlegung kann den Verordnenden in seinem Handeln beeinflussen. Durch die Festlegung von Bewertungskriterien und -kategorien werden formale und inhaltliche Vorgaben für zukünftige klinische Studien gesetzt. Die Festlegung von Bewertungskriterien und Vergleichstherapien können auch für die Erarbeitung von Therapieempfehlungen und Leitlinien genutzt werden.

Nach Verfahrensordnung erhalten „Sachverständige der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene“ Gelegenheit zur Stellungnahme“ [108, 153]. Auf ärztlicher Seite sind hier insbesondere die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und Berufsverbände aktiv.

Die Mitarbeit der genannten Organisationen und Personen am einzelnen Verfahren ist freiwillig. Neben dem Engagement für die Verfügbarkeit neuer und wirksamer Arzneimittel ist es für die Versorgungsqualität von zentraler Bedeutung, dass der Prozess der Nutzenbewertung nicht getrennt von Verfahren der Arzneimittelzulassung und von der Erstellung von Leitlinien abläuft. Zulassung, Nutzenbewertung und Leitlinien basieren auf Methoden der evidenzbasierten Medizin. Dabei ist es auch ein zentrales Anliegen aller Beteiligten, die Anwendung unnötiger Arzneimittel zu verhindern und die Nebenwirkungsrate so niedrig wie möglich zu halten. Zur Diskussion des medizinischen Standards zieht der G-BA bei Bedarf die AkdÄ zu Rate.

In dieser Schrift sind Ergebnisse und Erfahrungen der bis Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren ausgewertet. Quelle für die Auswertungen der Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, die Veröffentlichungen auf der Internetseite des G-BA.



### 3 Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen

#### 3.1. Grundlagen

Der Gesetzgeber hat sechs Bewertungskategorien der frühen Nutzenbewertung vorgegeben und inhaltlich beschrieben, siehe [Tabelle 1](#) [130].

**Tabelle 1:** Kategorien der frühen Nutzenbewertung [130]

Kategorie	Spezifikation
<i>Erheblicher Zusatznutzen</i>	Nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung • Heilung • erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer • langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen • weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen
<i>Beträchtlicher Zusatznutzen</i>	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung • Abschwächung schwerwiegender Symptome • moderate Verlängerung der Überlebensdauer • spürbare Linderung der Erkrankung • relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen • bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen
<i>Geringer Zusatznutzen</i>	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung • Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen • relevante Vermeidung von Nebenwirkungen
<i>Nicht quantifizierbar</i>	Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar
<i>Kein Zusatznutzen</i>	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Geringerer Nutzen</i>	Nutzen geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusätzlich zu den Bewertungskategorien nimmt der G-BA die Aussagesicherheit mit dieser Nomenklatur in seine Entscheidungen auf:

- *Beleg*
- *Hinweis*
- *Anhaltspunkt*
- *keine Aussage*

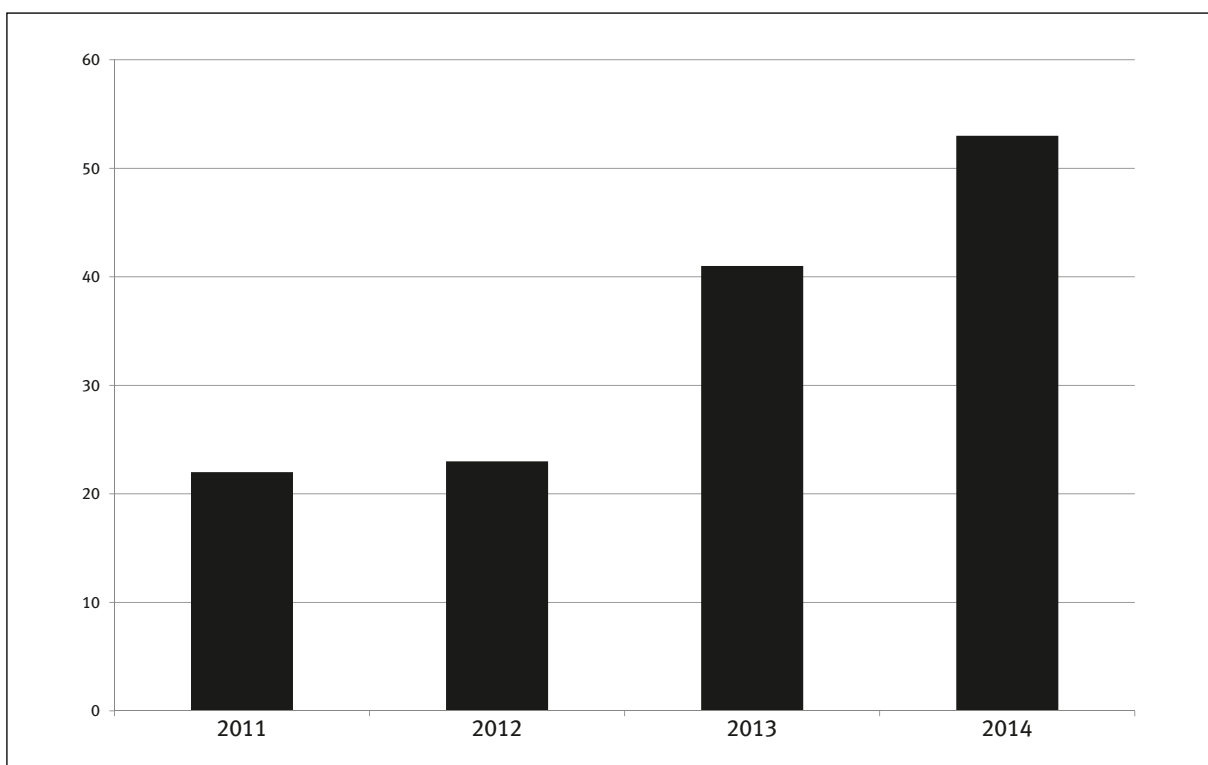
Zusammen mit den 6 Bewertungskategorien ergeben sich theoretisch 24 mögliche Kategorien für die Festlegung des Zusatznutzens. Bei der Bewertungskategorie *Zusatznutzen nicht belegt* werden vom G-BA allerdings keine Angaben zur Aussagesicherheit gemacht. Von den daraus verbleibenden 21 möglichen Bewertungskategorien wurden bisher 13 genutzt.

In zahlreichen Verfahren wurden die Indikationen in weitere Subgruppen differenziert, siehe [Kapitel 3.3](#).

### 3.2. Anzahl der Verfahren

Von 2011–2014 wurden 139 Verfahren begonnen. Die Zahl der Verfahren ist 2013 und 2014 deutlich angestiegen, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Eröffnung von Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011–2014**



Bis zum 31. Dezember 2014 wurden 114 Verfahren der frühen Nutzenbewertung abgeschlossen, von denen wir 98 Verfahren als vollständig durchgeführt auswerten, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011–2014**

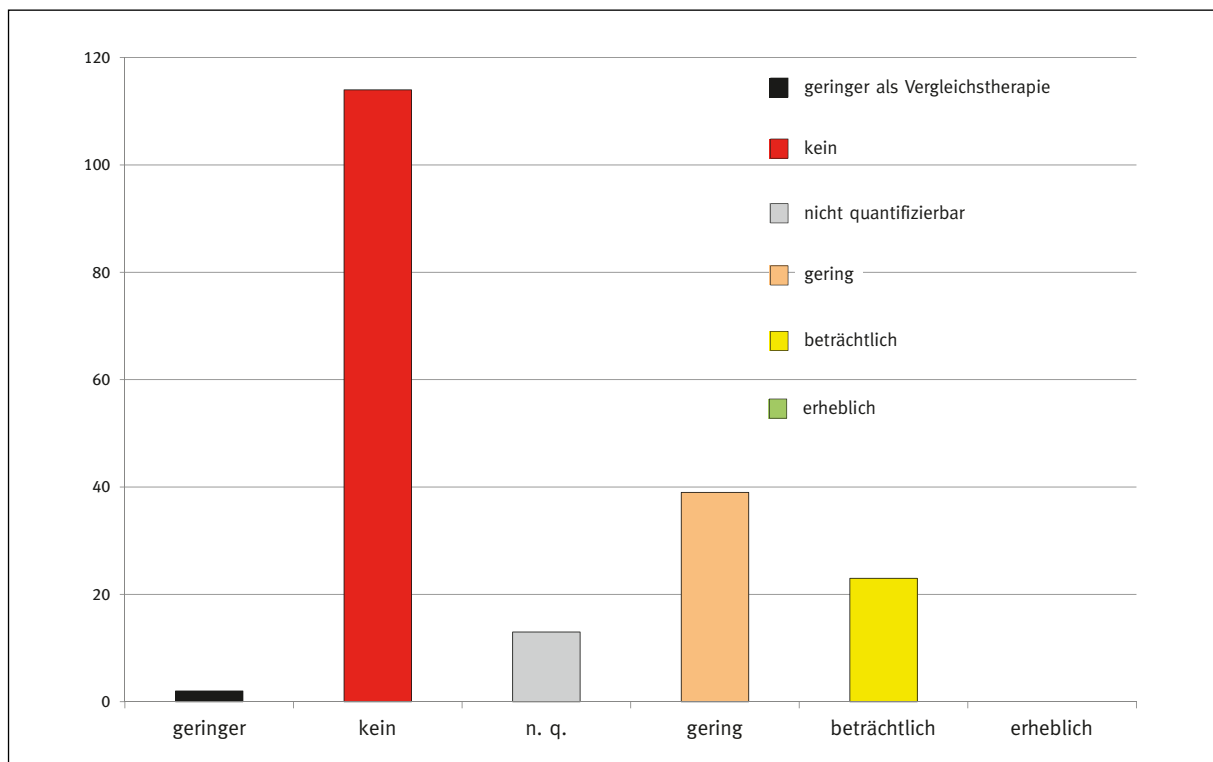
Verfahren	n
gesamt	114
eingestellt	12
Einordnung in Festpreisgruppe	4
<b>vollständig durchgeführt</b>	<b>98</b>

Die relativ hohe Zahl der eingestellten Verfahren ist wesentlich durch die Gesetzesänderung der Bundesregierung vom 2013 bedingt, in der die ursprüngliche AMNOG-Regelung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes rückgängig gemacht wurde [132, 150].

### 3.3. Ergebnisse

Bis Ende 2014 wurden 98 Verfahren vollständig durchgeführt und abgeschlossen, siehe [Anhang Tabelle A](#). Das Spektrum der Fachgebiete und der Indikationen ist sehr breit. Bei 45 Verfahren wurde das Verfahren der Nutzenbewertung seitens des G-BA in medizinisch definierte Subgruppen aufgeteilt. Beispiele für Subgruppenbildung sind die Art der Vorbehandlung, Ausdehnung der Erkrankung, Komorbidität, Kontraindikationen gegen Medikamente der Vergleichstherapie u. a. Maximal wurden bisher 9 Subgruppen gebildet [85]. Bei Arzneimitteln mit Subgruppenbildung gibt es keine zusammenfassende Gesamtbewertung. Da die Ergebnisse der Subgruppen relevant für die Erstattungsbeträge und damit für das Ziel der frühen Nutzenbewertung sind, orientieren wir uns an den Festlegungen für die Subgruppen. Alle Ergebnisse sind im [Anhang Tabelle B](#) aufgelistet. Ergebnisse von 192 bewerteten Subgruppen sind in [Abbildung 3](#) graphisch dargestellt.

**Abbildung 3: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung 2011–2014 nach Zusatznutzen**



Das häufigste Ergebnis der frühen Nutzenbewertung war *Zusatznutzen nicht belegt*. Diese Festlegung wurde in 115 von 192 Subgruppenanalysen (59,9%) getroffen. Die nächsthäufige Kategorisierung war *geringer Zusatznutzen*.

In den Entscheidungen können zusätzlich Angaben zur Aussagesicherheit festgelegt werden. Diese finden sich durchgehend in regulären Verfahren, nicht in Verfahren für Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung unter Angabe der Aussagesicherheit sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung 2011–2014 nach Zusatznutzen und Aussagesicherheit

Ausmaß des Zusatznutzens	Sicherheit	Anzahl der Festlegungen
geringer	Beleg	
	Hinweis	1
	Anhaltspunkt	1
	keine Aussage	
kein		115
nicht quantifizierbar	Beleg	
	Hinweis	4
	Anhaltspunkt	
	keine Aussage	9
gering	Beleg	2
	Hinweis	9
	Anhaltspunkt	19
	keine Aussage	9
beträchtlich	Beleg	3
	Hinweis	14
	Anhaltspunkt	4
	keine Aussage	2
erheblich	Beleg	
	Hinweis	
	Anhaltspunkt	
	keine Aussage	
<b>gesamt</b>		<b>192</b>

Die Ergebnissicherheit *Hinweis* ist häufiger mit der Kategorie *beträchtlicher Zusatznutzen*, die Ergebnissicherheit *Anhaltspunkt* häufiger mit der Kategorie *geringer Zusatznutzen* assoziiert. *Keine Aussage* zur Ergebnissicherheit findet sich am häufigsten bei Arzneimittel mit der Festlegung *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*. Das ist vor allem dadurch bedingt, dass diese Kategorisierung fast nur bei Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung verwendet wird, bei denen durchgehend keine Festlegungen zur Ergebnissicherheit getroffen werden.

Im Folgenden werden die Festlegungen in den verschiedenen Ergebniskategorien analysiert.

### 3.3.1. Erheblicher Zusatznutzen

Ein *erheblicher Zusatznutzen* wurde bis Ende 2014 bei keiner frühen Bewertung festgestellt. Der erste *erhebliche Zusatznutzen* wurde im Februar 2015 für eine Subgruppe im Verfahren zu Propranolol beim infantilen Hämangiom zuerkannt. Da unsere Auswertung nur Verfahren erfasst, die bis Ende 2014 abgeschlossen waren, wurde Propranolol nicht aufgenommen. Die sehr seltene Zuerkennung eines *erheblichen Zusatznutzens* durch den G-BA ist diskrepant zur Einschätzung der pharmazeutischen Unternehmer, siehe [Kapitel 8.3](#). Auch das IQWiG hat mehrfach die Anerkennung eines *erheblichen Zusatznutzens* vorgeschlagen, siehe [Kapitel 9.3](#).

Der Nachweis einer nachhaltigen Heilung wird in einer frühen Nutzenbewertung aufgrund der kurzen Nachbeobachtung auch zukünftig kaum zu erwarten sein. Die anderen Vorgaben des AMNOG wie langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wurden in einigen der bis Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren erreicht, führten aber in der Gesamtbewertung nicht zur Festlegung eines *erheblichen Zusatznutzens*.

### 3.3.2. Beträchtlicher Zusatznutzen

Ein *beträchtlicher Zusatznutzen* wurde bis Ende 2014 in Subgruppen von 19 Arzneimitteln festgestellt, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Beträchtlicher Zusatznutzen in der einzigen oder mindestens einer Subgruppe

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Status <sup>3</sup>	Aussage-Sicherheit <sup>4</sup>	Subgruppe <sup>5</sup>
Abirateron [1]	Prostatakarzinom, CRPC <sup>6</sup>		H <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>
Abirateron (n. A. <sup>9</sup> ) [2]	Prostatakarzinom, CRPC		H	
Afatinib [4]	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR mut+		H	X
Belimumab [13]	Systemischer Lupus erythematodes		H	
Crizotinib [25]	Lungenkarzinom, NSCLC, ALK mut+		A	X
Dolutegravir [31]	HIV-Infektion		B	X
Enzalutamid [36]	Prostatakarzinom, CRPC		H	
Fidaxomicin [39]	<i>Clostridium difficile</i> -Infektion		B	X
Ipilimumab [46]	Melanom, Zweitlinie		H	
Ivacaftor [48]	Zystische Fibrose	Orphan <sup>10</sup>		X
Ocriplasmin [59]	Vitreomakuläre Adhäsion		A	X
Pertuzumab [63]	Mammakarzinom, HER2+		A	X
Pomalidomid [66]	Multiples Myelom	Orphan		

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Status <sup>3</sup>	Aussage-Sicherheit <sup>4</sup>	Sub-gruppe <sup>5</sup>
Radium-223 [68]	Prostatakarzinom, CRPC		H	X
Ruxolitinib (erneute Nb.) [76]	Primäre Myelofibrose		A	
Simeprevir [81]	Primäre Myelofibrose		H	X
Sofosbuvir [84]	Chronische Hepatitis C		H	X
Ticagrelor [89]	Akutes Koronarsyndrom		B	X
Trastuzumab Emtansin [90]	Mammakarzinom, HER2+		H	X
Vemurafenib [94]	Melanom, <i>BRAF</i> mut+		H	
Vemurafenib (erneute Nb.) [95]	Melanom, <i>BRAF</i> mut+		H	

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen mindestens eine Subgruppe mit „beträchtlicher Zusatznutzen“ bewertet wurde; bei mehreren, innerhalb desselben Verfahrens mit „beträchtlich“ bewerteten Subgruppen derselben Aussagesicherheit wurde das Arzneimittel nur einmal aufgeführt; <sup>2</sup> Indikation: Kurzfassung der Zulassungsindikation; <sup>3</sup> Status: Orphan Drugs sind markiert, die anderen Arzneimitteln haben keine Orphan Drug-Zulassung; <sup>4</sup> Aussagesicherheit: bei unterschiedlichen Bewertungen in Subgruppen desselben Arzneimittels innerhalb einer Nutzenbewertung wurden beide Festlegungen aufgeführt. <sup>5</sup> Subgruppe: eine Subgruppe oder mehrere Subgruppen der gesamten Indikation wurden mit „beträchtlicher Zusatznutzen“ bewertet. Im selben Verfahren erhielten eine oder mehrere Subgruppen eine andere Bewertung; <sup>6</sup> weitere Abkürzungen siehe [Anhang Abkürzungen](#); <sup>7</sup> A – Anhaltspunkt, H – Hinweis, B – Beleg, bei fehlender Festlegung einer Aussagesicherheit ist das Feld frei; <sup>8</sup> X – eine Subgruppe wurde bewertet; bei freien Feldern wurde die gesamte Indikation bewertet; <sup>9</sup> n. A. – neues Anwendungsgebiet, Nb. – Nutzenbewertung; <sup>10</sup> Orphan – Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung, bei freien Feldern besteht keine Orphan Drug-Zulassung.

Nur in 8 Verfahren wurde die gesamte Indikation mit *beträchtlicher Zusatznutzen* bewertet. Mehr als die Hälfte der bisher mit *beträchtlicher Zusatznutzen* bewerteten Arzneimittel werden in der Onkologie eingesetzt.

In dieser Liste finden sich auch Ruxolitinib, das erst in einer erneuten Nutzenbewertung mit *beträchtlicher Zusatznutzen* bewertet wurde [76, 77] (siehe auch [Kapitel 7, Tabelle 16 B](#)), und Vemurafenib, das bei der ersten und bei einer erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung dieselbe Bewertung erhielt [95, 96] (siehe auch [Kapitel 7, Tabelle 16 C](#)).

### 3.3.3. Geringer Zusatznutzen

Ein *geringer Zusatznutzen* wurde bis Ende 2014 in den Nutzenbewertungen von 30 unterschiedlichen Arzneimitteln festgestellt, siehe [Tabelle 5](#).

**Tabelle 5:** Geringer Zusatznutzen in der einzigen oder mindestens einer Subgruppe

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Status <sup>3</sup>	Aussage-Sicherheit <sup>4</sup>	Sub-gruppe <sup>5</sup>
Afatinib [4]	Lungenkarzinom, NSCLC <sup>6</sup> , <i>EGFR</i> mut+		A <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>
Aflibercept [5]	Kolorektales Karzinom		H	
Apixaban [9]	VTE nach Hüftgelenksoperation		H	
Apixaban [10]	Vorhofflimmern		H	X
Axitinib [11]	Nierenzellkarzinom		H	X
Belatacept [12]	Nierentransplantation		H	
Cabazitaxel [18]	Prostatakarzinom, CRPC		H	X
Cannabis [20]	Multiple Sklerose		A	
Decitabin [29]	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	Orphan <sup>10</sup>		
Dolutegravir [31]	HIV-Infektion		H	X
Elosulfase alpha [32]	Mukopolysaccharidose Typ IV	Orphan		
Emtricitabin / Rilpivirin / ... [34]	HIV-Infektion		B	
Eribulin [37]	Mammakarzinom		A	X
Fingolimod [40]	Multiple Sklerose		A	X
Indacaterol / Glycop. [42]	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung		A, H	
Ivacaftor [48]	Zystische Fibrose	Orphan		X
Macitentan [56]	Pulmonale arterielle Hypertonie	Orphan		
Pasireotid [60]	Hypophysendysfunktion	Orphan		
Regorafenib [70]	Kolorektales Karzinom		A	
Rilpivirin [73]	HIV-Infektion		B	
Riociguat [754]	Pulmonale Hypertonie	Orphan		
Ruxolitinib [75]	Primäre Myelofibrose	Orphan		
Saxagliptin [78]	Diabetes mellitus		A	X

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Status <sup>3</sup>	Aussage-Sicherheit <sup>4</sup>	Sub-gruppe <sup>5</sup>
Saxagliptin / Metformin [79]	Diabetes mellitus		A	X
Simeprevir [81]	Chronische Hepatitis C		A	X
Sitagliptin [82]	Diabetes mellitus		A	X
Sitagliptin / Metformin [83]	Diabetes mellitus		A	X
Sofosbuvir [84]	Chronische Hepatitis C		A	X
Tafamidis Meglumin [85]	Amyloidose	Orphan		
Vandetanib (5b <sup>9</sup> ) [93]	Medulläres Schilddrüsenkarzinom		A	
Vismodegib [98]	Basalzellkarzinom		A	X

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen mindestens eine Subgruppe mit „geringer Zusatznutzen“ bewertet wurde; bei mehreren, innerhalb desselben Verfahrens mit „gering“ bewerteten Subgruppen wurde das Arzneimittel nur einmal aufgeführt; <sup>2</sup> Indikation: Kurzfassung der Zulassungsindikation; <sup>3</sup> Status: Orphan Drugs sind markiert, die anderen Arzneimitteln haben keine Orphan Drug-Zulassung; <sup>4</sup> Aussagesicherheit: bei unterschiedlichen Bewertungen in Subgruppen desselben Arzneimittels innerhalb einer Nutzenbewertung wurden beide Festlegungen aufgeführt. <sup>5</sup> Subgruppe: eine Subgruppe oder mehrere Subgruppen der gesamten Indikation wurden mit „geringer Zusatznutzen“ bewertet. Im selben Verfahren erhielten eine oder mehrere Subgruppen eine andere Bewertung; <sup>6</sup> weitere Abkürzungen siehe [Anhang Abkürzungen](#); <sup>7</sup> A – Anhaltspunkt, H – Hinweis, B – Beleg, bei fehlender Festlegung einer Aussagesicherheit ist das Feld frei; <sup>8</sup> X – eine Subgruppe wurde bewertet; bei freien Feldern wurde die gesamte Indikation bewertet; <sup>9</sup> n. A. – neues Anwendungsgebiet, Nb. – Nutzenbewertung; <sup>10</sup> Orphan – Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung, bei freien Feldern besteht keine Orphan Drug-Zulassung.

Das Indikationsspektrum der mit *geringer Zusatznutzen* bewerteten Arzneimittel ist sehr breit. Die Aussagesicherheit ist relativ niedrig, in der Mehrheit wurde sie als *Anhaltspunkt* festgelegt. Unter den Arzneimitteln mit *geringem Zusatznutzen* haben 8 eine Orphan Drug-Zulassung. Bei etwa der Hälfte der Verfahren wurde die gesamte Indikation mit *geringem Zusatznutzen* bewertet, bei der anderen Hälfte gab es Subgruppen mit höherer und / oder niedrigerer Bewertung, siehe auch [Tabelle 8](#).



### 3.3.4. Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Ein *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen* wurde bis Ende 2014 in Subgruppen von 8 Arzneimitteln festgestellt, siehe [Tabelle 6](#).

**Tabelle 6: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in der einzigen oder mindestens einer Subgruppe**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Status <sup>3</sup>	Aussage-Sicherheit <sup>4</sup>	Sub-gruppe <sup>5</sup>
Boceprevir [14]	Chronische Hepatitis C		H <sup>7</sup>	
Bosutinib [15]	Chronische myeloische Leukämie (CML <sup>6</sup> )	Orphan <sup>8</sup>		
Brentuximab Vedotin [16]	Lymphom	Orphan		
Cholsäure [21]	Gallensäuresynthesestörung	Orphan		
Pirfenidon [64]	Idiopathische pulmonale Fibrose	Orphan		
Ponatinib [67]	Chronische myeloische Leukämie (CML)	Orphan		
Siltuximab [80]	Multizentrische Castleman Disease	Orphan		
Telaprevir [87]	Chronische Hepatitis C		H	

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen mindestens eine Subgruppe mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ bewertet wurde; bei mehreren, innerhalb desselben Verfahrens mit „nicht quantifizierbar“ bewerteten Subgruppen derselben Aussagesicherheit wurde das Arzneimittel nur einmal aufgeführt; <sup>2</sup> Indikation: Kurzfassung der Zulassungsindikation; <sup>3</sup> Status: Orphan Drugs sind markiert, die anderen Arzneimitteln haben keine Orphan Drug-Zulassung; <sup>4</sup> Aussagesicherheit: bei unterschiedlichen Bewertungen in Subgruppen desselben Arzneimittels innerhalb einer Nutzenbewertung wurden beide Festlegungen aufgeführt. <sup>5</sup> Subgruppe: eine Subgruppe oder mehrere Subgruppen der gesamten Indikation wurden mit „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ bewertet. Im selben Verfahren erhielten eine oder mehrere Subgruppen eine andere Bewertung; <sup>6</sup> weitere Abkürzungen siehe [Anhang Abkürzungen](#); <sup>7</sup> A – Anhaltspunkt, H – Hinweis, B – Beleg, bei fehlender Festlegung einer Aussagesicherheit ist das Feld frei; <sup>8</sup> Orphan – Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung, bei freien Feldern besteht keine Orphan Drug-Zulassung.

Die Festlegung *nicht quantifizierbar Zusatznutzen* wurde fast ausschließlich bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, d.h. mit Orphan Drug-Zulassung getroffen. Ausnahmen sind Boceprevir [14] und Telaprevir [87] zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die in der Anfangsphase der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden. Bei Boceprevir [14], Ponatinib [67] und bei Telaprevir [87] waren Subgruppen gebildet worden, siehe [Anhang Tabelle B](#). Für alle Subgruppen wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt.

### 3.3.5. Kein Zusatznutzen (Zusatznutzen nicht belegt)

Kein Zusatznutzen bzw. Zusatznutzen nicht belegt war das häufigste Ergebnis der Nutzenbewertungen. [Tabelle 7](#) listet die 43 Arzneimittel auf, bei denen diese Bewertung für die gesamte, nicht unterteilte Indikation oder ggf. für alle Subgruppen der jeweiligen Indikationen getroffen wurde. Bei der Festlegung Zusatznutzen nicht belegt macht der G-BA keine Angaben zur Aussagesicherheit.

In 11 dieser 43 Verfahren wurde *kein Zusatznutzen* zuerkannt, weil der pharmazeutische Unternehmer kein vollständiges Dossier eingereicht hatte, siehe auch [Kapitel 8.4](#). In 22 Verfahren wurde in mindestens einer Subgruppe kein Zusatznutzen festgelegt, in mindestens einer weiteren Subgruppe aber eine andere Festlegung getroffen, siehe [Tabelle 8](#).

**Tabelle 7: kein Zusatznutzen in der einzigen oder allen Subgruppen**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikationen <sup>2</sup>	Dossier <sup>3</sup>	Subgruppe <sup>4</sup>
Acridiniumbromid [3]	Chronische obstruktive Lungenerkrankung		X <sup>5</sup>
Aflibercept [6]	Makuladegeneration		
Aflibercept [7]	Makulaödem		
Aliskiren / Amlodipin [8]	Arterielle Hypertonie		
Bromfenac [17]	Postoperative Entzündung	unvollständig	
Canagliflozin [19]	Diabetes mellitus		
Cobicistat [22]	HIV-Infektion <sup>6</sup>	unvollständig	
Colestilan [23]	Hyperphosphatämie		X
Collagenase [24]	Dupuytren'sche Kontraktur		X
Dabrafenib [26]	Melanom, <i>BRAF</i> mut+		
Dapagliflozin [27]	Diabetes mellitus		X
Dapagliflozin / Metformin [28]	Diabetes mellitus		X
Dimethylfumarat [30]	Multiple Sklerose		
Elvitegravir / Cobicistat / ... [33]	HIV-Infektion		X
Emtricitabin / Rilpivirin / (n. A.) [35]	HIV-Infektion		
Fampridin [39]	Multiple Sklerose		
Fingolimod (n. A.) [41]	Multiple Sklerose		X
Ingenolmebutat [43]	Aktinische Keratose		
Insulin deludec [44]	Diabetes mellitus		

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikationen <sup>2</sup>	Dossier <sup>3</sup>	Subgruppe <sup>4</sup>
Insulin degludec (n. A.) [45]	Diabetes mellitus	unvollständig	X
Ipilimumab (n. A.) [47]	Melanom		X
lebende Larven [49]	Wundheilungsstörung	unvollständig	
Linaclotid [50]	Reizdarmsyndrom		
Linagliptin [51]	Diabetes mellitus		X
Linagliptin (n. A.) [52]	Diabetes mellitus	unvollständig	
Lisdexamfetamin [53]	Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung		
Lixisenatid [54]	Diabetes mellitus		X
Lomitapid [55]	Hypercholesterinämie	unvollständig	X
Mirabegron [57]	Überaktive Blase		
Nepafenac [58]	Postoperativer Schmerz nach Augenoperation	unvollständig	
Perampanel [61]	Epilepsie		
Perampanel (n. A.) [62]	Epilepsie		
Pixantron [65]	Aggressive Lymphome		
Regadenoson [69]	Myokardperfusion (Bildgebung)	unvollständig	
Retigabin [70]	Epilepsie		
Retigabin (n. A.) [72]	Epilepsie	unvollständig	
Saxagliptin / Metformin (n. A.) [79]	Diabetes mellitus		
Tegafur [86]	Magenkarzinom	unvollständig	
Teriflunomid [88]	Multiple Sklerose		
Turoctocog alfa [91]	Hämophilie A		
Vandetanib [92]	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	unvollständig	
Vildagliptin [96]	Diabetes mellitus		X
Vildagliptin / Metformin [97]	Diabetes mellitus		X

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen die einzige oder alle Subgruppen mit „Zusatznutzen nicht belegt“ bewertet wurde; bei mehreren, innerhalb desselben Verfahrens mit „nicht quantifizierbar“ bewerteten Subgruppen derselben Aussagesicherheit wurde das Arzneimittel nur einmal aufgeführt; <sup>2</sup> Indikation: Kurzfassung der Zulassungsindikation; <sup>3</sup> Anmerkungen: bei diesen Verfahren wurde die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ wegen Unvollständigkeit des Dossiers festgelegt; <sup>4</sup> Subgruppe: eine Subgruppe oder mehrere Subgruppen der gesamten Indikation wurden mit „Zusatznutzen nicht belegt“ bewertet. Im selben Verfahren erhielten eine oder mehrere Subgruppen eine andere Bewertung; <sup>5</sup> X – eine Subgruppe wurde bewertet; bei freien Feldern wurde die gesamte Indikation bewertet; <sup>6</sup> weitere Abkürzungen siehe [Anhang Abkürzungen](#); <sup>7</sup> n. A. – neues Anwendungsgebiet, Nb. – Nutzenbewertung.

In 11 dieser 43 Verfahren wurde kein Zusatznutzen zuerkannt, weil der pharmazeutische Unternehmer kein vollständiges Dossier eingereicht hatte, siehe auch [Kapitel 8.4](#). In 22 Verfahren wurde in mindestens einer Subgruppe kein Zusatznutzen festgelegt, in mindestens einer weiteren Subgruppe aber eine andere Festlegung getroffen, siehe [Tabelle 8](#).

**Tabelle 8: Weitere Festlegungen in Verfahren, bei denen in mindestens einer Subgruppe kein Zusatznutzen belegt wurde**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation	Zusatznutzen in weiteren Subgruppen <sup>2</sup>
Abirateron [1]	Prostatakarzinom, CRPC	beträchtlich
Afatinib [4]	Lungenkarzinom, NSCLC, <i>EGFR</i> mut+	beträchtlich, gering, geringer
Apixaban [9]	Venöse Thrombembolien nach Op. (Hüftgelenk)	gering
Axitinib [11]	Nierenzellkarzinom	gering
Cabazitaxel [18]	Prostatakarzinom, CRPC	gering
Crizotinib [25]	Lungenkarzinom, NSCLC, <i>ALK</i> mut+	beträchtlich
Dolutegravir [31]	HIV Infektion	beträchtlich
Fidaxomicin [39]	<i>Clostridium difficile</i> -Infektion	beträchtlich
Fingolimod [40]	Multiple Sklerose	gering
Indacaterol / Glycop. [42]	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	gering
Ocriplasmin [59]	Vitreomakuläre Adhäsion	beträchtlich
Pertuzumab [63]	Mammakarzinom, HER2+	beträchtlich
Radium-223 [68]	Prostatakarzinom, CRPC	beträchtlich
Saxagliptin [77]	Diabetes mellitus	gering
Saxagliptin / Metformin [78]	Diabetes mellitus	gering
Simeprevir [81]	Chronische Hepatitis C	beträchtlich, gering
Sitagliptin [82]	Diabetes mellitus	gering
Sitagliptin / Metformin [83]	Diabetes mellitus	gering
Sofosbuvir [84]	Chronische Hepatitis C	beträchtlich, gering
Ticagrelor [89]	Akutes Koronarsyndrom	beträchtlich
Trastuzumab Emtansin [90]	Mammakarzinom, HER2+	beträchtlich
Vismodegib [98]	Basalzellkarzinom	gering

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen in mindestens einer Subgruppe eine andere Bewertung als „Zusatznutzen nicht belegt“ bewertet wurde; <sup>2</sup> bei mehreren, mit anderen Ergebnissen bewerteten Subgruppen wurde die jeweilige Festlegung nur einmal aufgeführt.

Diese Tabelle sowie die Auflistung aller Ergebnisse in [Tabelle B](#) im [Anhang](#) zeigen die starke Diversifizierung im Verfahren.

### 3.3.6. Geringerer Nutzen als Vergleichstherapie

Zweimal wurde bis 2014 vom G-BA die Festlegung *geringerer Nutzen* getroffen, siehe [Tabelle 9](#).

**Tabelle 9: geringerer Zusatznutzen als Vergleichstherapie in mindestens einer Subgruppe**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Status <sup>3</sup>	Aussage-Sicherheit <sup>4</sup>	Subgruppe <sup>5</sup>
Afatinib [4]	Lungenkarzinom, NSCLC <sup>6</sup> , <i>EGFR</i> mut+		H <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>
Eribulin [37]	Mammakarzinom		A	X

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen mindestens eine Subgruppe mit „beträchtlicher Zusatznutzen“ bewertet wurde; bei mehreren, innerhalb desselben Verfahrens mit „beträchtlich“ bewerteten Subgruppen derselben Aussagesicherheit wurde das Arzneimittel nur einmal aufgeführt; <sup>2</sup> Indikation: Kurzfassung der Zulassungsindikation; <sup>3</sup> Status: Orphan Drugs sind markiert, die anderen Arzneimitteln haben keine Orphan Drug-Zulassung; <sup>4</sup> Aussagesicherheit: bei unterschiedlichen Bewertungen in Subgruppen desselben Arzneimittels innerhalb einer Nutzenbewertung wurden beide Festlegungen aufgeführt. <sup>5</sup> Subgruppe: eine Subgruppe oder mehrere Subgruppen der gesamten Indikation wurden mit „beträchtlicher Zusatznutzen“ bewertet. Im selben Verfahren erhielten eine oder mehrere Subgruppen eine andere Bewertung; <sup>6</sup> weitere Abkürzungen siehe [Anhang Abkürzungen](#); <sup>7</sup> A – Anhaltspunkt, H – Hinweis, B – Beleg, bei fehlender Festlegung einer Aussagesicherheit ist das Feld frei; <sup>8</sup> X – eine Subgruppe wurde bewertet; bei freien Feldern wurde die gesamte Indikation bewertet.

Die Festlegung *geringerer Zusatznutzen* wurde bis Ende 2014 nur für kleine Subgruppen in Verfahren getroffen, in denen für größere Subgruppen eine höhere Kategorie des Zusatznutzens festgelegt wurde. Für die in [Tabelle 9](#) aufgeführte Afatinib-Subgruppe lag die geschätzte Patientenzahl bei 90–620 [4], in der Eribulin-Subgruppe bei 1130–1460 Patienten [37]. In der Neubewertung von Eribulin nach Fristablauf wurde dieselbe Subgruppe mit *Zusatznutzen nicht belegt* bewertet, siehe auch [Kapitel 7, Tabelle 16 A](#).

### 3.4. Veröffentlichung

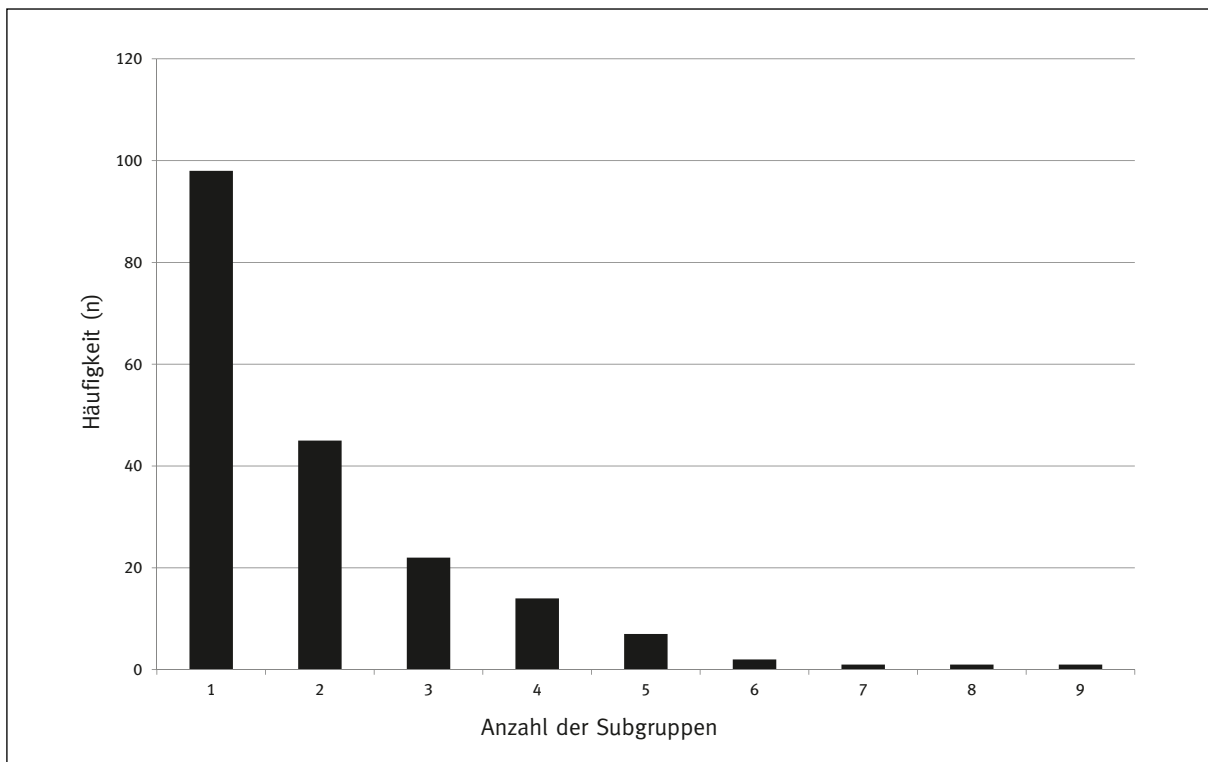
Die Beschlüsse werden am Tag der Verkündung auf der Homepage des G-BA veröffentlicht, zusammen mit den tragenden Gründen. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der Bericht zum Dossier werden bei Eröffnung des Stellungnahmeverfahrens, das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung in den Wochen nach dem Termin aber vor der Bekanntgabe der Festlegung veröffentlicht. Die vollständigen Unterlagen einschließlich der Stellungnahmen waren bis Ende 2014 für 48 der 98 vollständig abgeschlossenen Verfahren publiziert.

## 4 Subgruppenbildung

### 4.1. Häufigkeit

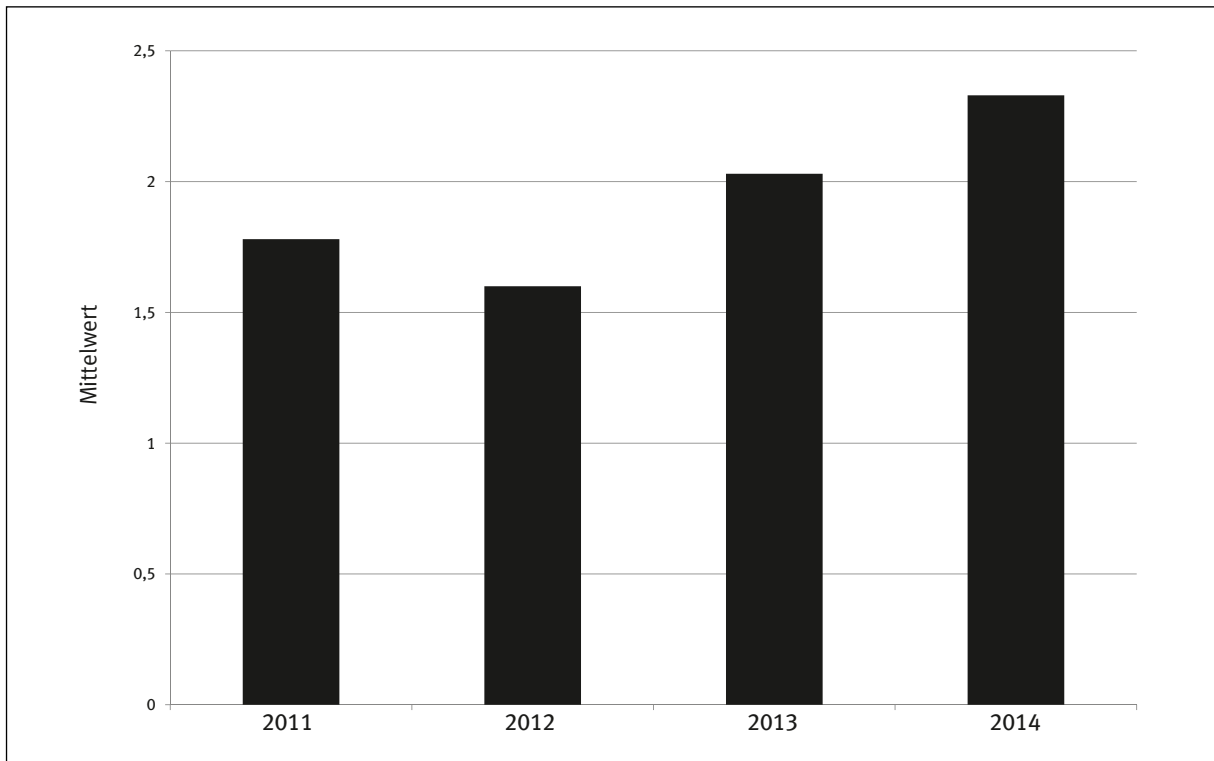
Der G-BA hat in vielen Verfahren Subgruppen für die zweckmäßige Vergleichstherapie und für die Bestimmung des Zusatznutzens festgelegt. [Abbildung 4](#) zeigt die Häufigkeit von Subgruppen in den 98 abgeschlossenen Verfahren. Mindestens 2 Subgruppen wurden in 45 Verfahren (46 %) gebildet. Das Maximum waren 9 Subgruppen [84].

Abbildung 4: Anzahl von Subgruppen in den Verfahren 2011–2014



Die mittlere Anzahl von Subgruppen scheint anzusteigen, von 1,78 pro vollständig abgeschlossenem Verfahren im Jahr 2011 auf 2,3 im Jahr 2014, siehe [Abbildung 5](#).

**Abbildung 5: Durchschnittliche Zahl der Subgruppen in den Verfahren 2011–2014**

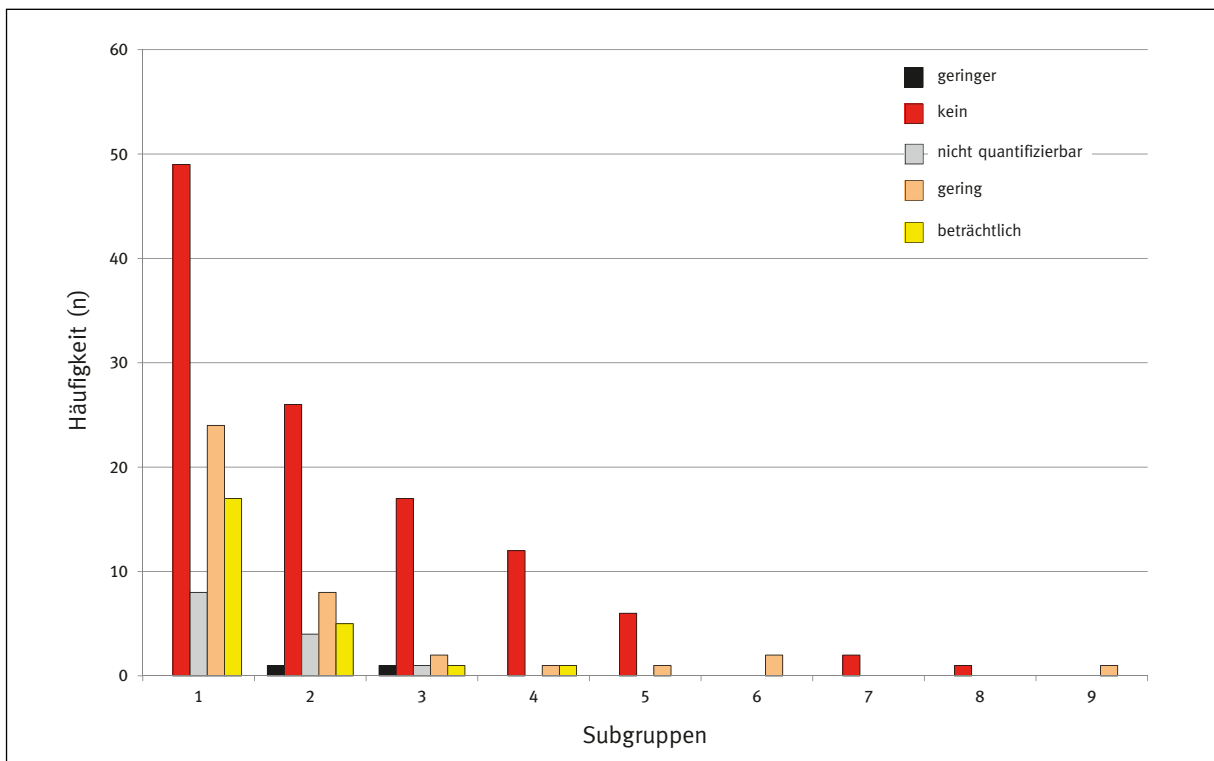


Durchschnittliche Zahl (Mittelwert) der Subgruppen in 98 abgeschlossenen Verfahren.

## 4.2. Ergebnisse

Abbildung 6 stellt die Ergebnisse in den Subgruppen dar.

**Abbildung 6: Festlegung des Zusatznutzens in Abhängigkeit von den Subgruppen**



Ein *beträchtlicher*, aber auch ein *geringer Zusatznutzen* wurde vor allem bei Verfahren mit 1 bis 2 Subgruppen festgestellt. In der 3. bis 5. Subgruppe wurde sehr oft kein Zusatznutzen festgestellt.

#### **4.3. Relevanz der Subgruppenbildung**

Eine Subgruppenbildung kann sinnvoll sein, um den Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels für definierte Patientenpopulationen besser abschätzen zu können. Berücksichtigung relevanter Subgruppen und Festlegungen von Stratifikationsmerkmalen ist bereits ein Thema bei der Studienkonzeption. Sie ist besonders dann sinnvoll, wenn diese Subgruppen die klinische Praxis widerspiegelt, z. B. für Apixaban bei Vorhofflimmern mit unterschiedlichen Subgruppen für Patienten mit oder ohne Kontraindikation für Vitamin-K-Antagonisten im Vergleichsarm [10].

Fragwürdig ist die Subgruppenbildung, wenn sie nicht der klinischen Praxis entspricht, wenn sie in Leitlinien nicht als solche definiert ist und / oder in dieser Subindikation keine Behandlungsnotwendigkeit mit dem neuen Arzneimittel besteht. Ein Beispiel war das Verfahren zu Pertuzumab [63]. Als dritte Subgruppe wurden Patientinnen mit lokal rezidiertem, inoperablem Mammakarzinom definiert. Vergleichstherapie war die Strahlentherapie. Konsens der Fachexperten war, dass Pertuzumab für diese Patientinnen nicht indiziert ist, wenn eine Strahlentherapie möglich ist. Im Beschluss des G-BA konnte die Patientenzahl in dieser Subgruppe nicht quantifiziert werden.

Fragwürdig ist die Subgruppenbildung ebenfalls, wenn die Anzahl der betroffenen Patienten sehr klein und von vornherein klar ist, dass für diese kleinen Subgruppen keine vergleichenden Studien vorliegen. Beispiel ist die zweite Subgruppe bei Axitinib [11], definiert durch Vorbehandlung mit einem Zytokin. Die Patientenzahl wurde auf 1 % der Zielpopulation geschätzt, absolut 6 Patienten pro Jahr. Ein weiteres Beispiel ist die zweite Subgruppe bei Sofosbuvir [84], definiert als therapienaive Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Infektion durch Hepatitis C, Genotyp 1. Die geschätzte Patientenzahl machte 0,6 % der Zielpopulation aus. In der konkreten Behandlungssituation ist die Berücksichtigung dieser individuellen Faktoren relevant. In Leitlinien ist für solch kleine Patientengruppen oft kein Therapiestandard definiert.

Die initial vom G-BA festgelegten Subgruppen werden in die Beschlüsse übernommen. Ausnahme war Apixaban bei Vorhofflimmern, bei der es für die zweite Subgruppe (Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten) keine separate Festlegung gibt [10].



#### 4.4. Zusätzliche Subgruppen des pharmazeutischen Unternehmers oder des IQWiG

Der pharmazeutische Unternehmer und das IQWiG können die Bildung zusätzlicher Subgruppen vorschlagen, siehe [Tabelle 10](#). Grundlage für Vorschläge des IQWiG ist die Analyse der Daten auf mögliche Verzerrungen durch ungleiche Verteilung von Subgruppen (Effektmodifikationen).

**Tabelle 10: Vorschläge zur Subgruppenbildung**

Festlegung / Vorschlag	N	Übernahme der Subgruppen in den Festlegungen
G-BA	45	44
Pharmazeutischer Unternehmer	5	0
IQWiG	18	1

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, N – Anzahl der Vorschläge.

Von den 18 Vorschlägen des IQWiG in 14 Verfahren wurde nur die zusätzliche Subgruppenbildung nach genetischen Aberrationen bei Afatinib in den Beschluss des G-BA aufgenommen [4], siehe auch [Kapitel 9.4](#). Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer zur weiteren Bildung von Subgruppen wurden vom G-BA nicht aufgegriffen. Die vom IQWiG oder von den pharmazeutischen Unternehmern zusätzlich vorgeschlagenen Parameter für Subgruppenbildungen sind in [Tabelle 11](#) aufgelistet.

**Tabelle 11: Parameter weiterer Subgruppen, die von pU oder IQWiG vorgeschlagen wurden**

Arzneimittel	Vorschlag	Parameter <sup>1</sup>	Beschluss <sup>2</sup>
Abirateron [1]	pU <sup>3</sup>	Prognose	
Afatinib [4]	IQWiG	Genetische Aberrationen	X <sup>4</sup>
	IQWiG	Allgemeinzustand	
Apixaban [10]	IQWiG	Alter (65 Jahre)	
Boceprevir [14]	IQWiG	Leberzirrhose	
Cabazitaxel [18]	IQWiG	Alter (65 Jahre)	
Enzalutamid [36]	IQWiG	Viszerale Metastasen	
	IQWiG	Alter (65 Jahre)	
Fidaxomicin [39]	pU	Vancomycin-resistente Enterokokken	
Lixisenatid [54]	pU	Kontraindikation gegen Sulfonylharnstoff	
Ocriplasmin [59]	IQWiG	Sehbeeinträchtigung	
Radium-223 [68]	IQWiG	Alter (65 Jahre)	
	IQWiG	Bisphosphonat-Begleittherapie	
Rilpivirin [73]	IQWiG	Geschlecht	

Arzneimittel	Vorschlag	Parameter <sup>1</sup>	Beschluss <sup>2</sup>
Saxagliptin [77]	pU	Alter (75 Jahre)	
	IQWiG	Spezifischer Sulfonylharnstoff	
Simeprevir [81]	pU	Polymorphismus	
Sitagliptin [82]	IQWiG	Spezifischer Sulfonylharnstoff	
Sitagliptin / Metformin [83]	IQWiG	Spezifischer Sulfonylharnstoff	
Telaprevir [87]	IQWiG	Leberzirrhose	
	IQWiG	Nicht-Ansprechen, Rezidiv	
Trastuzumab Emtansin [90]	IQWiG	Kontraindikation gegen Anthrazykline	
Vismodegib [98]	IQWiG	Operation / Bestrahlung	

<sup>1</sup> Parameter – Kurzbeschreibung der vorgeschlagenen Parameter; <sup>2</sup> Beschluss – Aufnahme des Vorschlags zur Subgruppenbildung im Beschluss des G-BA; <sup>3</sup> pU – pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; <sup>4</sup> X – Subgruppenbildung im Beschluss aufgenommen, bei freien Feldern wurde der Vorschlag nicht aufgenommen.

## 5 Vergleichstherapie

### 5.1. Grundlagen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch den G-BA zu Beginn des Verfahrens festgelegt. Sie unterstreicht den nationalen Bezug des Verfahrens, indem sie die in Deutschland gültigen Ausgangsbedingungen abzubilden versucht. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat einen großen Einfluss auf die endgültige Bewertung. Die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erstellte Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AMNutzenV) gibt vor [108]:

- (1) *Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. (Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.)* Der letzte, in Klammern gesetzte Satz wurde in der letzten Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung von 2014 aufgehoben.
- (2) *Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.*
- (3) *Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. (Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen*

*Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.)*

Der letzte, in Klammern gesetzte Satz wurde in der letzten Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung von 2014 aufgehoben.

Diese Vorgaben beinhalten

- einen wissenschaftlichen Bezug mit Orientierung an den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin,
- einen aktuellen Bezug zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse,
- einen ökonomischen Bezug mit der Vorgabe zur Auswahl der wirtschaftlicheren Therapie, wenn mehrere Alternativen vorliegen.

In den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren hat die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wiederholt zu kontroversen Diskussionen geführt. Besondere Herausforderung sind Indikationen, bei denen ein für den Vergleich medizinisch geeignetes Medikament im Off-Label-Use eingesetzt wird oder Indikationen, in denen kein geeigneter Standard in Leitlinien nicht definiert ist.

## 5.2. Diskrepanzen zwischen G-BA und Experten

Bei mindestens 23 der vollständig durchgeführten Verfahren (31%) kam es bei mindestens einer Subgruppe zu substanzieller Kritik von Experten, vor allem aus den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften oder der AkdÄ, an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, siehe [Tabelle 12](#).

**Tabelle 12: Kritik an der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	Kritik von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften	Reaktion G-BA <sup>1</sup>
Abirateron 1 [1]	Docetaxel-Retherapie	nicht standardisiert, nicht in Leitlinien empfohlen	Änderung bei nachfolgenden Verfahren derselben Indikation
Afatinib [4]	Gemcitabin bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand	anderer Tyrosinkinase-Inhibitor oder Best Supportive Care empfohlen	
Aflibercept (Makuladegeneration) [6]	Ranibizumab nach Fachinformation	Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften empfehlen andere Anwendung als Fachinformation	
Axitinib [11]	Everolimus	Sorafenib empfohlen	

Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	Kritik von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften	Reaktion G-BA <sup>1</sup>
Cabazitaxel [18]	Docetaxel-Retherapie	nicht standardisiert, nicht in Leitlinien empfohlen	Änderung bei nachfolgenden Verfahren derselben Indikation
Collagenase [24]	perkutane Nadelfasziotomie	partielle Fasziektomie hat bessere Langzeitergebnisse	
Dabrafenib [26]	Dacarbazin	Vemurafenib empfohlen	Vergleichstherapie geändert (zu Vemurafenib)
Dapagliflozin [27]	Sulfonylharnstoffe	langfristige Sicherheit und Effektivität der VT <sup>2</sup> nicht wissenschaftlich gesichert	
Enzalutamid [36]	Best Supportive Care	drei weitere Arzneimittel in dieser Indikation empfohlen	
Eribulin 1 [37]	Anthrazyklin- oder Taxan-Retherapie	nicht standardisiert	
Fampridin [38]	Krankengymnastik	nicht geeignet für den Endpunkt der Zulassungsstudie	
Insulin deludec [44]	Humaninsulin	Insulin glargin empfohlen	
Ipilimumab 1 [46]	Best Supportive Care	Vemurafenib bei <i>BRAF</i> -Mutation empfohlen, sonst Dacarbazin	
Linaclotid [50]	Ernährungsumstellung	nicht standardisiert; in Leitlinien wird Symptomorientierte Therapie empfohlen	
Linagliptin [51]	Sulfonylharnstoffe	langfristige Sicherheit und Effektivität der VT nicht wissenschaftlich gesichert	
Lixisenatid [54]	Sulfonylharnstoffe	langfristige Sicherheit und Effektivität der VT nicht wissenschaftlich gesichert	
Perampanel [61]	Lamotrigin oder Topiramat	individuelle Therapie empfohlen	

Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	Kritik von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften	Reaktion G-BA <sup>1</sup>
Pixantron [65]	patientenindividuelle Therapie (11 Arzneimittel aufgeführt)	Mehrzahl der aufgeführten Arzneimittel werden nicht mehr eingesetzt	
Retigabin [71]	Lamotrigin oder Topiramat	Indikation von VT und Retigabin nicht übereinstimmend	
Saxagliptin [77]	Sulfonylharnstoffe	langfristige Sicherheit und Effektivität der VT nicht wissenschaftlich gesichert	
Sitagliptin [82]	Sulfonylharnstoffe	langfristige Sicherheit und Effektivität der VT nicht wissenschaftlich gesichert	
Trastuzumab Emtansin [90]	Strahlentherapie in Subgruppe 1	Strahlentherapie ist Therapie, Trastuzumab in dieser SG nicht indiziert	
Vildagliptin [96]	Sulfonylharnstoffe	langfristige Sicherheit und Effektivität der VT nicht wissenschaftlich gesichert	

<sup>1</sup> Reaktion G-BA – bei freien Feldern lag keine dokumentierte Reaktion vor; 2 VT – Vergleichstherapie.

Im Folgenden werden Ursachen dieser Diskrepanzen analysiert.

### 5.2.1. Kurzfristige Änderungen im Stand des Wissens

In aktuell forschungsintensiven Fachgebieten kann es in derselben Indikation gleichzeitig zur Entwicklung anderer, wirksamer Arzneimittel kommen. Die Zeit von Studienbeginn bis zur Markteinführung neuer Arzneimittel liegt im Durchschnitt zwischen 5 und 10 Jahren, manchmal auch darüber. Wenn eines dieser anderen, neuen Arzneimittel zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung zugelassen ist, entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr dem Kontrollarm der Zulassungsstudie(n). Beispiele aus der Onkologie sind das fortgeschrittene Melanom und das kastrationsresistente Prostatakarzinom.

Leitlinien sind nicht tagesaktuell. Der Prozess der Leitlinienerstellung von der Evidenzaufarbeitung über die Erarbeitung von Empfehlungen und Konsenskonferenzen bis zur Bearbeitung durch die AWMF und die Verabschiedung durch die beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften kann bei S3-Leitlinien der AWMF bis zu 5 Jahre betragen [110]. Auch bei kürzeren und gezielten Empfehlungen von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften kann die Zeitspanne zwischen Zulassung eines neuen Arzneimittels und Veröffentlichung der Empfehlungen mehrere Monate bis Jahre betragen [145].

Die Evidenzrecherche des G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfasst diese aktuellen Empfehlungen nicht. Der G-BA wäre hier auf zusätzliche Informationen durch Fachexperten angewiesen.

### 5.2.2. Gesetzliche Restriktionen

Die Vorgaben des AMNOG fordern die Beachtung oder Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots. Ein Beispiel war die Festlegung der preisgünstigen Sulfonylharnstoffe als Bestandteil von Vergleichstherapien für die neuen Antidiabetika aus der Klasse der Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren und der SGLT2-Inhibitoren [19, 27, 28, 57, 71, 77, 82, 83, 96]. Obwohl in der Praxis breit eingesetzt, ist die wissenschaftliche Evidenz für ihren Nutzen nicht unumstritten [19, 27, 51, 77]. Ein zweites Beispiel ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Verfahren zu Pixantron beim refraktären aggressiven Non-Hodgkin Lymphom [55]. Die Recherche des G-BA hatte 11 zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation identifiziert. In der Praxis werden diese Arzneimitteln nicht oder fast nicht eingesetzt. Behandelt wird patientenindividuell, auch mit Kombinationen nicht zugelassener Zytostatika wie Carboplatin und Gemcitabin [55]. Unter den aktuellen, gesetzlichen Vorgaben ist die Übernahme solcher Kombinationen als Vergleichstherapie nicht möglich.

In dieser Situation kann es auch zu einem Interessenkonflikt von Vertretern der Kostenträger im zuständigen Unterausschuss des G-BA kommen. Die Kostenträger sind sowohl an der Festlegung der Vergleichstherapie als auch an den späteren Verhandlungen zur Festlegung der Erstattungsbeträge beteiligt.

### 5.3. Diskrepanzen zwischen Kriterien von Zulassung und Nutzenbewertung

Bei vielen Indikationen gibt es keinen Standard derart, dass ein Arzneimittel in der spezifischen Krankheitssituation anderen Arzneimitteln eindeutig überlegen ist. Der Standard wird in Leitlinien zu solchen Indikationen als „patientenindividuelle Therapie“ definiert. Die Behörden (FDA, EMA) bevorzugen Placebo als Kontrolle in den Zulassungsstudien und beraten die pharmazeutischen Unternehmen dahingehend.

Ein Beispiel ist die Epileptologie, in der eine Hierarchisierung der verschiedenen Antikonvulsiva nach dem aktuellen Stand des Wissens nicht möglich ist und die Therapie hoch individuell gestaltet wird [61, 62, 71, 72]. Das Ansprechen eines Patienten auf ein spezielles Antikonvulsivum lässt sich nicht vorhersagen. Eine patientenindividuelle Therapie wird von Zulassungsbehörden nicht oder nur selten akzeptiert. Im Verfahren zu Perampanel zur Prophylaxe epileptischer Anfälle enthielt die Zulassungsstudie Placebo im Kontrollarm. Der G-BA legte initial Lamotrigin oder Topiramaten als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) empfahl eine patientenindividuelle Therapie. Im Verfahren der Nutzenbewertung wurde *kein Zusatznutzen* festgelegt. Bei späteren Verfahren zu Arzneimitteln derselben Indikation wurde eine differenziertere Vergleichstherapie festgelegt. Hintergrund waren zwischenzeitlich verabschiedete Anpassungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften mit Wegfall des Wirtschaftlichkeitskriteriums. Dadurch wurde die Diskrepanz zur Behandlungsrealität in Deutschland beseitigt, die Diskrepanz zu Zulassungsstudien mit einem Placebo-Kontrollarm bleibt.

Ein weiteres Beispiel ist das Verfahren zu Ruxolitinib bei der Primären Myelofibrose [75, 76]. Die FDA hatte Placebo für den Kontrollarm empfohlen, ein Teil der Experten forderte eine patientenindividuelle Therapie als Kontrolle. Der pharmazeutische Unternehmer führte daraufhin zwei Zulassungsstudien

mit den beiden unterschiedlichen Vergleichsarmen durch. Das IQWiG akzeptierte nur die Placebo-kontrollierte Studie für seine Berechnungen des Zusatznutzens. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sah in der Studie mit dem patientenindividuellen Kontrollarm eine bessere Abbildung der deutschen Behandlungsrealität. Im Verfahren der Nutzenbewertung wurde auf der Basis der Placebo-kontrollierten Studie ein *beträchtlicher Zusatznutzen* festgelegt.

#### 5.4. Korrekturen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird frühzeitig im Verlauf des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung festgelegt. Die Möglichkeiten zur Korrektur der Vergleichstherapie im laufenden Verfahren sind beschränkt. Bei einer substanziellen Änderung müssten ein neues Dossier eingereicht und ein neuer Bericht in Auftrag gegeben werden. Das ist innerhalb der engen Fristen für das Gesamtverfahren schwierig. Kurzfristige Reaktionsmöglichkeiten des G-BA sind die Beauftragung eines Addendums (siehe [Kapitel 11.5](#)) oder die Durchführung eigener Berechnungen. Die häufigste Reaktion des G-BA besteht in der Festlegung einer aktualisierten Vergleichstherapie für nachfolgende Verfahren zu neuen Arzneimitteln in der derselben Indikation wie z.B. beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom, siehe [Tabelle 12](#).

## 6 Endpunkte

### 6.1. Grundlagen

Festlegung und Gewichtung geeigneter Endpunkte sind zentrale Themen einer Nutzenbewertung. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung §2 Abs.3 AM-NutzenV vom 28.12.2012 (BGBl. I S 2324) [108] gibt vor:

*„Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“*

Endpunkte klinischer Studien können in der Nutzenbewertung als solche, aber auch als Surrogatparameter für einen anderen, als höherwertig eingestuften Endpunkt verwendet werden.

### 6.2. Endpunkte der Zulassung

Voraussetzung für die Zulassung eines neuen Arzneimittels ist der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in einer oder mehreren Zulassungsstudien. Die European Medicines Agency (EMA) hat in den letzten Jahren eine Vielzahl von Endpunkten für die Erfassung der Wirksamkeit akzeptiert. Zentrale Frage bei der Konzeption von Zulassungsstudien ist der primäre Endpunkt. Er bestimmt die statistischen Grundlagen, die erforderliche Patientenzahl für eine ausreichende Aussagesicherheit und die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch. Endpunkte werden häufig im Vorfeld der Konzeption von Zulassungsstudien (pivotal trials) mit den Behörden (FDA, EMA) abgesprochen.

Das Design und die Zahl der für die Zulassung akzeptierten, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) der Arzneimittel, die zwischen 2011 und 2014 Gegenstand der frühen Nutzenbewertung waren, sind im [Anhang Tabelle C](#) aufgelistet. Nur bei 9 der bis 2014 abgeschlossenen Verfahren lagen für die Zulassung keine randomisierten klinischen Studien (RCT) vor. Bei 35 der 98 (36 %) Verfahren lag eine RCT, bei mehr als der Hälfte der Verfahren lagen zwei und mehr RCT vor. In [Anhang Tabelle C](#) sind auch

die primären Endpunkte der Zulassungsstudien erfasst. In [Tabelle 13](#) ist die Häufigkeit der Verwendung der jeweiligen Endpunkte der Zulassungsstudien in den 98 vollständig abgeschlossenen Verfahren zusammengestellt.

**Tabelle 13: Endpunkte der Zulassungsstudien (EMA) von Arzneimitteln, die Gegenstand der frühen Nutzenbewertung zwischen 2011 und 2014 waren**

Kategorie	Endpunkt	Spezifizierung des Endpunktes	Häufigkeit <sup>1</sup>	
Mortalität / Letalität	Gesamtüberleben		19	
	Krankheitsspezifisches Überleben			
Morbidität	Krankheitsfreies Überleben			
	Progressionsfreies Überleben		11	
	Ansprechen	Klinische Symptome		16
		Bildgebung		6
		Lungenfunktion		3
		Blutdruck		1
		Labor	HbA1c <sup>2</sup>	15
			Viruslast <sup>3</sup>	10
			LDL-C <sup>4</sup>	2
			Blutbild	1
			Zytogenetik	2
			Andere	7
	Rezidiv		4	
	Zeit bis zum Auftreten von Symptomen			
	Vermeidung von Erkrankung, Komplikationen, chirurgischem Eingriff	Anfallsrate (Epilepsie)		4
		Thrombembolische Komplikationen		3
		Operation, Abstoßung		2
Lebensqualität	Lebensqualität / Patient-Reported Outcome		2	
Nebenwirkungen				
Diagnostik	Qualität	Übereinstimmung bei der Bildbefundung	1	

<sup>1</sup> In 10 Verfahren wurde ein zusammengesetzter, primärer Endpunkt (composite endpoint) verwandt, dadurch liegt die Gesamtzahl der Endpunkte oberhalb der Zahl der abgeschlossenen Verfahren. <sup>2</sup> HbA1c: glykolisiertes Hämoglobin A; <sup>3</sup> Viruslast – HIV, Hepatitis C; <sup>4</sup> LDL – Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.

Die Tabelle zeigt eine große Bandbreite akzeptierter Endpunkte, vor allem in der Kategorie Morbidität.



### 6.3. Endpunkte der Nutzenbewertung

Die Ergebnisse der bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung in Relation zum primären Endpunkt der zugrundeliegenden klinischen Studien sind in [Tabelle 14](#) zusammengefasst. Bei den Kategorien des Zusatznutzens wurden hier nicht die Ergebnisse von allen Subgruppen (siehe [Kapitel 3.3](#)), sondern nur ein Ergebnis pro Verfahren aufgelistet. Bei Verfahren mit mehreren Subgruppen wurde das Ergebnis der Subgruppe mit der größten Patientenzahl oder der klinisch größten Relevanz genommen.

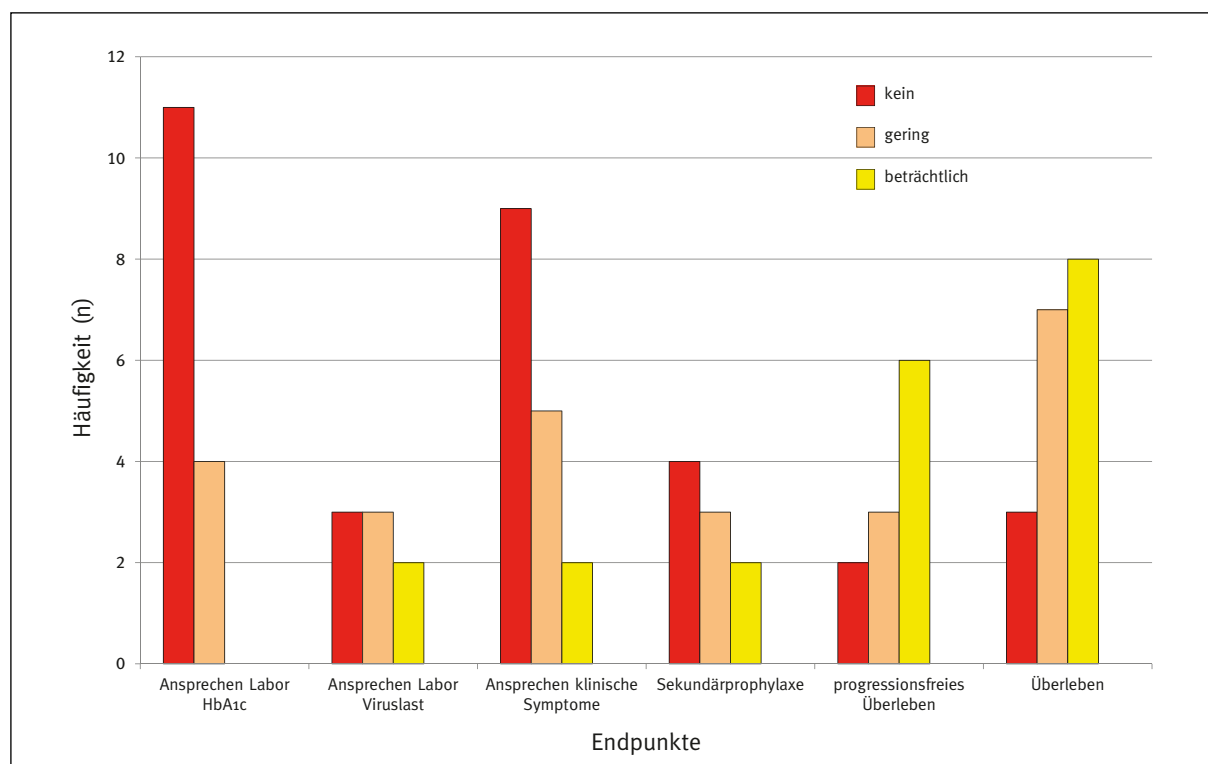
In die Nutzenbewertung können auch andere als die für die Zulassung relevanten Studien einbezogen werden. Ihr Einfluss auf die Festlegungen ist in den bisher abgeschlossenen Verfahren jedoch gering. Ausnahmen sind Neubewertungen nach Fristablauf, in die auch später abgeschlossene Studien eingeschlossen werden, z. B. bei Eribulin [102].

**Tabelle 14:** Zusatznutzen in Relation zu den primären Endpunkten randomisierter klinischer Studien

Kategorisierung	kein	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich
<b>Ansprechen Bildgebung</b>	2	1	2	1
<b>Ansprechen Blutdruck</b>	1	0	0	0
<b>Ansprechen klinische Symptome</b>	9	0	5	2
<b>Ansprechen Labor andere</b>	2	2	3	0
<b>Ansprechen Labor HbA1c</b>	11	0	4	0
<b>Ansprechen Labor LDL-C</b>	2	0	0	0
<b>Ansprechen Labor Viruslast</b>	3	2	3	2
<b>Ansprechen Labor Zytogenetik</b>	0	2	0	0
<b>Ansprechen Lungenfunktion</b>	1	1	0	1
<b>Ansprechen Labor Blutbild</b>	0	1	0	0
<b>Diagnostik</b>	1	0	0	0
<b>Lebensqualität</b>	0	0	2	0
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	2	0	3	6
<b>Rezidiv</b>	4	0	0	0
<b>Sekundärprophylaxe</b>	4	0	3	2
<b>Überleben</b>	3	1	7	8

[Abbildung 7](#) stellt die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in Relation zu Endpunkten dar, die in den Zulassungsstudien bei  $\geq 9$  Verfahren als primäre Endpunkte verwendet worden waren.

**Abbildung 7: Zusatznutzen in Relation zu den häufigeren, primären Endpunkten randomisierter klinischer Studien**



Bei den Kategorien des Zusatznutzens wurde nur ein Ergebnis pro Verfahren aufgelistet. Bei Verfahren mit mehreren Subgruppen wurde das Ergebnis der Subgruppe mit der größten Patientenzahl oder der klinisch größten Relevanz genommen.

Die Abbildung zeigt eine Korrelation zwischen der Art der Endpunkte und dem Ergebnis der Nutzenbewertung. Arzneimittel, deren Zulassung auf Studien mit den Endpunkten „Ansprechen“ beruhte, erhielten häufiger die Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt*. Arzneimittel, deren Zulassung auf Studien mit den Endpunkten „Überleben“ beruhte, erhielten häufiger die Festlegung *beträchtlicher Zusatznutzen*.

Diese Endpunkte werden im Folgenden vorgestellt und diskutiert.

### 6.3.1. Mortalität / Letalität

In 19 Verfahren war das Überleben (ÜL, OS) der primäre Endpunkt der zugrundeliegenden Zulassungsstudien. 18 dieser Studien betrafen die Onkologie, eine die Kardiologie [89]. In diesen Studien war das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt festgelegt worden. In 8 der 19 Verfahren, in denen Überleben der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie(n) war, wurde der Zusatznutzen in der einzigen, bzw. in der größten Subgruppe als beträchtlich bewertet.

Der G-BA hat keine eigenen Kriterien für eine Operationalisierung der Bewertungskategorien (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar, kein, geringer) beim Überleben festgeschrieben.

Ein Problem in der Bewertung von Überleben als Endpunkt einer Medikamentenstudie ist der Einfluss der Postprogressionstherapie. Dazu gehört vor allem der geplante Therapiewechsel (Switching). Ein möglicher Therapiewechsel kann Crossover sein. Crossover beinhaltet den Wechsel in den jeweils anderen Behandlungsarm bei Krankheitsprogress. Damit ist jeder Patient in der longitudinalen Analyse auch seine eigene Kontrolle. Häufiger bei neuen Arzneimitteln ist nur der Wechsel vom Kontroll- in den Verum-Arm. Hintergrund eines geplanten Behandlungswechsels in Zulassungsstudien sind ethische

Überlegungen [155]. Inwieweit der geplante Behandlungswechsel den Studienendpunkt beeinflusst, hängt von der Zahl der betroffenen Patienten, von der Stärke des Effektes und vom Zeitpunkt dieses geplanten Behandlungswechsels ab. Zum Umgang mit Daten aus Studien mit geplantem Behandlungswechsel einschl. Crossover wurden statistische Verfahren entwickelt, die eine Korrektur der Verzerrungen ermöglichen [138]. Sie haben Stärken und Schwächen [137]. Ein einzelnes, allgemein akzeptiertes Verfahren gibt es bisher nicht, aber Ansätze für die Erarbeitung von Kriterien für ihre Indikation und die angemessene Auswertung [134].

Ein zweiter Verzerrungsfaktor ist die Postprogressionstherapie außerhalb des Studiendesigns. Hier können Arzneimittel zum Einsatz kommen, die ebenfalls den Endpunkt Überlebenszeit beeinflussen können. In sehr dynamischen Bereichen der Medizin kann es zur gleichzeitigen Entwicklung mehrerer wirksamer Arzneimittel kommen. Damit stehen sie Studienpatienten bei Progress ihrer Grundkrankheit als zugelassene Arzneimittel zur Verfügung, auch wenn diese Option in der Phase der Studienplanung nicht vorsehbar war.

### **6.3.2. Morbidität**

#### **6.3.2.1. Krankheitsfreies Überleben**

Krankheitsfreies Überleben (KFÜ, DFS), ereignisfreies Überleben (EFÜ, EFS) oder Freedom from Treatment Failure (FFTF) sind Endpunkte bei Studien in Indikationen mit kurativer Zielsetzung. Diese Endpunkte sind nicht identisch, jedoch inhaltlich sehr verwandt. Sie bilden die Wirksamkeit der jeweiligen Intervention im Rahmen der kurativen Primärtherapie bzw. der adjuvanten Therapie ab.

Diese Parameter waren in den bis Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren nicht primärer Endpunkt von Studien in der Nutzenbewertung

#### **6.3.2.2. Progressionsfreies Überleben**

Progressionsfreies Überleben (PFÜ, PFS) ist ein Endpunkt bei Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil eines früheren Ergebnisses und der geringeren Beeinflussung durch spätere Verzerrungen wie geplanter Behandlungswechsel oder andere Formen der Postprogressionstherapie. Ein Nachteil im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben ist die nicht-kontinuierliche Erfassung des individuellen Endpunktes. Rezidive und Progress werden bei Verwendung bildgebender oder laboranalytischer Nachweisverfahren zu festgelegten Zeitpunkten erfasst [155]. Weitere Nachteile sind das Risiko der ausschließlichen Bewertung technischer Parameter ohne Verbindung mit klinischen Parametern einschl. Lebensqualität, und die subjektive Bewertung des Krankheitsprogresses.

Das progressionsfreie Überleben war in 11 Verfahren primärer Endpunkt der zugrundeliegenden RCT. Alle Verfahren betrafen neue Arzneimittel der Onkologie. In 6 dieser 11 Verfahren wurde der Zusatznutzen als *beträchtlich* festgelegt.

Progressionsfreies Überleben kann nicht nur als Endpunkt per se, sondern auch als Surrogatparameter für Überleben eingesetzt werden. Während die Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberlebenszeit auf der Basis von Einzeldaten in den Studien oft hoch ist, findet sich nur bei wenigen Indikationen eine hohe Korrelation in den Metaanalysen [107, 155]. Ursache ist vor allem die Heterogenität der Studien innerhalb dieser Metaanalysen in Bezug auf die Art der therapeutischen

Intervention, auf biologische und klinische Subgruppen, auf Verfügbarkeit effektiver Postprogressionstherapie und auf die Länge der Überlebenszeit nach Progress [107].

### **6.3.2.3. Ansprechen**

Die Rückbildung einer Erkrankung ist für Patienten das erste Therapieziel. Sie ist auch Voraussetzung für ein langes progressionsfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben einschl. Heilung. In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist das Ansprechen nicht explizit als Nutzen aufgeführt, siehe [Kapitel 3.1](#). Sie war aber – in unterschiedlichen Formen – primärer Endpunkt der zugrundeliegenden Studien in 63 der 98 (64 %) bis Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung.

In Anhörungen der frühen Nutzenbewertung wurde oft der Zusammenhang zwischen einem Ansprechen in technischen Verfahren (Bildgebung, Labor) und der klinischen Symptomatik bzw. der Lebensqualität diskutiert.

#### **6.3.2.3.1. Klinische Symptome**

In 16 Verfahren war die Rückbildung klinischer Symptome primärer Endpunkt von randomisierten klinischen Studien in der frühen Nutzenbewertung mit einem breiten Spektrum von Arzneimitteln und Indikationen. Es reicht von abdominellen Beschwerden bei Reizdarmsyndrom über hohe Miktionsfrequenz bei überaktiver Blase bis zur Spastik bei multipler Sklerose, siehe [Anhang Tabelle C](#). Nur bei Fidaxomicin für die schweren Verläufe einer Infektion mit *Clostridium difficile* [39] und bei Belimumab für die Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) [13] wurde ein *beträchtlicher Zusatznutzen* festgelegt.

Die Akzeptanz des Ansprechens klinischer Symptome als aussagekräftiger Parameter in der frühen Nutzenbewertung setzt ein validiertes Erfassungsinstrument, z. B. einen Score, voraus.

#### **6.3.2.3.2. Bildgebung**

Bildgebung ist eines der Standardverfahren zur Diagnostik von Erkrankungen und zur Überwachung von Krankheitsverläufen. Für bestimmte Fachgebiete sind internationale Standards der bildgebenden Diagnostik etabliert und validiert, z. B. in der Onkologie mit den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) der EORTC [127].

In den bisher abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung war Ansprechen in der bildgebenden Diagnostik nur selten Endpunkt der zugrundeliegenden Studien. Der höchste Zusatznutzen wurde bei Ruxolitinib festgelegt [75, 76]. Neben dem Endpunkt „Milzgröße“ lagen bei diesem Medikament auch Daten zur Verbesserung der klinischen Symptomatik und Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit vor. Letztere war nicht primärer Endpunkt der beiden Zulassungsstudien.

#### **6.3.2.3.3. Laboranalysen – Surrogatparameter**

Laboranalysen der klinischen Diagnostik sind methodisch und medizinisch validiert. Standards für die Definition von signifikanten Veränderungen werden krankheitsspezifisch in nationalen und internationalen Leitlinien und / oder Konsensuskonferenzen festgelegt.

In der frühen Nutzenbewertung wurden bisher vor allem die Laborparameter HbA<sub>1c</sub> bei neuen Antidiabetika und die nachhaltige Unterbrechung der Virämie (Sustained Viral Response (SVR)) bei Patienten mit Hepatitis C oder mit HIV-Infektion bewertet. Die EMA hat sowohl zur Endpunktbewertung beim Diabetes mellitus als auch bei der Hepatitis C eigene Leitlinien publiziert [118, 125, 126], aktuell auch zur Bewertung von Minimal Residual Disease bei der chronischen lymphatischen Leukämie [124].

Ein Laborparameter wird in der Nutzenbewertung nur dann akzeptiert, wenn er Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist. Die Mehrzahl der als Entscheidungsgrundlage akzeptierten Analysen basiert auf einer Berechnung der Validität von Surrogatparametern auf zwei Ebenen [114, 115]:

1. Assoziation zwischen Surrogatmarker und „wahrem“ Endpunkt auf der Basis von individuellen Patientendaten und
2. Korrelation zwischen Interventionseffekten auf Surrogatmarker und „wahrem Endpunkt“ auf der Basis von multiplen RCTs.

Dieser Ansatz setzt voraus, dass individuelle Patientendaten wie bei einer Metaanalyse zur Verfügung stehen. Weitere Voraussetzung ist, dass die Ergebnisse des Surrogates und des klinischen Endpunktes in ihrer Richtung konkordant sind [113, 122].

Bei den neuen Arzneimitteln zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurde – nach intensiven Diskussionen auch mit den Vertretern der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und der AkdÄ – die „Sustained Virological Response (SVR)“ als Endpunkt für eine Reduktion der Entstehung hepatozellulärer Karzinome, für das Auftreten eines Lebersversagens und für Mortalität akzeptiert. Allerdings wurde der Effekt der SVR weiterhin als nicht quantifizierbar eingestuft, obwohl internationale Studien die SVR mit der dauerhaften Viruseradikation und damit der Heilung von der chronischen HCV-Infektion gleichsetzen. Qualitativ hochwertige Metaanalysen zeigen bei Erreichen der SVR eine Reduktion des Risikos für hepatozelluläre Karzinome um 75–80 % [152].

Intensiv diskutiert wurde in der frühen Nutzenbewertung der Wert einer Senkung von HbA<sub>1c</sub> und der Rate von Hypoglykämien bei neuen Antidiabetika. In der Praxis und in klinischen Studien sind die Endpunkte akzeptiert. In Zulassungsstudien mit mehreren 10.000 Patienten wurden sie von den Zulassungsbehörden akzeptiert, vom G-BA aber nur sehr eingeschränkt als patientenrelevante Endpunkte oder als Surrogatparameter für Morbidität angenommen. Auch in Deutschland ist die Meinung der Experten gespalten [77].

Ein Beispiel für die Relevanz von Laborparametern in der Onkologie ist der PSA-Wert bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Er wurde in den bisher 5 abgeschlossenen Verfahren als ein Parameter für die Wirksamkeit neuer Arzneimittel beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom [1, 2, 18, 36, 68] wahrgenommen, war aber nicht entscheidend für die Bewertung.

#### **6.3.2.4. Rezidivrate**

Der Endpunkt „Rezidivrate“ kann in Studien mit Arzneimitteln in kurativer oder palliativer Indikation verwendet werden. Weiter verbreitet als Endpunkte sind das krankheitsfreie oder das progressionsfreie Überleben. Sie umfassen sowohl die Rezidivrate als auch die Zeit bis zum Rezidiv. In der frühen Nutzenbewertung wurde die Rezidivrate bei der Bewertung von Fidaxomicin für schwere Verläufe von *Clostridium difficile*-Infektionen verwendet [39].

#### **6.3.2.5. Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome**

Die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome im Sinne des Patient-Reported-Outcome (PRO) ist ein Endpunkt in der Behandlung vieler Erkrankungen aus den Bereichen der Onkologie, Stoffwechsel, Nephrologie, Kardiologie, Neurologie u. a.. Dieser Parameter war bisher nicht primärer Endpunkt von Studien in der Nutzenbewertung. Sie wurde aber als einer von mehreren Endpunkten in Studien der Onkologie [1, 29] diskutiert. Erschwert wird die Definition des Parameters „belastende Symptome“ durch mögliche Änderungen der subjektiven Bewertung im Krankheitsverlauf.

#### **6.3.2.6. Vermeidung von Erkrankung und / oder Komplikationen**

Eine Vielzahl von Krankheitsbildern ist mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten von belastenden Symptomen assoziiert. Die Entwicklung geeigneter Strategien einschl. medikamentöser Prophylaxe ist eine der akzeptierten Strategien zukünftiger medizinischer Versorgung.

Das individuelle Risiko für Komplikationen kann stark variieren, z. B. von 1–3 % für das Auftreten eines symptomatischen Apoplex bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bis zu über 70 % für das Auftreten von Brustkrebs bei Frauen mit einer hereditären *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation. Ein charakteristisches Beispiel ist auch das Auftreten epileptischer Anfälle mit einem individuell sehr variablen Risiko.

In 4 Verfahren stand die Vermeidung epileptischer Anfälle, in 3 Verfahren die Vermeidung thromboembolischer Komplikationen im Mittelpunkt von Nutzenbewertungen.

#### **6.3.3. Lebensqualität**

Der Ausdruck „Lebensqualität“ ist relativ neu. Als Begriff wurde „Quality of Life“ Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts aus den USA übernommen. Lebensqualität ist ein subjektiver Parameter. In der Medizin stellt die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Versuch dar, das subjektive Erleben von Gesundheit und Krankheit messbar zu machen. Der angloamerikanische Begriff des Patient-Reported Outcome (PRO) hat sich in Deutschland so schnell verbreitet, dass ein gleich gebräuchlicher, deutscher Begriff nicht zur Verfügung steht.

Die direkte Erfahrung der Patienten ist von höchster Bedeutung für den Prozess der Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder eines Therapiekonzeptes [117, 140, 144, 151, 156]. Die Umsetzung läuft der Erkenntnis mit ziemlich großem Abstand hinterher [139].

Voraussetzung für die Akzeptanz von Daten der Erfassung von Lebensqualität in der Nutzenbewertung ist die Verwendung von Fragebögen, deren Einsatzfähigkeit indikationsspezifisch hinsichtlich Validität, Reliabilität und Reagibilität überprüft wurde. Weitere Voraussetzung ist der Einbezug der Lebensqualität als Endpunkt in Hypothesen und Studiendesign der klinischen Studien. Die International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) hat Minimalkriterien für die Erfassung von Patient-Reported Outcome identifiziert [149]. Für eine Gesamtbeurteilung der Lebensqualität können unterschiedliche Effekte eines Arzneimittels aggregiert werden.

Eine Rücklaufquote von  $\geq 80\%$  der Patientenfragebögen gibt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein repräsentatives Bild [135, 136]. Allerdings gibt es für Patienten mit großer Krankheitsbelastung höhere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen. Feste Grenzen für Rücklaufquoten werden der Heterogenität der Indikationen nicht gerecht.

#### **6.3.4. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen können den positiven Wert einer medikamentösen Intervention einschränken, auch ins Negative verkehren. Bei hoch nebenwirkungsbelasteten Arzneimitteln ist auch die Entwicklung besser verträglicher Arzneimittel mit dem primären Studienendpunkt „Verringerung von Nebenwirkungen“ sinnvoll.

In den Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung waren Nebenwirkungen kein primärer Endpunkt der dazugehörigen Zulassungsstudien.

Kritisch ist bei den Nebenwirkungen die Bewertung veränderter Laborwerte ohne klinische Symptomatik oder direkte klinische Relevanz. Dokumentation und Graduierung von Nebenwirkungen wird in den meisten Studien nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) durchgeführt, einer vom Cancer Therapy Evaluation Program des National Cancer Institute der USA erstellten Klassifikation. Die z. Zt. noch gültige Version listet über 800 Bereiche auf [141]. Der Katalog erfasster Nebenwirkungen ist umfassend. Zur Vereinheitlichung werden alle Nebenwirkungen in Schweregrade eingeteilt. Zur Beurteilung der Häufigkeit wird die Einteilung von MedDRA® (verwandt).

Für die Nutzenbewertung ist die klinische Gewichtung der Nebenwirkungen entscheidend. Aus ärztlicher (und Patienten-) Sicht ist neben der rein graduellen CTCAE-Klassifikation eine zusätzliche, inhaltliche Gewichtung erforderlich. Um die Erfassung möglichst nahe am Patienten durchzuführen, wurde aktuell als Ergänzung zur CTCAE-Klassifikation ein System für Patient-Reported Outcome von Nebenwirkungen (PRO CTCAE) entwickelt [142]. Diese Grundlage kann auch zur besseren Erfassung von Langzeitnebenwirkungen genutzt werden [111, 112].

## 7 Befristung und Neubewertung

Die Befristung des Beschlusses ist eine Option bei Verfahren, in denen die Datenlage zu unsicher für eine langfristige Festlegung ist. Sie wurde bis Ende 2014 in 23 Verfahren eingesetzt, siehe [Tabelle 15](#).

**Tabelle 15: Befristungen**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Befristung (Jahre)	Status <sup>2</sup>	Zusatznutzen <sup>3</sup>
Afatinib [4]	1		beträchtlich, gering, kein
Axitinib [11]	4		kein, gering
Belatacept [12]	2		gering
Bosutinib [15]	5	Orphan <sup>4</sup>	nicht quantifizierbar
Cannabis [20]	3		gering
Crizotinib [25]	2		beträchtlich
Dabrafenib [26]	3		kein
Eribulin [37]	2		gering, geringer
Fingolimod [40]	3		gering, kein
Ipilimumab [46]	5		beträchtlich
Ipilimumab (n. A.) [47]	3		kein
Ocriplasmin [59]	5		beträchtlich, kein
Pertuzumab [63]	5		beträchtlich, kein
Ponatinib [67]	1	Orphan	nicht quantifizierbar
Regorafenib [70]	1,5		gering
Saxagliptin [77]	2		gering, kein
Saxagliptin / Metformin [78]	2		gering, kein
Sitagliptin [82]	2		gering, kein
Sitagliptin / Metformin [83]	2		gering, kein
Sofosbuvir [84]	2		beträchtlich, gering, kein
Vandetanib (5b) [92]	3		gering
Vemurafenib [94]	1		beträchtlich
Vismodegib [98]	2		gering, kein

<sup>1</sup> Arzneimittel: aufgenommen wurden alle Arzneimittel, bei denen eine Befristung im Beschluss festgelegt wurde; <sup>2</sup> Status: Orphan Drugs sind markiert, die anderen Arzneimitteln haben keine Orphan Drug-Zulassung; <sup>3</sup> aufgeführt sind die Ergebnisse der Subgruppen; die jeweilige Kategorie wurde nur einmal aufgeführt, auch wenn mehrere Subgruppen dieselbe Kategorisierung erhielten; <sup>4</sup> Orphan – Medikament für eine seltene Erkrankung.



Nach dem Fristablauf wird eine Neubewertung vorgenommen. Bisher wurden 3 Neubewertungsverfahren abgeschlossen, siehe [Tabellen 16 A–C](#).

**Tabelle 16: Neubewertung von Arzneimitteln nach Ablauf der Befristung oder nach Überschreiten der festgeschriebenen Umsatzgrenze bei OrphanDrug-Zulassung**

**Tabelle 16 A: Eribulin**

Arzneimittel	Subgruppen	1. Bewertung	2. Bewertung
Eribulin [37, 99]	Datum	19. 04. 2012	22. 01. 2015
	1	gering, A <sup>1</sup>	beträchtlich, A
	2	geringer, A	kein
	3		kein

**Tabelle 16 B: Ruxolitinib**

Arzneimittel	Subgruppen	1. Bewertung	2. Bewertung
Ruxolitinib (75, 76]	Datum	07. 03. 2013	06. 11. 2014
		gering, A	beträchtlich, A
	2	geringer, A	kein
	3		kein

**Tabelle 16 C: Vemurafenib**

Arzneimittel	Subgruppen	1. Bewertung	2. Bewertung
Vemurafenib [94, 95]	Datum	06. 09. 2012	06. 03. 2014
		beträchtlich, H	beträchtlich, H
	2	geringer, A	kein
	3		kein

<sup>1</sup> A – Anhaltspunkt, H – Hinweis, B – Beleg, bei fehlender Festlegung einer Aussagesicherheit ist das Feld frei.

Die Beispiele zeigen die Stärken und Schwächen der Neubewertung. Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit Nachweis einer aktivierenden *BRAF*-Mutation. Im ersten Beschluss war eine Befristung auf nur ein Jahr angesetzt worden [94]. Das Neubewertungsverfahren wurde genau 12 Monate nach dem Beschluss mit der Neueinreichung des Dossiers begonnen. Neue Daten lagen nicht vor [95]. Der zweite Beschluss war identisch mit dem Beschluss des ersten Verfahrens.

Ruxolitinib hat eine Orphan Drug-Zulassung. Der erste Bericht war vom G-BA erstellt worden [75]. Im Verfahren wurde ein *geringer Zusatznutzen* festgelegt. Nachdem Ruxolitinib die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von € 50 Millionen / Jahr überschritten hatte, war eine erneute Nutzenbewertung

im regulären Verfahren erforderlich [76]. Zum Zeitpunkt der Neubewertung lagen längere Verlaufsbeobachtungen von zwei randomisierten Studien vor. Sie zeigten auch einen Überlebensvorteil für die mit Ruxolitinib behandelten Patienten gegenüber dem jeweiligen Vergleichsarm, wobei die Daten aufgrund der niedrigen Zahl von Ereignissen und möglicher Verzerrungen nicht endgültig interpretierbar waren. Im Bericht des IQWiG wurde ein *beträchtlicher Zusatznutzen* berechnet. Diesem Vorschlag folgte der G-BA. Ob diese höhere Bewertung einen Einfluss auf den zukünftigen Preis hat, ist offen.

In einem weiteren Verfahren wurde der Nutzen von Eribulin als Zytostatikum in der Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen bewertet [37]. Im ersten Verfahren waren zwei Subgruppen gebildet und mit *geringer Zusatznutzen* bzw. *Nutzen geringer als Vergleichstherapie* bewertet worden. Grundlage war eine randomisierte klinische Studie, in der Eribulin mit einer Therapie nach Wahl des Arztes verglichen worden war. Für das zweite Verfahren nach Fristablauf lagen die Ergebnisse einer weiteren RCT vor [99]. Hier war Eribulin mit einem festgelegten Zytostatikum verglichen worden. Der G-BA bildete drei Subgruppen, siehe auch [Kapitel 3.3.6](#). Das Verfahren wurde am 22. Januar 2015 abgeschlossen und ist deshalb in [Anhang Tabelle B](#) nicht enthalten. Die Bewertungen der Subgruppen lauteten *beträchtlicher Zusatznutzen* in der größten Subgruppe und *Zusatznutzen nicht belegt* in den beiden anderen Subgruppen. Auch hier ist unklar, ob die höhere Bewertung einen Einfluss auf den zukünftigen Preis hat.

## 8 Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

### 8.1. Grundlagen

Der Gesetzestext schreibt vor [130]: „Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den Gemeinsamen Bundesausschuss elektronisch zu übermitteln hat ...“ [130].

Für die elektronische Einreichung der Unterlagen wurden 4 Module geschaffen:

**Modul 1:** Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Modul 2:** Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**Modul 3:** Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

**Modul 4:** Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Bei Arzneimitteln mit mehreren Indikationen werden die Module 3 und 4 getrennt in A, B ... eingereicht.

### 8.2. Erstellung der Dossiers

Die Dossiers sind sehr umfangreich, die Module 3 und 4 können mehrere tausend Seiten umfassen. Die Qualität der Dossiers ist trotz der formalen Vorgaben unterschiedlich. Der Aufbau der Dossiers ist in ihrer Mehrzahl stringent und übersichtlich, andere weichen von den Vorgaben ab. Auch Lücken in den Daten, z. B. aufgrund unterschiedlicher Anforderungen von Zulassung und Nutzenbewertung, werden unterschiedlich gehandhabt. In einigen Dossiers werden sie direkt angesprochen, in anderen nicht.

Die Erstellung der Dossiers kann vollständig durch den pharmazeutischen Unternehmer erfolgen. In den letzten Jahren haben sich Agenturen etabliert, die verschiedene Dienstleistungen von der Beratung bis zur vollständigen Erstellung der Dossiers anbieten. Diese externe Unterstützung oder Beratung durch Fachexperten muss in den Dossiers nicht offengelegt werden.

### 8.3. Ergebnisse – Vergleich mit den Festlegungen des G-BA

In den 98 abgeschlossenen Verfahren haben die pharmazeutischen Unternehmer zu 180 der vom G-BA festgelegten Subgruppen einen definierten Zusatznutzen in den Kategorien des AMNOG beantragt. Der G-BA folgte den Vorschlägen der Berichte bei 20 der 180 Subgruppen (11 %), siehe [Tabelle 17](#).

**Tabelle 17: Vergleich der Festlegungen des Zusatznutzens durch den G-BA mit den Anträgen des pharmazeutischen Unternehmers in 180 Subgruppen**

G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer (pU)						
		erheblich	beträchtlich	gering	n.q.	kein	geringer
	erheblich						
	beträchtlich	20 <sup>1</sup>	3				
	gering	16	19	1	2 <sup>2</sup>		
	n.q.	12	1				
	kein	25	24	17	22	16	
	geringer	1	1				

Ausgewertet wurden Subgruppen aus den abgeschlossenen Verfahren 2011–2014, bei denen Festlegungen des G-BA und Anträge des pharmazeutischen Unternehmers vorliegen. 1 **rot** – G-BA bewertet schlechter als pU-Antrag; 2 **grün** – G-BA bewertet besser als pU-Antrag.

In der großen Mehrzahl der Verfahren wurde ein erheblicher (n=74) oder ein beträchtlicher Zusatznutzen (n=46) beantragt. Übereinstimmung gab es fast nur bei Subgruppen, für die weder der pharmazeutische Unternehmer noch der G-BA den Beleg für einen Zusatznutzen sahen.

### 8.4. Unvollständige Dossiers

Bei 11 der 98 abgeschlossenen Verfahren (11 %) hatte der pharmazeutische Unternehmer ein unvollständiges Dossier eingereicht. Bei diesem Vorgehen ist im AMNOG vorgesehen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. In den Rabattverhandlungen ist ein Erstattungsbetrag zu erwarten, der das neue Medikament auf das Preisniveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie bringt. Wenn der pharmazeutische Unternehmer von vornherein mit dieser Perspektive einverstanden ist, kann er auf die Zeit- und Ressourcen-intensive Erstellung eines umfangreichen Dossiers verzichten.

Obwohl im AMNOG vorgesehen, stellt ein solches Vorgehen den ganzen Prozess der Nutzenbewertung und der konsentierten Preisfindung in Frage. Die anderen am Verfahren Beteiligten, einschl. Patienten und Ärzten, erhalten keine volle Einsicht in die Unterlagen. Es besteht auch das Risiko, dass ein geringerer Nutzen als die Vergleichstherapie nicht identifiziert wird [58].

## 8.5. Subgruppen

Die pharmazeutischen Unternehmer haben in 5 Verfahren zusätzliche Subgruppen für die Nutzenbewertung identifiziert. Die Parameter der zusätzlichen Subgruppen sind in [Tabelle 11](#) aufgelistet. Der G-BA ist diesen Vorschlägen in seinen Festlegungen nicht gefolgt.

## 8.6. Veröffentlichung

Die Inhalte der Dossiers in den Modulen 1–4 werden zum Zeitpunkt der Eröffnung des Stellungnahmeverfahrens auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.

# 9 Bericht des IQWiG

## 9.1. Grundlagen

Der G-BA beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Berichtes zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan Drug) beschränkt sich der Auftrag auf die Überprüfung von Therapiekosten und Patientenzahlen.

Die Berichte des IQWiG sind einheitlich strukturiert. Der Umfang der meisten Berichte liegt zwischen 50 und 150 Seiten, an der Erstellung eines Berichtes sind 5–10 wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts beteiligt. Die Erstellung erfolgt termingerecht. Die Vertreter des IQWiG nehmen an den Anhörungen teil.

Bei der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor wurde erstmals eine eigens für diese Berichte erarbeitete Operationalisierung der Bewertungskategorien angewandt [89]. Sie wurde später in die Allgemeinen Methoden übernommen [135, 136]. Diese Methodik beruht auf der Zuordnung von Hazard Ratio (HR) oder Relativem Risiko (RR) zu den im AMNOG vorgegebenen Bewertungskategorien. Die Abgrenzung der Kategorien erfolgt durch die Festlegung von Konfidenzintervallen. Den Annahmen zur Definition eines Zusatznutzens liegt eine im Jahr 2008 publizierte, retrospektive Arbeit aus dem Bereich der Onkologie zugrunde [121].

Die angewandte Operationalisierung setzt niedrigere Schwellenwerte für Überleben als für andere patientenrelevante Endpunkte wie Symptomatik, Lebensqualität oder krankheitsfreies bzw. progressionsfreies Überleben. Diese Hierarchisierung von Endpunkten und andere methodische Aspekte sind Gegenstand – und nicht selten Schwerpunkt – vieler kritischer Anmerkungen in den bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung.

## 9.2. Erstellung der Berichte

Die hier ausgewerteten Berichte des IQWiG sind in [Tabelle 18](#) zusammengestellt.

**Tabelle 18: Berichte des IQWiG in abgeschlossenen Verfahren 2011–2014**

Beschreibung	N
Abgeschlossene Verfahren	98
Berichte mit Berechnung des Zusatznutzens	75
Berichte zu Therapiekosten und Patientenzahlen (Orphan Drug) <sup>1</sup>	13
Kein Bericht <sup>2</sup>	10

<sup>1</sup> Im ersten Jahr der frühen Nutzenbewertung wurde das IQWiG auch mit vollständigen Berichten zu Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung beauftragt. <sup>2</sup> Bei unvollständigen Unterlagen seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde das IQWiG nicht mit der Erstellung eines Berichtes beauftragt.

Es ist für das IQWiG vorgesehen, externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen in die Dossierbewertung einzubeziehen. [Tabelle 19](#) fasst die Einbeziehung von Externen zusammen:

**Tabelle 19: Einbeziehung von Patienten und externen Sachverständigen**

Beschreibung der Berichte	N
Berichte mit Berechnung des Zusatznutzens	75
Einbeziehung von externe Sachverständigen	67
Einbeziehung von Patientinnen, Patienten, Patientenorganisationen	41

Bei 67 der 75 vollständigen Berichte (89 %) mit Berechnung des Zusatznutzens und Ableitung von Vorschlägen wurde ein externer Sachverständiger einbezogen. Die Auflistung der Experten zeigt Fachärztinnen und Fachärzte aus Krankenhäusern und Praxen, auch emeritierte Professoren. Bei 8 der 75 Berichte (11 %) gelang es nicht, geeignete Experten zu gewinnen.

Patientinnen, Patienten oder Vertreter von Patientenorganisation gaben Stellungnahmen in 41 der 75 Verfahren (55 %) ab. 34 der 75 Berichte (45 %) wurden ohne Patientenbeteiligung erarbeitet.

## 9.3. Ergebnisse – Vergleich mit den Festlegungen des G-BA

In den 75 vollständigen Berichten wurden Vorschläge zu 148 Subgruppen erarbeitet. [Tabelle 19](#) stellt Vorschläge des IQWiG und Festlegung des G-BA gegenüber. Die Auswertung in [Tabelle 20](#) bezieht sich auf die im AMNOG vorgegebenen Bewertungskategorien.

**Tabelle 20: Vergleich der Festlegungen des Zusatznutzens durch den G-BA mit den Vorschlägen des IQWiG in 148 Subgruppen**

	IQWiG						
G-BA		erheblich	beträchtlich	gering	n. q.	kein	geringer
	erheblich						
	beträchtlich	6 <sup>1</sup>	8		2 <sup>2</sup>	2	
	gering		4	10		15	
	n. q.				4	1	
	kein					93	1
	geringer					1	1

Ausgewertet wurden Subgruppen aus den abgeschlossenen Verfahren 2011–2014, bei denen Festlegungen des G-BA und Vorschläge des IQWiG vorliegen. 1 rot – G-BA bewertet schlechter als IQWiG-Vorschlag; 2 grün – G-BA bewertet besser als IQWiG-Vorschlag.

Der G-BA folgte den Vorschlägen der Berichte bei 116 der 148 Subgruppen (78 %). Die Tabelle macht Abweichungen bei der Festlegung des Zusatznutzens in verschiedene Richtungen deutlich. Bei den Abweichungen entscheidet der G-BA häufiger für einen höheren Zusatznutzen, es gibt aber auch Festlegungen in Richtung eines niedrigeren Zusatznutzens. Bei 32 der 148 Subgruppen (22 %) folgte der G-BA den Vorschlägen nicht.

Ein weiteres, in die frühe Nutzenbewertung eingeführtes Element ist die Aussagesicherheit. Sie ist wichtig im Rahmen der Erstellung von Leitlinien und Therapieempfehlungen. Auch bei Übereinstimmung zwischen den Vorschlägen des IQWiG und den Festlegungen des G-BA bezüglich der Kategorisierung des Zusatznutzens finden sich gelegentlich Unterschiede hinsichtlich der Aussagesicherheit. Dokumentiert sind sie in 3 von 23 Verfahren (13 %). Eingeschränkt wird diese Auswertung durch die zusätzlichen Subgruppen des IQWiG, die einen direkten Vergleich mit den Festlegungen des G-BA erschwert, siehe [Kapitel 9.4](#).

## 9.4. Subgruppen

Zusätzlich zu den Vorgaben des G-BA zur Analyse von Subgruppen werden die Daten des Dossiers mittels statistischer Verfahren auf mögliche Verzerrungen analysiert. Das kann zur Bildung weiterer Subgruppen führen. Auch in diesen Subgruppen werden Vorschläge zu Zusatznutzen und Aussagesicherheit gemacht, siehe [Tabelle 21](#).

**Tabelle 21: Zusätzliche Subgruppen aufgrund der Identifikation von Effektmodifikationen**

Beschreibung	N
Berichte mit Berechnung des Zusatznutzens	75
Verfahren mit zusätzlichen Subgruppen	16
Anzahl zusätzlich identifizierter Parameter zur Subgruppenbildung	19
Anzahl zusätzlicher Subgruppen	2–6

Die Parameter der zusätzlichen Subgruppen sind in [Tabelle 11](#) aufgelistet. Die höchste Anzahl entstand bei Afatinib mit 6 zusätzlichen Subgruppen, nachdem durch den Parameter „genetische Aberrationen“ 3 zusätzliche Subgruppen und durch den Parameter „Allgemeinzustand“ 2 zusätzliche Subgruppen im selben Bewertungsverfahren identifiziert wurden.

Der G-BA ist den Vorschlägen des IQWiG zur Bewertung weiterer Subgruppen bisher nur im Verfahren zu Afatinib gefolgt. Dort wurde der Zusatznutzen zusätzlich für molekularbiologisch definierte Subgruppen festgelegt. Andere Länder haben diese Subgruppenbildung bei Afatinib nicht vorgenommen, siehe [Kapitel 13.3](#). In 15 weiteren Verfahren folgte der G-BA den Vorschlägen nicht. Da die Identifikation dieser Subgruppen ausschließlich methodisch durch Effektmodifikationen getriggert ist, fehlt oft die medizinische Rationale.

## 9.5. Veröffentlichung und weitere Nutzung

Die Berichte werden unabhängig vom G-BA auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Kurzfassungen werden über den Informationsverteiler des IQWiG und Medien verbreitet. Da die Methodik ausschließlich auf die frühe Nutzenbewertung ausgerichtet ist, ist der weitere Einfluss der Berichte auf die medizinische Praxis gering.

## 10 Erstattungsbeträge

### 10.1. Methodik der Berechnung

Der Erstattungsbetrag oder Rabatt wird berechnet als Differenz zwischen dem Preis vor und nach der Nutzenbewertung, siehe [Tabelle 22](#) und [Anhang Tabelle D](#). Die Ergebnisse können als absoluter Unterschied in Euro oder als relativer Unterschied in % angegeben werden.

Diese inhaltliche klare Vorgabe findet sich in der Realität nicht wieder. Für die Darstellung und Berechnung der relativen Unterschiede werden unterschiedliche Grundlagen verwendet [132, 150]. Statt des Herstellerabgabepreises wird auch der Apothekenverkaufspreis gewählt. Letzterer enthält neben dem Herstellerabgabepreis auch Handelsaufschläge, die Mehrwertsteuer von 19 % und den gesetzlichen Herstellerabschlag von 7 %. Sehr deutlich wurden die Auswirkungen dieser unterschiedlichen Berechnungen aktuell bei Sofosbuvir. Während ursprünglich ein Rabatt von 27 % kommuniziert worden war, lag er nach den Berechnungen des Arzneimittel-Telegramms auf der Basis des Herstellabgabepreises nur bei 11 % [109].

## 10.2. Ergebnisse

Die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag werden vertraulich geführt. Protokolle und tragende Gründe der Entscheidungen wurden bereits seit Beginn der Verfahren Anfang 2011 überhaupt nicht, die Höhe der ausgehandelten Erstattungsbeträge seit April 2014 nicht mehr von den Verhandlungspartnern veröffentlicht [154].

Der Vergleich der Preise vor und nach den Verhandlungen erlaubt eine Berechnung der Erstattungsbeträge. Die in der Öffentlichkeit kommunizierten und die in Übersichten publizierten Zahlen zeigen dennoch erhebliche Abweichungen. Dies wird auch beim Vergleich der im Arzneiverordnungsreport publizierten Preissenkungen [150] und der Rabattwerte im DAK-AMNOG-Report [132] deutlich, siehe [Tabelle 22](#).

**Tabelle 22: Senkung der Erstattungsbeträge (Rabattwerte)**

Arzneimittel	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs- Report [150]
Abirateron [1]	3,0	24,7
Aclidiniumbromid [3]	16,0	
Aflibercept (kolorektal) [5]	20,7	
Aflibercept (Makuladegeneration) [6]	3,1	7,6
Apixaban [9]	5,7	47,7
Axitinib [11]	29,1	35,7
Belatacept [12]	23,6	
Belimumab [13]	5,9	
Boceprvir [14]	5,3	20,9
Bosutinib [15]	22,8	
Brentuximab Vedotin [16]	13,6	
Cabazitaxel [18]	4,7	10
Cannabis [20]	55,7	48
Crizotinib [25]	10,5	16
Dapagliflozin [27]	47,9	47,5
Decitabin [29]	24,6	
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofovir [33]	34,6	0
Emtricitabin/Rilpirivin/Tenofovir [34]	0	0
Enzalutamid [36]		0



Arzneimittel	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs- Report [150]
Eribulin [37]	10,7	
Fampridin [38]	51,3	63,1
Fidaxomicin [39]	15,3	
Fingolimod [40]	13,7	29
Ingenolmebutat [43]	4,1	
Ipilimumab [46]	7,6	21
Ivacaftor [48]	6,1	13,4
Lisdexamfetamin [53]	27,0	
Nepafenac [58]	4,0	
Ocriplasmin [59]	7,0	
Pasireotid [60]	15,4	
Pertuzumab [63]	9,9	
Pirfenidon [64]	11	10,8
Pixantron [65]	37,7	
Regadenoson [69]	15,7	
Rilpivirin [73]	2,1	
Ruxolitinib [75]	14,8	21,6
Saxagliptin [77]	24,2	22,8
Saxagliptin/Metformin [78]	24,2	
Sitagliptin [82]	9,1	15,1
Sitagliptin/Metformin [83]	9,1	
Tafamidis Meglumin [85]	8,5	
Tegafur [86]	10,0	16
Telaprevir [87]	3,3	20,1
Ticagrelor [89]	3,4	17,9
Vandetanib [92]	22,8	
Vemurafenib [94]	35,1	34,4
Vildagliptin [96]		28,2
Vildagliptin/Metformin [97]		29,9

Bei einer Reihe von Arzneimitteln liegen die ermittelten Senkungen der Erstattungsbeträge sehr nahe beieinander, z. B. bei Dapagliflozin, Pirfenidon oder Vemurafenib. Bei anderen Arzneimitteln liegen sie weit auseinander, z. B. bei Abirateron, Apixaban oder Telaprevir.

Es gibt keine direkte Korrelation zwischen dem festgelegten Zusatznutzen und dem Erstattungsbetrag. Das ist nicht erstaunlich, da die Ergebnisse der Verhandlungen durch andere, harte (Ausgangspreis des pharmazeutischen Unternehmers, Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Aussagesicherheit, Gewichtung der Subgruppen) und weiche Faktoren (Erfahrung, Verhandlungsgeschick) sowie Budgetvorgaben beeinflusst werden.

Beispiel für das Endergebnis von zwei Verfahren bei vergleichbaren Arzneimitteln in derselben Indikation, aber sehr unterschiedlichen Ergebnissen in der frühen Nutzenbewertung ist das fortgeschrittene, *BRAF*-mutierte Melanom, siehe [Tabelle 23](#).

**Tabelle 23: Zusatznutzen und aktuelle Preise für BRAF-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Melanom**

Neues Arzneimittel	Beschlussfassung	Vergleichstherapie	Zusatznutzen	aktueller Preis / Monat <sup>1</sup>
Vemurafenib [94]	06.09.2012	Dacarbazin	beträchtlich	€ 8.100
Dabrafenib [26]	02.04.2014	Vemurafenib	kein	€ 8.100

<sup>1</sup> Februar 2015.

Für Vemurafenib wurde im Vergleich zu Dacarbazin ein *beträchtlicher Zusatznutzen* festgelegt, der ausgehandelte Preis resultierte in einem Monatspreis von etwa € 8.100. Für Dabrafenib wurde im Vergleich zu Vemurafenib *kein Zusatznutzen* festgelegt, der aktuelle Preis entspricht jedoch dem von Vemurafenib. Das Beispiel illustriert, dass *beträchtlicher Zusatznutzen* für das eine Medikament und *Zusatznutzen nicht belegt* in der frühen Nutzenbewertung schlussendlich zu ähnlichen Preisen führen kann. Simple Korrelationen des Zusatznutzens mit der relativen Größe des Erstattungsbetrags oder der Höhe des absoluten Preises sind nicht geeignet, um den Wert des Verfahrens zu erfassen.

### 10.3. Marktrücknahme (Opt-Out nach AMNOG)

Der pharmazeutische Unternehmer kann ein Präparat in direktem Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung (Opt-Out) oder später vom Markt nehmen. Bei einer Marktrücknahme behält die Zulassung ihre Gültigkeit. Beim Import muss der im Ausland gültige Preis bezahlt werden. [Tabelle 24](#) listet die 13 Arzneimittel auf, die im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung vom Markt genommen wurden.

Tabelle 24: Opt-Out und Marktrücknahmen

Arzneimittel	Zusatznutzen SG1 <sup>1</sup>	Zusatznutzen SG2 <sup>2</sup>	Opt-Out	Marktrücknahme
Aliskiren / Amlodipin [8]	kein		X	
Bromfenac [17]	kein			X
Canagliflozin [19]	kein	kein	X	
Collagenase [24]	kein	kein	X	
Linaclotid [50]	kein			X
Linagliptin [51]	kein	kein	X	
Lixisenatid [54]	kein	kein		X
Lomitapid [55]	kein	kein	X	
Perampanel [61]	kein			X
Pomalidomid [66]	beträchtlich		X <sup>3</sup>	
Retigabin [71]	kein		X	
Vildagliptin [97]	kein	kein		X
Vildagliptin / Metformin [97]	kein	kein		X

<sup>1</sup> SG1 – erste Subgruppe in der Festlegung des G-BA; <sup>2</sup> SG2 – zweite Subgruppe in der Festlegung des G-BA; <sup>3</sup> Pomalidomid – nur die 1-mg- und 2-mg-Kapseln.

Betroffen von den Marktrücknahmen sind u. a. 5 Antidiabetika und 2 Antiepileptika. Mit Ausnahme von Pomalidomid hatten alle vom Markt genommenen Arzneimittel keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Bei Pomalidomid wurden zwei Präparate mit niedrigen Dosierungen von 1 bzw. 2 mg vom Markt genommen, während die Dosierungen von 3 und 4 mg auf dem Markt verblieben.

Bisher gibt es keine Belege, dass diese Marktrücknahmen zu einer messbaren Verschlechterung der medizinischen Versorgung von Patienten geführt haben. Die einfachste und direkte Erklärung ist, dass diese Medikamente nicht erforderlich sind. Eine andere Erklärung in einem insgesamt komplexen Gefüge ist, dass die vom Markt genommenen Arzneimittel nicht die einzigen in der betreffenden Stoffklasse waren. Das trifft z. B. auf die DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten zu, bei denen trotz Marktrücknahmen weiterhin Arzneimittel aus der gleichen Stoffklasse zur Verfügung standen. Bei den SGLT2-Inhibitoren ist keines der drei Arzneimittel (Dapagliflozin, Canagliflozin oder Empagliflozin) bisher in der Monotherapie oder in der Kombination mit Metformin mit einem Zusatznutzen bewertet worden. Für Dapagliflozin wurde dennoch ein Preis verhandelt. Canagliflozin wurde vom deutschen Markt zurückgezogen. Bei Empagliflozin wurde noch kein Erstattungsbetrag in den Verhandlungen festgelegt.

Eine umfassende Analyse des Einflusses der frühen Nutzenbewertung auf die medizinische Versorgung muss auch das strategische Verhalten der pharmazeutischen Unternehmer erfassen. Ein Beispiel ist das rekombinante Faktor XIII-Präparat Catridecacog (Novo Thirteen®) für Patienten mit hereditärem Faktor XIII-Mangel. Es wurde in Deutschland nicht eingeführt, Patienten werden weiterhin mit plas-

matischen Faktor XIII-Präparaten behandelt. Analog zur Hämophilie A und B sind auch beim Faktor XIII-Mangel die rekombinanten und die aus humanem Plasma gewonnenen Faktor XIII-Präparate bezüglich ihrer Wirksamkeit vergleichbar, sie sind aber nicht identisch. Für die langfristige Versorgung der Patienten ist die Verfügbarkeit rekombinanter Präparate aufgrund ihrer Blutspender-unabhängigen Herstellung und aufgrund des geringeren Risikos der Übertragung morbiditätssträchtiger, infektiöser Erreger erforderlich. Die frühe Nutzenbewertung von Catridecagoc hätte aufgrund der vorliegenden Studiendaten vermutlich *keinen Zusatznutzen* festgestellt, siehe die Bewertung des rekombinanten Faktor VIII-Präparates Turoctocog alfa [91]. Ob der Verzicht auf die deutsche Markteinführung bereits auf der Antizipation eines ungünstigen Ergebnisses der frühen Nutzenbewertung beruht, ist spekulativ.

Von besonderem Interesse wären Daten der Krankenkassen, ob die im Kontext mit der frühen Nutzenbewertung vom Markt zurückgenommenen Arzneimittel aus dem Ausland importiert werden. Aus den Erfahrungen nach der Marktrücknahme von Antilymphozytenglobulin bei Patienten mit aplastischer Anämie und von Alemtuzumab bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie wissen wir, dass diese in Leitlinien weiterhin empfohlenen Arzneimittel im etwa gleichen Umfang eingesetzt wurden und werden, solange keine anderen wirksamen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

#### **10.4. Kostenersparnis**

Die Schätzungen der zu erzielenden Kostenersparnis schwanken erheblich. Der Arzneiverordnungsreport 2014 errechnete auf der Basis von Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) eine Ersparnis von 150 Mio. Euro im Jahr 2013 [150]. Für 2014 hat der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) eine Ersparnis von bis zu 600 Mio. Euro erwartet [131]. Diese Differenzen können auch durch Unterschiede in den untersuchten Vergleichen und den verwendeten Methoden liegen. Große Einsparpotenziale werden berechnet, wenn der nicht-rabattierte Herstellerpreis nach Markteinführung als Ausgang genommen wird. Diese Einstiegspreise sind in den letzten 4 Jahren erheblich angestiegen, wohl auch in Antizipation der späteren, verfahrensbedingten Rabatte.

### **11 Stellungnahmen**

#### **11.1. Anzahl der Stellungnahmen**

Mit Veröffentlichung des Berichtes zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers auf der Internetseite des G-BA beginnt eine Frist von exakt 3 Wochen zur Stellungnahme. Eine Übersicht über die Nutzung dieser Gelegenheit zur Beteiligung am Verfahren gibt [Tabelle 25](#).

**Tabelle 25: Stellungnahmen in Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Stellungnehmer	Anzahl der Stellungnehmer <sup>1</sup>	Beteiligung an Verfahren <sup>2</sup>
AkdÄ <sup>3</sup>	1	41
BPI <sup>4</sup>	1	29
Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften <sup>5</sup>	1–4	77
Patientenvertreter <sup>6</sup>	1–2	16
Pharmazeutische Unternehmen <sup>7</sup>	1–9	97
vfa <sup>8</sup>	1	96
andere <sup>9</sup>	1–20	54

<sup>1</sup> Anzahl der Stellungnehmer – unabhängig erstellte Stellungnahmen innerhalb der jeweiligen Gruppe von Stellungnehmern; <sup>2</sup> Beteiligung an Verfahren – Anzahl der Verfahren, zu denen Stellungnahmen abgegeben wurden; <sup>3</sup> AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; <sup>4</sup> Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie; <sup>5</sup> Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften – medizinische wissenschaftliche Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften, einschl. Arbeitsgemeinschaften; <sup>6</sup> Patientenvertreter – Stellungnahmen von Patientengruppen; <sup>7</sup> Pharmazeutische Unternehmer – einschl. des antragstellenden pharmazeutischen Unternehmers; <sup>8</sup> VfA – Verband der forschenden Arzneimittelhersteller; <sup>9</sup> andere – Gruppierungen oder Einzelpersonen, die keiner der vorher aufgeführten Stellungnehmer zuzuordnen sind.

## 11.2. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben sich bei 77 von 98 Verfahren (78 %) mit Stellungnahmen beteiligt. Stellungnahmen wurden von einzelnen Fachgesellschaften, gemeinsam von zwei oder mehr Fachgesellschaften, oder zusammen mit Dachgesellschaften abgegeben. Form und Inhalt der Stellungnahmen wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften sind heterogen. Bei den einzelnen Fachgesellschaften haben sie einen weitgehend gleichen Aufbau, eine darüberhinausgehende Koordination gibt es nicht. Inhaltliche Schwerpunkte bilden medizinische Themen wie klinischer Nutzen, zweckmäßige Vergleichstherapie, geeignete Endpunkte für die Nutzenbewertung, Einordnung in die klinische Praxis und Bewertung des Innovationspotenzials. In der Regel führen die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften keine eigenen Analysen der Daten des Dossiers durch. Stellungnahmen der Fachgesellschaften können Vorschläge zur Kategorisierung des Zusatznutzens einschließlich der Aussagesicherheit enthalten, werden aber nicht von allen gemacht.

Ein Alleinstellungsmerkmal haben wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften und AkdÄ, wenn sie teilnehmende Ärzte von Zulassungs- oder Nachfolgestudien in die Erarbeitung der Stellungnahmen einbeziehen können. Ihr Wissen über Studienabläufe, Ansprechen auf die Therapie, Nebenwirkungen, Dosisreduktionen u. a. ist von hohem Wert für die Beurteilung eines neuen Arzneimittels.

Einen hohen Wert hat auch die Einordnung des jeweiligen Arzneimittels in den aktuellen Stand des Wissens. Fachexperten können neue Erkenntnisse eigener Forschung, von Kongressbeiträgen oder aus persönlicher Kommunikation beitragen, bevor sie publiziert vorliegen. Dieser Wissensvorsprung kann ein Jahr oder mehr betragen.

Fachexperten sind heute in der Regel auch Autoren bzw. Koautoren von nationalen und internationalen Leitlinien. Viele diese Leitlinien, auch die von der AWMF koordinierten S3 Leitlinien, benötigen bis zu 2 Jahre von der Verabschiedung in Konsenskonferenzen bis zur Veröffentlichung.

Der Einfluss von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften auf den Einfluss von Verfahren der Nutzenbewertung ist schwer abzuschätzen. Die Rückmeldungen aus den Anhörungen sind in der Mehrzahl positiv dahingehend, dass die Vertreter der Fachgesellschaften zu Wort gekommen sind und aktiv in die Diskussion einbezogen wurden. Von Fachgesellschaften vorgebrachte Kritikpunkte wie Fehler bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht ausreichende Berücksichtigung der Morbidität, die Validität von Laborwerten als Surrogatparameter oder eine stärkere Gewichtung von Lebensqualität finden sich in nachträglich in Auftrag gegebenen Addenda (z. B. Crizotinib [25]), in kurz- oder mittelfristigen Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (z. B. Dabrafenib [26], Enzalutamid [36], Perampanel [62], Radium-223 [68]) und der Akzeptanz von Endpunkten wie der Viruslast (z. B. antivirale Therapie bei HIV Infektion oder chronischer Hepatitis C), siehe [Kapitel 5.2.](#) und [Tabelle 12.](#)

Die Mehrzahl von Stellungnahmen wird auf der Homepage der jeweiligen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften zum Zeitpunkt der Abgabe veröffentlicht. Die Angabe der Namen von Experten, die die Stellungnahmen erarbeitet haben, ist im Antragsformular des G-BA nicht vorgesehen. Eine Reihe von Organisationen schafft Transparenz, indem sie die Stellungnahme zusätzlich in einem anderen Format einreicht und / oder sie bei Veröffentlichung auf der Homepage aufführt.

### **11.3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer. Ein zentrales Anliegen der AkdÄ ist die Information der deutschen Ärzteschaft über rationale Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit. Die AkdÄ hat sich an 41 der 98 bis Ende 2014 abgeschlossenen Verfahren mit einer Stellungnahme und durch Teilnahme an der Anhörung beteiligt. Die Stellungnahmen beruhen auf systematischer Literaturrecherche, eigener Analyse der Daten des Dossiers, eigener Analyse der Berichte von IQWiG bzw. G-BA und Stellungnahmen von Mitgliedern der AkdÄ aus dem jeweiligen Fachgebiet bzw. Biometrikern. Die Stellungnahmen haben sich in ihrer Form seit Beginn 2011 geringfügig verändert. Sie schließen jetzt durchgehend mit einem Fazit, das auch eine Kategorisierung von Zusatznutzen und Aussagesicherheit enthält. Die Stellungnahmen werden am Tag nach der Anhörung auf der Homepage der AkdÄ veröffentlicht.

Die AKDÄ kommt in seinen Analysen häufig, aber nicht immer zu derselben Bewertung des Zusatznutzens wie der Bericht des IQWiG. Das AkdÄ-Fazit kann sowohl ungünstiger als auch günstiger ausfallen.

Zusammen mit den Vertretern wissenschaftlicher Medizinische Fachgesellschaften hat sich die AkaÄ bei den neuen Arzneimitteln zur Therapie der chronischen Hepatitis C für die Anerkennung der „Sustained Viral Response (SVR)“ als patientenrelevanten Surrogatendpunkt der Nutzenbewertung eingesetzt.

Die AkdÄ weist in ihren Stellungnahmen regelmäßig auf die Unsicherheit von Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel auf der ausschließlichen Basis von Zulassungsstudien hin. Sie hat deshalb in ihren Stellungnahmen wiederholt Befristungen der frühen Nutzenbewertung auf 1–3 Jahre gefordert.

## 11.4. Patienten

Patientenvertreter haben einen festen Sitz im Unterausschuss Arzneimittel und sind damit in die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in die Anhörung und die Festlegung des Zusatznutzens eingebunden, siehe [Abbildung 1](#).

Eine darüber hinaus gehende Beteiligung von anderen als den institutionellen Patientenvertretern gibt es nur in geringem Umfang. Nur bei 16 der 98 abgeschlossenen Verfahren wurden schriftliche Stellungnahmen eingereicht.

Die strikte Frist von 3 Wochen zur Verfassung einer Stellungnahme ist auch für viele Patientengruppen eine große Herausforderung. Innerhalb dieser 3 Wochen müssen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers mit einem Umfang von mehr als 1.000 Seiten sowie der Bericht von IQWiG bzw. G-BA zum Dossier durchgearbeitet werden, muss eine Stellungnahme entworfen werden, müssen kritische Punkte mit dem Ziel eines Konsensus diskutiert werden und muss in der Regel die endgültige Stellungnahme vom Vorstand der Patientenorganisation verabschiedet werden. Das ist für ehrenamtlich arbeitende Laien fast unmöglich.

Das jetzt installierte System der frühen Nutzenbewertung gibt den Patienten die Beteiligung am Verfahren, macht ihre Positionierung aber nicht sichtbar. Für Patienten gibt es keine Informationen, wie sich ihre Vertreter in dem jeweiligen Verfahren positioniert haben.

Ein weiterer Faktor ist die große Heterogenität der Patienten. Patienten in Selbsthilfegruppen sind nicht in jedem Falle repräsentativ für das gesamte Kollektiv. Bestimmte Subgruppen sind in Selbsthilfegruppen unterrepräsentiert. Dazu gehören sehr junge Patienten, sehr alte Patienten, Patienten mit Migrationshintergrund, Patienten mit niedrigem sozialem Status, Patienten mit aktiver und weit fortgeschrittener Erkrankung. Wenn über Endpunkte von Nutzenbewertungen diskutiert wird, ist aber die Einstellung gerade dieser Patienten zu einem neuen Medikament besonders wichtig.

## 11.5. Addendum

In 20 der 75 vollständig durchgeführten Verfahren (27 %) hat der G-BA aufgrund zusätzlich eingereicherter Daten im Zusammenhang mit Stellungnahmen und Anhörung ein Addendum beim IQWiG in Auftrag gegeben. [Tabelle 26](#) listet die betroffenen Verfahren auf.

**Tabelle 26: Addendum zum IQWiG-Bericht nach Stellungnahmen und Anhörung**

<b>Arzneimittel</b>	<b>Änderung des IQWiG-Vorschlags gegenüber dem ersten Bericht</b>
Abirateron (n. A.) [2]	nein
Canagliflozin [19]	nein
Crizotinib [25]	ja
Dabrafenib [26]	ja
Dapagliflozin [27]	nein
Dimethylfumarat [30]	nein
Enzalutamid [36]	ja
Fidaxomicin [39]	ja
Fingolimod (n. A.) [41]	nein
Ipilimumab (n. A.) [46]	nein
Mirabegron [57]	nein
Pertuzumab [63]	nein
Regorafenib [70]	nein
Saxagliptin / Metformin [78]	nein
Simeprevir [81]	nein
Sitagliptin / Metformin [83]	ja
Sofosbuvir [84]	nein
Vandetanib (5b) [93]	ja
Vildagliptin [96]	nein
Vildagliptin / Metformin [97]	ja

In 7 der 20 (35 %) der Verfahren führt das Addendum zu einer Änderung des IQWiG-Vorschlags. Diese Änderungen betrafen die Kategorisierung des Zusatznutzens, die Aussagesicherheit und / oder die Berücksichtigung zusätzlicher Studiendaten.



## 12 Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung

### 12.1. Grundlagen

Die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen ist weniger attraktiv und lukrativ als die Entwicklung von Arzneimitteln für Volkskrankheiten. EU Kommission und EU Parlament haben dazu die Verordnung 141 / 2000 „Orphan Medicinal Products“ verabschiedet [123]. Sie soll die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen erleichtern. Die EMA geht davon aus, dass 30.000.000 Personen in der EU unter einer seltenen Erkrankung leiden. Definiert wird eine Erkrankung als selten, wenn weniger als 5 / 10.000 Einwohner in der EU an ihr leiden.

Bei der EMA ist das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) für die Bearbeitung von Zulassungsanträgen zuständig. Pharmazeutische Unternehmen erhalten Unterstützung bei der Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, zahlen niedrigere Gebühren bei der Beantragung der Zulassung und haben einen gewissen Schutz vor Konkurrenz durch mehrjähriges Marktexklusivitätsrecht nach der Zulassung. Sie profitieren auch in höherem Maße von neueren Verfahren der erleichterten bzw. beschleunigten Zulassung wie dem „adaptive licensing“ der EMA oder der „breakthrough designation“ der FDA.

Die Erteilung einer Orphan Drug-Zulassung ist nicht nur für die gesamte Entität einer Erkrankung möglich, sondern auch für definierte Subgruppen. Angesichts der zunehmend präzisen Unterteilung von häufigen Erkrankungen in biologisch distinkte, dann seltenere Subgruppen wird insgesamt mit einer „Orphanisierung“ gerechnet.

### 12.2. AMNOG

Auch im AMNOG wurde die besondere Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen berücksichtigt und eine eigene Regelung für die frühe Nutzenbewertung von den Arzneimitteln eingeführt, die von der EMA als Orphan Drug zugelassen wurden. Im AMNOG wurde folgendes festgeschrieben:

- Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.
- Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.
- Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels (nach Satz 10 mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer) in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen zu übermitteln und darin den Zusatz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Das AMNOG gibt in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V vor, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt. Der G-BA hat in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass in dieser Situation zunächst keine eigenständige

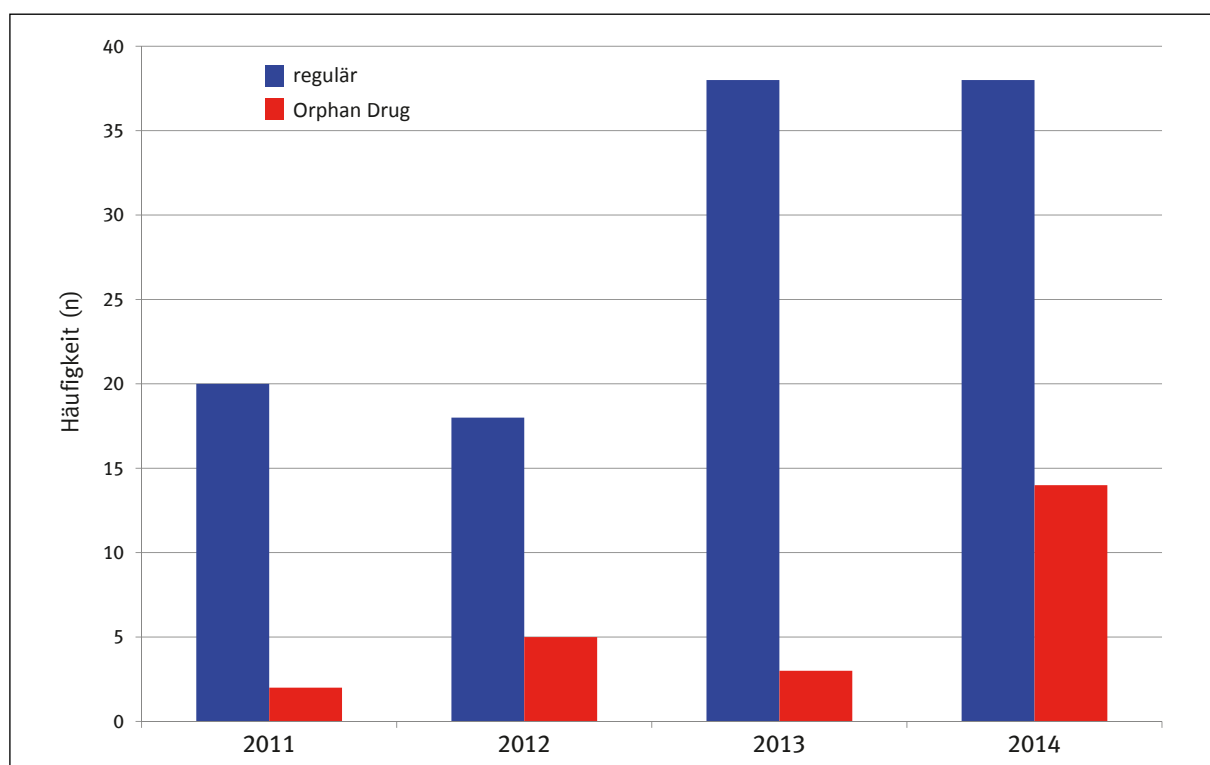
Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

### 12.3. Anträge auf frühe Nutzenbewertung

Von 2011 bis 2014 wurden 25 Orphan Drugs in den Prozess der frühen Nutzenbewertung aufgenommen. Bei einem der Arzneimittel (Bedaquilin) wurde das Verfahren eingestellt. Die Zahl der Nutzenbewertungen war 2014 mit 14 Anträgen höher als die Gesamtzahl (10) in den drei vorhergehenden Jahren, siehe [Abbildung 8](#).

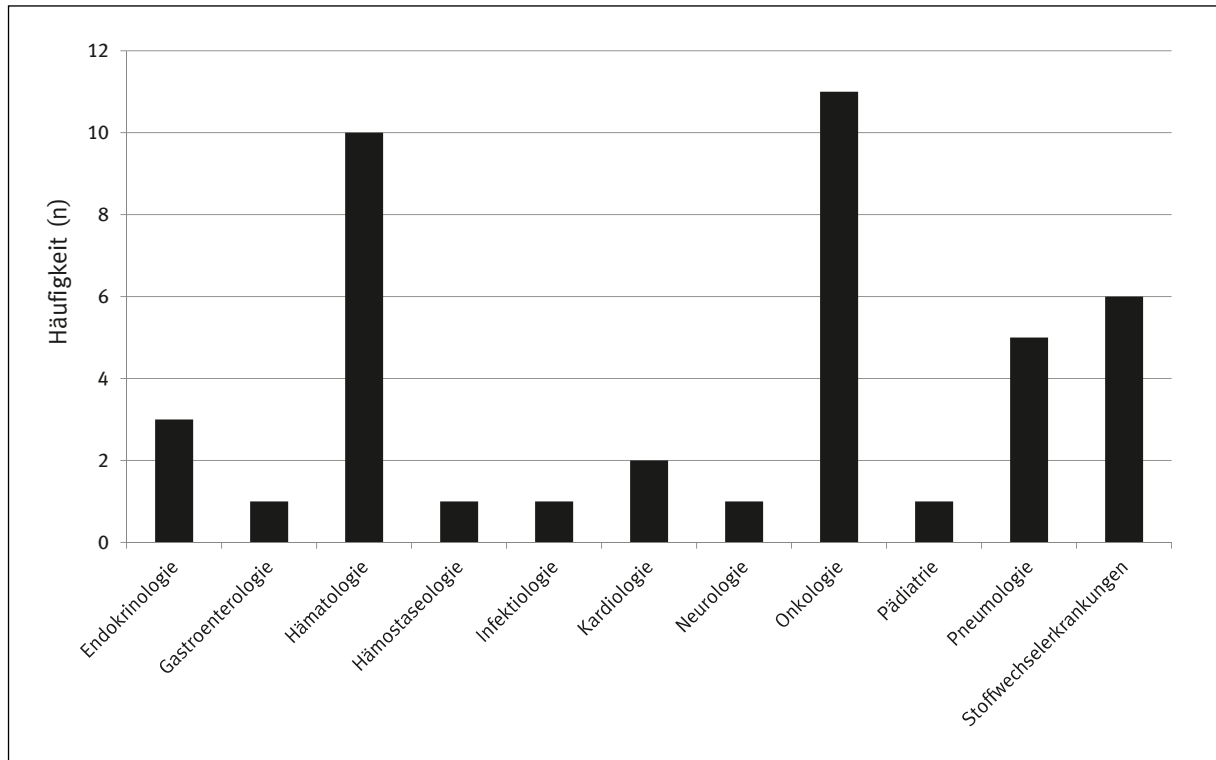
**Abbildung 8: Anträge auf frühe Nutzenbewertung von Orphan Drugs 2011–2014**



Der Anstieg von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen ist deutlich, auch im Verhältnis zur insgesamt gestiegenen Zahl von Anträgen in den Jahren 2013 und 2014.

Die Zuordnung der Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung zu den medizinischen Fachdisziplinen ist in [Abbildung 9](#) zusammengefasst. Mehr als die Hälfte der Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung wurden für hämatologische oder onkologische Indikationen zugelassen, die nächsthäufigste Gruppe sind Arzneimittel zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

**Abbildung 9: Zuordnung von Indikationen der Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung zu Fachgebieten**

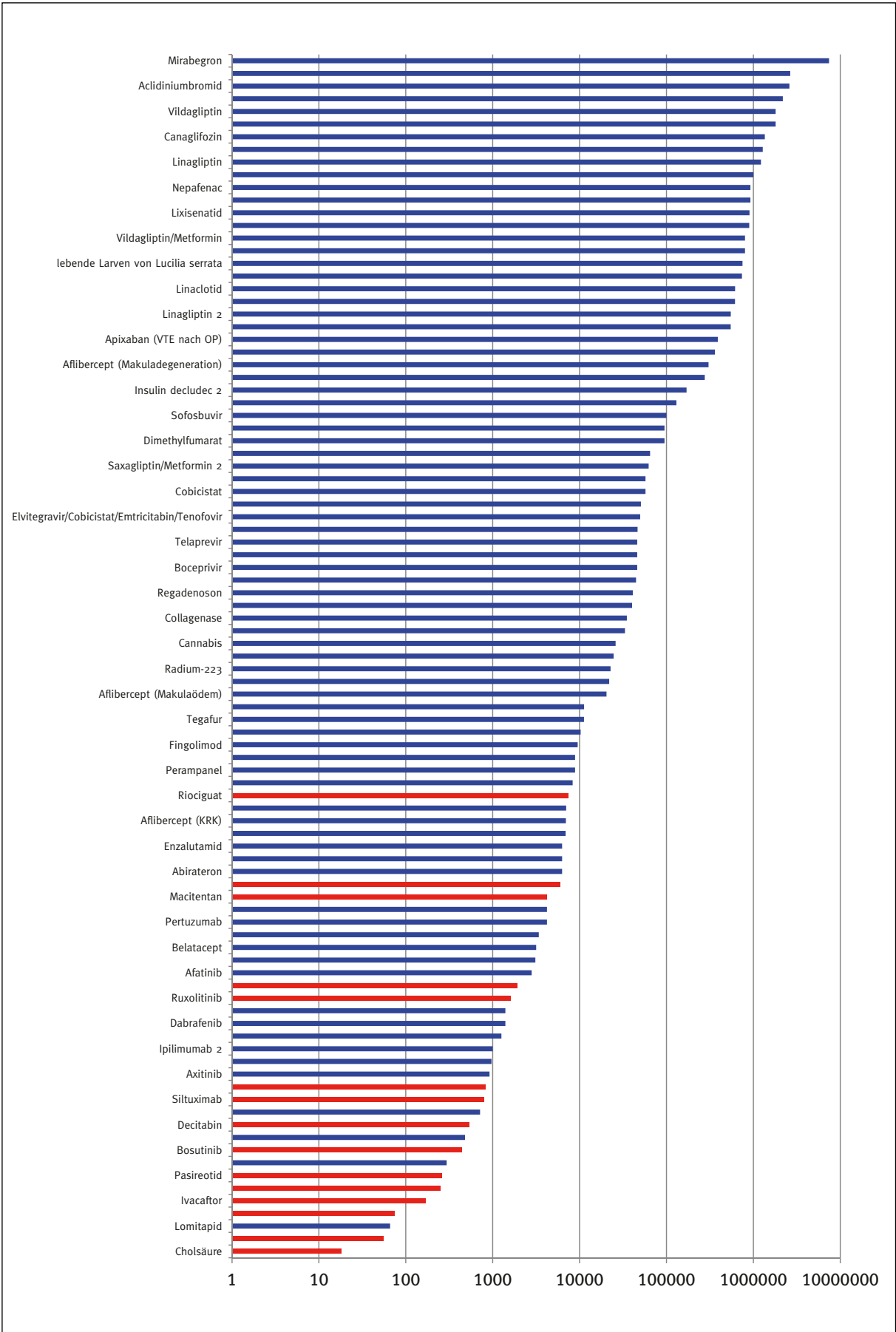


Da einige Arzneimittel zu mehr als einem Fachgebiet zuzuordnen sind, übersteigt die Zahl der Nennungen in dieser Tabelle die Zahl der Gesamtzahl von Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung.

## 12.4. Patientenzahlen

Die Anerkennung einer Orphan Drug-Zulassung ist an die Häufigkeit der Erkrankung gekoppelt – und an die Beantragung dieses Status durch den pharmazeutischen Unternehmer. Die Grenzwerte wurden von der EU vorgegeben. [Abbildung 10](#) setzt den Verfahrensstatus für Arzneimittel in Bezug zu der vom G-BA zugrundegelegten Zahl von Patienten in Deutschland. Die Darstellung macht deutlich, wie unterschiedlich das Instrument der Beantragung einer Orphan Drug-Zulassung von den pharmazeutischen Unternehmern genutzt wird. Alle Arzneimittel für Erkrankungen mit einer geschätzten Zahl von >10.000 Patienten pro Jahr wurden im regulären Verfahren bewertet. Auf der anderen Seite wurden alle Arzneimittel für Erkrankungen mit einer geschätzten Zahl von <1.000 Patienten im Verfahren für seltene Erkrankungen bearbeitet. Im Zwischenbereich >1.000 und <10.000 ist das Bild dagegen sehr uneinheitlich.

Abbildung 10: Geschätzte Patientenzahl pro Jahr und Status der Zulassung



rot – Orphan Drug-Zulassung; blau – keine Orphan Drug-Zulassung.

Diese Heterogenität des Vorgehens hat dann Einfluss auf die Nutzenbewertung, wenn Arzneimittel wie in denselben Indikationen in unterschiedlichen Verfahrensstrukturen bearbeitet werden, siehe [Kapitel 12.7](#).

## 12.5. Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

Die Daten der 16 abgeschlossenen Verfahren sind in [Tabelle 27](#) zusammengefasst. Bei 3 Verfahren wurden vom G-BA jeweils zwei, bei einem Verfahren drei Subgruppen gebildet. Entsprechend sind Ergebnisse für 21 Subgruppen aufgeführt. Ein *beträchtlicher Zusatznutzen* wurde in 3, ein *geringer Zusatznutzen* 9 und ein *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen* in ebenfalls 9 Verfahren festgestellt. Ein *erheblicher Zusatznutzen* wurde nicht zuerkannt.

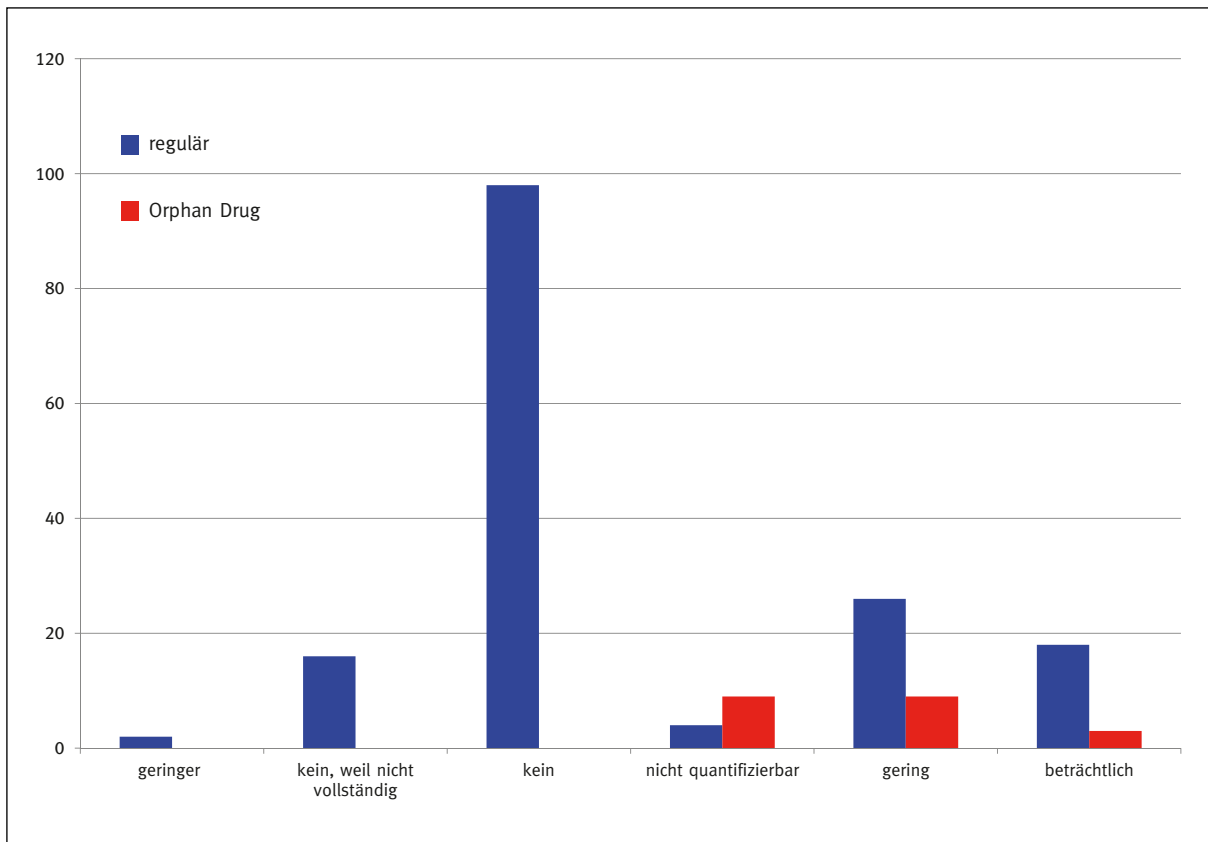
Tabelle 27: Zusatznutzen von Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung

Arzneimittel	abge- schlos- sen <sup>1</sup>	Zahl der SG <sup>2</sup>	n. q. <sup>3</sup>	gering	beträcht- lich	erheblich
Bosutinib [15]	2013	1	1			
Brentuximab Vedotin [16]	2013	3	3			
Cholsäure [21]	2014	1	1			
Decitabin [29]	2013	1		1		
Elosulfase alpha [32]	2014	1		1		
Ivacaftor [48]	2013	2		1	1	
Macitentan [56]	2014	1		1		
Pasireotid [60]	2012	1		1		
Pirfenidon [64]	2012	1	1			
Pomalidomid [66]	2014	1			1	
Ponatinib [67]	2014	2	2			
Riociguat [74]	2014	2		2		
Ruxolitinib [75]	2013	1		1		
Ruxolitinib (erneute Nb. <sup>4</sup> ) [76]	2014	1			1	
Siltuximab [80]	2014	1	1			
Tafamidis Meglumin [85]	2012	1		1		

<sup>1</sup> Jahr des Verfahrensabschlusses; <sup>2</sup> SG – Subgruppen; <sup>3</sup> n. q. – nicht quantifizierbar; <sup>4</sup> erneute Nb. – erneute Nutzenbewertung.

Im Vergleich der Verfahren wirken die Bewertungen bei den Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung günstiger als bei Medikamenten ohne Orphan Drug-Zulassung, siehe [Abbildung 11](#).

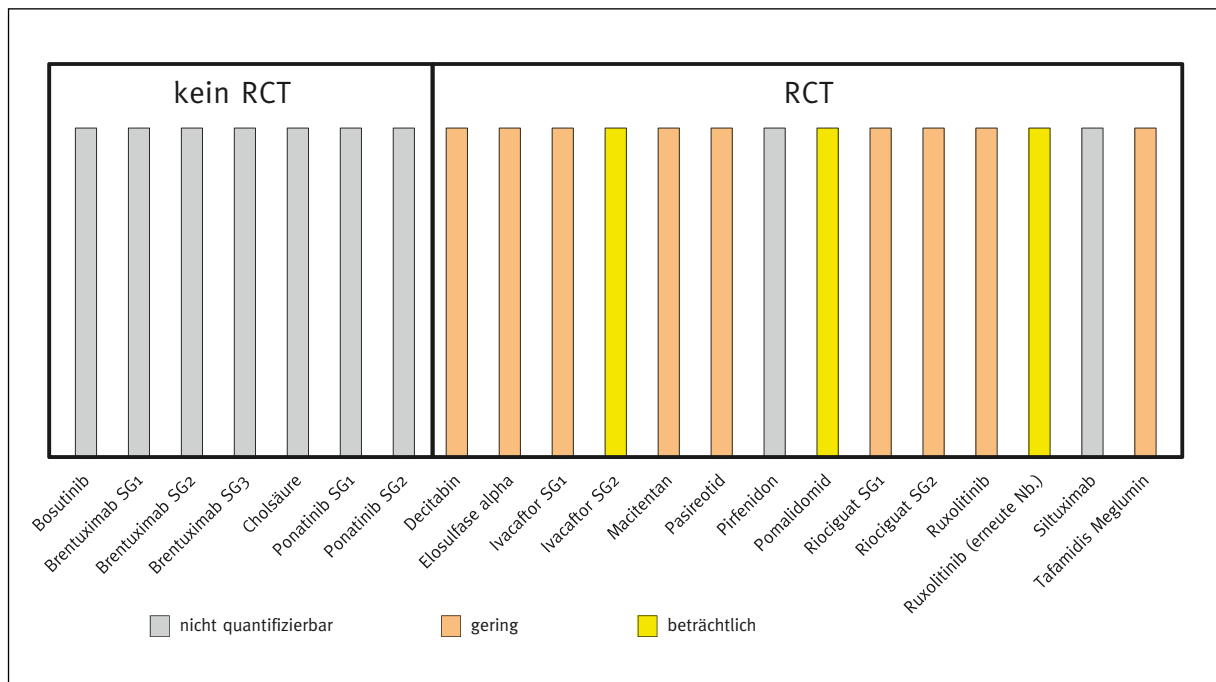
**Abbildung 11: Ergebnisse von Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung im Vergleich zu regulären Verfahren**



## 12.6. Qualität der Studien

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei seltenen Erkrankungen wird die Durchführung randomisierter klinischer Studien mit relevanten Endpunkten und potenziell geringerer Effektstärke als schwierig angesehen. Dennoch lag in mehr als der Hälfte der Arzneimittel und in mehr als der Hälfte der Subgruppen in der frühen Nutzenbewertung mindestens eine randomisierte klinische Studie (RCT) zur Zulassung und zur Nutzenbewertung vor, siehe [Abbildung 12](#). In einzelnen Verfahren lag auch für klinisch relevante Subgruppen mehr als eine Studie vor, z. B. bei Riociguat zur Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) und zur Therapie der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) [74].

Abbildung 12: Ergebnisse bei Orphan Drug-Zulassung in Abhängigkeit von der Qualität der Studien



RCT – randomisierte klinische Studie (Randomized Clinical Trial); SG – Subgruppe; erneute Nb. – erneute Nutzenbewertung.

Die Abbildung zeigt, wie die Festlegung eines Zusatznutzens mit der Durchführung von randomisierten klinischen Studien korreliert. Bei ausschließlichem Vorliegen unkontrollierter Studien wurde durchgehend ein *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*, bei Vorliegen von Daten randomisierter klinischer Studien fast durchgehend ein *geringer Zusatznutzen* oder ein *beträchtlicher Zusatznutzen* festgelegt. Diese Beobachtung ist nicht spezifisch für Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung. Bei den regulären Verfahren ist ein solcher Vergleich allerdings wegen der fast ausschließlichen Bewertung von RCTs nicht sinnvoll durchführbar.

In mehreren Verfahren waren die Zulassungsstudien gleichzeitig die – gemessen an den Patientenzahlen – größten, z. T. auch die ersten, jemals in der jeweiligen Indikation durchgeführten, randomisierten klinischen Studien. Beispiele sind Siltuximab beim multizentrischen Morbus Castleman [80] und Ruxolitinib bei der primären Myelofibrose [75, 76]. Inhärentes Problem war die fehlende Validierung von erst im Rahmen dieser Studien neu entwickelten Messinstrumenten.

## 12.7. Vergleich von Verfahren im Orphan Drug- und im regulären Status in derselben Indikation

Die unterschiedliche Handhabung der Beantragung einer Orphan Drug-Zulassung führt dazu, dass Arzneimittel für dieselbe Erkrankungssituation in unterschiedlichen Verfahren behandelt werden können, siehe [Tabelle 28](#).

Tabelle 28: Arzneimittel für dieselbe Indikation im Orphan Drug- und im regulären Zulassungsstatus

Indikation	Spezifizierung	Orphan Drug-Zulassung		Regulär	
		Arzneimittel	Zusatz-nutzen	Arzneimittel	Zusatz-nutzen
<b>Medulläres Schilddrüsen-karzinom</b>	fortgeschritten oder metas-tasiert, sym-ptomatisch, progredient	Cabozantinib [99]	gering	Vandetanib [92]	gering
<b>Chronische lymphatische Leukämie</b>	Komorbidität oder Zweit-linie, nicht geeignet für Standard-immunchemo-therapie	Obinutuzumab [99]	n. q. <sup>1</sup>	Idelalisib [104]	n. q.
		Ibrutinib [103]	offen		

<sup>1</sup> n. q. – nicht quantifizierbar.

Besonders deutlich wird das aktuell bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Die geschätzten Patientenzahlen liegen bei 1.200 / Jahr. 2014 wurden 4 neue Arzneimittel für diese Patientengruppe zugelassen (Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumab). Drei dieser Arzneimittel befanden sich Ende 2014 in der frühen Nutzenbewertung. Bei vergleichbarer Indikation haben zwei (Ibrutinib, Obinutuzumab) eine Orphan Drug-Zulassung, eins (Idelalisib) hat ihn nicht. Entsprechend wurde nur für Idelalisib eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu Beginn des Verfahrens der Nutzenbewertung festgelegt.

Weitere Unterschiede finden sich in:

- Aufbau der schriftlichen Berichte
- Operationalisierung der Bewertungskategorien und Festlegung in den Berichten
- Publikation der Methodik.



## 12.8. Berichte des IQWiG

In den beiden ersten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung wurde der Bericht zum Dossier vom IQWiG erstellt. Sie betrafen Pirfenidon und Tafamidis Meglumine. In beiden Berichten wurde *kein Zusatznutzen* berechnet. Der G-BA legte für Tafamidis Meglumine einen *geringen Zusatznutzen*, für Pirfenidon einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* fest.

Ruxolitinib für Patienten mit primärer Myelofibrose ist bisher das einzige Arzneimittel, das sowohl im Status der Orphan Drug-Zulassung als auch im regulären Verfahren bewertet wurde. Im ersten Verfahren wurde ein *geringer Zusatznutzen* festgestellt. Nach Überschreiten der im AMNOG vorgesehenen Umsatzgrenze von 50 Mio. € / Jahr wurde Ruxolitinib erneut bewertet, das IQWiG mit dem Bericht nach den Vorgaben eines regulären Verfahrens beauftragt. Hierbei kam es zu einem „Upgrade“ im Ergebnis von *geringer Zusatznutzen* auf *beträchtlicher Zusatznutzen*. Die Festlegung des G-BA folgte dem Vorschlag des IQWiG, obwohl in dessen Berechnungen aus methodischen Gründen nur eine von zwei randomisierten, klinischen Studien einbezogen worden war.

## 13 Vergleich mit anderen, nationalen Nutzenbewertungen

### 13.1. Grundlagen

Die Risikonutzenbewertung zur Verhandlung von Rabatten mit dem pharmazeutischen Hersteller wurde für das deutsche Gesundheitswesen Ende 2010 mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt. Andere Staaten haben ähnliche Systeme [146]. Nutzenbewertung wird innerhalb der EU auf nationaler Ebene u. a. durchgeführt in Belgien, Dänemark, Frankreich, England, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen und Schweden, zusätzlich regional u. a. in Schottland und innerhalb von Spanien. Das IQWiG hat kürzlich 7, weltweit ausgewählte Verfahren verglichen [129].

Die Zielsetzung der jeweiligen Nutzenbewertung, das Statut der verantwortlichen Institutionen und die Abläufe unterscheiden sich erheblich. Wir haben uns für einen Vergleich mit der ähnlich konzipierten Zusatznutzenbewertung in Frankreich, mit dem einflussreichen und standardsetzenden Konzept in England, sowie mit den Nutzenbewertungen in Kanada und Australien entschieden. Die bewerteten Arzneimittel und die zugrunde liegenden Studien sind identisch und erlauben einen orientierenden Vergleich der Ergebnisse.

## 13.2. Bewertungskategorien

### 13.2.1. Internationaler Vergleich

Tabelle 29 stellt die Bewertungskategorien der 5 nationalen Nutzenbewertungen gegenüber.

Tabelle 29: Bewertungskategorien der Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Deutschland	Frankreich	England	Kanada	Australien
geringer, Anhaltspunkt				
geringer, Hinweis				
geringer, Beleg				
kein, Zusatznutzen nicht belegt	absence V	not recommended	not recommended	rejected
nicht quantifizierbar				deferred
nicht quantifizierbar, Anhaltspunkt				
nicht quantifizierbar, Hinweis				
nicht quantifizierbar, Beleg				
gering	mineur IV			
gering, Anhaltspunkt				
gering, Hinweis				
gering, Beleg				
	modéré III			
beträchtlich	important II			
beträchtlich, Anhaltspunkt				
beträchtlich, Hinweis				
beträchtlich, Beleg				
erheblich	majeur I			
erheblich, Anhaltspunkt				
erheblich, Hinweis				
erheblich, Beleg				
		recommended	recommended	recommended

### **13. 2. 2. Deutschland – Gemeinsamer Bundesausschuss**

Zuständig für die Nutzenbewertung ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Er beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit Erstellung eines Berichtes. Bei Arzneimitteln mit Orphan Drug-Zulassung erstellt der G-BA diesen Bericht in der Regel selbst. Details sind in [Kapitel 3.1.](#) ausgeführt.

Das deutsche Verfahren ist im Unterschied zu den Verfahren in England, Kanada und Australien eine frühe Nutzenbewertung. Sie ist auch nicht Grundlage einer Guidance, d.h. weitergehender Festlegungen zum Einsatz in Differenzial- und Sequenztherapie, sondern ausschließlich als Basis für die Verhandlung bzw. Festlegung der Erstattungsbeträge konzipiert.

### **13. 2. 3. Frankreich – Haute Autorité de Santé**

Zuständig für die Nutzenbewertung ist die Commission de Transparence der Haute Autorité de Santé (HAS) [133]. Erstellt wird ein „Avis sur les médicaments“. Bewertet werden neue Arzneimittel nach

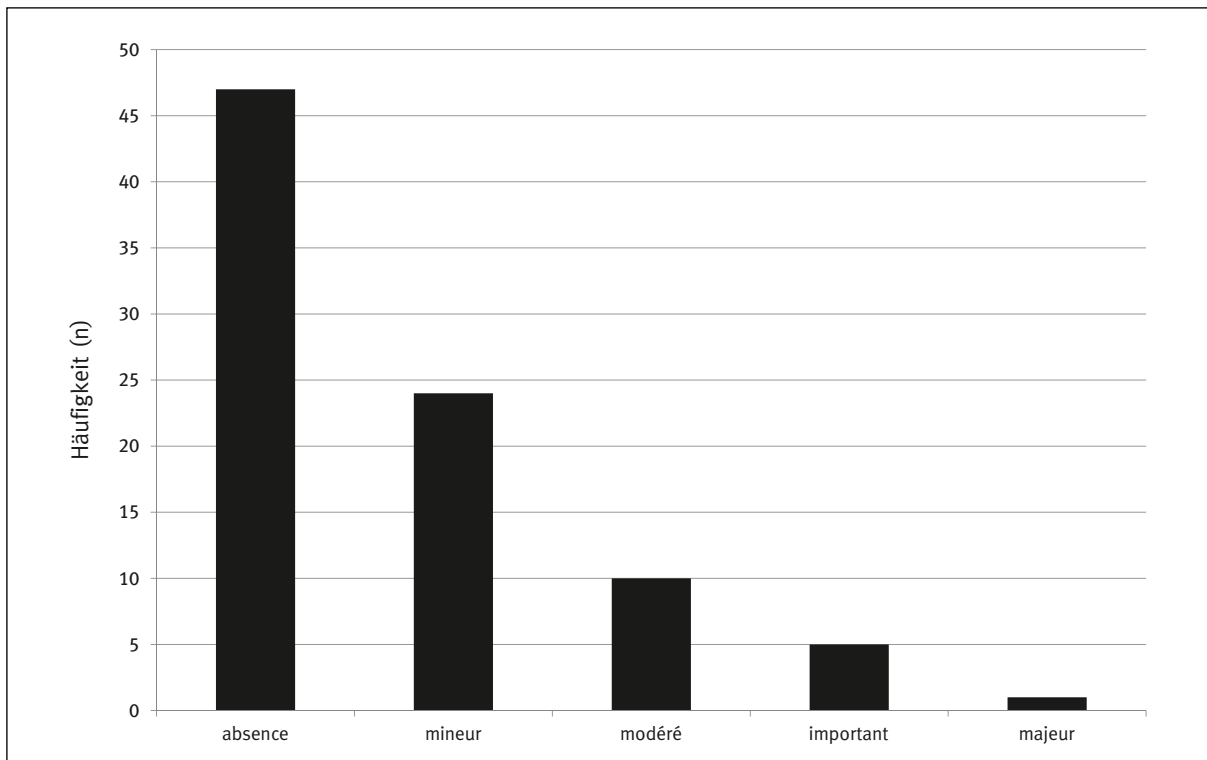
- Service Médical Rendu (SMR)
- Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Die Kategorie ASMR entspricht inhaltlich dem Verständnis eines Zusatznutzens in der deutschen Nutzenbewertung. Im Unterschied zu den 3 positiven Bewertungskategorien des AMNOG (erheblich, beträchtlich, gering) gibt es in Frankreich 4 positive Bewertungskategorien: majeur, important, modéré, mineur. Die Bewertungen erfolgen in der Mehrzahl der Arzneimittel frühzeitig nach der Zulassung. Anders als in Deutschland werden nur selten Subgruppen gebildet und mit einer separaten Entscheidung publiziert.

Der Zusatznutzen (ASMR) wird in Frankreich nicht bewertet, wenn kein Nutzen festgestellt wurde. Deshalb fehlen diese Ergebnisse in [Anhang Tabelle E](#) bei einigen der in Deutschland bewerteten Arzneimittel, z. B. bei Cobicistat [22].

Die Darstellung der Festlegungen für 92 Arzneimittel, die auch Gegenstand der deutschen Nutzenbewertung waren, zeigt eine ähnliche Verteilung der Festlegungen wie in Deutschland, siehe [Abbildung 13](#).

**Abbildung 13: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung in Frankreich für Arzneimittel, die auch in Deutschland bewertet wurden**



Absence – kein Zusatznutzen; mineur – geringer Zusatznutzen; modéré – mäßiger Zusatznutzen; important – beträchtlicher Zusatznutzen; majeur – erheblicher Zusatznutzen; zum Vergleich der Kategorien siehe auch [Tabelle 32](#).

#### 13.2.4. England – National Institute for Health and Care Excellence

Das NICE wurde 1999 als National Institute for Clinical Excellence gegründet, 2005 nach Fusion mit der Health Development Agency in das jetzige National Institute for Health and Care Excellence umbenannt [143]. Eine zentrale Tätigkeit von NICE ist die Erstellung von „Guidance“. Diese Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei definierten Krankheitsbildern und Indikationen sind sowohl evidenzbasiert als auch kostenorientiert. Sie berechnen den Nutzen der jeweiligen Maßnahme(n) auf der Grundlage des Konzeptes der Quality-Adjusted Life Years (QALY). Die Entscheidungen zu neuen Medikamenten werden in der großen Mehrheit der Verfahren deutlich später als in Deutschland gefällt. Der zeitliche Unterschied kann mehrere Jahre betragen.

Das NICE unterzieht neue Arzneimittel einem „technological appraisal (TA)“ mit diesen Kategorien:

- recommended, mit zusätzlichen Angaben zur
  - Indikation
  - ggf. Forderungen an den pharmazeutischen Unternehmer zur Preisreduktion
- not recommended.

In der großen Mehrzahl der Arzneimittel mit der Festlegung „recommended“ wird die Entscheidung an die Anpassung der Abgabepreise an einen vorgegebenen Preisrahmen für den pharmazeutischen Unternehmer gekoppelt. Separate Festlegungen zu Subgruppen werden nicht getroffen.

Neben „Guidance“ führt das NICE auch sehr frühe Nutzenbewertungen durch [57].

### **13.2.5. Kanada – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**

Die CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ist 2006 aus der Vorläuferinstitution, dem 1989 gegründeten Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, hervorgegangen [116]. Als nationale Institution ist es die Aufgabe des CADTH, den regionalen Gesundheitsbehörden unabhängige und evidenzbasierte Informationen als Entscheidungsgrundlagen zur Verfügung zu stellen. Der bisher separat für die Onkologie zuständige pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) wurde ab dem 01.04.2014 in die CADTH integriert.

Die Kategorisierung der Festlegungen orientiert sich an NICE und unterscheidet

- recommended
- not recommended.

Auch in Kanada wird bei „recommended“ regelhaft die Kosteneffektivität des bewerteten Arzneimittels als Voraussetzung für die Umsetzung der Entscheidung aufgenommen. Separate Festlegungen zu Subgruppen werden nicht getroffen.

### **13.2.6. Australien – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)**

Das PBAC ist ein unabhängiges Expertengremium, das Empfehlungen für das Pharmaceutical Benefits Scheme der australischen Regierung erstellt [148]. Zentrale Aufgabe sind Empfehlungen für neue Arzneimittel. Ähnlich zum Vorgehen in England werden die Festlegungen kategorisiert in

- recommended
- not recommended
- deferred.

Die letzte Kategorie umfasst Arzneimittel, für die mehr Daten als Entscheidungsgrundlage benötigt werden. Jede Entscheidung beinhaltet die Berechnung der zusätzlichen Kosten in Bezug zu den gewonnenen, qualitätsangepassten Lebensjahren (QALY). Separate Festlegungen zu Subgruppen werden nicht getroffen.

## **13.3. Vergleich von Entscheidungen**

Der Vergleich der deutschen Festlegungen mit den anderen nationalen Resultaten ist in [Anhang Tabelle E](#) zusammengefasst. Dargestellt sind die Ergebnisse der Nutzenbewertung von Arzneimitteln aus Fachgebieten, in denen mindestens 5 Verfahren in Deutschland und den 4 Vergleichsländern stattgefunden haben. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Festlegungen zu Subgruppen verzichtet. Ggf. bezieht sich das dargestellte Ergebnis auf die Subgruppe mit der größten Patientenzahl oder bei gleich hohen Patientenzahlen auf die Subgruppe mit der größten klinischen Relevanz.

### 13.3.1. Diabetologie

In der Diabetologie wurden jeweils mehrere Arzneimittel aus den zwei neuen Wirkstoffklassen, den Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren und den SGLT2-Inhibitoren, sowie ein GLP1 Rezeptoragonist (Lixisenatid) und ein langwirkendes Insulinanalogon (Insulin degludec) bewertet. Der G-BA hat bis zu 6 Subgruppen gebildet. In [Tabelle 30](#) sind vergleichende Ergebnisse für die Antidiabetika zusammengestellt, die auch Gegenstand der Nutzenbewertung in mindestens einem der anderen 4 Länder waren.

**Tabelle 30: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Diabetologie**

Arzneimittel	Deutsch-land <sup>1</sup>	Frank-reich	England	Kanada	Austra-lien
Canagliflozin					
Dapagliflozin					
Dapagliflozin / Metformin					
Linagliptin (n. A.)					
Lixisenatid					
Saxagliptin / Metformin					
Saxagliptin / Metformin (n. A.)					
Sitagliptin					
Sitagliptin / Metformin					
Vildagliptin					
Vildagliptin / Metformin					

<sup>1</sup> Bei Vorliegen von Subgruppenbewertungen wurde die Festlegung für die Indikation mit der höchsten Patientenzahl oder bei gleich hohen Patientenzahlen für die Subgruppe mit der größten praktischen Relevanz genommen. Zur Erklärung der farblichen Kodierung, siehe [Legende Seite 79](#).

Die schlechte Bewertung neuer Antidiabetika durch den G-BA hat sich auch Anfang 2015 bei den Nutzenbewertungen von Empagliflozin und Canagliflozin / Metformin fortgesetzt. Beide Arzneimittel aus der Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren wurden mit *Zusatznutzen nicht belegt* bewertet. Die Ergebnisse in anderen Ländern variieren. In Frankreich wird durchgehend ebenfalls kein Zusatznutzen gesehen, bei vielen Arzneimitteln analog zum G-BA. Im Unterschied dazu werden diese neuen Wirkstoffe in Kanada durchwegs empfohlen.

### 13.3.2. Infektiologie

In der Infektiologie wurden jeweils mehrere Arzneimittel zur Therapie der chronischen Hepatitis C- und der HIV-Infektion bewertet. Ergebnisse sind in [Tabelle 30](#) zusammengefasst.

**Tabelle 31: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Infektiologie**

Arzneimittel	Deutsch-land <sup>1</sup>	Frank-reich	England	Kanada	Austra-lien
Boceprevir					
Cobicistat					
Dolutegravir					
Elvitegravir / Cobicistat / ...					
Emtricitabin / Rilpivirin / Tenofovir					
Fidaxomicin					
Rilpivirin					
Simeprevir					
Sofosbuvir					
Telaprevir					

<sup>1</sup> Bei Vorliegen von Subgruppenbewertungen wurde die Festlegung für die Indikation mit der höchsten Patientenzahl oder bei gleich hohen Patientenzahl für die Subgruppe mit der größten praktischen Relevanz genommen. Zur Erklärung der farblichen Kodierung, siehe [Legende Seite 79](#).

Die neuen, antiviral wirksamen Arzneimittel werden in der Mehrheit positiv bewertet. Einige Arzneimittel erhielten durchgehend positive Bewertungen, z. B. Boceprevir und Dolutegravir. Primärer Endpunkt aller Zulassungsstudien für antivirale Arzneimittel war die „Sustained Virologic Response“.

### 13.3.3. Neurologie

In der Neurologie wurden mehrere neue Arzneimittel für die Therapie der Multiplen Sklerose und der Epilepsie bewertet, siehe [Tabelle 31](#).

**Tabelle 32: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Neurologie**

Arzneimittel	Deutsch-land <sup>1</sup>	Frank-reich	England	Kanada	Austra-lien
Dimethylfumarat					
Fampridin					
Fingolimod					
Perampanel					
Retigabin					
Teriflunomid					

<sup>1</sup> Bei Vorliegen von Subgruppenbewertungen wurde die Festlegung für die Indikation mit der höchsten Patientenzahl oder bei gleich hohen Patientenzahl für die Subgruppe mit der größten praktischen Relevanz genommen. Zur Erklärung der farblichen Kodierung, siehe [Legende Seite 79](#).

Während die Bewertung in Deutschland durchgehend und in Frankreich fast durchgehend keinen Zusatznutzen ergab, wurden sie in anderen Ländern durchgehend (England) oder teilweise positiv bewertet.

### 13.3.4. Onkologie

In der Onkologie wurden Arzneimittel aus den zwei neueren Stoffklassen der monoklonalen Antikörper und der Kinase-Inhibitoren, aber auch aus anderen Wirkstoffklassen bewertet, siehe [Tabelle 33](#). Die große Mehrzahl der Wirkstoffe wurde in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien unterschiedlicher hämatologischer Neoplasien und solider Tumore zugelassen.

**Tabelle 33: Internationaler Vergleich von Ergebnissen der Nutzenbewertung in der Onkologie**

Arzneimittel	Deutsch-land <sup>1</sup>	Frank-reich	England	Kanada	Austra-lien
Abirateron					
Abirateron (n. A.)					
Afatinib					
Aflibercept					
Axitinib					
Bosutinib					
Brentuximab Vedotin					
Cabazitaxel					
Crizotinib					
Dabrafenib					
Decitabin					
Enzalutamid					
Eribulin					
Ipilimumab					
Ipilimumab (n. A.)					
Pertuzumab					
Pixantron					
Pomalidomid					
Ponatinib					
Radium-223					
Regorafenib					



Arzneimittel	Deutsch- land <sup>1</sup>	Frank- reich	England	Kanada	Austra- lien
Ruxolitinib					
Trastuzumab Emtansin					
Vandetanib					
Vemurafenib					
Vismodegib					

<sup>1</sup> Bei Vorliegen von Subgruppenbewertungen wurde die Festlegung für die Indikation mit der höchsten Patientenzahl oder bei gleich hohen Patientenzahl für die Subgruppe mit der größten praktischen Relevanz genommen. Zur Erklärung der farblichen Kodierung, [siehe untenstehende Legende](#).

Die Festlegungen sind sehr unterschiedlich. Einige Arzneimittel wie Enzalutamid oder Vemurafenib sind durchgehend positiv bewertet worden, bei anderen wie Ipilimumab in der Erstlinientherapie (Ipilimumab n. A.) sind die Festlegungen völlig unterschiedlich. Endpunkt der meisten Zulassungsstudien in der Onkologie waren Gesamtüberlebenszeit oder progressionsfreies Überleben.

#### Legende zur farblichen Kodierung der Nutzenbewertung im internationalen Vergleich

Deutschland	Frankreich	England	Kanada	Australien
Gemeinsamer Bundesaus- schuss	Haute Autorité de Santé	NICE	CADTH / pCODR	PBAC
kein	absence V	not recommended	not recommended	rejected
nicht quantifizierbar				deferred
gering	mineur IV			
	modéré III			
beträchtlich	important II			
erheblich	majeur			
		recommended	recommended	recommended

## 14 Mangel an Daten

Ein Grundproblem der Nutzenbewertung ist der Mangel an Daten zur vollständige(re)n Erfassung des „wahren“ Zusatznutzens [146]. Für eine Nutzenbewertung werden mehr und andere Daten als für die Zulassung benötigt. Stichpunkte sind

- Korrelation zwischen Bildgebung bzw. Laborparametern und klinischer Symptomatik sowie Lebensqualität
- bessere Erfassung der Lebensqualität (Patient-Reported Outcome)
- bessere Erfassung von krankheitsbezogenen Symptomen, Standardisierung von klinisch verwendeten Scores
- Einfluss von Postprogressionstherapie auf den Endpunkt
- Konzeption von Sequenztherapien
- Regeln für geplanten Therapiewechsel (Switching, Crossover)
- subjektive Bewertung von Nebenwirkungen
- Langzeitverläufe, auch im Kontrollarm

## 15 Gesundheitsökonomie

Für die Vereinbarung von Erstattungsbeträgen fordert SGB V §130b, dass auch die Anforderungen an die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung zu berücksichtigen sind. Im jetzt gültigen Vorgehen, sind im Dossier lediglich die Kosten der Arzneimitteltherapie, einschließlich erforderlicher Leistungen wie der Bestimmung von Laborparametern, aufzuführen. Die Kosten der gesamten medizinischen Therapie, die von der GKV zu tragen und für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit unabdingbar sind, sind weder für das neue Arzneimittel noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ermitteln. Die Einschätzung der Wirtschaftlichkeit würde auch die Berücksichtigung von Ausgaben und Einsparungen wie beispielsweise durch die Verlängerung oder Verkürzung von Krankenhausverweildauer oder die Behandlung / Vermeidung von Nebenwirkungen beinhalten. Die Wirtschaftlichkeit bzw. das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines neuen Arzneimittels wäre durch Gegenüberstellung von Zusatznutzen und den Nettokosten der medizinischen Therapie zu quantifizieren [119]. Solche Betrachtungen sieht § 35b SGB V zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln vor. Die Durchführung einer Kosten-Nutzenbewertung nach § 35b erfolgt gemäß AMNOG nur auf Antrag einer Vertragspartei nach einem Schiedsverfahren. Diese Situation ist bisher in der frühen Nutzenbewertung nicht eingetreten.

Gesundheitsökonomische Evidenz wird heute in zahlreichen Ländern, auch in Europa, als fester Bestandteil der Entscheidungen genutzt [128]. Die ökonomischen Auswirkungen bilden einen von mehreren Entscheidungsaspekten [147]. Wie bei der Nutzenbewertung ist die Evidenzseite, also die Feststellung des wissenschaftlichen Kenntnisstands, zu trennen von der Entscheidungsseite [120]. Um Evidenz zur Effektivität und zur Kosten-Effektivität konsistent verbinden zu können, ist eine Kongruenz der Endpunkte für medizinische und gesundheitsökonomische Analysen sinnvoll.

## 16 Referenzen

Bis Ende 2014 vollständig abgeschlossene Nutzenbewertungen

1. Abirateron
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human\\_med\\_001499.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Abirateron%20DGH0%20Stellungnahme%2020120122.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1231590/fr/zytiga](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1231590/fr/zytiga)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta259>
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/abiraterone>
2. Abirateron (neues Anwendungsgebiet)
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human\\_med\\_001499.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Abirateronacetat/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Abirateron%20-neues%20Anwendungsgebiet-%20DGH0%20Stellungnahme%2020130506.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1622341/fr/zytiga-abiraterone-inhibiteur-de-la-synthese-des-androgenes?xtmc=&xtcr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1622341/fr/zytiga-abiraterone-inhibiteur-de-la-synthese-des-androgenes?xtmc=&xtcr=2)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag434>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf>
3. Acridiniumbromid
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002706/human\\_med\\_001570.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002706/human_med_001570.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SRo346\\_Tudorza%20Genuair\\_Ap\\_23\\_2014.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SRo346_Tudorza%20Genuair_Ap_23_2014.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1528336/fr/bretaris-genuair-bromure-daclidinium-anticholinergique-de-longue-duree-daction?xtmc=&xtcr=783](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1528336/fr/bretaris-genuair-bromure-daclidinium-anticholinergique-de-longue-duree-daction?xtmc=&xtcr=783)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/aclidinium-bromide-psd-03-2014>
4. Afatinib
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/87/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002280/human\\_med\\_001698.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002280/human_med_001698.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Afatinib/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afatinib%20DGH0%20Stellungnahme%2020140314.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730855/fr/giotrif-afatinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730855/fr/giotrif-afatinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310>

7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-giotrif-nsclc-fn-rec.pdf>
8. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-first-line>
5. Afibercept (metastasiertes kolorektales Karzinom)
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002532/human\\_med\\_001617.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002532/human_med_001617.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Afliercept/Zaltrap/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afliercept%20DGH0%20Stellungnahme%2020130624.pdf>
  5. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
  6. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1638052/fr/zaltrap-afliercept-anti-vegf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638052/fr/zaltrap-afliercept-anti-vegf)
  7. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta307>
  8. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zaltrap-mcrc-fn-rec.pdf>
  9. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afliercept>
6. Afibercept (altersabhängige Makuladegeneration)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/50/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human\\_med\\_001598.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Afliercept/Eylea/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0361-000\\_eylea\\_october\\_22\\_2014.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1554433/fr/eylea-afliercept-proteine-de-fusion-anti-vegf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1554433/fr/eylea-afliercept-proteine-de-fusion-anti-vegf)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/afliercept>
  7. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta294>
7. Afibercept (Makulaödem infolge eines retinales Zentralvenenverschlusses)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/83/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human\\_med\\_001598.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1751177/fr/eylea-afliercept-agent-anti-vegf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751177/fr/eylea-afliercept-agent-anti-vegf)
  4. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta305>
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/afliercept-psd-3-2014>
8. Aliskiren / Amlodipin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/4/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002073/human\\_med\\_001445.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002073/human_med_001445.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
9. Apixaban (Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/5/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Apixaban/Eliquis/index.html>

4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Eliquis\\_June-18-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Eliquis_June-18-12_e.pdf)
5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1215842/fr/eliquis](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1215842/fr/eliquis)
6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta245>
10. Apixaban (Vorhofflimmern, Prophylaxe von Schlaganfällen)
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Apixaban/EliquisVHF/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Eliquis\\_SPAF\\_Mar-22-13-e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Eliquis_SPAF_Mar-22-13-e.pdf)
  5. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Apixaban%20DGHO%20GTH%20Stellungnahme%2020130423.pdf>
  6. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008303/fr/eliquis](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008303/fr/eliquis)
  7. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta275>
  8. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/apixaban>
11. Axitinib
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/40/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002406/human\\_med\\_001573.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002406/human_med_001573.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Axitinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130122.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1720122/fr/inlyta](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1720122/fr/inlyta)
  5. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-inlytamrcc-fn-rec.pdf>
12. Belatacept
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002098/human\\_med\\_001459.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002098/human_med_001459.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1769785/fr/nulojix-belatacept-immunosuppresseur](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1769785/fr/nulojix-belatacept-immunosuppresseur)
13. Belimumab
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/7/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human\\_med\\_001466.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Benlysta\\_April-27-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1751169/fr/benlysta?xtmc=&xtr=671](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751169/fr/benlysta?xtmc=&xtr=671)
14. Boceprevir
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/8/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human\\_med\\_001464.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Boceprevir/index.html>
  4. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta253>
  5. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Victrelis\\_Oct-26-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Victrelis_Oct-26-11.pdf)
  6. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
  7. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1751174/fr/victrelis-boceprevir-inhibiteur-de-protease](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751174/fr/victrelis-boceprevir-inhibiteur-de-protease)
  8. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/boceprevir>

15. Bosutinib
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/68/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002373/human\\_med\\_001613.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002373/human_med_001613.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Bosutinib%20DGH0%20Stellungnahme%2020130822.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730843/fr/bosulif-bosutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase?xtmc=&xtcr=775](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730843/fr/bosulif-bosutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase?xtmc=&xtcr=775)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta299>
16. Brentuximab Vedotin
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human\\_med\\_001588.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human_med_001588.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Brentuximab%20Vedotin%20DGH0%20Stellungnahme%2020130321.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1517924/fr/adcetris-brentuximab-vedotin-anticorps-monoclonal?xtmc=&xtcr=128](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1517924/fr/adcetris-brentuximab-vedotin-anticorps-monoclonal?xtmc=&xtcr=128)
  5. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-adcetris-hl-fn-rec.pdf>
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/brentuximab-vedotin-psd-03-2014>
17. Bromfenac
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/9/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001198/human\\_med\\_001455.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001198/human_med_001455.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1104015/fr/yellox](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1104015/fr/yellox)
18. Cabazitaxel
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human\\_med\\_001428.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Cabazitaxel/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Cabazitaxel%20DGH0%20Stellungnahme%2020120205.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1340463/fr/jevtana](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340463/fr/jevtana)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta255>
19. Canagliflozin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human\\_med\\_001707.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Canagliflozin/index.html>
  4. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG\\_Stellungnahme\\_Canagliflozin\\_final\\_30062014.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_Stellungnahme_Canagliflozin_final_30062014.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1776989/fr/invokana](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1776989/fr/invokana)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin>

20. Cannabis (Extrakt aus *Cannabis Sativa*)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/13/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000181-PIP01-08-M01/pip\\_000125.jsp&mid=WCob01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000181-PIP01-08-M01/pip_000125.jsp&mid=WCob01ac058001d129)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1775578/fr/sativex](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1775578/fr/sativex)
21. Cholsäure
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/113/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001250/human\\_med\\_001419.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001250/human_med_001419.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1726511/fr/orphacol-acide-cholique-acide-biliaire](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1726511/fr/orphacol-acide-cholique-acide-biliaire)
22. Cobicistat
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/107/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002572/human\\_med\\_001690.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002572/human_med_001690.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/cobicistat-tybost>
23. Colestilan
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/64/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002377/human\\_med\\_001595.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002377/human_med_001595.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
24. Collagenase aus *Clostridium histolyticum*
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/11/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human\\_med\\_001423.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Xiaflex\\_April-1-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xiaflex_April-1-13.pdf)
  4. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/collagenase>
25. Crizotinib
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human\\_med\\_001592.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Crizotinib/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Crizotinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130306.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1543504/fr/xalkori-crizotinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1543504/fr/xalkori-crizotinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf>
26. Dabrafenib
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/80/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human\\_med\\_001683.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Dabrafenib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140123.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1742463/fr/tafinlar](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742463/fr/tafinlar)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta321>



6. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-afinlar-metmla-fn-rec.pdf>
7. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dabrafenib>
27. Dapagliflozin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human\\_med\\_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin/index.html>
  4. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Dapagliflozin\\_\\_DDG\\_13062013.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Dapagliflozin__DDG_13062013.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1740084/fr/forxiga](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1740084/fr/forxiga)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dapagliflozin>
28. Dapagliflozin / Metformin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/103/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002672/human\\_med\\_001721.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002672/human_med_001721.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin-Metformin/index.html>
  4. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014\\_Stellungnahme\\_zum\\_IQWiG-Bericht\\_Fixkombi\\_Dapagliflozin\\_m\\_Metformin.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014_Stellungnahme_zum_IQWiG-Bericht_Fixkombi_Dapagliflozin_m_Metformin.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1363113/fr/dacogen-decitabine-analogue-de-la-pyrimidine](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1363113/fr/dacogen-decitabine-analogue-de-la-pyrimidine)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta288>
29. Decitabin
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/42/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002221/human\\_med\\_001589.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002221/human_med_001589.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Decitabin%20DGHO%20Stellungnahme%2020130219.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1363113/fr/dacogen-decitabine-analogue-de-la-pyrimidine](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1363113/fr/dacogen-decitabine-analogue-de-la-pyrimidine)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta270>
30. Dimethylfumarat
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002601/human\\_med\\_001657.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002601/human_med_001657.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dimethylfumarat/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tecfidera\\_September\\_30-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320>
  7. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate>



31. Dolutegravir
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/104/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002753/human\\_med\\_001720.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002753/human_med_001720.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_tivicay\\_august\\_20\\_2014.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_tivicay_august_20_2014.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1748396/fr/tivicay-50-mg-dolutegravir-inhibiteur-de-lintegrase](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1748396/fr/tivicay-50-mg-dolutegravir-inhibiteur-de-lintegrase)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11>
32. Elosulfase alfa
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human\\_med\\_001759.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human_med_001759.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1774123/fr/vimizim-elosulfase-alpha-enzyme-recombinante](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1774123/fr/vimizim-elosulfase-alpha-enzyme-recombinante)
33. Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/72/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002574/human\\_med\\_001654.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002574/human_med_001654.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Stribild\\_May-17-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stribild_May-17-13.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1701324/fr/stribild-emtricitabine-et-cobicistat-elvitegravir/tenofovir-antiretroviraux](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701324/fr/stribild-emtricitabine-et-cobicistat-elvitegravir/tenofovir-antiretroviraux)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/cobicistat>
34. Emtricitabin / Rilpivirin / Tenofoviridisoproxil
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/26/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002312/human\\_med\\_001514.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002312/human_med_001514.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Complera\\_April-20-12.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Complera_April-20-12.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1250131/fr/eviplera](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250131/fr/eviplera)
35. Emtricitabin / Rilpivirin / Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/94/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002312/human\\_med\\_001514.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002312/human_med_001514.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
36. Enzalutamid
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human\\_med\\_001663.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Enzalutamid/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Enzalutamid%20DGHO%20Stellungnahme%2020131223.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1528194/fr/jevtana-xtandi-et-zytiga-cabazitaxel-enzalutamide-et-abiraterone-des-progres-therapeutiques-pour-certains-cancers-metastatiques-de-la-prostate-fiche-bum](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1528194/fr/jevtana-xtandi-et-zytiga-cabazitaxel-enzalutamide-et-abiraterone-des-progres-therapeutiques-pour-certains-cancers-metastatiques-de-la-prostate-fiche-bum)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta316>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf>

37. Eribulin
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human\\_med\\_001427.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Eribulin/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Eribulin%20DGHO%20Stellungnahme%2020122022.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1096739/fr/halaven](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1096739/fr/halaven)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta250>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-halavenmb-fn-rec.pdf>
  8. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11>
38. Fampridin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/14/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002097/human\\_med\\_001432.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002097/human_med_001432.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Fampridin/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Fampyra\\_Nov-30-12.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fampyra_Nov-30-12.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1244156/fr/fampyra](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1244156/fr/fampyra)
  6. [http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Fampridine%2C\\_tablet\\_%28modified\\_release%29%2C\\_10\\_mg%2C\\_Fampyra\\_](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Fampridine%2C_tablet_%28modified_release%29%2C_10_mg%2C_Fampyra_)
39. Fidaxomicin
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002087/human\\_med\\_001511.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002087/human_med_001511.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Fidaxomicin/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Dificid\\_December\\_21\\_12.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Dificid_December_21_12.pdf)
  5. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Fidaxomicin%20DGHO%20Stellungnahme%2020130506.pdf>
  6. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
  7. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1332053/fr/difclir](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1332053/fr/difclir)
40. Fingolimod
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human\\_med\\_001433.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Fingolimod/index.html>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1084362/fr/gilenya](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1084362/fr/gilenya)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta254>
41. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human\\_med\\_001433.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Dificid\\_December\\_21\\_12.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Dificid_December_21_12.pdf)
42. Indacaterol / Glycopyrronium
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/86/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002679/human\\_med\\_001691.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)

3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Indacaterol-Glycopyrronium/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SRo369\\_Ultibro%20Breezhaler\\_Jan30\\_2015.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SRo369_Ultibro%20Breezhaler_Jan30_2015.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1744044/fr/ultibro-breezhaler-indacaterol-glycopyrronium-bronchodilatateur](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1744044/fr/ultibro-breezhaler-indacaterol-glycopyrronium-bronchodilatateur)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/indacaterol>
43. Ingenolmebutat
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/58/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002275/human\\_med\\_001600.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002275/human_med_001600.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SRo330\\_complete\\_Picato-30-Jan-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SRo330_complete_Picato-30-Jan-14.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623645/fr/picato-mebutate-dingenol-chimiotherapie-a-usage-local](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623645/fr/picato-mebutate-dingenol-chimiotherapie-a-usage-local)
44. Insulin degludec
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human\\_med\\_001609.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_DDG\\_Degludec\\_140820\\_final.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_Degludec_140820_final.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1738609/fr/tresiba-insuline-degludec-analogue-lent-de-linsuline](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738609/fr/tresiba-insuline-degludec-analogue-lent-de-linsuline)
45. Insulin degludec
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/121/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human\\_med\\_001609.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
46. Ipilimumab
1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/16/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human\\_med\\_001465.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human_med_001465.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Fidaxomicin%20DGH0%20Stellungnahme%2020130506.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1701283/fr/yervoy](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701283/fr/yervoy)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta268>
  6. [http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Yervoy?\\_afLoop=1791087554406471&\\_afWindowMode=o&\\_adf.ctrl-state=64u12ze1r\\_539](http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Yervoy?_afLoop=1791087554406471&_afWindowMode=o&_adf.ctrl-state=64u12ze1r_539)
  7. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ipilimumab>
47. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet)
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/91/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human\\_med\\_001465.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002213/human_med_001465.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ipilimumab/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ipilimumab%20DGH0%20Stellungnahme%2020120522.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-yervoy1st-fn-rec.pdf>

48. Ivacaftor
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human\\_med\\_001575.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human_med_001575.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0330\\_complete\\_Picato-30-Jan-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0330_complete_Picato-30-Jan-14.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1778225/fr/kalydeco](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1778225/fr/kalydeco)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/ivacaftor-psd-03-2014>
49. Larven (lebend) von *Lucilia sericata*
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/119/>
50. Linaclotid
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/70/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002490/human\\_med\\_001597.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002490/human_med_001597.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Linaclotid/index.html>
  4. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
51. Linagliptin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human\\_med\\_001482.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Trajenta\\_February\\_18\\_2012.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Trajenta_February_18_2012.pdf)
  4. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zur-nutzenbewertung-von-linagliptin-durch-den-gemeinsamen-bundesausschuss-g-b.html>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1277891/fr/trajenta](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277891/fr/trajenta)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/linagliptin>
52. Linagliptin (neues Anwendungsgebiet)
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/49/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human\\_med\\_001482.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Trajenta\\_February\\_18\\_2012.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Trajenta_February_18_2012.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615041/fr/trajenta](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615041/fr/trajenta)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/linagliptin>
53. Lisdexamfetamin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/49/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000553-PIP01-09-Mo4/pip\\_000389.jsp&mid=WCOb01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000553-PIP01-09-Mo4/pip_000389.jsp&mid=WCOb01ac058001d129)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Lisdexamfetamindimesilat/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Vyvanse-December-18-2009.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Vyvanse-December-18-2009.pdf)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/lisdexamfetamine>
54. Lixisenatid
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/63/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human\\_med\\_001615.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002445/human_med_001615.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)

3. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme\\_zum\\_IQWiG\\_Bericht\\_zur\\_Nutzenbewertung\\_von\\_Lixisenatid.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme_zum_IQWiG_Bericht_zur_Nutzenbewertung_von_Lixisenatid.pdf)
55. Lomipatid
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/92/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002578/human\\_med\\_001668.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002578/human_med_001668.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1719428/fr/lojuxta-lomitapide-hypocholesterolemiant](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1719428/fr/lojuxta-lomitapide-hypocholesterolemiant)
56. Macitentan
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002697/human\\_med\\_001717.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002697/human_med_001717.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1769783/fr/opsumit-macitentan-antagoniste-des-recepteurs-de-lendotheline](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1769783/fr/opsumit-macitentan-antagoniste-des-recepteurs-de-lendotheline)
  4. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/macitentan-psd-03-2014>
57. Mirabegron
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/117/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human\\_med\\_001605.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SRO363\\_Myrbetriq\\_nov14\\_2014.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SRO363_Myrbetriq_nov14_2014.pdf)
  4. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta290/chapter/1-guidance>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1758554/fr/betmiga-mirabegron-antispasmodique-urinaire?xtmc=&xtcr=710](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1758554/fr/betmiga-mirabegron-antispasmodique-urinaire?xtmc=&xtcr=710)
58. Nepafenac
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/73/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000818/human\\_med\\_000928.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000818/human_med_000928.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1361960/fr/nevanac-1-mg/ml-nepafenac-collyre](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1361960/fr/nevanac-1-mg/ml-nepafenac-collyre)
59. Ocriplasmin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/69/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human\\_med\\_001629.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SRO337\\_complete\\_Jetrea\\_Dec-23-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SRO337_complete_Jetrea_Dec-23-13.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1714267/fr/jetrea-ocriplasmine-enzyme-recombinante-derivee-de-plasmine-humaine](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714267/fr/jetrea-ocriplasmine-enzyme-recombinante-derivee-de-plasmine-humaine)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta297>
60. Pasireotid
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/34/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002052/human\\_med\\_001547.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002052/human_med_001547.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1284805/fr/signifor](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1284805/fr/signifor)
61. Perampanel
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/39/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human\\_med\\_001572.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Fycompa\\_October-21-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fycompa_October-21-13_e.pdf)

4. [http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL\\_BLOB/4955/4955/1329/Perampanel-Stellungnahme0413.pdf](http://www.dgfe.info/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/4955/4955/1329/Perampanel-Stellungnahme0413.pdf)
5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1638077/fr/fycompa-perampanel-antiepileptique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638077/fr/fycompa-perampanel-antiepileptique)
62. Perampanel (neues Anwendungsgebiet)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/115/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human\\_med\\_001572.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Fycompa\\_October-21-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fycompa_October-21-13_e.pdf)
63. Pertuzumab
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human\\_med\\_001628.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Pertuzumab/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pertuzumab%20DGHO%20Stellungnahme%2020130723.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1638593/fr/perjeta-pertuzumab-anticorps-monoclonal](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638593/fr/perjeta-pertuzumab-anticorps-monoclonal)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-perjetacp-mbc-fn-rec.pdf>
64. Pirfenidon
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/17/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human\\_med\\_001417.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1238454/fr/esbriet](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238454/fr/esbriet)
  4. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta282>
65. Pixantron
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/48/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002055/human\\_med\\_001549.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002055/human_med_001549.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pixantron%20DGHO%20Stellungnahme%2020130321.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1626108/fr/pixuvri-pixantrone-anthracycline-et-apparentes](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626108/fr/pixuvri-pixantrone-anthracycline-et-apparentes)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta306>
66. Pomalidomid
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human\\_med\\_001669.jsp&mid=WCobo1aco58001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human_med_001669.jsp&mid=WCobo1aco58001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Pomalidomid/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pomalidomid%20DGHO%20Stellungnahme%2020131223.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1721768/fr/immunovid-pomalidomide-immunomodulateur](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1721768/fr/immunovid-pomalidomide-immunomodulateur)
  6. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf>



67. Ponatinib
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/74/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human\\_med\\_001656.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human_med_001656.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ponatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020131122.pdf>
68. Radium-223
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/96/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Radium-223%20DGHO%20Stellungnahme%2020140422.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1753132/fr/xofigo](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1753132/fr/xofigo)
69. Regadenoson
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/22/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001176/human\\_med\\_001378.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001176/human_med_001378.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
70. Regorafenib
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human\\_med\\_001684.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med_001684.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Regorafenib/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Regorafenib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140123.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1743045/fr/stivarga](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743045/fr/stivarga)
71. Retigabin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/3/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001245/human\\_med\\_001431.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001245/human_med_001431.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta232>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1078992/fr/trobalt](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1078992/fr/trobalt)
72. Retigabin (erneute Nutzenbewertung)
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/100/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001245/human\\_med\\_001431.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001245/human_med_001431.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739172/fr/trobalt-retigabine-antiepileptique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739172/fr/trobalt-retigabine-antiepileptique)
73. Rilpivirin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002264/human\\_med\\_001513.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002264/human_med_001513.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Edurant\\_Feb-17-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Edurant_Feb-17-12_e.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1250134/fr/edurant](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250134/fr/edurant)
74. Riociguat
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/110/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human\\_med\\_001733.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human_med_001733.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0353\\_complete\\_Adempas\\_Jul-21-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0353_complete_Adempas_Jul-21-14.pdf)

4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761611/fr/adempas-riociguat-antihypertenseur-pour-lhypertension-arterielle-pulmonaire?xtmc=&xtcr=132](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761611/fr/adempas-riociguat-antihypertenseur-pour-lhypertension-arterielle-pulmonaire?xtmc=&xtcr=132)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/riociguat-psd-03-2014>
75. Ruxolitinib
1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human\\_med\\_001568.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ruxolitinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130103.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1359739/fr/jakavi-ruxolitinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase)
  5. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta289>
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib>
  7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavimyelofibro-fn-rec.pdf>
76. Ruxolitinib (erneute Nutzenbewertung)
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/116/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human\\_med\\_001568.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ruxolitinib/index.html>
  4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Ruxolitinib%20-neue%20Bewertung-%20DGHO%20Stellungnahme%2020140905.pdf>
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1359739/fr/jakavi-ruxolitinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib>
77. Saxagliptin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/52/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001039/human\\_med\\_000947.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001039/human_med_000947.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/OnglyzaMono/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348\\_complete\\_Komboglyze-Jun-24-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348_complete_Komboglyze-Jun-24-14.pdf)
  5. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme\\_zum\\_IQWiG\\_Bericht\\_Saxagliptin\\_in\\_Monotherapie\\_23.12.2013.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme_zum_IQWiG_Bericht_Saxagliptin_in_Monotherapie_23.12.2013.pdf)
  6. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Bestandsmarkt\\_DPP4\\_webseite.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandsmarkt_DPP4_webseite.pdf)
  7. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1774614/fr/onglyza](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1774614/fr/onglyza)
  8. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/saxagliptin>
78. Saxagliptin / Metformin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human\\_med\\_001516.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human_med_001516.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/OnglyzaKombi/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348\\_complete\\_Komboglyze-Jun-24-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348_complete_Komboglyze-Jun-24-14.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1782549/fr/komboglyze](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1782549/fr/komboglyze)



6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11>
79. Saxagliptin / Metformin (neues Anwendungsgebiet)
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/66/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human\\_med\\_001516.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human_med_001516.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348\\_complete\\_Komboglyze-Jun-24-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348_complete_Komboglyze-Jun-24-14.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1782549/fr/komboglyze](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1782549/fr/komboglyze)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11>
80. Siltuximab
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/122/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003708/human\\_med\\_001769.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003708/human_med_001769.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Siltuximab%20DGHO%20Stellungnahme%2020141006.pdf>
81. Simeprevir
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002777/human\\_med\\_001766.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002777/human_med_001766.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Simeprevir/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Januvia%20Resubmission\\_June-29-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf)
  5. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
82. Sitagliptin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/55/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000722/human\\_med\\_000865.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000722/human_med_000865.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sitagliptin/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Januvia%20Resubmission\\_June-29-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf)
  5. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Bestandsmarkt\\_DPP4\\_webseite.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandsmarkt_DPP4_webseite.pdf)
  6. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1284613/fr/januvia-janumet](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1284613/fr/januvia-janumet)
83. Sitagliptin / Metformin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/56/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000861/human\\_med\\_000864.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000861/human_med_000864.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Januvia%20Resubmission\\_June-29-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf)
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_798062/fr/janumet](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_798062/fr/janumet)
84. Sofosbuvir
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/102/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human\\_med\\_001723.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sofosbuvir/index.html>
  4. [http://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1502017\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1502017_01.html)

5. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Januvia%20Resubmission\\_June-29-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf)
6. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
7. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1743036/fr/sovaldi-sofosbuvir-antiviral-a-action-directe](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743036/fr/sovaldi-sofosbuvir-antiviral-a-action-directe)
85. Tafamidis Meglumin
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/25/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human\\_med\\_001498.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1247876/fr/vyndaqel](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1247876/fr/vyndaqel)
86. Tegafur / Gimeracil / Oteracil
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/35/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001242/human\\_med\\_001422.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001242/human_med_001422.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
87. Telaprevir
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/21/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human\\_med\\_001487.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Telaprevir/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf)
  5. <http://www.dgvs.de/themen/stellungnahmen/stellungnahmen/>
  6. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1751171/fr/incivo-telaprevir-inhibiteur-de-protease](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751171/fr/incivo-telaprevir-inhibiteur-de-protease)
  7. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta252>
  8. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/telaprevir>
88. Teriflunomid
  1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human\\_med\\_001645.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human_med_001645.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Teriflunomid/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0350\\_complete\\_Aubagio\\_Jun-19-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur?xtmc=&xtcr=556](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur?xtmc=&xtcr=556)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta303>
  7. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/teriflunomide>
89. Ticagrelor
  1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WCobo1ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=ticagrelor&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WCobo1ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=ticagrelor&category=human&isNewQuery=true)
  3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Ticagrelor/index.html>
  4. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Brilinta\\_Dec-20-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Brilinta_Dec-20-11.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1172422/fr/brilique?xtmc=&xtcr=799](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1172422/fr/brilique?xtmc=&xtcr=799)
  6. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta236>

90. Trastuzumab Emtansin

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human\\_med\\_001712.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human_med_001712.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/TrastuzumabEmtansin/index.html>
4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Trastuzumab%20Emtansin%20DGHO%20Stellungnahme%2020140422.pdf>
5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1735595/fr/kadcyla-trastuzumab-emtansine-anticorps-ciblant-le-recepteur-her-2-couple-a-un-cytotoxique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735595/fr/kadcyla-trastuzumab-emtansine-anticorps-ciblant-le-recepteur-her-2-couple-a-un-cytotoxique)
6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Trastuzumab>
7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-kadcyla-abc-fn-rec.pdf>

91. Turoctocog alfa

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/99/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002719/human\\_med\\_001701.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002719/human_med_001701.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf>
4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739169/fr/novoeight-turoctocog-alfa-facteur-anti-hemophilique-facteur-viii](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739169/fr/novoeight-turoctocog-alfa-facteur-anti-hemophilique-facteur-viii)

92. Vandetanib

1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/31/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human\\_med\\_001529.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Vandetanib/Vandetanib.pdf>
4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20DGHO%20Stellungnahme%2020120705.pdf>
5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1277925/fr/caprelsa?xtmc=&xtr=960](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277925/fr/caprelsa?xtmc=&xtr=960)

93. Vandetanib (Absatz 5b)

1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human\\_med\\_001529.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002315/human_med_001529.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20Absatz%205b-%20DGHO%20Stellungnahme%2020130708.pdf>
4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1277925/fr/caprelsa?xtmc=&xtr=960](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277925/fr/caprelsa?xtmc=&xtr=960)

94. Vemurafenib

1. <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/30/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human\\_med\\_001544.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WCob01ac058001d124)
3. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Vemurafenib/Vemurafenib.pdf>
4. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Verumafenib%20DGHO%20Stellungnahme%2020120705.pdf>
5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1329823/fr/zalboraf-vemurafenib-inhibiteur-de-la-proteine-kinase-braf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329823/fr/zalboraf-vemurafenib-inhibiteur-de-la-proteine-kinase-braf)
6. <http://www.nice.org.uk/guidance/taz269>
7. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zalboraf-adv-mel-fn-rec.pdf>

95. Vemurafenib (Neubewertung)
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/79/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human\\_med\\_001544.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vemurafenib%20Neubewertung%20DGHO%20Stellungnahme%2020140106.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1329823/fr/zelboraf-vemurafenib-inhibiteur-de-la-proteine-kinase-braf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329823/fr/zelboraf-vemurafenib-inhibiteur-de-la-proteine-kinase-braf)
  5. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/vemurafenib>
96. Vildagliptin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/54/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000771/human\\_med\\_000803.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000771/human_med_000803.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <http://akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Vildagliptin/Vildagliptin.pdf>
  4. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Bestandsmarkt\\_DPP4\\_webseite.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandsmarkt_DPP4_webseite.pdf)
  5. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1774632/fr/galvus-/-jalra](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1774632/fr/galvus-/-jalra)
  6. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/vildagliptin>
97. Vildagliptin / Metformin
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/53/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000807/human\\_med\\_000770.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000807/human_med_000770.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1778230/fr/eureas-/-icandra](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1778230/fr/eureas-/-icandra)
  4. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/vildagliptin-metformin>
98. Vismodegib
1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/75/>
  2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human\\_med\\_001659.jsp&mid=WCobo1ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WCobo1ac058001d124)
  3. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vismodegib%20DGHO%20Stellungnahme%2020131206.pdf>
  4. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1721873/fr/erivedge-vismodegib-antineoplasique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1721873/fr/erivedge-vismodegib-antineoplasique)
  5. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-erivedge-bcc-fn-rec.pdf>

## Weitere Nutzenbewertungen

### 99. Cabozantinib

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002640/human\\_med\\_001726.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002640/human_med_001726.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 100. Canagliflozin / Metformin

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/129/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002656/human\\_med\\_001760.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002656/human_med_001760.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 101. Empagliflozin

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human\\_med\\_001764.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 102. Eribulin (neues Anwendungsgebiet, Neubewertung nach Fristablauf)

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/128/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human\\_med\\_001427.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002084/human_med_001427.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 103. Ibrutinib

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human\\_med\\_001801.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 104. Idelalisib

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human\\_med\\_001803.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 105. Obinutuzumab

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human\\_med\\_001780.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

### 106. Propranolol

1. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/137/>
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002621/human\\_med\\_001752.jsp&mid=WCob01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002621/human_med_001752.jsp&mid=WCob01ac058001d124)

## Weitere Referenzen

107. Amir E, Seruga B, Kwong R et al.: Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer? *Eur J Cancer* 48: 385–388, 2012. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.028
108. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (BGBI. I S. 2324). <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, [http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/\\_\\_6.html](http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__6.html)
109. Arzneimitteltelegramm zu Sofosbuvir, 2015: [http://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1502017\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/sonder/1502017_01.html)
110. AWMF Aktuelle Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
111. Basch E: The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 362: 865e9, 2010. DOI: 10.1056 / NEJMp0911494
112. Basch E, Reeve BB, Michell SA et al: Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JNCI* 106: dju244, 2014. DOI: 10.1093 / jnci / dju244
113. Begg CB, Leung D. On the use of surrogate end points in randomized trials. *J R Stat Soc [Ser A]* 163: 15–28, 2000. <http://www.jstor.org/stable/2680505>
114. Buyse M: Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarker in cancer trials. *Cancer J* 15: 421–425, 2009. DOI: 10.1097 / PPO.0b013e3181b9c602
115. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A et al. Biomarkers and surrogate end points – the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 7: 309–317, 2010. DOI: 10.1038 / nrclinonc.2010.43
116. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): <http://www.cadth.ca/en/products/cdr/cdr-overview>
117. Cohen SB, Strand V, Aguilar D, et al: Patient versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist therapy. *Rheumatology (Oxford)* 43: 704–711, 2004. DOI: 10.1093 / rheumatology / keh152
118. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C, 2009. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003461.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003461.pdf)
119. Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e.V.: Das AMNOG überdenken – Zeit für die Einführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung, Presseerklärung vom 19. 09. 2013.
120. Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e.V.: Stellungnahme der DGGÖ zur Kosten-Nutzen-Bewertung im IQWiG-Entwurf „Allgemeine Methoden 4. 2“, Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2014, 19(5): 197–8, 2014.
121. Djulbegovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. *Arch Intern Med* 168: 632–642, 2008. DOI: 10.1001 / archinte.168.6.632
122. European Medicines Agency: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf)
123. European Medicines Agency: Orphan designation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp)
124. European Medicines Agency: Guideline on the use of minimal residual disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies. EMA / 629967 / 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500179047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf)
125. European Medicines Agency: Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C, 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/02/WC500102109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf)



126. European Medicines Agency: Guideline on clinical evaluation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)
127. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC): Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Version 1.1). <http://www.eortc.be/recist/>
128. Fischer KE, Leidl R: Analysing coverage decision-making: opening Pandora's box? *Eur J Health Econ* 15(9): 899–906, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500772>
129. Gerber-Grote A, Windeler J: Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen. Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern. *Z. Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 108: 355–357, 2014. DOI: 10.1016 / j.zefq.2014.08.018
130. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz – AMNOG), Bundesgesetzblatt Teil I vom 27. 12. 2010. [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBL&bk=Bundesanzeiger\\_BGBL&start=//\\*\[@attr\\_id=%27bgbl110s2262.pdf%27\]#\\_\\_Bundesanzeiger\\_BGBL\\_\\_%2F%2F%5B%40attr\\_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D\\_\\_1374326855765](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&bk=Bundesanzeiger_BGBL&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27]#__Bundesanzeiger_BGBL__%2F%2F%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D__1374326855765)
131. [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog\\_verhandlungen/s\\_thema\\_amnog\\_verhandlungen.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp)
132. Greiner W, Witte J: DAK AMNOG-Report 2015. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Band 8, 2015. [http://www.dak.de/dak/bundesweite\\_themen/AMNOG-Report-1574854.html](http://www.dak.de/dak/bundesweite_themen/AMNOG-Report-1574854.html)
133. Haute Autorité de Santé: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-smr](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-smr)
134. Henshall C, Latimer N, Sampson L et al.: Review of issues discussed at the 2014 Adelaide International Workshop on Treatment Switching in Clinical Trials. *International Journal for Technology Assessment in Health Care* (submitted)
135. IQWiG: Allgemeine Methoden 4. o, 2011. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_o.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_o.pdf)
136. IQWiG: Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden 4. o sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4. 1, Entwurf, 2013. [https://www.iqwig.de/download/13-04-18\\_Entwurf\\_Aktualisierung\\_Allgemeine\\_Methoden\\_4-o.pdf](https://www.iqwig.de/download/13-04-18_Entwurf_Aktualisierung_Allgemeine_Methoden_4-o.pdf)
137. IQWiG im Dialog: Nutzenbewertung bei Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel. <https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen/iqwig-im-dialog/iqwig-im-dialog-2014.6046.html>
138. Latimer N, Abrams KR, Lambert PC et al.: Assessing methods for dealing with treatment switching in randomized controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 11: 4, 2011. DOI: 10.1186 / 1471-2288-11-4
139. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ et al.: Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001–2009). *J Natl Cancer Inst* 103: 178–231, 2011. DOI: 10.1093 / jnci / djq508
140. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, et al. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: Results of the CaPSURE database. *J Urol* 159: 1988–1992, 1998. PMID: 9598504
141. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4. o, 2010. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

142. National Cancer Institute: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Aug 2010. NCI Tools for Outcomes Research. <http://outcomes.cancer.gov/tools/pro-ctcae.html>
143. National Institute for Health and Care Excellence: <http://www.nice.org.uk/About/What-we-do/Our-programmes/NICE-guidance>
144. Newell S, Sanson-Fisher RW, Girgis A, et al: How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer* 83: 1640–1651, 1998. PMID: 9781960
145. Onkopedia. Gemeinsame Leitlinien für die Hämatologie und Medizinische Onkologie von DGHO, OeGHO, SGMÖ, SGH+SSH. [https://www.dgho-onkopedia.de/de/homepage\\_view](https://www.dgho-onkopedia.de/de/homepage_view)
146. Paris V, Belloni A: Value in pharmaceutical pricing. Health Working Papers, No. 63, OECD Publishing, 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/5k43jc9v6knx-en>
147. Pauwels K, Huys I, Casteels M et al.: Market access of cancer drugs in European countries: improving resource allocation. *Target Oncol* 9: 95–110, 2014. DOI: 10.1007 / s11523-013-0301-x
148. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC Guidelines): <http://www.pbac.pbs.gov.au/information/about-the-guidelines.html>
149. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW et al.: ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* Jan 4 Epub 2013. DOI: 10.1007 / s11136-012-0344-y
150. Schwabe U: Drei Jahre Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln gemäß AMNOG. *Arzneiverordnungs-Report 2014: 147–196*, 2014. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2014.
151. Sprangers MA, Aaronson NK: The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: A review. *J Clin Epidemiol* 45: 743–760. 1992. PMID: 1619454
152. Van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JL et al.: Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in chronic hepatitis C? *J Hepatol* 60: 191–196, 2014. DOI: 10.1016 / j.jhep.2013.07.043
153. Verband der forschenden Arzneimittelunternehmen (VfA):
154. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>
155. Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch vom 27. März 2014. *Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 11*, ausgegeben am 31. März 2014. [http://www.bgbl.de/banzxaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.component.Text\\_o&tofc=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist\\_o&bk=bgbl&start=%2F%2F%5B%40node\\_id%3D%251274%5D&skin=pdf&tlevel=-2&nohist=1](http://www.bgbl.de/banzxaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.component.Text_o&tofc=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist_o&bk=bgbl&start=%2F%2F%5B%40node_id%3D%251274%5D&skin=pdf&tlevel=-2&nohist=1)
156. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf)
157. Zebrack B, Cella D. Evaluating quality of life in cancer survivors. In: Lipscomb J, Gotay C, Snyder C eds. *Outcomes assessment in cancer: measures, methods and applications*. Cambridge University Press: Cambridge, UK, pp. 241–263, 2005.



## 17 Anhang

**17.1. Tabelle A: Substanz, Präparatename, Indikation, Status des Medikamentes und Stand des Verfahrens**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Präparat	Indikation <sup>2,9</sup>	Orphan <sup>3</sup>	Beschlussfassung <sup>4</sup>	Abgeschlossen <sup>5</sup>
Abirateron [1]	Zytiga®	Prostatakarzinom		29.03.2012	X
Abirateron (n. A. <sup>6</sup> ) [2]	Zytiga®	Prostatakarzinom		04.07.2013	X
Acidiniumbromid [3]	Bretaris®	Chronisch obstruktive Lungen- erkrankung (COPD <sup>9</sup> )		21.03.2013	X
Afatinib [4]	Giotrif®	Lungenkarzinom		08.05.2014	X
Aflibercept [5]	Zaltrap®	Kolorektales Karzinom		15.08.2013	X
Aflibercept [6]	Eylea®	Makuladegeneration		06.06.2013	
Aflibercept [7]	Eylea®	Makulaödem		20.03.2014	
Aliskiren / Amlodipin [8]	Rasilamlo®	Essenzielle Hypertonie		03.05.2012	X
Apixaban [9]	Eliquis®	VTE <sup>7</sup> nach Gelenkoperation		07.06.2012	
Apixaban (n. A.) [10]	Eliquis®	Vorhofflimmern		20.06.2013	X
Axitinib [11]	Inlyta®	Nierenzellkarzinom		21.03.2013	X
Belatacept [12]	Nulojix®	Nierentransplantation		05.07.2012	X
Belimumab [13]	Benlysta®	Systemischer Lupus erythematodes (SLE)		02.08.2012	X
Boceprvir [14]	Victrelis®	Chronische Hepatitis C		01.03.2012	X
Bosutinib [15]	Bosulif®	Chronische myeloische Leukämie (CML)	X	17.10.2013	X
Brentuximab Vedotin [16]	Adcetris®	Lymphom	X	16.05.2013	
Bromfenac [17]	Yellox®	Postoperative Entzündung nach Augenoperation		19.01.2012	X
Cabazitaxel [18]	Jevtana®	Prostatakarzinom		29.03.2012	

Arzneimittel <sup>1</sup>	Präparat	Indikation <sup>2,9</sup>	Orphan <sup>3</sup>	Beschlussfassung <sup>4</sup>	Abgeschlossen <sup>5</sup>
Canagliflozin [19]	Invokana®	Diabetes mellitus		04. 09. 2014	X
Cannabis [20]	Sativex®	Multiple Sklerose		21. 06. 2012	
Cholsäure [21]	Orphacol®	Gallensäuresynthesestörung	X	06. 11. 2014	
Cobicistat [22]	Tybost®	HIV Infektion		18. 09. 2014	X
Colestilan [23]	Bindren®	Hyperphosphatämie		01. 10. 2013	
Collagenase [24]	Xiapex®	Dupuytren'sche Kontraktur		19. 04. 2012	X
Crizotinib [25]	Xalkori®	Lungenkarzinom		02. 05. 2013	X
Dabrafenib [26]	Tafinlar®	Melanom		03. 04. 2014	X
Dapagliflozin [27]	Forxiga®	Diabetes mellitus		06. 06. 2013	
Dapagliflozin / Metformin [28]	Xigduo®	Diabetes mellitus		07. 08. 2014	X
Decitabin [29]	Dacogen®	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	X	02. 05. 2013	
Dimethylfumarat [30]	Tecfidera®	Multiple Sklerose		16. 10. 2014	
Dolutegravir [31]	Tivicay®	HIV Infektion <sup>8</sup>		07. 08. 2014	
Elosulfase alpha [32]	Vimizim®	Mukopolysaccharidose Typ IVA	X	20. 11. 2014	
Elvitegravir / Cobicistat / ... [33]	Stribild®	HIV Infektion		05. 12. 2013	X
Emtricitabin / Rilpivirin / Ten... [34]	Eviplera®	HIV Infektion		05. 07. 2012	
Emtricitabin / Rilpivirin / Ten... (n. A.) [35]	Eviplera®	HIV Infektion		19. 06. 2014	X
Enzalutamid [36]	Xtandi®	Prostatakarzinom		20. 02. 2014	X

Arzneimittel <sup>1</sup>	Präparat	Indikation <sup>2,9</sup>	Orphan <sup>3</sup>	Beschlussfassung <sup>4</sup>	Abgeschlossen <sup>5</sup>
Eribulin [37]	Halaven®	Mammakarzinom		19.04.2012	X
Fampridin [38]	Fampyra®	Multiple Sklerose		02.08.2012	X
Fidaxomicin [39]	Difficilr®	Clostridium difficile		04.07.2013	X
Fingolimod [40]	Gilenya®	Multiple Sklerose		29.03.2012	
Fingolimod (n. A.) [41]	Gilenya®	Multiple Sklerose		18.12.2014	X
Indacaterol / Glycopyrronium [42]	Ultibro® Breezhaler®	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)		08.05.2014	X
Ingenolmebutat [43]	Picato®	aktinische Keratose		04.07.2013	
Insulin deludec (n. A.) [44]	Tresiba®	Diabetes mellitus		04.12.2014	
Insulin degludec [45]	Tresiba®	Diabetes mellitus		16.10.2014	X
Ipilimumab [46]	Yervoy®	Melanom		02.08.2012	
Ipilimumab (n. A.) [47]	Yervoy®	Melanom		05.06.2014	X
Ivacaftor [48]	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	07.02.2013	
lebende Larven von Lucilia serrata [49]	BioBag®, BioMonde®	Wundheilungsstörungen		20.11.2014	
Linaclotid [50]	Constella®	Reizdarmsyndrom		17.10.2013	
Linagliptin [51]	Trajenta®	Diabetes mellitus		29.03.2012	
Linagliptin (n. A.) [52]	Trajenta®	Diabetes mellitus		16.05.2013	X
Lisdexamfetamin [53]	Elvanse®	ADHS		14.11.2013	
Lixisenatid [54]	Lyxumia®	Diabetes mellitus		05.09.2013	

Arzneimittel <sup>1</sup>	Präparat	Indikation <sup>2-9</sup>	Orphan <sup>3</sup>	Beschlussfassung <sup>4</sup>	Abgeschlossen <sup>5</sup>
Lomitapid [55]	Lojuxta®	Hypercholesterinämie		05. 06. 2014	
Macitentan [56]	Opsumit®	Pulmonal arterielle Hypertonie	X	17. 07. 2014	
Mirabegron [57]	Betmiga™	Überaktive Blase		20.11. 2014	X
Nepafenac [58]	Nevanac®	Postoperativer Schmerz nach Augenoperation		19.12. 2013	X
Ocriplasmin [59]	Jetrea®	Vitreomakuläre Adhäsion		17.10. 2013	X
Pasireotid [60]	Signifor®	Hypophysendysfunktion	X	06.12. 2012	
Perampanel [61]	Fycompa®	Epilepsie		07. 03. 2013	
Perampanel (n. A.) [62]	Fycompa®	Epilepsie		06. 11. 2014	X
Pertuzumab [63]	Perjeta®	Mammakarzinom		01.10. 2013	X
Pirfenidon [64]	Esbriet®	Idiopathische pulmonale Fibrose	X	15. 03. 2012	X
Pixantron [65]	Pixuvri®	Aggressive Lymphome		16. 05. 2013	X
Pomalidomid [66]	Imnovid®	Multiplies Myelom	X	20. 02. 2014	X
Ponatinib [67]	Iclusig®	Chronische myeloische Leukämie (CML)	X	23.01. 2014	X
Radium-223 [68]	Xofigo®	Prostatakarzinom		19. 06. 2014	X
Regadenoson [69]	Rapiscan®	Myokardperfusion (Bildgebung)		29. 03. 2012	X
Regorafenib [70]	Stivarga®	Kolorektales Karzinom		20. 03. 2014	
Retigabin [71]	Trobalt®	Epilepsie		03. 05. 2012	
Retigabin (erneute Nb.7) [72]	Trobalt®	Epilepsie		03. 07. 2014	X

Arzneimittel <sup>1</sup>	Präparat	Indikation <sup>2,9</sup>	Orphan <sup>3</sup>	Beschlussfassung <sup>4</sup>	Abgeschlossen <sup>5</sup>
Rilpivirin [73]	Edurant®	HIV Infektion <sup>7</sup>		05.07.2012	
Riociguat [74]	Adempas®	Pulmonale Hypertonie	X	16.10.2014	X
Ruxolitinib [75]	Jakavi®	Primäre Myelofibrose	X	07.03.2013	
Ruxolitinib (erneute Nb.7) [76]	Jakavi®	Primäre Myelofibrose	X	06.11.2014	X
Saxagliptin [77]	Onglyza®	Diabetes mellitus		01.10.2013	X
Saxagliptin / Metformin [78]	Komboglyze®	Diabetes mellitus		02.05.2013	X
Saxagliptin / Metformin (n. A.6) [79]	Komboglyze®	Diabetes mellitus		01.10.2013	
Siltuximab [80]	Sylvant®	Multizentrischer Morbus Castleman	X	04.12.2014	
Simeprevir [81]	Olysio®	Chronische Hepatitis C		20.11.2014	X
Sitagliptin [82]	Xnuvia®, Xelevia®	Diabetes mellitus		01.10.2013	X
Sitagliptin / Metformin [83]	Xnumet®, Velmetia®	Diabetes mellitus		01.10.2013	
Sofosbuvir [84]	Sovaldi®	Chronische Hepatitis C		17.07.2014	X
Tafamidis Meglumin [85]	Vyndaqel®	Amyloidose	X	07.06.2012	X
Tegafur [86]	Teysono®	Magenkarzinom		20.12.2012	X
Telaprevir [87]	Incivo®	Chronische Hepatitis C		29.03.2012	X
Teriflunomid [88]	Aubagio®	Multiple Sklerose		20.03.2014	X
Ticagrelor [89]	Brilique®	Akutes Koronarsyndrom		15.12.2011	X
Trastuzumab Emtansin [90]	Kadcyla®	Mammakarzinom		19.06.2014	X
Turoctocog alfa [91]	NovoEight®	Hämophilie A		03.07.2014	X

Arzneimittel <sup>1</sup>	Präparat	Indikation <sup>2,9</sup>	Orphan <sup>3</sup>	Beschlussfassung <sup>4</sup>	Abgeschlossen <sup>5</sup>
Vandetanib [92]	Caprelsa®	Schilddrüsenkarzinom, medullär		06.09.2012	
Vandetanib (5b <sup>8</sup> ) [93]	Caprelsa®	Schilddrüsenkarzinom, medullär		05.09.2013	X
Vemurafenib [94]	Zelboraf®	Melanom		06.09.2012	
Vemurafenib (erneute Nb.) [95]	Zelboraf®	Melanom		06.03.2014	
Vildagliptin [96]	Galvus®, Xlira®, Xiliarx®	Diabetes mellitus		01.10.2013	
Vildagliptin / Metformin [97]	Eucreas®, Icantara®, Zomarist®	Diabetes mellitus		01.10.2013	X
Vismodegib [98]	Erivedge®	Basalzellkarzinom		06.02.2014	

Legende: 1 Arzneimittel – alphabetische Auflistung, Arzneimittel mit mehr als einem abgeschlossenen Verfahren sind getrennt aufgeführt; 2 Indikation – Kurzbeschreibung der Indikation; 3 Orphan – Medikamente für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) sind mit X gekennzeichnet; 4 Datum der Beschlussfassung; 5 Verfahren mit abgeschlossenen Erstattungsverhandlungen sind mit X gekennzeichnet; 6 n. A. – neues Anwendungsgebiet; 7 erneute Nutzenbewertung; 8 erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V; 9 Diagnosen: ADHS – Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, CML – chronische myeloische Leukämie, COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HIV – Humaner Immundefizienzvirus.

## 17. 2. Tabelle B: Zusatznutzen nach Substanz und Subgruppen, Befristung

Arzneimittel <sup>1</sup>	SG1 <sup>2</sup>	SG2	SG3	SG4	SG5	SG6	SG7	SG8	SG9	Befristung <sup>3</sup>
Abirateron [1]	beträchtlich <sup>7</sup> , H <sup>8</sup>	kein								
Abirateron (n. A.) [2]	beträchtlich, H									
Acridiniumbromid [3]	kein									
Afatinib [4]	beträchtlich, H	gering, A	geringer, H	kein	Kein					1
Aflibercept [5]	gering, H									
Aflibercept [6]	kein									
Aflibercept [7]	kein									
Aliskiren / Amlodipin [8]	kein									
Apixaban [9]	kein	gering, H								
Apixaban (n. A.) [10]	gering, H	keine Bewertung								
Axitinib [11]	kein	gering, H								4
Belatacept [12]	gering, H	gering, H								2
Belimumab [13]	beträchtlich, H									
Boceprevir [14]	n. q., H	n. q., H								
Bosutinib [15]	n. q.									5
Brentuximab Vedotin [16]	n. q.	n. q.	n. q.							

Arzneimittel <sup>1</sup>	SG1 <sup>2</sup>	SG2	SG3	SG4	SG5	SG6	SG7	SG8	SG9	Befris- tung <sup>3</sup>
Dapagliflozin [27]	kein	kein	kein	kein						
Dapagliflozin / Metformin [28]	kein	kein	kein							
Decitabin [29]	gering									
Dimethylfumarat [30]	kein									
Dolutegravir [31]	beträcht- lich, B	kein	gering, H	kein	kein					
Elosulfase alpha [32]	gering									
Elvitegravir / Cobicistat / ... [33]	kein	kein								
Emtricitabin / Rilpivirin / Ten... [34]	gering, B									
Emtricitabin / Rilpivirin / Ten... (n. A.) [35]	kein									
Enzalutamid [36]	beträcht- lich, H									
Eribulin [37]	gering, A	geringer, A								2
Fampridin [38]	kein									
Fidaxomicin [39]	kein	beträcht- lich, B								
Fingolimod [40]	kein	kein	gering, A							3
Fingolimod (n. A.) [41]	kein	kein								
Indacaterol / Glycopyrronium [42]	gering, A	gering, H	kein	kein						



Arzneimittel <sup>1</sup>	SG1 <sup>2</sup>	SG2	SG3	SG4	SG5	SG6	SG7	SG8	SG9	Befris- tung <sup>3</sup>
Ingenolmebutat [43]	kein <sup>8</sup>									
Insulin decludec (n. A.) [44]	kein <sup>*9</sup>									
Insulin degludec [45]	kein	kein	kein	kein						
Ipilimumab [46]	beträcht- lich, H									5
Ipilimumab (n. A.) [47]	kein	kein								3
Ivacaftor [48]	gering	beträcht- lich								
lebende Larven von Lucilia serrata [49]	kein*									
Linaclotid [50]	kein									
Linagliptin [51]	kein*	kein	kein							
Linagliptin (n. A.) [52]	kein*									
Lisdexamfetamin [53]	kein									
Lixisenatid [54]	kein	kein	kein	kein						
Lomitapid [55]	kein*	kein								
Macitentan [56]	gering									
Mirabegron [57]	kein									
Nepafenac [58]	kein*									
Ocriplasmin [59]	beträcht- lich, A	kein								5

Arzneimittel <sup>1</sup>	SG1 <sup>2</sup>	SG2	SG3	SG4	SG5	SG6	SG7	SG8	SG9	Befris- tung <sup>3</sup>
Pasireotid [60]	gering									
Perampanel [61]	kein									
Perampanel (n.A.) [62]	kein									
Pertuzumab [63]	beträcht- lich, A	kein	kein							5
Pirfenidon [64]	n. q.									
Pixantron [65]	kein									
Pomalidomid [66]	beträcht- lich									
Ponatinib [67]	n. q.	n. q.								1
Radium-223 [68]	kein	beträcht- lich, H								
Regadenoson [69]	kein*									
Regorafenib [70]	gering, A									1,5
Retigabin [71]	kein*									
Retigabin (erneute Nb.) [72]	kein									
Rilpivirin [73]	gering, B									
Riociguat [74]	gering	gering								
Ruxolitinib [75]	gering									
Ruxolitinib (erneute Nb.) [76]	beträcht- lich, A									

Arzneimittel <sup>1</sup>	SG1 <sup>2</sup>	SG2	SG3	SG4	SG5	SG6	SG7	SG8	SG9	Befris- tung <sup>3</sup>
Saxagliptin [77]	gering, A	kein	kein	kein						2
Saxagliptin / Metformin [78]	gering, A	kein								2
Saxagliptin / Metformin (n. A.) [79]	kein									
Siltuximab [80]	n. q.									
Simeprevir [81]	beträcht- lich, H	beträcht- lich, H	beträcht- lich, H	gering, A	Kein	gering, A	kein			
Sitagliptin [82]	gering, A	gering, A	kein	kein	Kein					2
Sitagliptin / Metformin [83]	gering, A	kein	kein							2
Sofosbuvir [84]	gering, A	kein	kein	beträcht- lich, H	gering, A	gering, A	kein	kein	gering, A	2
Tafamidis Meglumin [85]	gering									
Tegafur [86]	kein*									
Telaprevir [87]	n. q., H	n. q., H								
Teriflunomid [88]	kein									
Ticagrelor [89]	beträcht- lich, B	kein	kein	kein						
Trastuzumab Emtansin [90]	kein	beträcht- lich, H	kein							
Turoctocog alfa [91]	kein									
Vandetanib [92]	kein*									

Arzneimittel <sup>1</sup>	SG1 <sup>2</sup>	SG2	SG3	SG4	SG5	SG6	SG7	SG8	SG9	Befristung <sup>3</sup>
Vandetanib (5b <sup>6</sup> ) [93]	gering, A									3
Vemurafenib [94]	beträchtlich, H									1
Vemurafenib (erneute Nb.) [95]	beträchtlich, H									
Vildagliptin [96]	kein	kein	kein	kein	kein					
Vildagliptin / Metformin [97]	kein	kein	kein							
Vismodegib [98]	kein	gering, A								2

Legende: 1 Arzneimittel – alphabetische Auflistung; Arzneimittel mit mehr als einem abgeschlossenen Verfahren sind getrennt aufgeführt; 2 SG – Subgruppe; 3 Befristung: bei Befristung ist die Frist in Jahren angegeben; bei den anderen Substanzen wurde keine Befristung festgelegt; 4 n. A. – neues Anwendungsgebiet; 5 erneute Nutzenbewertung; 6 erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V; 7 Festlegung in einer dieser Kategorien: beträchtlich, gering, n. q. – nicht quantifizierbar, kein, geringerer Nutzen als Vergleichstherapie; 8 Aussagesicherheit in einer dieser Kategorien: B – Beleg, H – Hinweis, A – Anhaltspunkt; bei fehlendem Eintrag wurde keine Festlegung zur Aussagesicherheit getroffen; 9 \* kein Zusatznutzen, weil das Dossier nicht vollständig war.

**17.3. Tabelle C: Qualität der Studie(n), primäre Endpunkte der Zulassungsstudien und Kategorisierung der Endpunkte (siehe Tabellen 12 und 13)**

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Abirateron [1]	Prostatakarzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Abirateron (n.A. <sup>6</sup> ) [2]	Prostatakarzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL, PFÜ
Acridiniumbromid [3]	COPD	Phase III	1	Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> )	Lungenfunktion
Afatinib [4]	Lungenkarzinom	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Aflibercept [5]	Kolorektales Karzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Aflibercept [6]	Makuladegeneration	Phase III	2	Sehvermögen	Remission klinische Symptomatik
Aflibercept [7]	Makulaödem	Phase III	2	Sehschärfe	Remission klinische Symptomatik
Aliskiren / Amlodipin [8]	Essenzielle Hypertonie	Phase III	3	mittlerer diastolischer Blutdruck	Remission Blutdruck
Apixaban [9]	Vorhofflimmern, Prophylaxe TE	Phase III	2	Schlaganfall, Embolie, Überleben	Sekundärprophylaxe, ÜL
Apixaban (n.A.) [10]	Gelenkoperation, Prophylaxe VTE	Phase III	2	venöse Thrombem- bolien	Sekundärprophylaxe
Axitinib [11]	Nierenzellkarzinom	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Belatacept [12]	Nierentransplantation	Phase III	2	Überleben, Transplan- tatüberleben, GFR	ÜL, Sekundärprophylaxe
Belimumab [13]	SLE	Phase III	2	Krankheitsaktivität (SRI)	Remission klinische Sympto- matik
Boceprivir [14]	Chronische Hepatitis C	Phase III	2	Viruslast	Remission Labor Viruslast

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Bosutinib [15]	CML	Phase II		zytogenetisches Ansprechen	Remission Labor Zytogenetik
Brentuximab Vedotin [16]	Lymphom	Phase II		Überleben	ÜL
Bromfenac [17]	Entzündung nach Augenoperation	Phase III	2	lokale Entzündungs- zeichen	Remission klinische Symptomatik
Cabazitaxel [18]	Prostatakarzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Canagliflozin [19]	Diabetes mellitus	Phase III	9	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Cannabis [20]	Multiple Sklerose	Phase III	3	Spastik	Remission klinische Symptomatik
Cholsäure [21]	Gallensäuresynthesestörung	Fallserien		Gallensäuren, Leber- funktion	Remission Labor andere (2)
Cobicistat [22]	HIV Infektion	Phase III	1	Viruslast (HIV RNA <50 Kopien)	Remission Labor Viruslast
Colestilan [23]	Hyperphosphatämie	Phase III	3	Serumphosphat, LDL-C	Remission Labor LDL-C, Labor and,
Collagenase [24]	Dupuytren'sche Kontraktur	Phase III	2	klinischer Erfolg	Remission klinische Symptomatik
Crizotinib [25]	Lungenkarzinom	Phase III	2	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Dabrafenib [26]	Melanom	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Dapagliflozin [27]	Diabetes mellitus	Phase III	7	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Dapagliflozin / Metformin [28]	Diabetes mellitus	Phase III	6	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Decitabin [29]	MDS	Phase III	1	Überleben	ÜL
Dimethylfumarat [30]	Multiple Sklerose	Phase III	2	Rezidivrate	Rezidiv

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Dolutegravir [31]	HIV Infektion	Phase III	4	Viruslast (HIV RNA ⋈50 Kopien)	Remission Labor Viruslast
Elosulfase alpha [32]	Mukopolysaccharidose Typ IVA	Phase III	1	Gehstrecke	Remission klinische Symptomatik
Elvitegravir / Cobicistat / ... [33]	HIV Infektion	Phase III	2	Viruslast (HIV RNA ⋈50 Kopien)	Remission Labor Viruslast
Emtricitabin / Rilpivirin / Ten... [34]	HIV Infektion	Phase III	2	Viruslast (HIV RNA ⋈50 Kopien)	Remission Labor Viruslast
Emtricitabin / Rilpir. / ... (n. A.) [35]	HIV Infektion	Phase III	1	Viruslast (HIV RNA ⋈50 Kopien)	Remission Labor Viruslast
Enzalutamid [36]	Prostatakarzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Eribulin [37]	Mammakarzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Fampridin [38]	Multiple Sklerose	Phase III	2	durchschnittliche Geschwindigkeit	Remission klinische Symptomatik
Fidaxomicin [39]	Clostridium difficile	Phase III	2	Heilung	Remission klinische Symptomatik
Fingolimod [40]	Multiple Sklerose	Phase III	2	jährliche Rezidivrate	Rezidiv
Fingolimod (n. A.) [41]	Multiple Sklerose	Phase III	1	jährliche Rezidivrate	Rezidiv
Indacaterol / Glycopyrro- nium [42]	COPD	Phase III	3	LQ	LQ
Ingenolmebutat [43]	Aktinische Keratose	Phase III	4	Ansprechrate (kom- plette Remission)	Remission Bildgebung
Insulin deludec (n. A.) [44]	Diabetes mellitus	Phase III	9	HbA1C	Remission Labor HbA1c
Insulin degludec [45]	Diabetes mellitus	Phase III	9	HbA1C	Remission Labor HbA1c
Ipilimumab [46]	Melanom	Phase III	1	Überleben	ÜL

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Ipilimumab (n. A.) [47]	Melanom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Ivacaftor [48]	Zystische Fibrose	Phase III	1	Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> )	Remission Lungenfunktion
lebende Larven L. serrata [49]	Wundheilungsstörungen	unvollständig		Debridement	Remission klinische Symptomatik
Linaclofid [50]	Reizdarmsyndrom	Phase III	3	abdominelle Beschwerden	Remission klinische Symptomatik
Linagliptin [51]	Diabetes mellitus	Phase III	6	HbA <sub>1c</sub>	Remission Labor HbA <sub>1c</sub>
Linagliptin (n. A.) [52]	Diabetes mellitus	unvollständig	6	HbA <sub>1c</sub>	Remission Labor HbA <sub>1c</sub>
Lisdexamfetamin [53]	ADHS	Phase III	1	Zeit bis zum ersten Therapieansprechen	Remission klinische Symptomatik
Lixisenatid [54]	Diabetes mellitus	Phase III	7	HbA <sub>1c</sub>	Remission Labor HbA <sub>1c</sub>
Lomitapid [55]	Hypercholesterinämie	Phase II		LDL-Cholesterin	Remission Labor LDL-C
Macitentan [56]	pulmonal arterielle Hypertonie	Phase III	1	Überleben	ÜL, PFÜ
Mirabegron [57]	überaktive Blase	Phase III	3	Miktionshäufigkeit	Remission klinische Symptomatik
Nepafenac [58]	Schmerz nach Augenoperation	Phase III	4	lokale Entzündungs- zeichen	Remission klinische Symptomatik
Ocriplasmin [59]	Vitreomakuläre Adhäsion	Phase III	2	nicht-chirurgische Lösung	Sekundärprophylaxe
Pasireotid [60]	Hypophysendysfunktion	Phase III	2	Cortisol	Remission Labor andere (3)
Perampanel [61]	Epilepsie	Phase III	3	Anfallsrate	Sekundärprophylaxe
Perampanel (n. A.) [62]	Epilepsie	Phase III	3	Anfallsrate	Sekundärprophylaxe



Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Pertuzumab [63]	Mammakarzinom	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Pirfenidon [64]	Idiopathische pulmonale Fibrose	Phase III	2	Lungenfunktion (FVC, forcierte VK)	Remission Lungenfunktion
Pixantron [65]	Aggressive Lymphome	Phase III	1	Ansprechrate (komplette Remissionen)	Remission Bildgebung
Pomalidomid [66]	Multiples Myelom	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Ponatinib [67]	CML	Phase II		hämatologisches Ansprechen	Remission Labor BB, Labor Zytog.
Radium-223 [68]	Prostatakarzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Regadenoson [69]	Myokardperfusion (Bildgebung)	unvollständig		Übereinstimmung bei der Bildbefundung	Diagnostik
Regorafenib [70]	Kolorektales Karzinom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Retigabin [71]	Epilepsie	Phase III	3	Anfallsrate	Sekundärprophylaxe
Retigabin (erneute Nb.?) [72]	Epilepsie	unvollständig	3	Anfallsrate	Sekundärprophylaxe
Rilpivirin [73]	HIV Infektion	Phase III	2	Viruslast	Remission Labor Viruslast
Riociguat [74]	Pulmonale Hypertonie	Phase III	1	Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten	Remission klinische Symptomatik
Ruxolitinib [75]	Primäre Myelofibrose	Phase III	2	Milzgröße	Remission Bildgebung
Ruxolitinib (erneute Nb.?) [76]	Primäre Myelofibrose	Phase III	2	Milzgröße	Remission Bildgebung
Saxagliptin [77]	Diabetes mellitus	Phase III	10	HbA1c	Remission Labor HbA1c

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Saxagliptin / Metformin [78]	Diabetes mellitus	Phase III	8	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Saxagliptin / Metformin (n. A.) [79]	Diabetes mellitus	Phase III	8	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Siltuximab [80]	Multizentrische Castleman Disease	Phase III	1	dauerhaftes Ansprechen	Remission Bildgebung
Simeprevir [81]	chronische Hepatitis C	Phase III	3	Viruslast	Remission Labor Viruslast
Sitagliptin [82]	Diabetes mellitus	Phase III	9	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Sitagliptin / Metformin [83]	Diabetes mellitus	Phase III	3	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Sofosbuvir [84]	chronische Hepatitis C	Phase III	4	Viruslast	Remission Labor Viruslast
Tafamidis Meglumine [85]	Amyloidose	Phase III	1	Ansprechrate (Polyneuropathie)	Remission klinische Symptomatik, LQ
Tegafur [86]	Magenkarzinom	unvollständig	1	Überleben	ÜL
Telaprevir [87]	chronische Hepatitis C	Phase III	3	Viruslast	Remission Labor Viruslast
Teriflunomid [88]	Multiple Sklerose	Phase III	4	Rezidivrate	Rezidiv
Ticagrelor [89]	Akutes Koronarsyndrom	Phase III	1	Überleben	ÜL, Sekundärprophylaxe
Trastuzumab Emtansin [90]	Mammakarzinom	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Turoctocog alfa [91]	Hämophilie A	Phase II		Faktor VIII-Hemmkörper per	Prophylaxe
Vandetanib [92]	Schilddrüsenkarzinom, medullär	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ
Vandetanib (5b <sup>8</sup> ) [93]	Schilddrüsenkarzinom, medullär	Phase III	1	progressionsfreies Überleben	PFÜ

Arzneimittel <sup>1</sup>	Indikation <sup>2</sup>	Zulassungs- studie(n) <sup>3</sup>	Anzahl RCT <sup>4</sup>	primäre Endpunkte	Kategorisierung <sup>5</sup>
Vemurafenib [94]	Melanom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Vemurafenib (erneute Nb.) [95]	Melanom	Phase III	1	Überleben	ÜL
Vildagliptin [96]	Diabetes mellitus	Phase III	11	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Vildagliptin / Metformin [97]	Diabetes mellitus	Phase III	4	HbA1c	Remission Labor HbA1c
Vismodegib [98]	Basalzellkarzinom	Phase II		Ansprechrate (PR, CR)	Remission Bildgebung

Legende: 1 Arzneimittel – alphabetische Auflistung, Arzneimittel mit mehr als einem abgeschlossenen Verfahren sind getrennt aufgeführt; 2 Indikation – Kurzbeschreibung der Indikation; 3 Charakterisierung des Designs der Zulassungsstudie(n); 4 RCT – randomisierte klinische Studie; 5 siehe auch [Tabelle 13](#) und [Tabelle 14](#); 6 n. A. – neues Anwendungsgebiet; 7 erneute Nutzenbewertung; 8 erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V.

#### 17.4. Tabelle D: Erstattungsbeträge, Opt-out und Marktrücknahme

Arzneimittel <sup>1</sup>	Status der Preisverhandlung <sup>2</sup>	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs-Report [150]	Opt-out <sup>3</sup>	Marktrücknahme <sup>4</sup>
Abirateron [1]	V <sup>2</sup>	3,0	24,7		
Abirateron (n. A.) <sup>5</sup> [2]	V				
Acidiniumbromid [3]	V	16,0			
Afatinib [4]	V				
Aflibercept [5]	V	20,7			
Aflibercept [6]	V	3,1	7,6		
Aflibercept [7]	V				
Aliskiren / Amlodipin [8]	F <sup>2</sup>			X	
Apixaban [9]	V	5,7	47,7		
Apixaban (n. A.) [10]	V				
Axitinib [11]	V	29,1	35,7		
Belatacept [12]	V	23,6			
Belimumab [13]	V	5,9			
Boceprevir [14]	V	5,3	20,9		
Bosutinib [15]	V	22,8			X <sup>9</sup>
Brentuximab Vedotin [16]	V	13,6			
Bromfenac [17]	F				X

Arzneimittel¹	Status der Preisverhandlung²	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs-Report [150]	Opt-out³	Marktrücknahme⁴
Cabazitaxel [18]	V	4,7	10		
Canagliflozin [19]				X	
Cannabis [20]	V	55,7	48		
Cholsäure [21]					
Cobicistat [22]					
Colestilan [23]	V				
Collagenase [24]				X	
Crizotinib [25]	V	10,5	16		
Dabrafenib [26]	V				
Dapagliflozin [27]	V	47,9	47,5		
Dapagliflozin / Metformin [28]					
Decitabin [29]	V	24,6			
Dimethylfumarat [30]					
Dolutegravir [31]					
Elosulfase alpha [32]					
Elvitegravir / Cobicistat / ... [33]	F	34,6	0		
Emtricitabin / Rilpivirin / Ten... [34]	V	0	0		

Arzneimittel <sup>1</sup>	Status der Preisverhandlung <sup>2</sup>	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs-Report [150]	Opt-out <sup>3</sup>	Marktrücknahme <sup>4</sup>
Emtricitabin / Rilpirivin / Ten... (n. A.) [35]	V				
Enzalutamid [36]	V		0		
Eribulin [37]	V				
Fampridin [38]	V	51,3	63,1		
Fidaxomicin [39]	V	15,3			
Fingolimod [40]	V	13,7	29		
Fingolimod (n. A.) [41]	V				
Indacaterol / Glycopyrronium [42]	V				
Ingenolmebutat [43]	V	4,1			
Insulin deludec (n. A.) [44]					
Insulin degludec [45]					
Ipilimumab [46]	V	7,6	21		
Ipilimumab (n. A.) [47]	V				
Ivacafitor [48]	V	6,1	13,4		
lebende Larven von Lucilia serrata [49]					
Linaclotid [50]	F				X
Linagliptin [51]				X	

Arzneimittel <sup>1</sup>	Status der Preisverhandlung <sup>2</sup>	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs-Report [150]	Opt-out <sup>3</sup>	Marktrücknahme <sup>4</sup>
Linagliptin (n. A.) [52]				X	
Lisdexamfetamin [53]	V	27,0			
Lixisenatid [54]	F				X
Lomitapid [55]				X	
Macitentan [56]	V				
Mirabegron [57]					
Nepafenac [58]	V	4,0			
Ocriplasmin [59]	V	7,0			
Pasireotid [60]	V	15,4			
Perampanel [61]	F			X	
Perampanel (n. A.) [62]				X	
Pertuzumab [63]	V	9,9			
Pirfenidon [64]	V	11	10,8		
Pixantron [65]	V	37,7			
Pomalidomid [66]	V				X <sup>8</sup>
Ponatinib [67]	V				
Radium-223 [68]	V				
Regadenoson [69]	V	15,7			

Arzneimittel <sup>1</sup>	Status der Preisverhandlung <sup>2</sup>	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs-Report [150]	Opt-out <sup>3</sup>	Marktrücknahme <sup>4</sup>
Regorafenib [70]	V				
Retigabin [71]	F			X	
Retigabin (erneute Nb. <sup>6</sup> ) [72]	F			X	
Rilpivirin [73]	V	2,1			
Riociguat [74]					
Ruxolitinib [75]	V	14,8	21,6		
Ruxolitinib (erneute Nb. <sup>6</sup> ) [76]	V				
Saxagliptin [77]	V	24,2	22,8		
Saxagliptin / Metformin [78]	V	24,2			
Saxagliptin / Metformin (n. A. <sup>5</sup> ) [79]	V				
Siltuximab [80]					
Simeprevir [81]	V				
Sitagliptin [82]	V	9,1	15,1		
Sitagliptin / Metformin [83]	V	9,1			
Sofosbuvir [84]					
Tafamidis Meglumin [85]	V	8,5			
Tegafur [86]	V	10,0	16		



Arzneimittel <sup>1</sup>	Status der Preisverhandlung <sup>2</sup>	Rabattwert (%) DAK AMNOG-Report [132]	Preissenkung (%) Arzneiverordnungs-Report [150]	Opt-out <sup>3</sup>	Marktrücknahme <sup>4</sup>
Telaprevir [87]	V	3,3	20,1		
Teriflunomid [88]	V				
Ticagrelor [89]	V	3,4	17,9		
Trastuzumab Emtansin [90]	V				
Turoctocog alfa [91]	V	22,8			
Vandetanib [92]	V				
Vandetanib (5b7) [93]					
Vemurafenib [94]	V	35,1	34,4		
Vemurafenib (erneute Nb.) [95]					
Vildagliptin [96]	F		28,2		X
Vildagliptin / Metformin [97]	F		29,9		X
Vismodegib [98]	V				

Legende: 1 Höhe des Erstattungsbetrags in % – Quelle: WIDO; bei unterschiedlichen Angaben anderer Quellen ist die Spanne angegeben; 2 Erstattungsbetrag: V – vereinbart; F – festgelegt – Quelle: GKV Spitzenverband, [http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt\\_verhandlungen\\_nach\\_amnog/erstattungsbetragsverhandlungen\\_nach\\_13ob\\_sgb\\_v/erstattungsbetragsverhandlungen\\_nach\\_13ob\\_sgb\\_v\\_vl.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rabatt_verhandlungen_nach_amnog/erstattungsbetragsverhandlungen_nach_13ob_sgb_v/erstattungsbetragsverhandlungen_nach_13ob_sgb_v_vl.jsp); bei Substanzen ohne Markierung (X) wurde kein Erstattungsbetrag vereinbart, bzw. nicht festgelegt; 3 Opt-out – Quelle: GKV Spitzenverband, VFA, eigene Kenntnisse; 4 Marktrücknahme entspricht der Außerverkehrnahme des Präparates; 5 n. A. – neues Anwendungsgebiet; 6 erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V; 8 transient, nach erneuten Verhandlungen zurückgenommen; 10 nur für 1 und 2 mg.

## 17.5. Tabelle E: Vergleich der Ergebnisse von Nutzenbewertungen in 5 Ländern<sup>1</sup>

Arzneimittel <sup>2</sup>	Deutsch- land G-BA	Frank- reich HAS	England NICE	Kanada CADTH	Austra- lien PBAC
Abirateron [1]					
Abirateron (n. A. <sup>3</sup> ) [2]					
Acridiniumbromid [3]					
Afatinib [4]					
Aflibercept [5]					
Aflibercept [6]					
Aflibercept [7]					
Aliskiren / Amlodipin [8]					
Apixaban [9]					
Apixaban (n. A.) [10]					
Axitinib [11]					
Belatacept [12]					
Belimumab [13]					
Boceprvir [14]					
Bosutinib [15]					
Brentuximab Vedotin [16]					
Bromfenac [17]					
Cabazitaxel [18]					
Canagliflozin [19]					
Cannabis [20]					
Cholsäure [21]					
Cobicistat [22]					
Colestilan [23]					
Collagenase [24]					
Crizotinib [25]					
Dabrafenib [26]					
Dapagliflozin [27]					
Dapagliflozin / Metformin [28]					

Arzneimittel <sup>2</sup>	Deutsch- land G-BA	Frank- reich HAS	England NICE	Kanada CADTH	Austra- lien PBAC
Decitabin [29]					
Dimethylfumarat [30]					
Dolutegravir [31]					
Elosulfase alpha [32]					
Elvitegravir / Cobicistat / ... [33]					
Emtricitabin / Rilpirivin / Tenofovir [34]					
Emtricitabin / Rilpirivin / Ten... (n. A.) [35]					
Enzalutamid [36]					
Eribulin [37]					
Fampridin [38]					
Fidaxomicin [39]					
Fingolimod [40]					
Fingolimod (n. A.) [41]					
Indacaterol / Glycopyrronium [42]					
Ingenolmebutat [43]					
Insulin decludec (n. A.) [44]					
Insulin degludec [45]					
Ipilimumab [46]					
Ipilimumab (n. A.) [47]					
Ivacaftor [48]					
lebende Larven von Lucilia serrata [49]					
Linaclotid [50]					
Linagliptin [51]					
Linagliptin (n. A.) [52]					
Lisdexamfetamin [53]					
Lixisenatid [54]					
Lomitapid [55]					
Macitentan [56]					
Mirabegron [57]					

Arzneimittel <sup>2</sup>	Deutsch- land G-BA	Frank- reich HAS	England NICE	Kanada CADTH	Austra- lien PBAC
Nepafenac [58]					
Ocriplasmin [59]					
Pasireotid [60]					
Perampanel [61]					
Perampanel (n. A.) [62]					
Pertuzumab [63]					
Pirfenidon [64]					
Pixantron [65]					
Pomalidomid [66]					
Ponatinib [67]					
Radium-223 [68]					
Regadenoson [69]					
Regorafenib [70]					
Retigabin [71]					
Retigabin (erneute Nb. <sup>4</sup> ) [72]					
Rilpivirin [73]					
Riociguat [74]					
Ruxolitinib [75]					
Ruxolitinib (erneute Nb. <sup>4</sup> ) [76]					
Saxagliptin [77]					
Saxagliptin / Metformin [78]					
Saxagliptin / Metformin (n. A.) [79]					
Siltuximab [80]					
Simeprevir [81]					
Sitagliptin [82]					
Sitagliptin / Metformin [83]					
Sofosbuvir [84]					
Tafamidis Meglumin [85]					
Tegafur [86]					

Arzneimittel <sup>2</sup>	Deutsch- land G-BA	Frank- reich HAS	England NICE	Kanada CADTH	Austra- lien PBAC
Telaprevir [87]					
Teriflunomid [88]					
Ticagrelor [89]					
Trastuzumab Emtansin [90]					
Turoctocog alfa [91]					
Vandetanib [92]					
Vandetanib (5b <sup>5</sup> ) [93]					
Vemurafenib [94]					
Vemurafenib (erneute Nb.) [95]					
Vildagliptin [96]					
Vildagliptin / Metformin [97]					
Vismodegib [98]					

Legende: 1 farbliche Kodierung, siehe [untenstehende Legende](#); 2 Arzneimittel – alphabetische Auflistung, Arzneimittel mit mehr als einem abgeschlossenen Verfahren sind getrennt aufgeführt; 3 n. A. – neues Anwendungsgebiet; 4 erneute Nutzenbewertung; 5 erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V.

#### Legende zur farblichen Kodierung der Nutzenbewertung im internationalen Vergleich

Deutschland	Frankreich	England	Kanada	Australien
Gemeinsamer Bundesaus- schuss	Haute Autorité de Santé	NICE	CADTH / pCODR	PBAC
kein	absence V	not recommended	not recommended	rejected
nicht quantifizierbar				deferred
gering	mineur IV			
	modéré III			
beträchtlich	important II			
erheblich	majeur I			
		recommended	recommended	recommended

## 17.6. Verzeichnis der Abkürzungen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Anhaltspunkt, Parameter der Aussagesicherheit
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALK mut+	Nachweis einer Mutation im ALK Gen
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – MNutzenV
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B	Beleg, Parameter der Aussagesicherheit
BGBI	Bundesgesetzblatt
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
BRAF	B-Raf Protein
BRCA1	BReast CAncer 1-Gens
BRCA2	BReast CAncer 2-Gens
BRCA mut+	Nachweis einer Mutation in einem BRCA Gen
bzw.	beziehungsweise
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CML	Chronische Myeloische Leukämie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration Resistent Prostate Cancer)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTEPH	chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie
d. h.	das heißt
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DFS	Disease Free Survival
DGfE	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGGÖ	Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
EFS	Event Free Survival
EFÜ	ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR mut+	Nachweis einer Mutation im EGFR Gen
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
F	Festlegung (Rabattverhandlungen)
FDA	Food and Drug Administration

FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekunden-Volumen
FFTF	Freedom From Treatment Failure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Glucagon-like-Peptide
gp100	Glykoprotein 100
H	Hinweis, Parameter der Aussagesicherheit
HbA <sub>1c</sub>	glykolysiertes Hämoglobin A
HCV	Hepatitis C-Virus
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISOQOL	International Society for Quality of Life Research
KFÜ	krankheitsfreies Überleben / krankheitsfreie Überlebenszeit / progressionsfreies Überleben
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MDS	Myelodysplastische Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mut+	Mutation nachgewiesen
mut-	Mutation nicht nachgewiesen
N	Anzahl Patienten
n. A.	neues Anwendungsgebiet
Nb.	Nutzenbewertung
NICE	Institute for Health and Clinical Excellence
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Op.	Operation
Orphan Drugs	Arzneimittel für seltene Erkrankungen
OS	Overall Survival
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	Progression Free Survival
PFÜ	progressionsfreie Überlebenszeit
pivotal trial	Zulassungsstudie
PRO	Patient-Reported Outcome
PRO CTCAE	Patient-Reported Outcome in der Common Terminology Criteria for Adverse Events
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QALY	Quality-Adjusted Life Years
RCT	randomized clinical trial: randomisierte klinische Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT <sub>2</sub>	Sodium-dependent Glucose Transporter 2
SLE	Systemischer Lupus erythemadodes
SMR	Service Médical Rendu

SVR	nachhaltige virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TA	Technological Appraisal
ÜL	Überleben, Gesamtüberlebenszeit
V	Verhandlung (Rabattverhandlungen)
vfa	Verband forschender Arzneimittelhersteller
VT	Vergleichstherapie
VTE	venöse Thrombembolie
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
z. Zt.	zur Zeit



April 2015

## Addendum: AMNOG plus

### Wie kann aus einer guten Absicht ein gutes Verfahren werden?

Die vorliegende Auswertung zeigt Stärken und Schwächen des bisherigen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung. Die Nutzenbewertung ist langfristig erfolgreich, wenn es gelingt, den Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels für die Patienten in Deutschland in einem transparenten und nachvollziehbaren Verfahren möglichst präzise zu bestimmen und einen angemessenen Preis festzulegen. Im Folgenden sind zentrale **Ergebnisse** der Analyse zusammengefasst und mögliche **Handlungsfelder** dargestellt.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der Vergleichstherapie wurde bei etwa einem Drittel der Verfahren kritisiert.

- Sicherstellung der Berücksichtigung des Stand des Wissens und von aktuellen Leitlinien durch frühzeitige Konsultation von Experten wissenschaftlicher Fachgesellschaften
- Orientierung an der Praxis

#### Subgruppen

Der G-BA hat in fast der Hälfte der Verfahren Subgruppen für die zweckmäßige Vergleichstherapie und für die Bestimmung des Zusatznutzens festgelegt.

- Begrenzung auf Subgruppen, die klinisch relevant, in Leitlinien erwähnt und in der Praxis gebräuchlich sind
- Vermeidung sehr kleiner Subgruppen(z. B. < 10 % der Gesamtpopulation)

#### Endpunkte

Festlegung und Gewichtung geeigneter Endpunkte sind zentrale Bestandteile einer Nutzenbewertung.

- Festlegung der relevanten Endpunkte durch den G-BA zu Beginn des Verfahrens unter Berücksichtigung von Tumorentität und Erkrankungssituation
- Überprüfung von Parametern der Lebensqualität (Patient-Reported Outcome)
- Entwicklung von Instrumenten zur gewichteten Bewertung mehrerer Endpunkte

## Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den Bewertungskategorien legt der G-BA die Aussagesicherheit fest.

- Der Einfluss dieser zusätzlichen Festlegung auf die Erstattungsbeträge ist unklar.
- Sollte diese zusätzliche Festlegung beibehalten werden, ist sie auch auf die Kategorie Zusatznutzen nicht belegt anzuwenden.

## Befristung und Neubewertung

Die Befristung des Beschlusses ist eine Option bei Verfahren, in denen die Datenlage zu unsicher für eine langfristige Festlegung ist.

- Definition der erforderlichen Daten für die Wiedereinreichung des Dossiers
- Möglichkeit zur Verlängerung der Befristung, wenn geforderte Daten aus nachvollziehbaren Gründen noch nicht vorliegen

## Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU)

Die Qualität der Dossiers ist unterschiedlich. Der G-BA folgte den Vorschlägen der pharmazeutischen Unternehmer nur in 11 % der Verfahren.

- Größere Transparenz bei fehlenden Daten
- Sanktionen bei Vorlage eines unvollständigen Dossiers

## Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Die Berichte des IQWiG sind einheitlich strukturiert. Der G-BA folgte den Vorschlägen der Berichte in etwa 80 % der Verfahren.

- Überarbeitung und Validierung der Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens
- Sicherung der aktiven Einbeziehung von unabhängigen Fachexperten und Patienten

## Erstattungsbeträge

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist auf die Verhandlungen zur Festlegung der Erstattungsbeträge ausgerichtet.

- Standardisierung der Berechnung von Erstattungsbeträgen
- Veröffentlichung der tragenden Gründe für die Festlegung der Erstattungsbeträge

## Stellungnehmer

Mit Veröffentlichung des Berichtes zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beginnt eine Frist von exakt 3 Wochen zur Stellungnahme. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben sich bei etwa 80 % der Verfahren mit Stellungnahmen beteiligt.

- Zugang zu Unterlagen des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers ab dem Zeitpunkt der Beauftragung des Berichtes
- Professionalisierung der Arbeit von Fachgesellschaften

- Unterstützung der Beteiligung betroffener Patienten, z. B. durch verständliche Zusammenfassung von Dossier und Bericht

### **Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung**

Die Zahl von Verfahren für Arzneimittel mit Orphan Drug-Zulassung steigt.

- Vereinheitlichung des methodischen Vorgehens bei der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit bzw. ohne Orphan Drug-Zulassung

### **Zukünftige Studien**

Ein Grundproblem der frühen Nutzenbewertung ist der Mangel an Daten zur vollständigen Erfassung des Zusatznutzens.

- Erweiterung der Datenerhebung in den Zulassungsstudien auf Parameter der Nutzenbewertung
- Systematische Erfassung der Daten nach Krankheitsprogress

### **Gesundheitsökonomie**

Gesundheitsökonomische Evidenz wird in zahlreichen Ländern, auch in Europa, als fester Bestandteil der Entscheidungen genutzt.

- Evaluation des Einflusses zusätzlicher, gesundheitsökonomischer Daten auf die Festlegungen des Zusatznutzens in Deutschland

