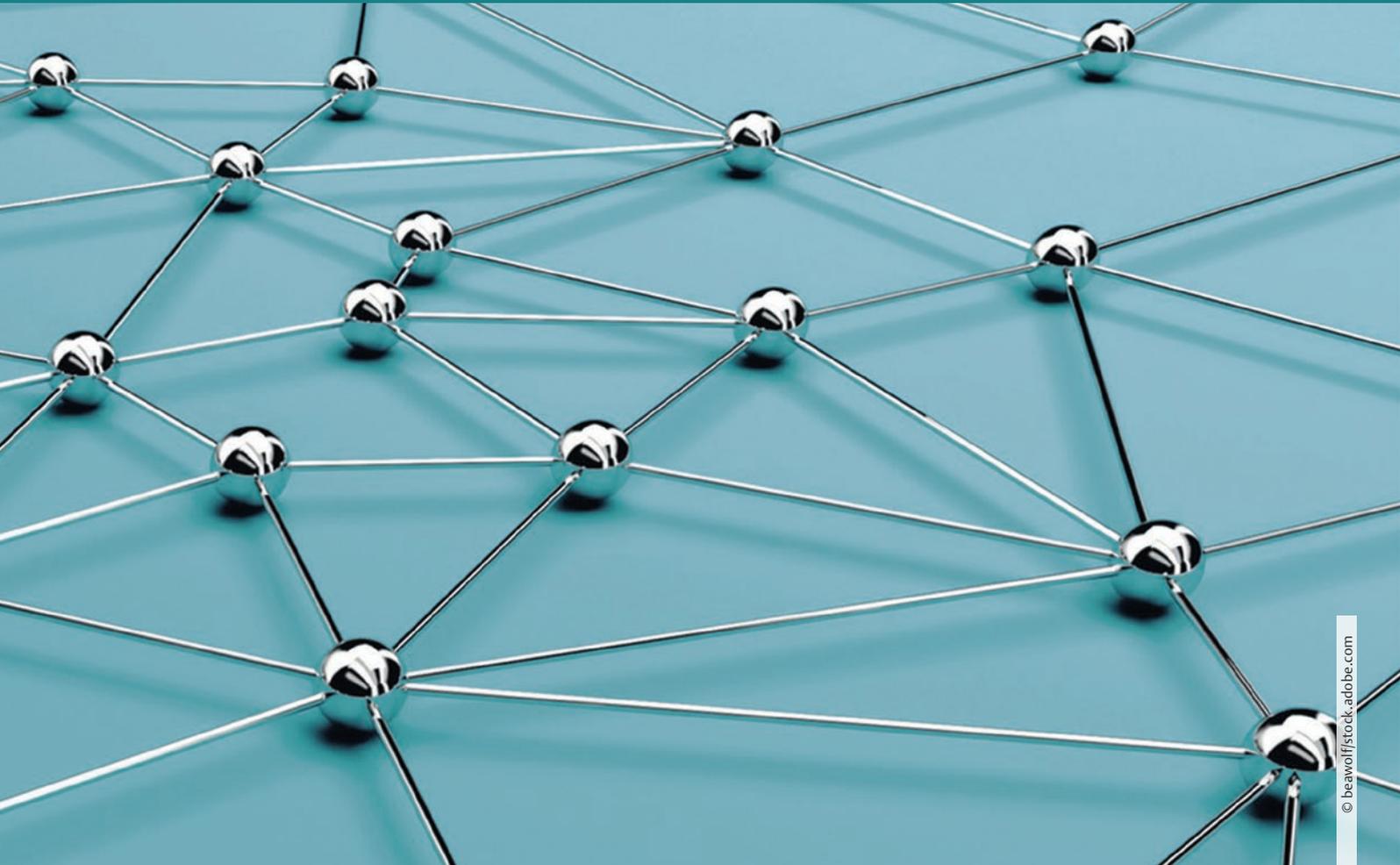


Kommission Nutzenbewertung von Arzneimitteln



© beawolf/stock.adobe.com

Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland

2011-2020

Preisbildung und mehr

§ Widmung

Diesen Bericht widmen wir Herrn Professor Rolf Kreienberg, der die Gründung der Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ als Präsident der AWMF gefördert und ihre Arbeit von Beginn an mit Herzblut unterstützt hat. Er hat sich persönlich mit dem ihm eigenen diplomatischen Talent und Durchsetzungsvermögen dafür engagiert, dass der Mehrgewinn für die Patient*innen – aus methodischer Sicht die patientenrelevanten Endpunkte – auch bei der Bewertung neuer Arzneimittel an erster Stelle steht.

Sein unerwarteter Tod im Mai 2021 hat uns tief getroffen, unser Mitgefühl gilt seiner Familie.



§ Vorwort

Selten ist die Bedeutung evidenzbasierter Medizin als Grundlage für Entscheidungen im Gesundheitswesen so klar geworden wie in den letzten 18 Monaten beim Kampf gegen die COVID-19-Pandemie. In der Bewertung neuer Arzneimittel spielt die evidenzbasierte Medizin seit jeher eine zentrale Rolle bei der Zulassung und in Leitlinien. In Deutschland hat sie seit 2010 eine dritte Aufgabe in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Ziel des sog. AMNOG-Prozesses (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes) ist die Schaffung einer Grundlage für die Preisverhandlungen zwischen Kostenträgern und pharmazeutischem Unternehmer, also die Sicherstellung der Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung im nationalen Kontext.

In Anerkennung der zentralen Rolle dieses Prozesses für Wissenschaft und Versorgung hat die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) im Jahr 2015 eine eigene Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ eingesetzt. Sie unterstützt die Expert*innen der Fachgesellschaften und legt gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) regelmäßig Berichte über Ergebnisse, aber auch Stärken und Schwächen des Verfahrens vor.

Inhaltliche Schwerpunkte des diesjährigen Berichtes sind die großen Unterschiede in den Bewertungen der verschiedenen Fachgebiete, aber auch der Einfluss des Orphan-Drug-Status. Verfahrenstechnisch ist die weiterhin steigende Zahl von zusätzlichen Berichten in Form von Addenda bzw. Amendments eine Fehlentwicklung, die korrigiert werden muss. Die Bedeutung der Fachgesellschaften ist seit März 2020 durch die neu eingeführte frühe Einbindung in die Beratungen der pharmazeutischen Unternehmen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weiter gestiegen.

Wir laden alle zur konstruktiven Diskussion ein.



Prof. Dr. Henning Schliephake,
Vizepräsident der AWMF



Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede,
Vizepräsident der AWMF



Prof. Dr. Lorenz Trümper,
Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

§ Ständige Kommission Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Fachgesellschaft / Institution	Abkürzung	Mitglieder
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	AWMF	Prof. Dr. R. Kreienberg (†2021) Dr. M. Nothacker
Deutsche Diabetes Gesellschaft	DDG	Prof. Dr. D. Müller-Wieland Prof. Dr. B. Gallwitz
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	DEGAM	Prof. Dr. E. Baum Dr. F. Holzinger
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	DGE	PD Dr. J. Feldkamp
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie	DGfE	Prof. Dr. H. Hamer
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	Prof. Dr. M. Beckmann
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie	DGGÖ	Prof. Dr. R. Busse
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde	DGHNO	Prof. Dr. A. Dietz Prof. Dr. Thomas Deitmer
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	DGHO	Prof. Dr. B. Wörmann*
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie	DGI	Prof. Dr. O. Witzke
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	DGIM	Prof. Dr. T. Sauerbruch
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung	DGK	Prof. Dr. B. Nowak
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	GMDS	Prof. Dr. U. Mansmann
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	DGN	Prof. Dr. H. Hamer
Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin	DGPharMed	Dr. M. Bamberger Dr. S. A. Breitkopf
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	DGP	Prof. Dr. P. Herth
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	DGPPN	Prof. Dr. G. Gründer
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	DGRh	Prof. Dr. K. Krüger
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU	Prof. Dr. M.-O. Grimm Prof. Dr. M.-S. Michel
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	DGVS	PD Dr. P. Lynen Prof. Dr. B. Siegmund
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG	Dr. J. Bruns Prof. Dr. D. Schadendorf
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	DOG	Prof. Dr. F. Ziemssen**

*Vorsitzender, ** Stellvertretender Vorsitzender

Weitere beteiligte Expert*innen

Fachgesellschaft / Institution	Abkürzung	Mitglieder
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	Dr. P. Gass
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	DGN	Prof. Dr. C. Gaul
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	DGHO	Prof. Dr. M. de Wit Prof. Dr. H. Einsele PD Dr. I. Tamm Prof. Dr. L. Trümper

§ Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	7
3. Abgeschlossene Verfahren und Festlegungen	8
3. 1. Abgeschlossene Verfahren	8
3. 2. Festlegungen	8
3. 2. 1. Alle Fachgebiete	11
3. 2. 2. Einzelne Fachgebiete	11
3. 2. 2. 1. Dermatologie	11
3. 2. 2. 2. Diabetologie	12
3. 2. 2. 3. Endokrinologie	13
3. 2. 2. 4. Gynäkologie	14
3. 2. 2. 5. Hämatologie	15
3. 2. 2. 6. Hämostaseologie	16
3. 2. 2. 7. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	17
3. 2. 2. 8. Hepatogastroenterologie	18
3. 2. 2. 9. Infektiologie	19
3. 2. 2. 10. Kardiologie	20
3. 2. 2. 11. Nephrologie	21
3. 2. 2. 12. Neurologie	22
3. 2. 2. 13. Onkologie	23
3. 2. 2. 14. Ophthalmologie	24
3. 2. 2. 15. Pädiatrie	25
3. 2. 2. 16. Pneumologie	26
3. 2. 2. 17. Psychiatrie	27
3. 2. 2. 18. Rheumatologie	28
3. 2. 2. 19. Stoffwechselerkrankungen	29
3. 2. 2. 20. Urologie	30
3. 2. 3. Vergleich der Fachgebiete	31
3. 2. 3. 1. Zusatznutzen nicht belegt	31
3. 2. 3. 2. Zusatznutzen nicht quantifizierbar	32
3. 2. 3. 3. Beträchtlicher Zusatznutzen	33
3. 2. 4. Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drug Status)	34
3. 2. 4. 1. Abgeschlossene Verfahren	34
3. 2. 4. 2. Vergleich der Fachgebiete	35
3. 2. 4. 3. Festlegungen	36
3. 2. 4. 4. Qualität der Studien	37
3. 2. 4. 5. Weiterentwicklung	38
3. 2. 5. Durchführung der frühen Nutzenbewertung	38
3. 2. 5. 1. Subgruppen/Subpopulationen	38
3. 2. 5. 2. Beteiligung von Fachgesellschaften	39
3. 2. 5. 3. Addenda/Amendments	40
4. Einfluss auf die Versorgung – Marktrücknahmen	41
4. 1. Opt-Out und Marktrücknahmen	41
4. 2. Elektronisches Arztinformationssystem	44
5. Frühe Einbindung der Fachgesellschaften in die Beratungsverfahren	45
5. 1. Ablauf	45
5. 2. Anfragen und Stellungnahmen	46
6. Literatur	47
7. Abkürzungen	48
Anhang A: Arzneimittel	49
Anhang B: Verfahren	56
Anhang C: Festlegungen	62

§ 1. Zusammenfassung

In Deutschland eingesetzte, neue Arzneimittel werden regelhaft in drei unterschiedlichen Verfahren bewertet:

- Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)*
- Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG-Verfahren (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)
- Leitlinien durch die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

Unterschiede in Methodik, Zielgruppe und Interessenslage können zu differierenden Festlegungen und Empfehlungen führen. Diese müssen wahrgenommen und diskutiert werden, ohne die Versorgung der Patient*innen zu gefährden.

Nach einer Pandemie-bedingten Unterbrechung im Jahr 2020 legen die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (FG) wiederum ihre Analyse der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel vor. Basis der Auswertung sind 519 Verfahren, die zwischen 2011 und 2020 vom G-BA durchgeführt und vollständig abgeschlossen wurden. Entsprechend der Methodik des AMNOG-Verfahrens wurden dabei 966 Subgruppen/Subpopulationen gebildet und bewertet.

Ergebnisse sind:

- In den Jahren 2019 und 2020 ist die Zahl der abgeschlossenen Verfahren weiter angestiegen. Die größte Gruppe bilden neue Arzneimittel aus dem Bereich der Onkologie. Der relativ stärkste Anstieg war in der Gynäkologie, der Pädiatrie und bei den Stoffwechselerkrankungen zu verzeichnen.
- Besondere Innovationen fanden in der Onkologie und bei den hereditären Erkrankungen mit der Einführung von Arzneimitteln auf der Basis genetisch modifizierter Zellen statt. Hier wurden zusätzlich qualitätssichernde Maßnahmen vom G-BA festgelegt.
- In der Gesamtauswertung aller Verfahren seit 2011 erhielten 41,1% der neuen Arzneimittel die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“, d. h. dass bei 2 von 5 neu zugelassenen Arzneimitteln nach dem AMNOG-Verfahren kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Bei einer Auswertung auf Ebene der Subgruppen/Subpopulationen wurde sogar bei 59,6% die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ getroffen.
- Die Unterschiede der Bewertungen in den verschiedenen Fachgebieten sind sehr groß. Der relative Anteil von Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ reicht von <40% in der Hämatologie und der Pädiatrie bis zu >70% in Diabetologie, Psychiatrie und Rheumatologie. Der relative Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ ist am höchsten in der Pädiatrie, gefolgt von Stoffwechselerkrankungen und der Hämatologie. Die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ wurde am

häufigsten bei Krebsmedikamenten getroffen, z. B. in der Dermatologie, der Urologie und bei Malignomen im Kopf-Hals-Bereich. Die großen Unterschiede zwischen den Fachgebieten resultieren nicht aus Problemen in der Qualität der zugrunde liegenden klinischen Studien, sondern sind in der Bewertungsmethodik und dem Verlauf der Erkrankungen unter der Vergleichstherapie begründet.

- Die Zahl der Marktrücknahmen ist insgesamt niedrig, in den einzelnen Fachgebieten aber sehr unterschiedlich. Besonders häufig waren Diabetologie, Endokrinologie und Stoffwechselstörungen betroffen.

Anmerkungen zum Verfahren sind:

- Die Rate der Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen sinkt. Sie war seit 2011 bis auf eine Rate von >50% angestiegen. Dieses Vorgehen unterscheidet die frühe Nutzenbewertung von der Zulassung und wurde von den FG wiederholt kritisiert. Die Rate der Subgruppenbildungen betrug im Jahr 2020 nur noch 27%.
- Die Zahl von Addenda/Amendments aufgrund von Nachforderungen des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA im Nachgang zur Bewertung des Dossiers und zur Anhörung ist sehr hoch. Sie lag 2019 und 2020 jeweils bei über 50% der Verfahren. Die Qualität der Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer und der Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) muss verbessert werden. Die jetzt schon fast regelhaft erforderlichen Nachbesserungen sind ressourcen-intensiv und beeinträchtigen die Transparenz des gesamten Verfahrens.
- Die Zahl der Verfahren zu neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status steigt weiterhin an. Die Rate lag 2019 bei 23%, im Jahre 2020 bei 19% der Gesamtanzahl der Verfahren. In 73% der Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status lagen Daten aus randomisierten Studien für die Bewertung vor. Die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen ist uneinheitlich, häufig wurde die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ getroffen.
- Die Beteiligung der FG an den Verfahren der frühen Nutzenbewertung lag 2019 bei 86% und 2020 bei 94% .
- Der Einfluss des zum 1. Oktober 2020 gesetzlich eingeführten, elektronischen Arztinformationssystems auf das ärztliche Ordnungsverhalten ist noch nicht beurteilbar.
- Die gesetzlich neu festgelegte, frühe Einbindung der FG in die Beratungen des G-BA wurde im Frühjahr 2020 initiiert. Die Anzahl der Anfragen ist hoch und liegt etwa um das Doppelte oberhalb der Erwartungen. Bis Ende 2020 wurden 191 von 224 Anfragen (85%) mit einer Stellungnahme beantwortet. In der Regel ist mehr als eine Fachgesellschaft beteiligt.

*Ein Verzeichnis aller verwendeten Abkürzungen findet sich am Ende dieser Schrift.

§ 2. Einleitung

Am 1. Januar 2010 ist das AMNOG in Kraft getreten [1]. Ziel war die Installation eines Systems für den geregelten Zugang neuer Arzneimittel inkl. nachfolgender Indikationserweiterungen in Deutschland unter Berücksichtigung der wirtschaftlichen Ressourcen. Besonderheiten des deutschen AMNOG-Verfahrens sind die freie Festlegung des Arzneimittelpreises im ersten Jahr durch den pharmazeutischen Unternehmer, die Delegation der Nutzenbewertung als Grundlage der Preisbildung auf die Organe der Selbstverwaltung, sowie Bildung und Beurteilung von Subgruppen/Subpopulationen innerhalb zugelassener Indikationen. Daraus resultiert die Notwendigkeit einer Mischpreisbildung im Rahmen der anschließenden Verhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkassen.

Seit 10 Jahren werden alle in Deutschland neu oder in neuer Indikation zugelassenen Arzneimittel dem Prozess der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen. Das „lernende“ System bedurfte in den letzten Jahren einiger gesetzlicher Korrekturen, um auf zwischenzeitlich sichtbar gewordene Lücken

und Risiken zu reagieren. Damit verbunden waren Anstrengungen, das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht nur zur Preisbildung, sondern auch zur Unterstützung der wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln zu nutzen. So wurde 2017 eine umfassende Information der verordnenden Ärzt*innen im GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (GKV-AMVSG) eingeführt [2]. Seit dem 1. Oktober 2020 ist die neue Regelung in Kraft [3].

Eine weitere, wichtige Anpassung war die frühzeitige Einbindung medizinischer Fachexpert*innen in die Verfahren. Wiederholt hatten die FG Kritik an Festlegungen der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) und an Subgruppenbildungen geübt [4, 5]. Durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde diese Lücke geschlossen [6] und im Frühjahr 2020 verfahrenstechnisch geregelt. Abbildung 1 zeigt den aktuellen Ablauf der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel.

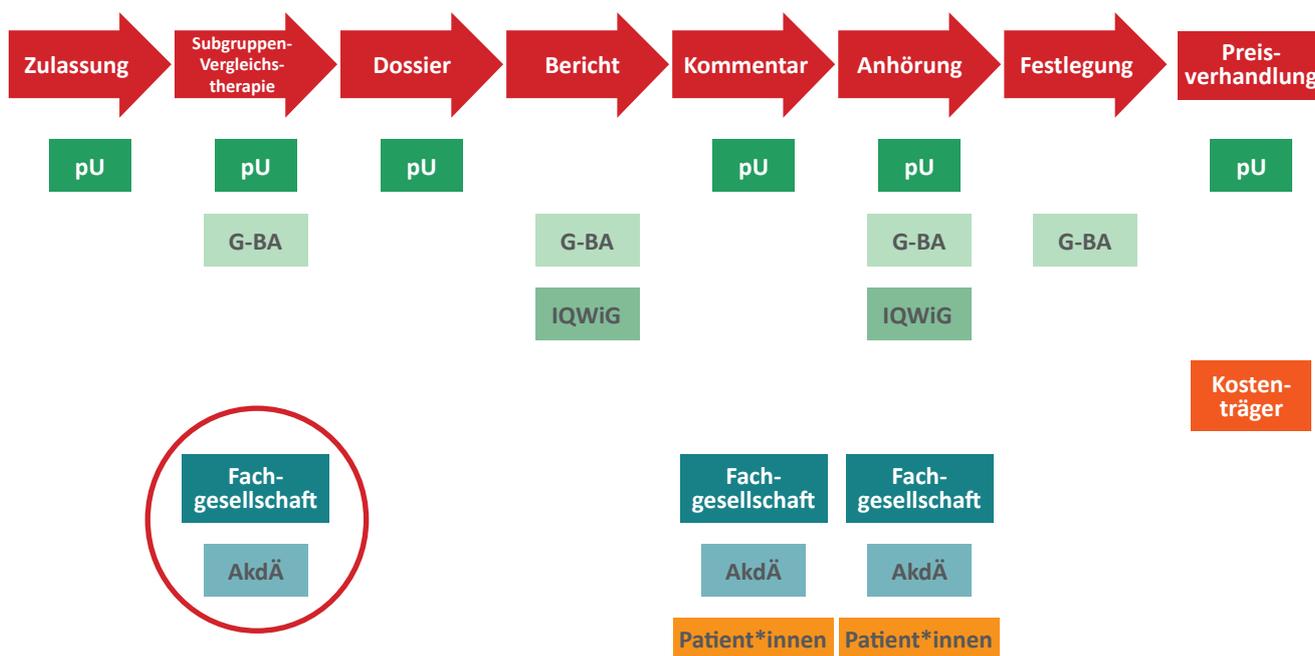


Abbildung 1: Schema des Ablaufs der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG

Legende: AkdÄ – Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU – pharmazeutischer Unternehmer; rot umrandet ist die Regelung durch das GSAV; die Kostenträger sind stimmberechtigtes Mitglied im G-BA, haben aber auch eigene Funktionen wie die Preisverhandlungen; die Patient*innen sind nicht-stimmberechtigtes Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss, Patientenvertretungen können unabhängige Kommentare abgeben;

Die FG begleiten den Prozess sowohl aus der methodisch-wissenschaftlichen als auch aus der ärztlichen Sicht. In den letzten Jahren hatte die ständige „Kommission Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ der AWMF zusammen mit der DGHO eine Zusammenstellung der bisherigen Festlegungen publiziert [7, 8]. Darin wurden sowohl Stärken als auch Schwächen und Lücken des Systems der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG adressiert. 2020 erzwang der erste COVID-19 Lockdown eine Pause.

Die Mitglieder der ständigen Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ der AWMF haben gemeinsam mit der DGHO die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel aus dem Jahr 2020 analysiert und zusammen mit den vorherigen Festlegungen aus den Jahren 2011-2019 ausgewertet. Quelle für die Auswertungen der Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, die Veröffentlichungen auf der Internetseite des G-BA [9]. Ziel ist eine unabhängige Darstellung.

§ 3. Abgeschlossene Verfahren und Festlegungen

3. 1. Abgeschlossene Verfahren

Die Zahl der Verfahren war in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen und lag 2019 und 2020 auf einem stabil hohen Niveau, siehe **Tabelle 1** und **Abbildung 2**.

Verfahren	2011-2018	2019	2020	gesamt
mit Festlegung abgeschlossen	344	90	85	519

Tabelle 1: Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2019 und 2020 im Vergleich zu den Vorjahren

Mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren 2011-2020

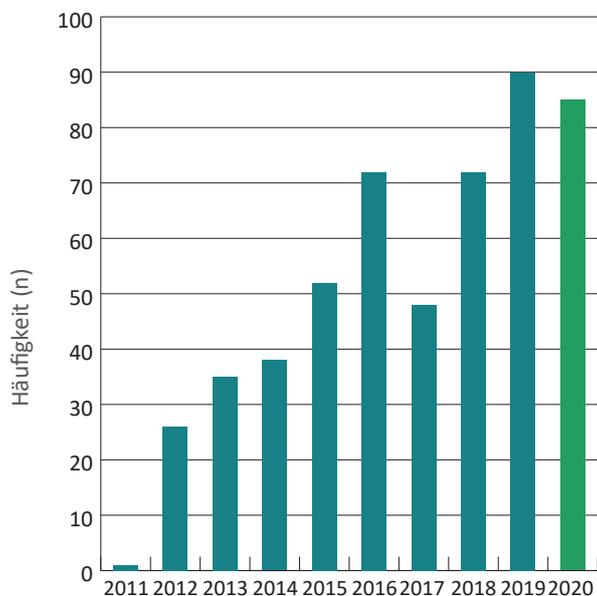


Abbildung 2: Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011-2020.

Im Jahr 2019 wurden 90 Verfahren, im Jahr 2020 85 Verfahren abgeschlossen. Der Anstieg zu den Vorjahren ist vor allem durch neue Arzneimittel und/oder neue Indikationen bedingt. Weitere Gründe sind Neubewertungen nach Ablauf von Befristungen und die Neubewertung von Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status, die die gesetzlich vorgesehene Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten haben.

3. 2. Festlegungen

3. 2. 1. Alle Fachgebiete

Bis Ende 2020 wurden 519 Verfahren vollständig durchgeführt und abgeschlossen. Unter Berücksichtigung der Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ergeben sich 966 Festlegungen. Die Ergebnisse aller Festlegungen der Jahre 2011-2020 sind in **Abbildung 3** graphisch dargestellt. Dabei ergeben sich zwei Möglichkeiten der Darstellungen:

- Bestbewertung – hier wird in Verfahren mit Subgruppenbildung die jeweils beste Festlegung gewertet, bei Verfahren ohne Subgruppenbildung die jeweils einzige Festlegung
- Alle Subgruppen/Subpopulationen – hier sind die Festlegungen aller Subgruppen/Subpopulationen ausgewertet

Die Darstellung der Bestbewertung entspricht dem Vorgehen des G-BA bei Zusammenfassung von Ergebnissen des AMNOG-Verfahrens, und auch dem Vorgehen anderer Berichte [10]. Wegen der besonderen Bedeutung von Subgruppen/Subpopulationen im AMNOG-Verfahren hatten die FG bisher die Darstellung der Subgruppen/Subpopulationen für angemessen gehalten. In dieser Schrift wird die informative Auswertung beider Vorgehensweisen dargestellt.

In 59,6% aller Subgruppen/Subpopulationen wurde der Zusatznutzen als „nicht belegt“ bewertet. 14,2% der positiven Festlegungen zum Zusatznutzen wurden als „gering“, 12,0% als „beträchtlich“, 0,3% als „erheblich“ und 13,4% als „nicht quantifizierbar“ eingestuft. In 0,5% der Subgruppen/Subpopulationen wurde der Schaden höher als der Nutzen eingestuft und in die Kategorie „geringerer Zusatznutzen“ eingeordnet. In der Kategorie „nicht quantifizierbar“ finden sich vor allem Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status.

Entsprechend den methodischen Vorgaben der Auswertung sieht das Bild bei Darstellung der Bestbewertung positiver aus. In 41,1% aller Verfahren war die beste Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“. Bei 19,9% der Verfahren war „nicht quantifizierbar“ die beste Bewertung, gefolgt von 19,3% mit „beträchtlich“ und 18,9% mit Zusatznutzen „gering“. In 0,5% der Verfahren wurde die Kategorie „erheblich“ als beste Bewertung gewählt, bei 0,2% wurde ein geringerer Zusatznutzen, d. h. ein Schaden festgelegt.

In **Abbildung 4** werden die Festlegungen des Jahres 2020 mit allen Festlegungen der Jahre 2011-2019 verglichen.

Alle Fachgebiete (2011-2020)

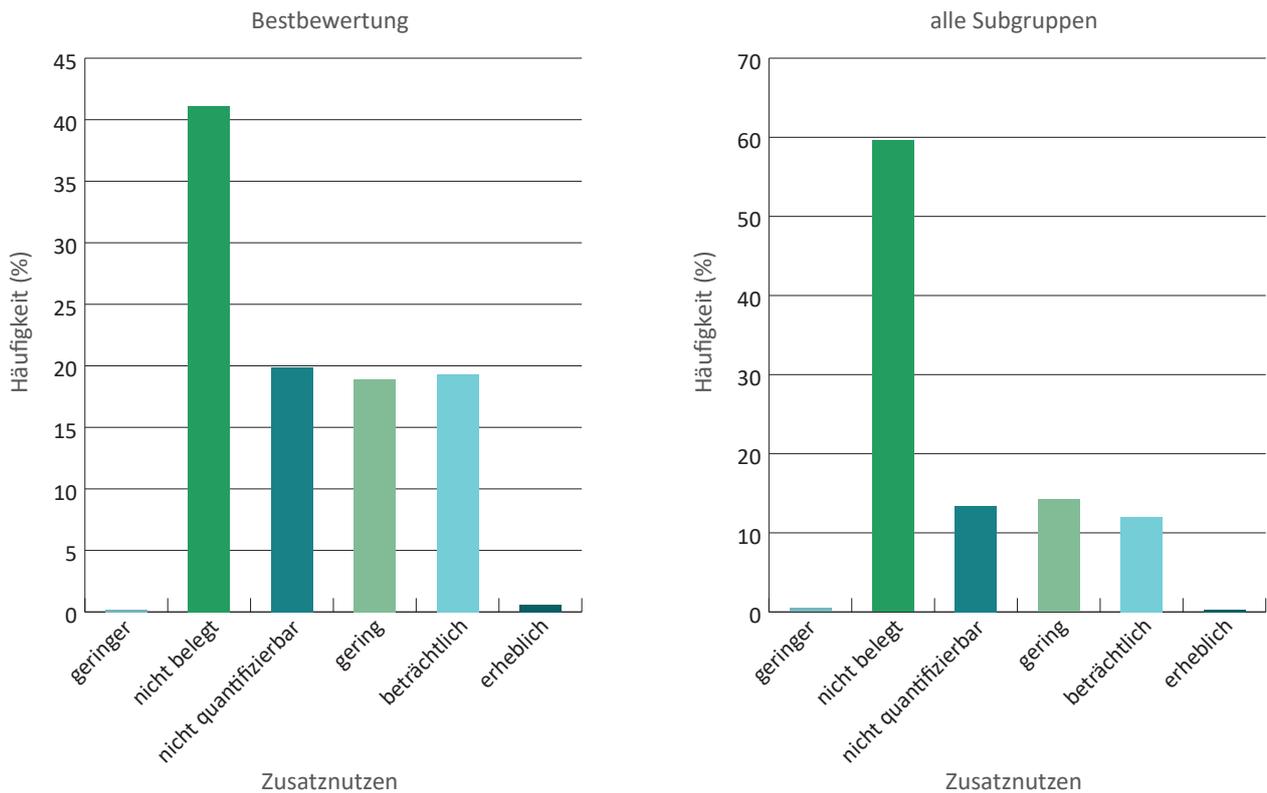


Abbildung 3: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011-2020: alle Fachgebiete – Bestbewertung und Subgruppen/Subpopulationen

Legende: Bestbewertung – hier wird in Verfahren mit Subgruppenbildung die jeweils beste Festlegung ausgewertet, bei Verfahren ohne Subgruppenbildung die jeweils einzige Festlegung; alle Subgruppen/Subpopulationen – hier sind die Festlegungen aller Subgruppen/Subpopulationen ausgewertet; aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten und zur besseren graphischen Darstellung unterscheidet sich die Skalierung der Y-Achsen in den beiden Abbildungen;

Festlegungen (alle Subgruppen) 2020 im Vergleich zu den Vorjahren

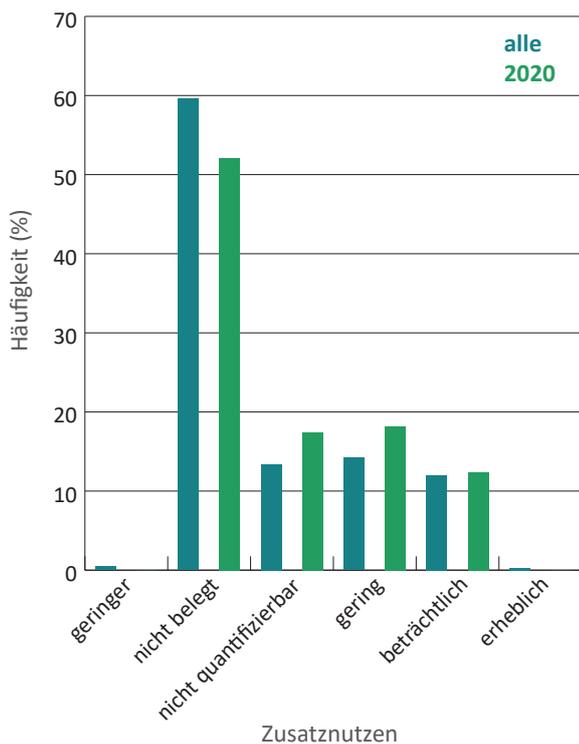


Abbildung 4: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2020 gegenüber den Jahren 2011-2019: alle Fachgebiete – alle Subgruppen/Subpopulationen

Dabei zeigt sich nur in der Kategorie „nicht quantifizierbar“ eine Abweichung dahingehend, dass im Jahr 2020 mehr Verfahren mit dieser Festlegung abgeschlossen wurden. Dies trifft auch auf die Kategorie „gering“ zu. Der Einfluss einer höheren Anzahl von Verfahren zu neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status wird in Kapitel 3. 2. 4. thematisiert. Der Anteil der Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ liegt etwas niedriger als im Mittel der Vorjahre.

Die Flut neuer Arzneimittel betrifft die einzelnen Fachgebiete in sehr unterschiedlichem Maße. Die Zuordnung der Verfahren zu den betroffenen Fachdisziplinen ist in Tabelle 2 und Abbildung 5 zusammengefasst. Eine tabellarische Übersicht der Verfahren findet sich in Anhang A und Anhang B. Hier sind auch die „Wiederkehrer“ markiert, d. h. Verfahren mit einer Neubewertung. Das Thema der Neubewertungen und der Änderungen von Festlegungen hatten die FG zuletzt 2019 ausführlicher beleuchtet [8].

Viele Arzneimittel können mehr als einem Fachgebiet zugeordnet werden, z. B. der Onkologie und der Pneumologie bei Arzneimitteln zum Einsatz beim Lungenkarzinom, der Diabetologie und der Endokrinologie bei Diabetespräparaten, oder der Hämostaseologie, der Kardiologie und der Neurologie bei Antikoagulantien zur Prophylaxe oder Therapie vaskulärer Ereignisse. Dadurch ist die Gesamtzahl der hier angezeigten Verfahren höher als die Gesamtzahl der ausgewerteten Verfahren.

Wie auch in den vorhergehenden Jahren sind 2019/2020 besonders viele neue Arzneimittel in der Onkologie und der Hämatologie zugelassen und bewertet worden. Bemerkenswert ist die starke Zunahme von Verfahren in der Pädiatrie, in den Jahren 2019/2020 wurden mehr Verfahren als in dem gesamten, vorherigen Zeitraum bewertet. Das trifft auch auf die Gynäkologie zu.

Fachgebiet	2011-2018	2019/2020
Dermatologie	35	15
Diabetologie	36	9
Endokrinologie	46	10
Gynäkologie	12	17
Hämatologie	59	38
Hämostaseologie	15	7
HNO	2	5
Hepatogastroenterologie	34	10
Infektiologie	36	9
Kardiologie	12	4
Nephrologie	13	5
Neurologie	30	14
Onkologie	139	89
Ophthalmologie	10	3
Pädiatrie	30	38
Pneumologie	47	33
Psychiatrie	5	1
Rheumatologie	6	4
Stoffwechsel	27	26
Urologie	18	12

Tabelle 2: Anzahl vollständig durchgeführter, mit einer Festlegung abgeschlossener Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach Fachgebieten

Verfahren nach Fachgebieten

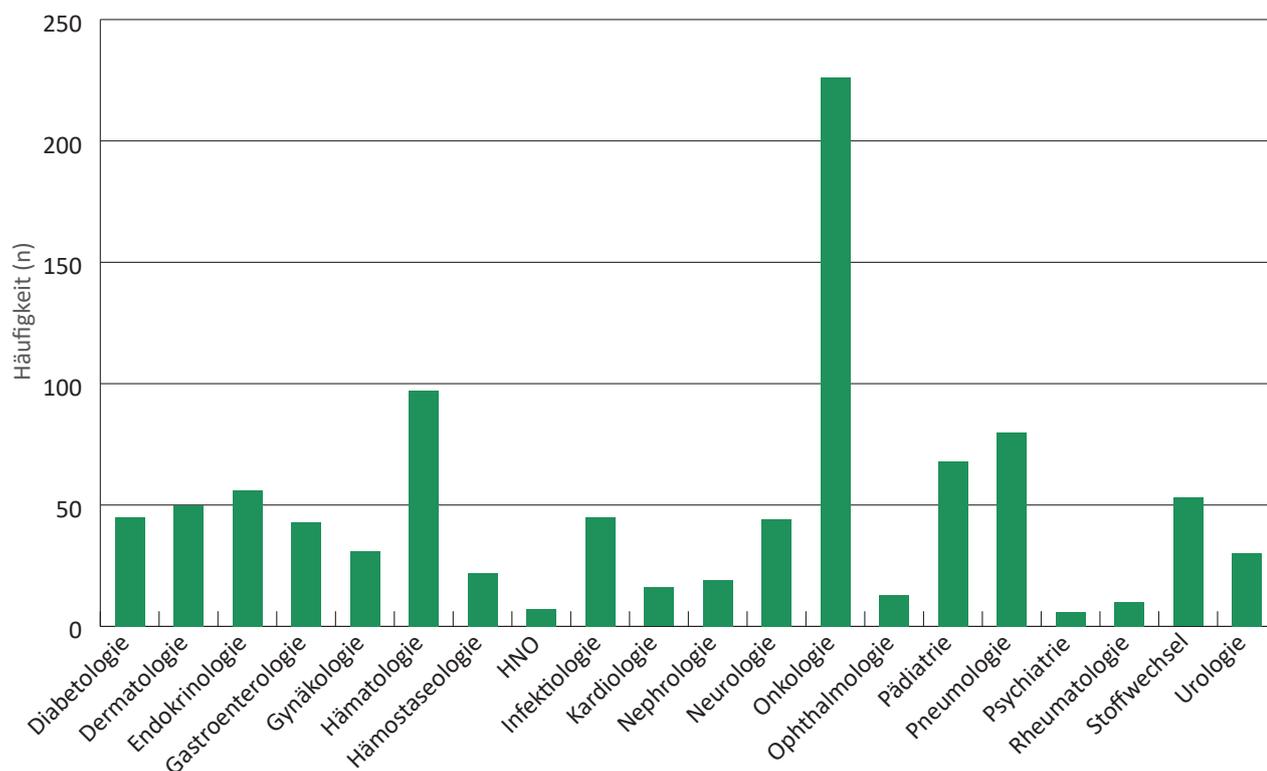


Abbildung 5: Anzahl vollständig durchgeführter, mit einer Festlegung abgeschlossener Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach Fachgebieten (Details zur Zuordnung im Text)

Diskussion und Schlussfolgerungen

In den Jahren 2019 und 2020 ist die Zahl der abgeschlossenen Verfahren weiter angestiegen. Sie liegt inzwischen bei etwa 90/ Jahr.

Verfahren wurden besonders häufig in der Onkologie durchgeführt. Sie betrafen neue Arzneimittel, aber vor allem auch neue Indikationen für bereits zugelassene Arzneimittel.

Am stärksten angestiegen ist in den letzten beiden Jahren die Anzahl von Verfahren zu neuen Arzneimitteln in der Pädiatrie.

Bemerkenswert ist, dass – mit Ausnahme der Onkologie – Erkrankungsgruppen mit einem sehr hohen Versorgungsaufwand in Deutschland wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder solche des Bewegungsapparates und ganz besondere psychische Störungen eine im Verhältnis niedrige Anzahl neuer Arzneimittel und damit auch von Nutzenbewertungsverfahren aufweisen.

Besondere Innovationen auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie fanden mit der Einführung der Gentherapie in die Versorgung bei hereditären und bei malignen Erkrankungen statt.

In der Auswertung der letzten 10 Jahre erhielten etwa 40% aller Arzneimittel in der Bestbewertung die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“, in der Auswertung aller Subgruppen/Subpopulationen waren es etwa 60%.

Im Jahr 2020 wurde die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ etwas seltener, die Festlegungen „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ und „Zusatznutzen gering“ wurden häufiger als im Mittel der Vorjahre getroffen.

3. 2. 2. Einzelne Fachgebiete (alphabetische Reihenfolge)

Die Arzneimittel in den verschiedenen Fachgebieten werden sehr unterschiedlich bewertet. Das hat vor allem methodische Gründe, z. B. wirken sich die festgelegten Beurteilungskriterien bei chronischen Krankheiten anders als bei Krankheiten mit einer hohen und kurzfristigen Beeinträchtigung der Lebenserwartung aus. Die Unterschiede führen aber zu einer sehr unterschiedlichen Perzeption der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in den jeweiligen wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften. Im Folgenden werden die Ergebnisse nach Fachgebieten dargestellt. Aufgenommen wurden Fachgebiete mit >5 abgeschlossenen Verfahren. Die graphische Darstellung zeigt in farblicher Kodierung die Ergebnisse des jeweiligen Fachgebietes im Verhältnis zum Ergebnis aller Fachgebiete (übernommen aus Abbildung 3).

3. 2. 2. 1. Dermatologie

In der Dermatologie wurden 50 Verfahren mit 83 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 6**.

In der Dermatologie fällt die überdurchschnittlich hohe Anzahl von Verfahren mit der Bewertung „beträchtlich“ auf. Dies ist vor allem durch Verfahren aus der Onkologie bedingt. Von den 50 dermatologischen Verfahren betrafen 34 Verfahren neue Arzneimittel zur Therapie des Melanoms. Ein erheblicher Zusatznutzen wurde 2015 dem Propranolol zur Therapie des infantilen Hämangioms zuerkannt.

Dermatologie 2011-2020

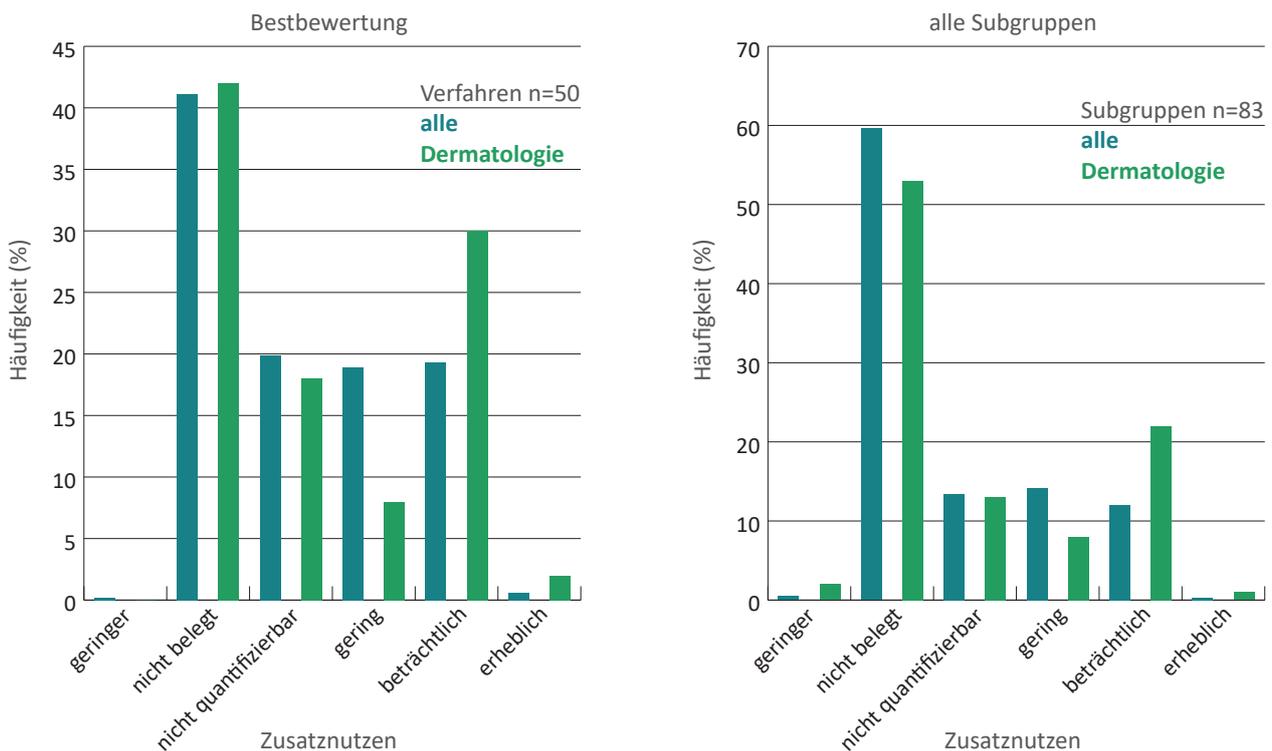


Abbildung 6: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Dermatologie, 2011-2020

3. 2. 2. Diabetologie

In der Diabetologie wurden 45 Verfahren mit 141 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 7**.

Diabetologie 2011-2020

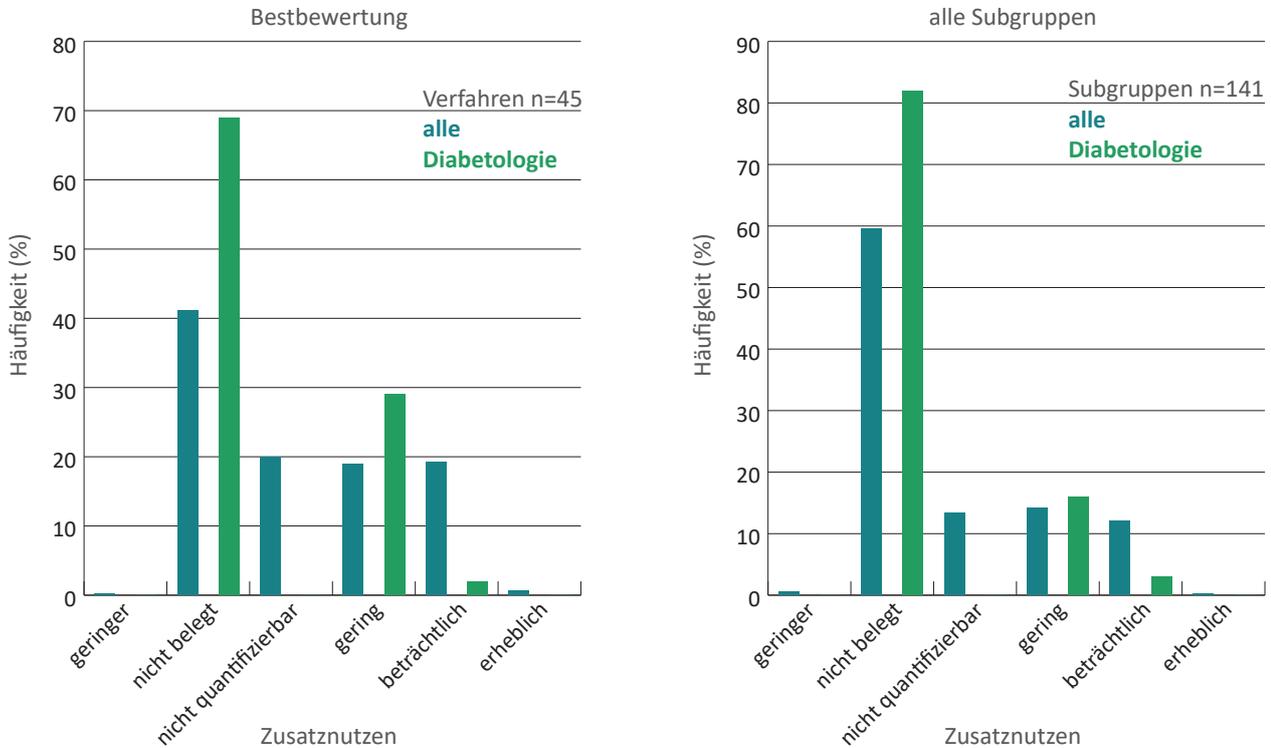


Abbildung 7: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Diabetologie, 2011-2020

Bei den neuen Antidiabetika wurden besonders häufig Subgruppen/Subpopulationen gebildet, im Median waren es 3. Die Bewertung neuer Antidiabetika liegt weiterhin unter dem Durchschnitt aller Fachgebiete. Insbesondere in den frühen Verfahren zu SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine), Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (Gliptine) und GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Glutide) wurde häufig „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Hintergründe waren vor allem methodischer Natur, da viele Zulassungsstudien Laborparameter wie eine Senkung des HbA1c als primäre Endpunkte hatten. Diese wurden in den Berichten des IQWiG und auch vom G-BA nicht als patientenrelevant bewertet. Ein Durchbruch war 2016 die Bewertung „beträchtlich“ bei Empagliflozin, nachdem Daten zum positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Endpunkte in die Verfahren aufgenommen wurden.

In den Bericht des IQWiG bleibt festzustellen, dass kardiovaskuläre Endpunktstudien (CVOTs) auf Grund ihres Designs zwar separat betrachtet, aber häufig auf Grund der mangelnden Bewertbarkeit hinsichtlich einer ZVT nicht berücksichtigt werden, selbst wenn der primäre Endpunkt positiv war. Zudem werden seitens des IQWiG Analysen von Subgruppen durchgeführt und gewichtet, die biometrisch in keinem belastbaren Zusammenhang mit dem Effekt auf den primären Endpunkt stehen.

Die neuere Forderung bzw. Erwartung des IQWiG, dass bei CVOTs die Verum-Gruppe nicht mit Placebo/Usual Care verglichen werden sollte, sondern mit einer im Studienprotokoll festgelegten Eskalation der Standardmedikation, führt leider zur Nicht-Anerkennung von positiven Studieneffekten. Dies sollte zeitnah methodisch transparent geklärt werden. Eine Protokoll-bedingte Eskalation der Standardmedikation in der Placebogruppe ist ein anderes Studiendesign und entspricht nicht den üblichen CVOTs. Dennoch ist der wesentliche Stellenwert der Letzteren auf Grund der Größe der Studien nicht zu unterschätzen und evaluiert primär Nutzen und Sicherheit. Dies wäre nicht vergleichbar möglich, wenn die Placebogruppe protokollbedingt verändert wird, dann werden Therapiestrategien verglichen. Dies wäre zu begrüßen, aber nicht auf Kosten der klassischen CVOT-Analysen.

Eine wichtige Innovation der letzten Jahre war die Einführung und Bewertung von Dapagliflozin als erstem SGLT2-Inhibitor beim Diabetes mellitus Typ 1. Hier wurde vom G-BA der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt.

3. 2. 2. 3. Endokrinologie

In der Endokrinologie wurden 56 Verfahren mit 152 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 8**.

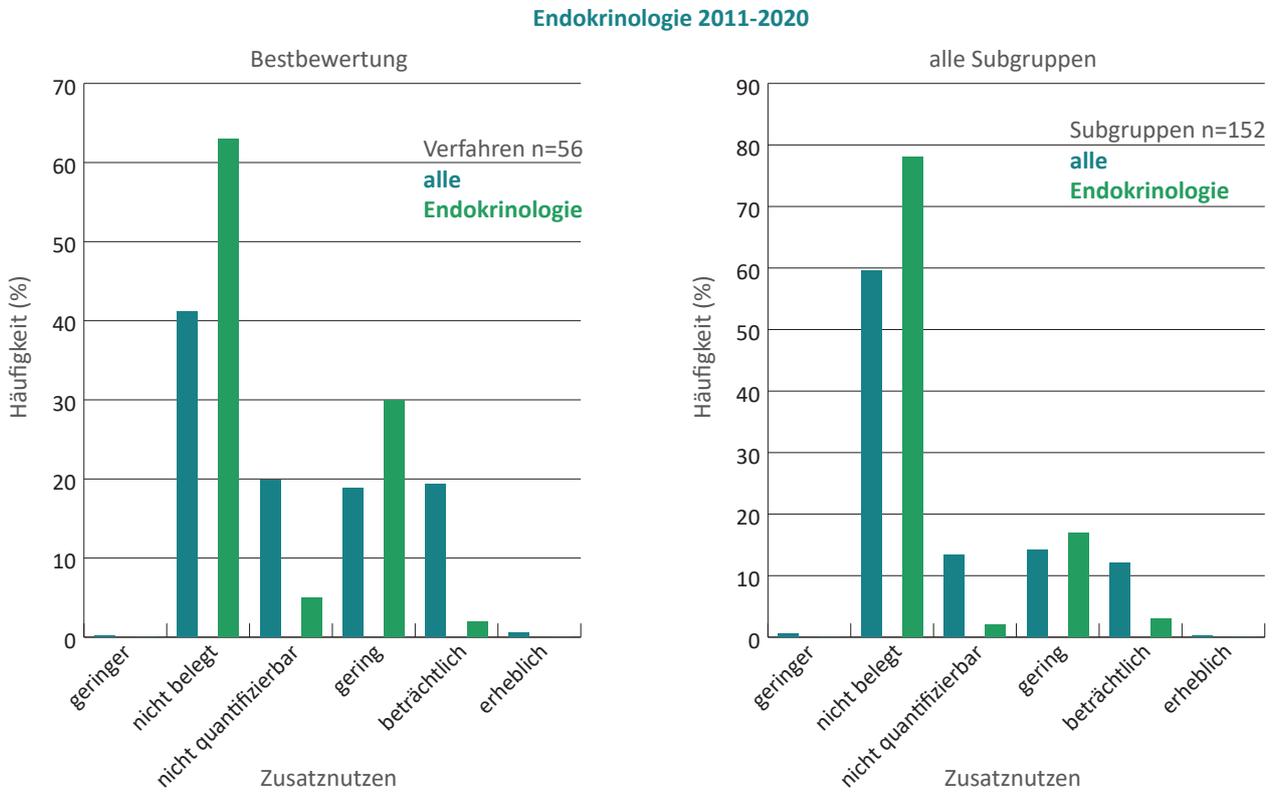


Abbildung 8: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Endokrinologie, 2011-2020

Die Fachgebiete der Endokrinologie und der Diabetologie sind überlappend. Zusätzlich sind in der Endokrinologie neue Arzneimittel zur Behandlung u. a. von Schilddrüsenerkrankungen und Hypophysendysfunktion ausgewertet.

3. 2. 2. 4. Gynäkologie

In der Gynäkologie wurden 29 Verfahren mit 52 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 9**.

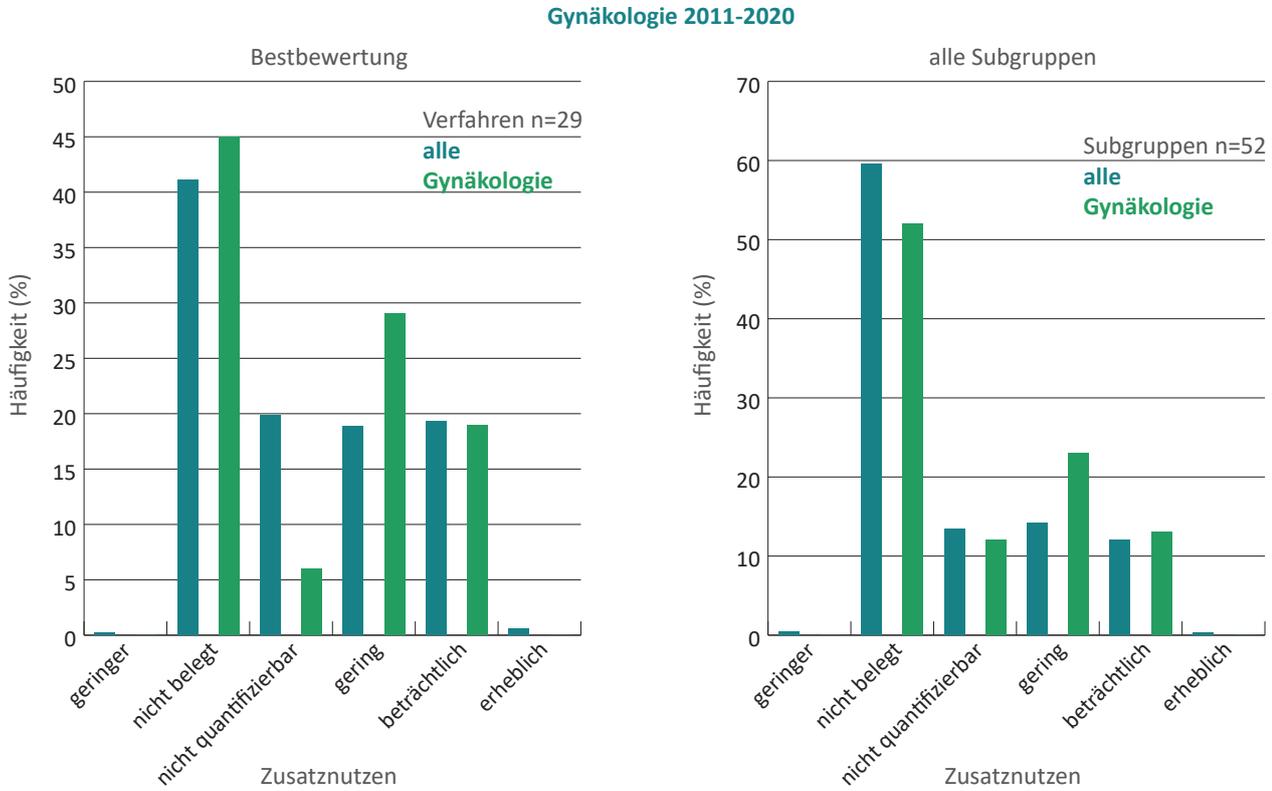


Abbildung 9: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Gynäkologie, 2011-2020

27 der 29 Verfahren in der Gynäkologie betrafen Tumormedikamente. Die Gesamtbewertung entspricht etwa dem Durchschnitt der anderen Fachgebiete, ist aber gegenüber allen anderen neuen Arzneimitteln in der Onkologie eher etwas niedriger, siehe Kapitel 3. 2. 2. 13. Einen wesentlichen Einfluss auf die Gesamtauswertung in der Gynäkologie haben die 9 Verfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) beim Mammakarzinom mit bis zu 4 Subgruppen/Subpopulationen. Hier wurde häufig „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt.

3. 2. 2. 5. Hämatologie

In der Hämatologie 97 Verfahren mit 143 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 10**.

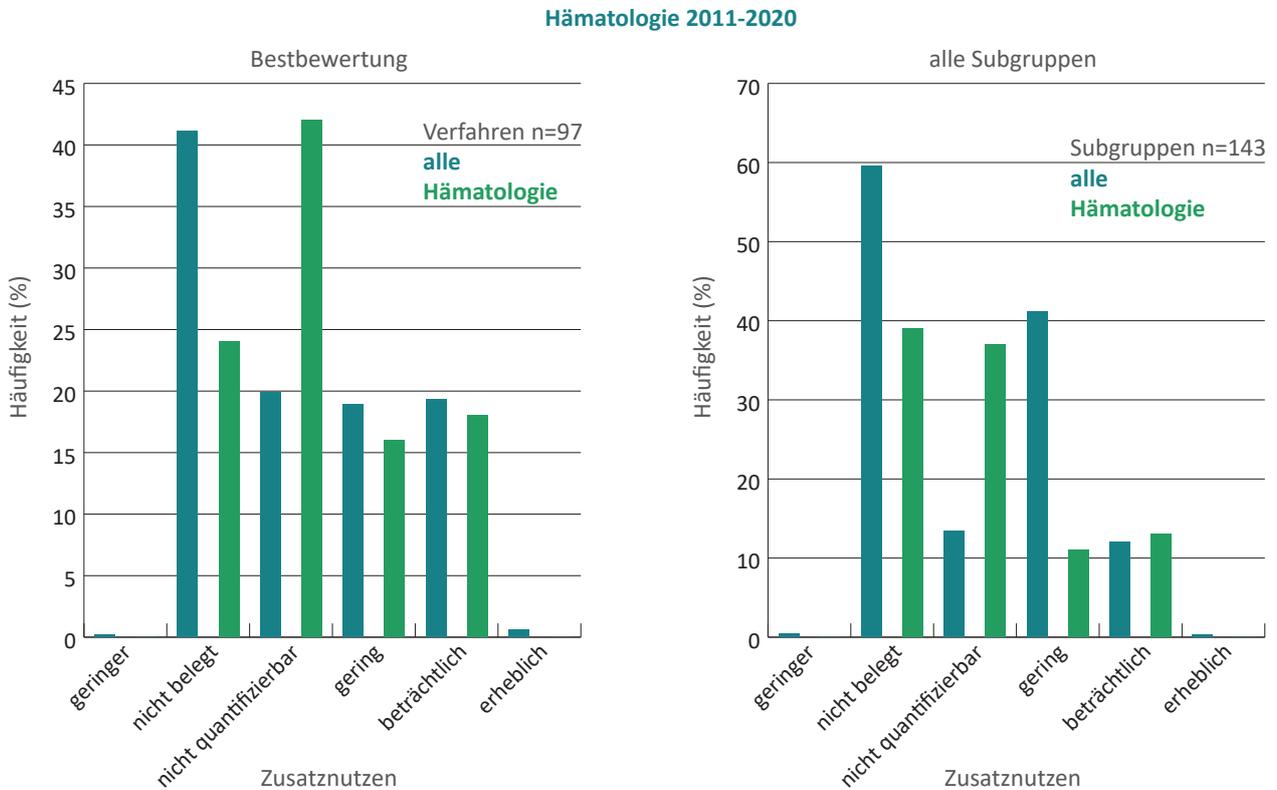


Abbildung 10: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Hämatologie, 2011-2020

Die Besonderheit in der Hämatologie ist der weit überdurchschnittliche Anteil von Verfahren mit der Festlegung des Zusatznutzens als „nicht quantifizierbar“, vor allem bedingt durch den überdurchschnittlich hohen Anteil von Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status. Dies betraf 65% der neuen Arzneimittel in der Hämatologie. Das Spektrum dieser seltenen Erkrankungen ist breit und reicht von der Hämophilie bis zu myeloproliferativen Neoplasien.

3. 2. 2. 6. Hämostaseologie

In der Hämostaseologie wurden 22 Verfahren mit 30 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 11**.

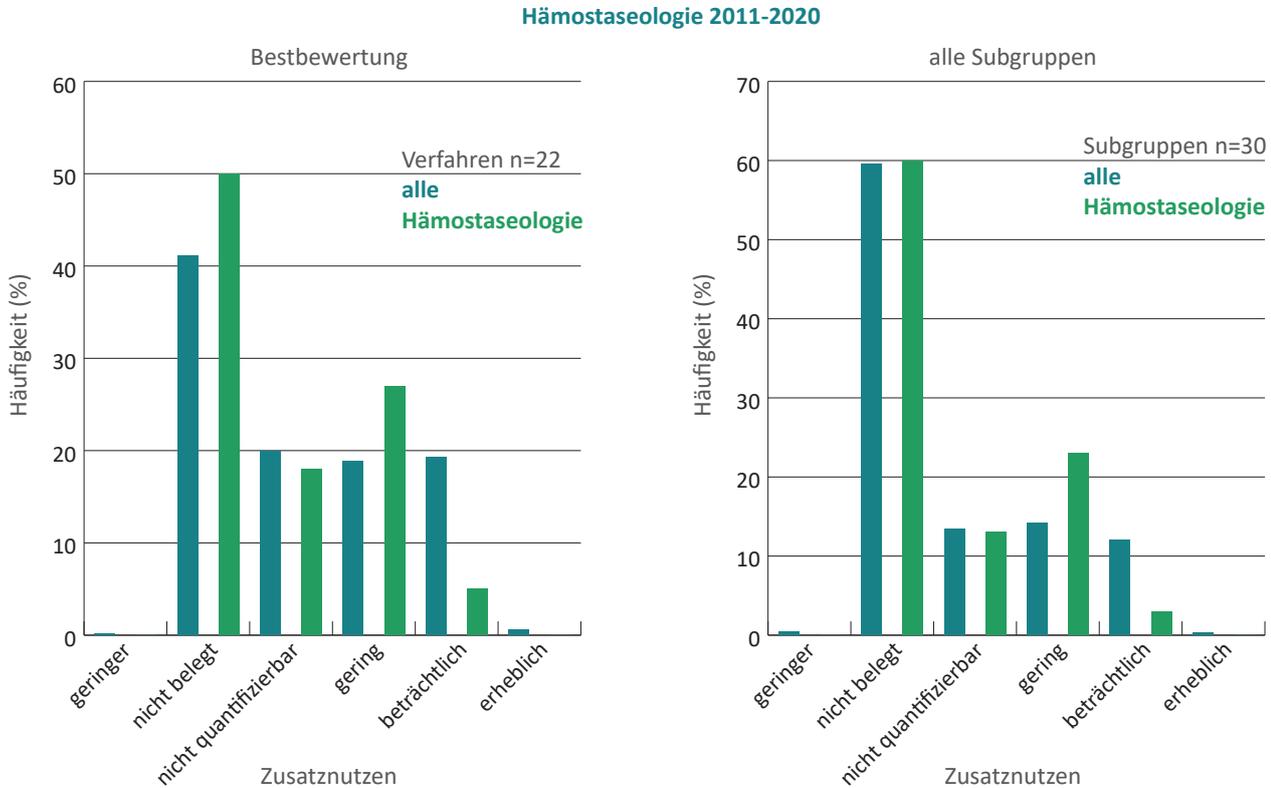


Abbildung 11: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Hämostaseologie, 2011-2020

Die Hälfte der Verfahren (11 von 22) zu neuen Arzneimitteln in der Hämostaseologie betraf die Hämophilie mit weiteren Präparaten zur Substitution von Faktor VIII bzw. XI, aber auch innovative Substanzen wie Emicizumab. Die Zulassung von Hämophilie-Präparaten in der EU und in Deutschland erfolgt regelhaft ohne die Vorlage von Daten aus randomisierten Studien. Durch das Fehlen von vergleichenden Daten ist die Festlegung eines Zusatznutzens schwierig. Entsprechend ist der Anteil von AMNOG-Verfahren mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ hoch.

Eine wichtige Innovation der letzten Jahre war die Einführung bispezifischer Antikörper. Der bisher einzige zugelassene Antikörper ist Emicizumab. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Der G-BA hat in zwei Verfahren zu Emicizumab einmal den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt, in 2 Subgruppen/Subpopulationen den Zusatznutzen als nicht belegt bewertet.

3. 2. 2. 7. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO)

In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wurden 7 Verfahren mit 8 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 12**.

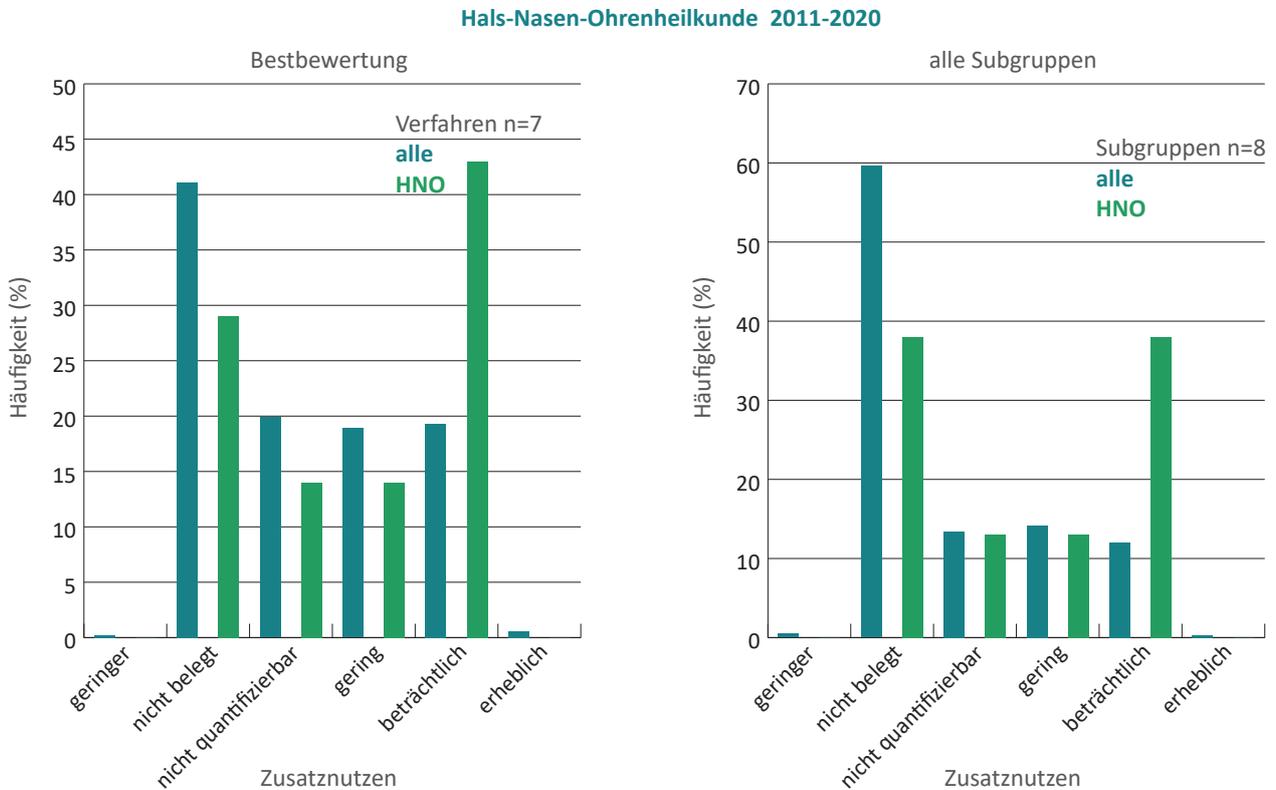


Abbildung 12: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2011-2020

Die aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur vorsichtig zu bewertenden, positiven Ergebnisse sind vor allem durch die hohe Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich bedingt. Hier besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wird in den AMNOG-Verfahren positiv bewertet.

3. 2. 2. 8. Hepatogastroenterologie

In der Hepatogastroenterologie wurden 44 Verfahren mit 115 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 13**.

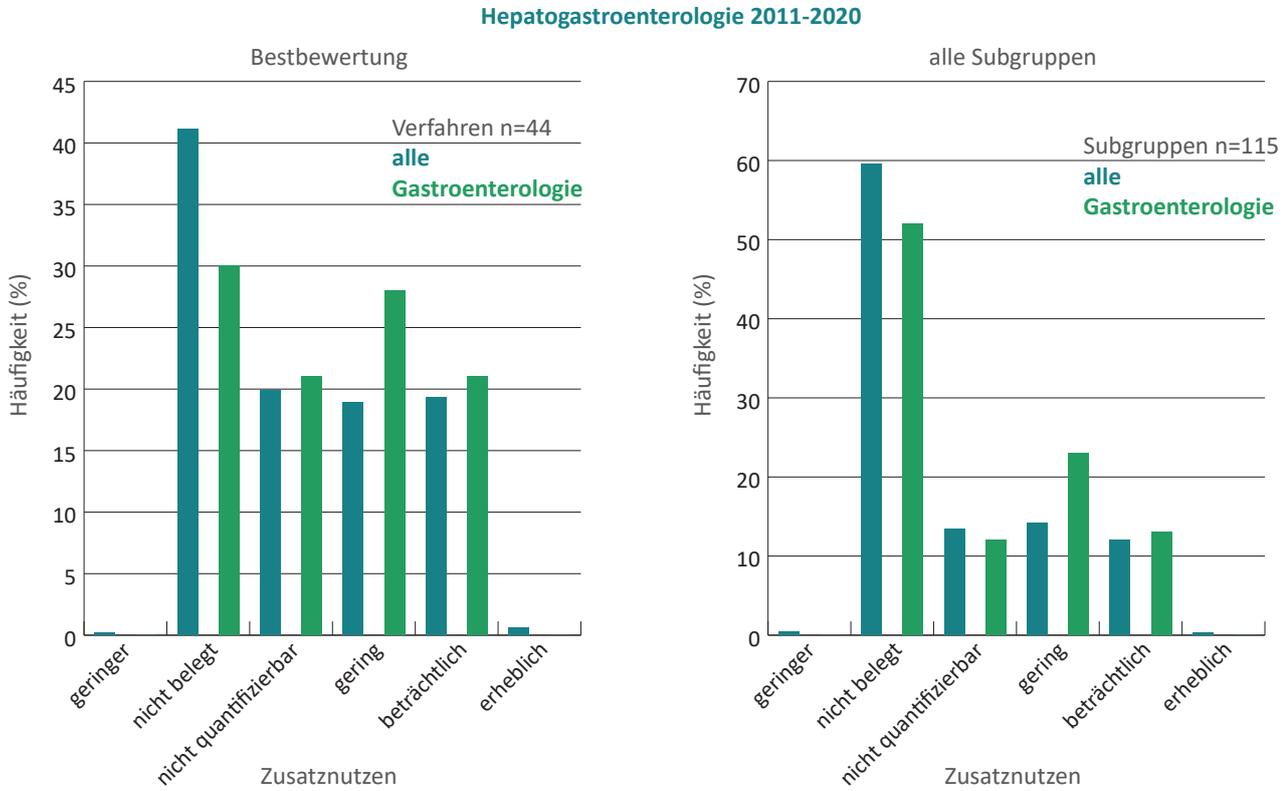


Abbildung 13: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Hepatogastroenterologie, 2011-2020

Die Ergebnisse sind etwas überdurchschnittlich, vor allem bei der Festlegung „geringer Zusatznutzen“. Das Spektrum der Krankheiten in der Hepatogastroenterologie ist a priori sehr breit. Medikamente für 16 unterschiedliche Erkrankungen wurden beurteilt. Sie reichen von chronischen Autoimmunerkrankungen wie dem Morbus Crohn über akute Infektionen mit Clostridium difficile oder chronischen Infektionskrankheiten wie der Hepatitis C bis zu unterschiedlichen Malignomen des Gastrointestinaltraktes.

3. 2. 2. 9. Infektiologie

In der Infektiologie wurden 45 Verfahren mit 138 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 14**.

Infektiologie 2011-2020

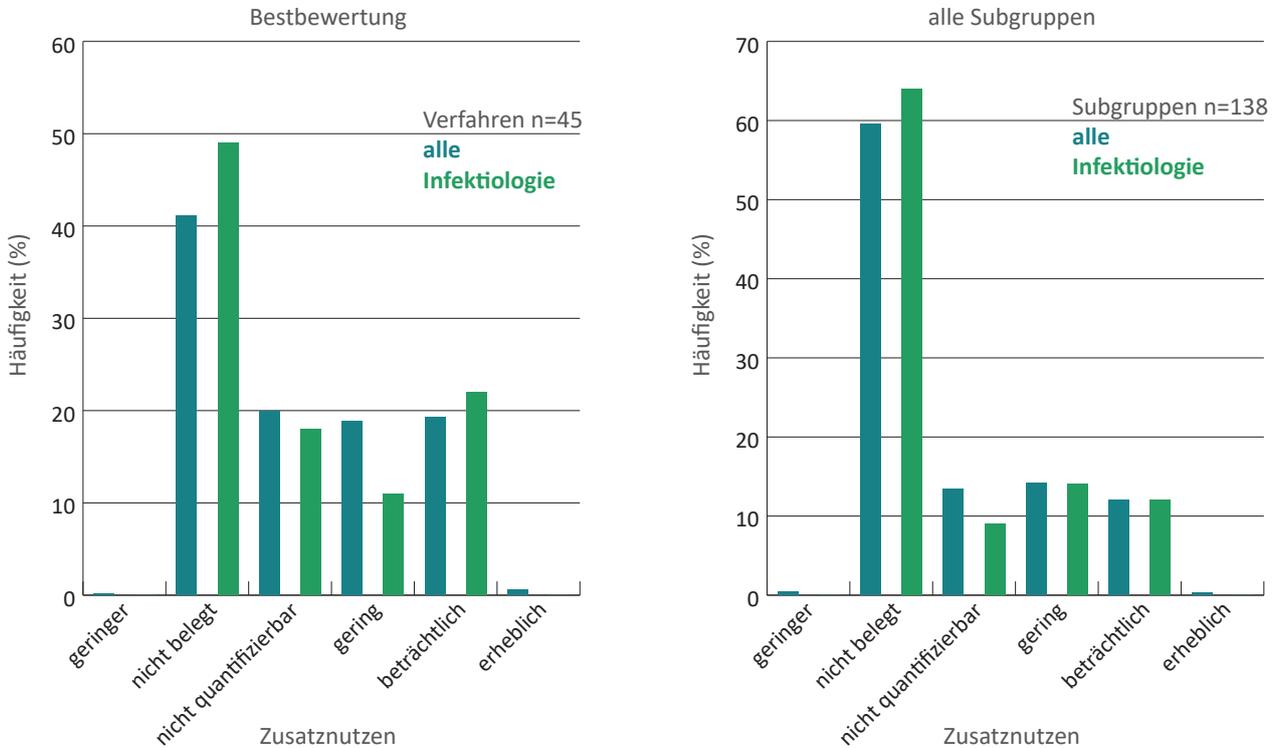


Abbildung 14: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Infektiologie, 2011-2020

In der Infektiologie wurden besonders häufig Subgruppen/ Subpopulation gebildet und bewertet, in einzelnen Verfahren bis zu 7 und 9 Subgruppen gebildet. Das ist eine Gelegenheit darauf hinzuweisen, dass einige dieser Subgruppenmerkmale präspezifiziert waren, die Studien aber nicht auf den Nachweis signifikanter Unterschiede in den Subgruppen/Subpopulationen gepowert waren. Die hohe Anzahl von Verfahren in der Infektiologie darf nicht über das schmale Erregerspektrum hinwegtäuschen, siehe **Tabelle 3**:

Indikation/Erreger	Anzahl der Verfahren
Aspergillus	1
Clostridium difficile	3
Cytomegalievirus	1
Hepatitis B-Virus	2
Hepatitis C-Virus	15
HIV	21
Mycobakterium tuberculosis	2

Tabelle 3: Indikationen in der Infektiologie

3. 2. 2. 10. Kardiologie

In der Kardiologie wurden 16 Verfahren mit 27 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 15**.

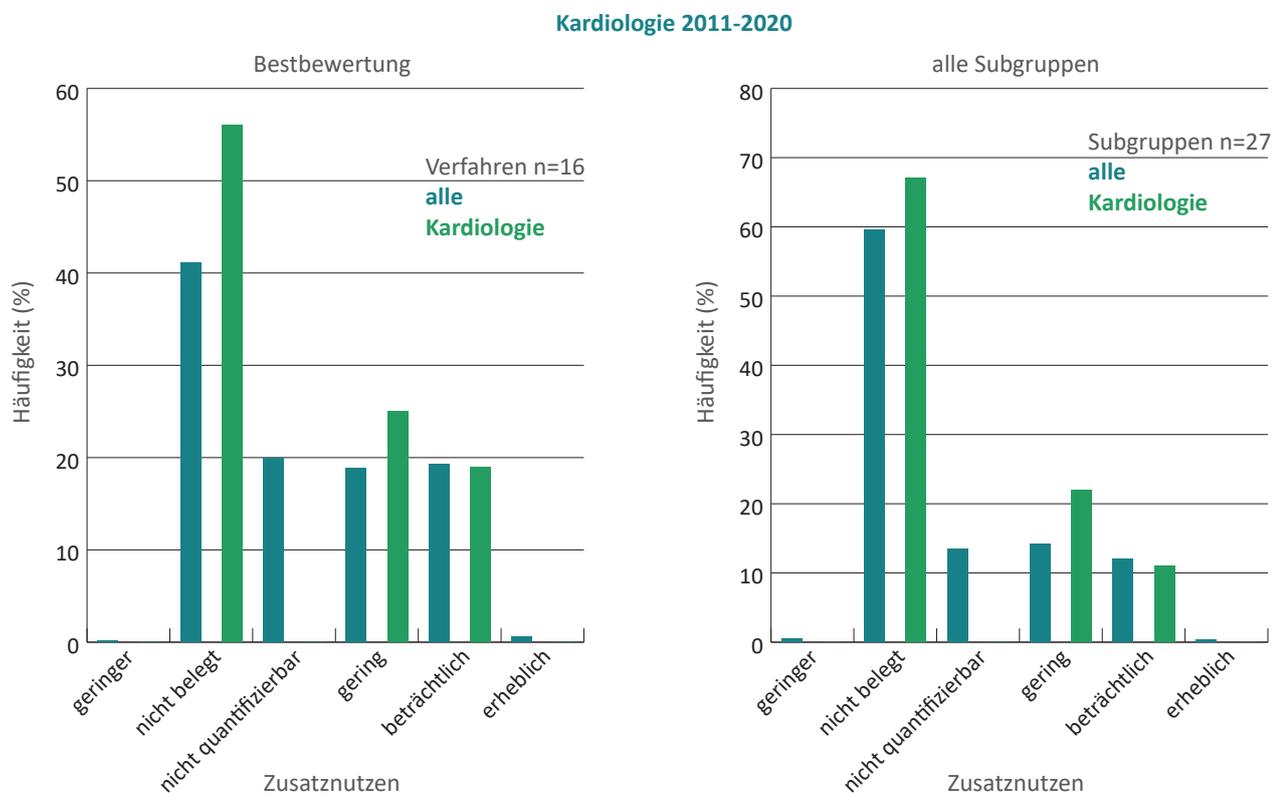


Abbildung 15: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Kardiologie, 2011-2020

Die Kardiologie hatte – durch das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Ticagrelor – eine Art Vorreiterrolle im AMNOG-Verfahren. Hier wurden wesentliche Standards für die Durchführung der Nutzenbewertung und für die Ausarbeitung methodischer Standards zur Umsetzung von Studienergebnissen in Bewertungskategorien etabliert. Die Anzahl weiterer neuer Arzneimittel ist in der Kardiologie niedrig geblieben. Das Spektrum reicht vom Kontrastmittel bei bildgebender Diagnostik über die Prophylaxe vaskulärer Komplikationen bis zur Therapie der Kardiomyopathie. Der relativ hohe Anteil von Arzneimitteln im Orphan-Drug-Status (6 von 16) ist durch die Inklusion von Arzneimitteln zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bedingt. Dennoch wurde in keinem kardiologischen Verfahren die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ getroffen.

3. 2. 2. 11. Nephrologie

In der Nephrologie wurden 18 Verfahren mit 30 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 16**.

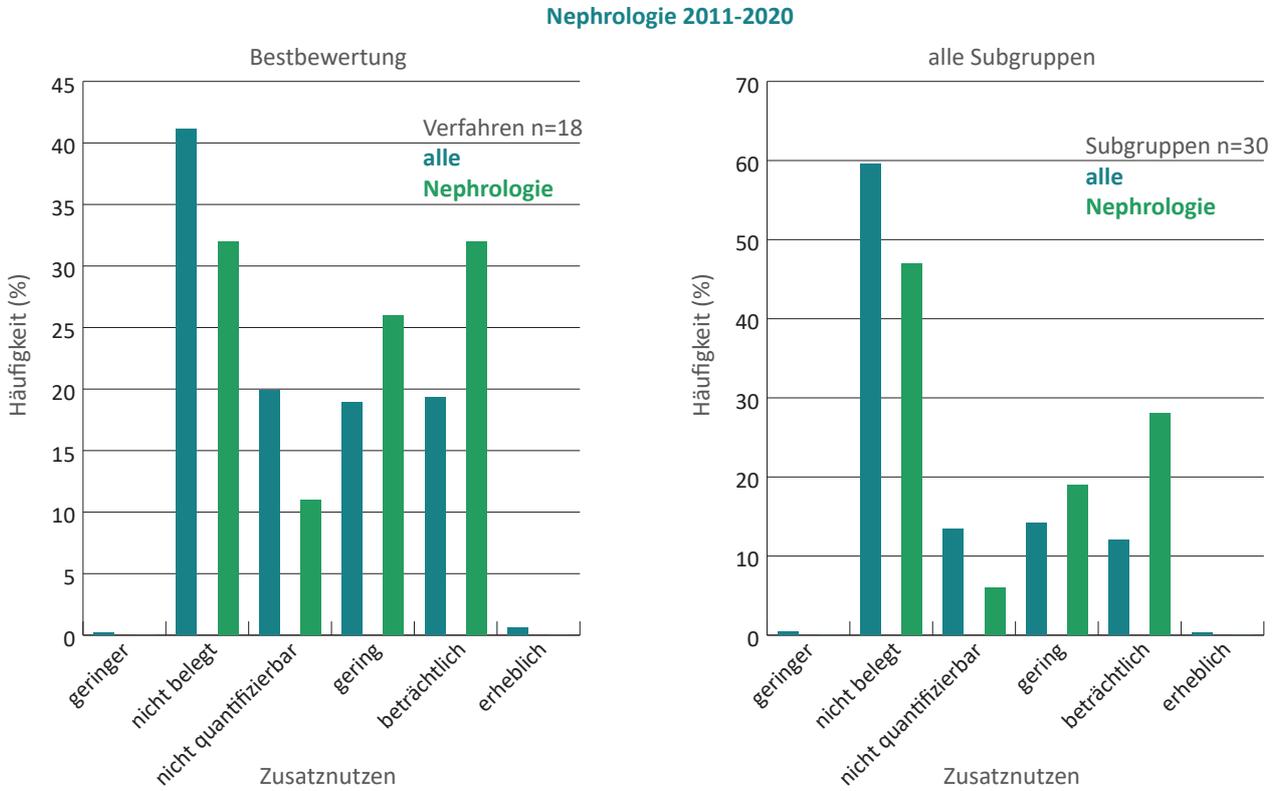


Abbildung 16: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Nephrologie, 2011-2020

Die Verteilung der Bewertungen in der Nephrologie ist besser als der Durchschnitt aller Fachgebiete, aber angesichts der relativ niedrigen Anzahl der Verfahren vorsichtig zu interpretieren. Das Spektrum der Diagnosen in der Nephrologie ist breit und reicht von Elektrolytstörungen über das Nierenzellkarzinom bis zur Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation.

3. 2. 2. 12. Neurologie

In der Neurologie wurden 44 Verfahren mit 65 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 17**.

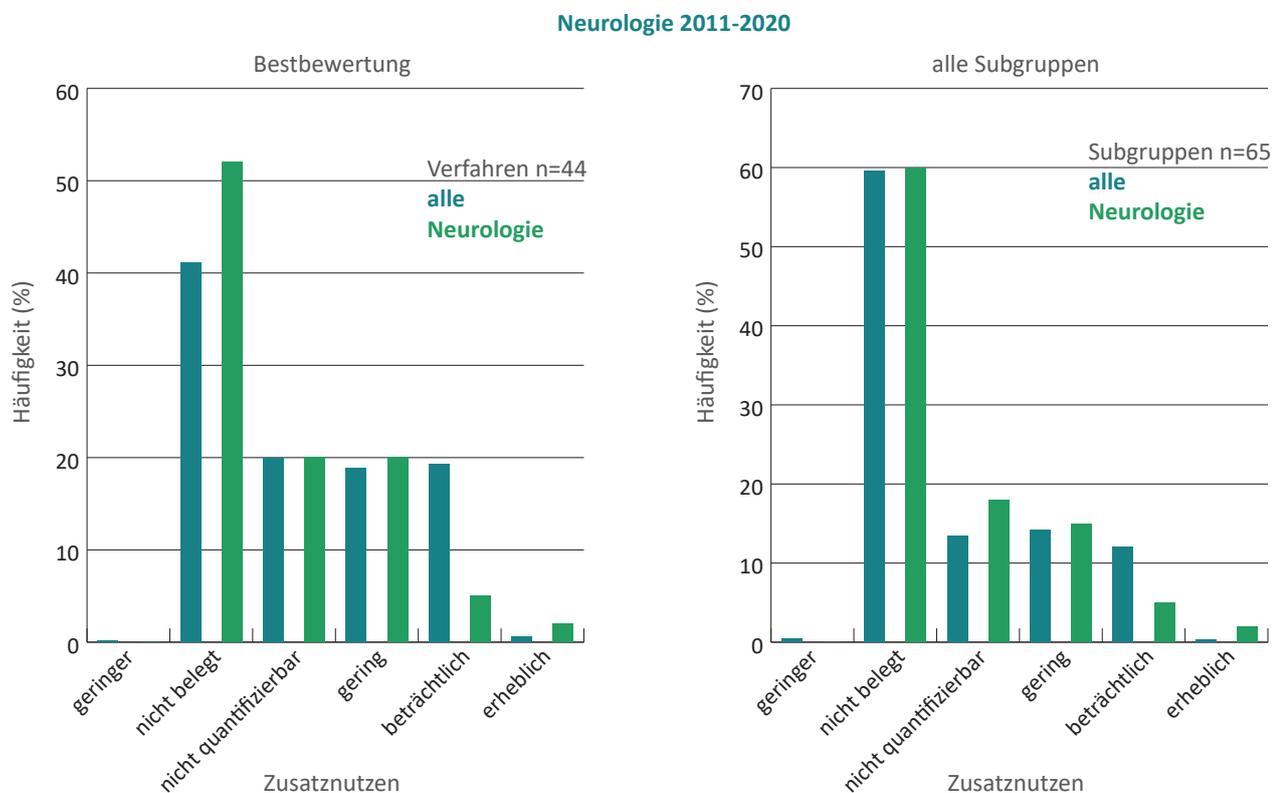


Abbildung 17: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Neurologie, 2011-2020

Auffällig in der Verteilung der Festlegungen ist der relativ niedrige Anteil von Verfahren mit beträchtlichem Zusatznutzen. Dagegen wird bei mehr als der Hälfte der Verfahren in keiner Subgruppe ein Zusatznutzen als belegt anerkannt. Die relativ häufigste Indikation in der Neurologie ist die Multiple Sklerose (13 Verfahren), gefolgt von der Epilepsie (8 Verfahren). Für die innovative Therapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogen-Abeparvovec, einem Antisense-Oligonukleotid, wurde ein erheblicher Zusatznutzen zuerkannt.

3. 2. 2. 13. Onkologie

In der Onkologie wurden 227 Verfahren mit 367 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 18**.

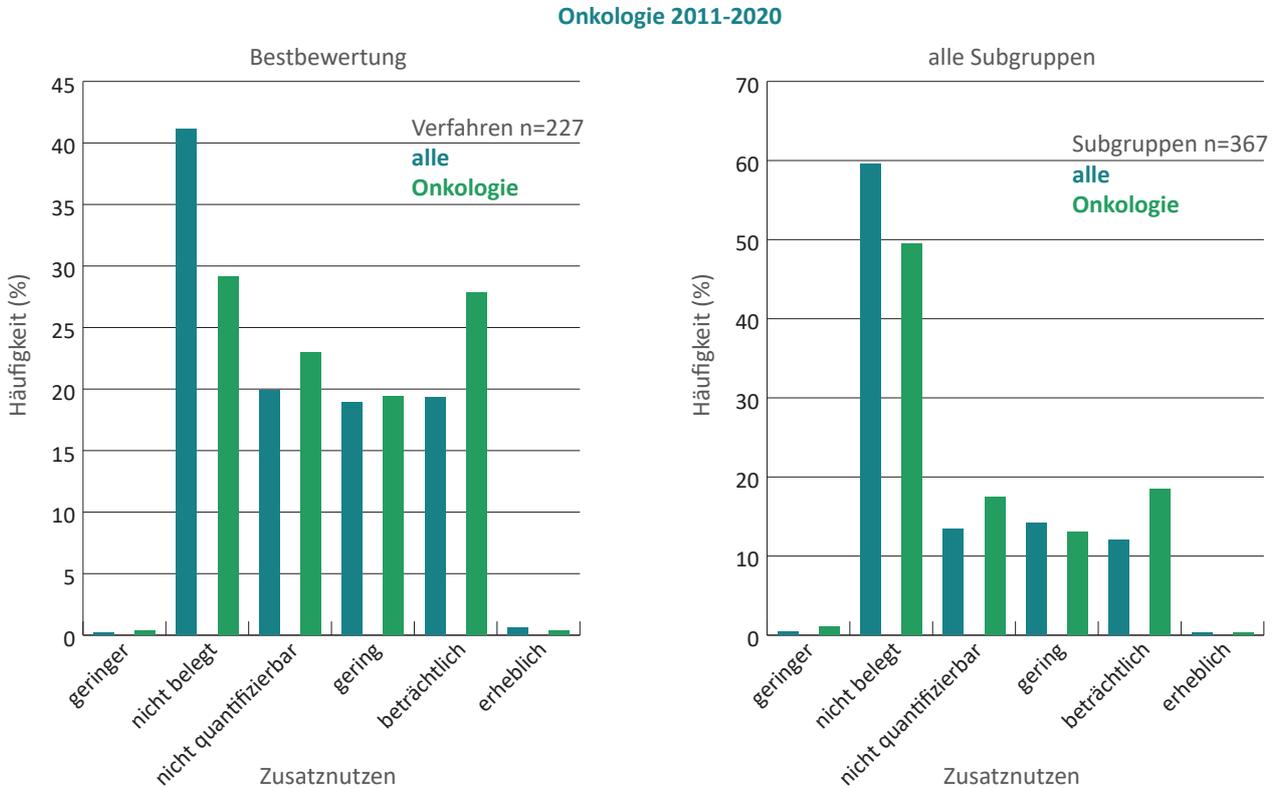


Abbildung 18: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Onkologie, 2011-2020

Die Onkologie ist mit Abstand das Fachgebiet mit den meisten neuen Arzneimitteln bzw. Indikationserweiterungen. Häufiger als im Durchschnitt aller Verfahren wird in der Onkologie die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ getroffen, während „Zusatznutzen nicht belegt“ seltener auftritt. Das wird insbesondere in der Graphik zur Bestbewertung deutlich. Die Bestbewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ wurde in <30% der onkologischen Verfahren getroffen. Der Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen ist ebenfalls etwas höher als in der Gesamtheit aller Verfahren. Allerdings wurde in der Onkologie bei 4 Subgruppen/Subpopulationen auch die Bewertung „geringerer Zusatznutzen“ festgelegt.

Besondere Innovationen in der Onkologie waren in den letzten Jahren die Einführung der CAR (Chimeric Antigen Receptor) T-Zellen für die Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome und von Arzneimitteln für molekular definierte, lokalisations- und Histologie-unabhängige Tumorentitäten wie NTRK-Genfusionen. Die beiden bewerteten CAR-T-Zell-Produkte Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel hatten einen Orphan-Drug-Status. In 6 Verfahren zu CAR-T-Zellen wurde durchgehend in allen Subgruppen/Subpopulationen der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar bewertet. Hintergrund war das Fehlen von Daten randomisierter kontrollierter Studien (RCT) zur vergleichenden Bewertung der CAR-T-Zellen.

3. 2. 2. 14. Ophthalmologie

In der Ophthalmologie wurden 13 Verfahren mit 15 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 19**. In keinem anderen Fachgebiet wurden Subgruppen/Subpopulationen seltener gebildet.

Ophthalmologie 2011-2020

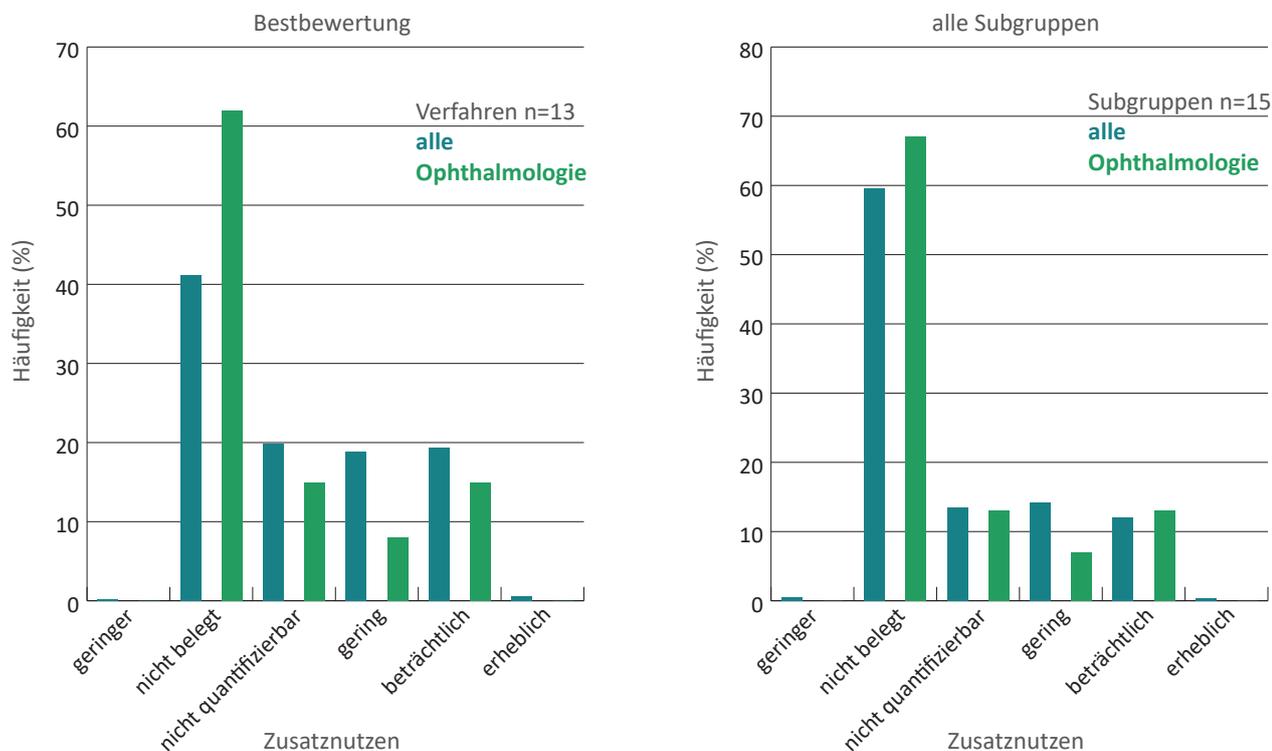


Abbildung 19: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Ophthalmologie, 2011-2020

In der Ophthalmologie wurden 13 Verfahren zu 9 neuen Arzneimitteln durchgeführt. Die Indikationen reichen von hereditären Erkrankungen über postoperative Entzündungen bis zur Makuladegeneration. In 8 der 13 Verfahren (61%) wurde „Zusatznutzen nicht belegt“ entschieden.

3. 2. 2. 15. Pädiatrie

In der Pädiatrie wurden 68 Verfahren mit 95 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 20**. Die Anzahl von Verfahren ist in der Pädiatrie in den letzten beiden Jahren stark angestiegen, siehe Tabelle 2.

Pädiatrie 2011-2020

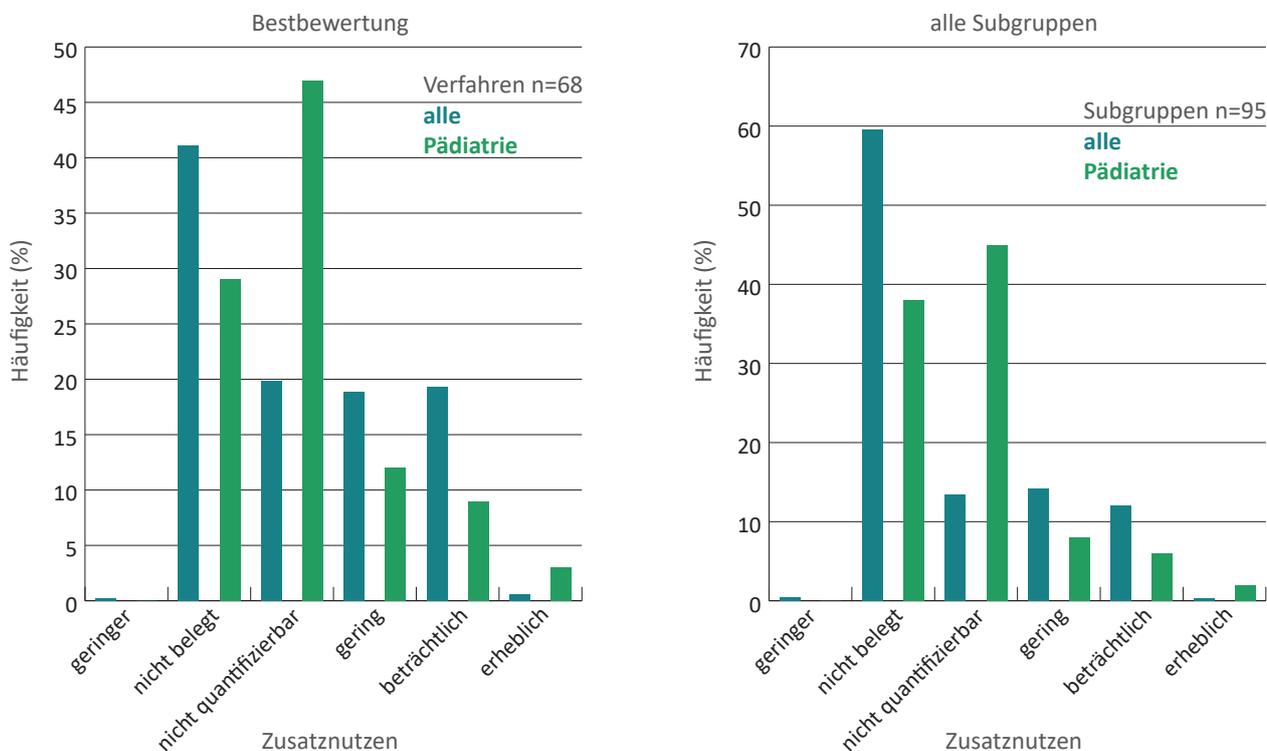


Abbildung 20: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Pädiatrie, 2011-2020

Die Auswertung in der Pädiatrie weicht vom Bild der anderen Fachgebiete ab. Fast die Hälfte der Subgruppen/Subpopulationen wurde mit „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ bewertet. Die Ergebnisse reflektieren, dass die neuen Arzneimittel entweder einen Orphan-Drug-Status erhalten hatten, oder dass Daten aus der Erwachsenenmedizin im Sinne eines Evidenztransfers auf Kinder/Jugendliche übertragen wurden. Dabei wurde ein Zusatznutzen zuerkannt, konnte aber mangels ausreichender Daten nicht quantifiziert werden.

Das Diagnosespektrum in der Pädiatrie ist sehr breit. Die fachliche Zuordnung der häufigsten Diagnosen ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Indikationen	Anzahl der Verfahren
Hämatologie/ Hämostaseologie	8
Infektiologie	8
Neurologie	11
Onkologie	7
Pneumologie	17
Stoffwechselkrankheiten	29
Mycobakterium tuberculosis	2

Tabelle 4: Häufige Indikationen in der Pädiatrie

Auch in der Pädiatrie können viele Arzneimittel mehr als einem Fachgebiet zugeordnet werden, z. B. den Stoffwechselkrankheiten und der Pneumologie bei Arzneimitteln zum Einsatz bei der Zystischen Fibrose.

3. 2. 2. 16. Pneumologie

In der Pneumologie wurden 80 Verfahren mit 138 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 21**.

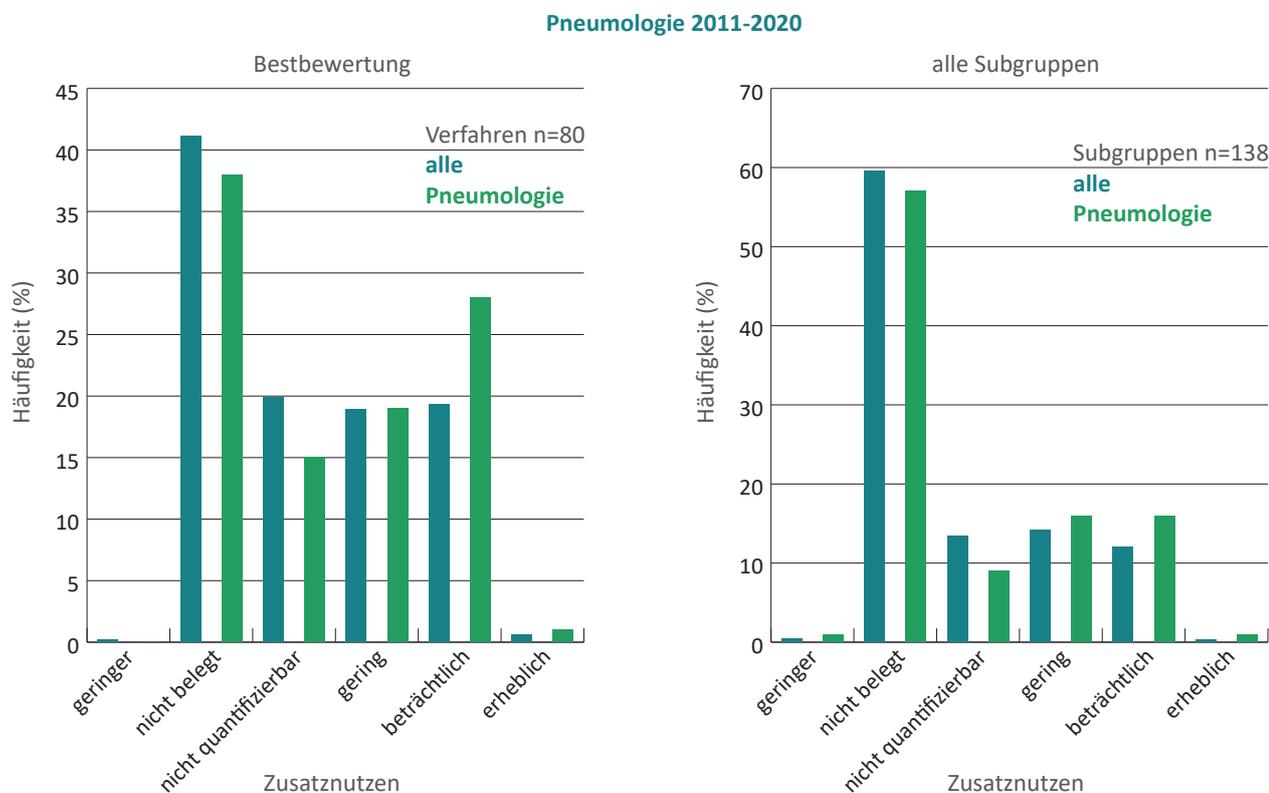


Abbildung 21: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Pneumologie, 2011-2020

Das Gesamtbewertungsbild in der Pneumologie entspricht bei den Subgruppen/Subpopulationen in etwa dem Gesamtbild aller Verfahren. Analysiert man die Verfahren anhand der jeweils besten Bewertungen zeigt sich eine überdurchschnittlich gute Bewertung im Bereich „beträchtlicher Zusatznutzen“. Dies ist vor allem auf Bewertungen neuer Arzneimittel für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom zurückzuführen. Hierbei prägen einzelne Subgruppen/Subpopulationen mit deutlicher Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit das Bild, während in anderen Subgruppen/Subpopulationen der Zusatznutzen als „nicht belegt“ festgelegt wurde.

3. 2. 2. 17. Psychiatrie

In der Psychiatrie wurden nur 6 Verfahren mit 12 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 22**.

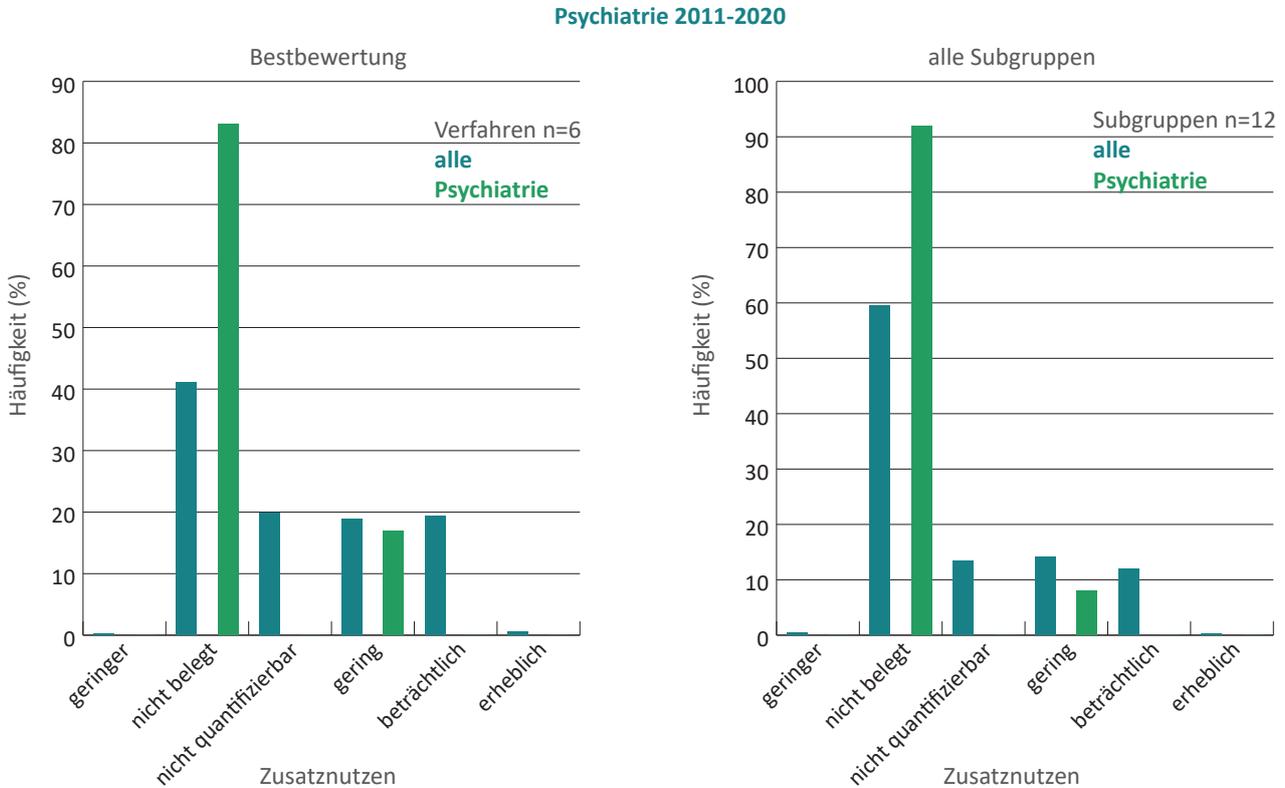


Abbildung 22: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Psychiatrie, 2011-2020

Die Bewertung ist weit unterdurchschnittlich. Nur bei Cariprazin wurde in einer Subgruppe/Subpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgelegt. Die Psychiatrie ist ein Beispiel für die unterschiedliche Methodik von Zulassung, Leitlinien und früher Nutzenbewertung [11, 12]. Das liegt unter anderem darin begründet, dass Studiendesigns abseits des klassischen Parallelgruppendesigns bei der klinischen Entwicklung von Psychopharmaka verwendet werden, die aber nicht zur Beurteilung in der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden.

3. 2. 2. 18. Rheumatologie

In der Rheumatologie wurden 13 Verfahren mit 33 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 23**.

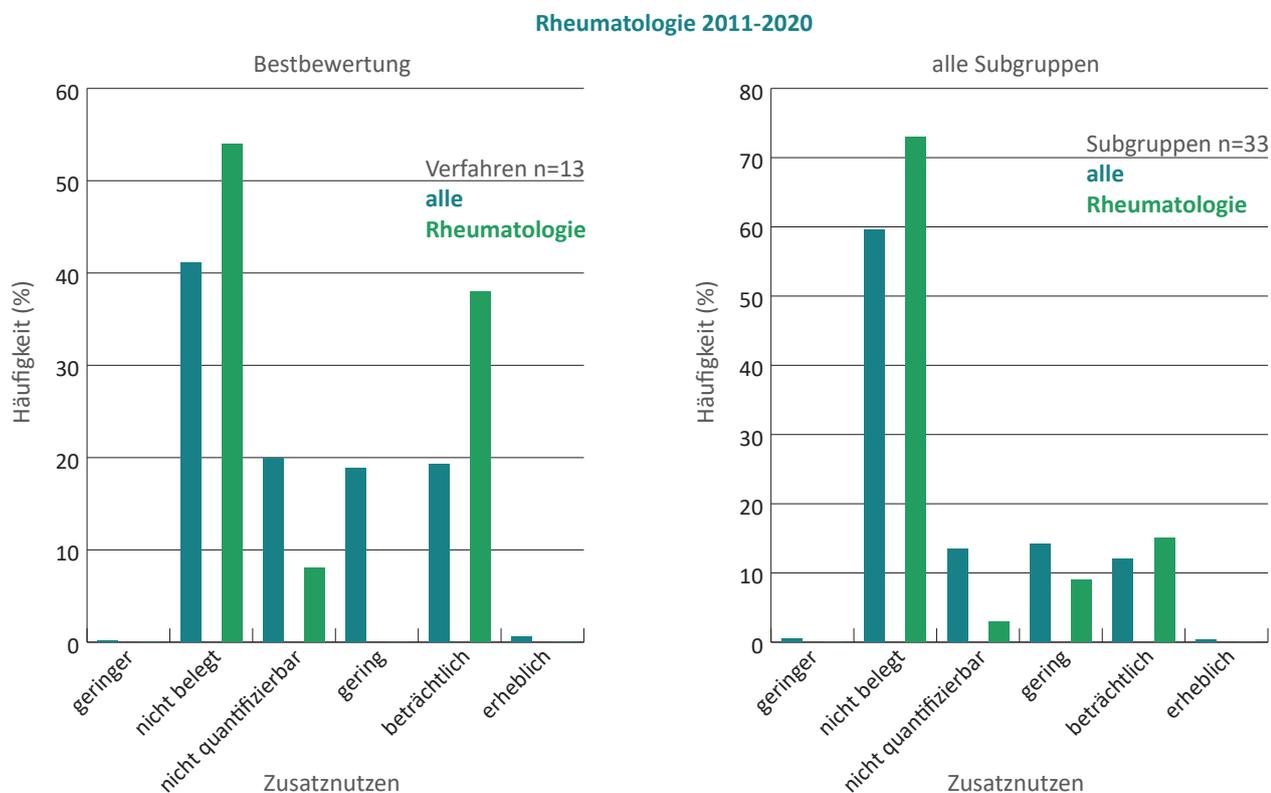


Abbildung 23: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Rheumatologie, 2011-2020

In der Rheumatologie wurden besonders häufig Subgruppen/Subpopulationen gebildet, im Median waren es 2, im Mittel 3 und in der Spitze 7. Die Bewertungen sind entweder sehr positiv mit „beträchtlichem Zusatznutzen“ oder „Zusatznutzen nicht belegt“.

3. 2. 2. 19. Stoffwechselerkrankungen

Bei den Stoffwechselerkrankungen wurden 53 Verfahren mit 80 Subgruppen/Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 24**.

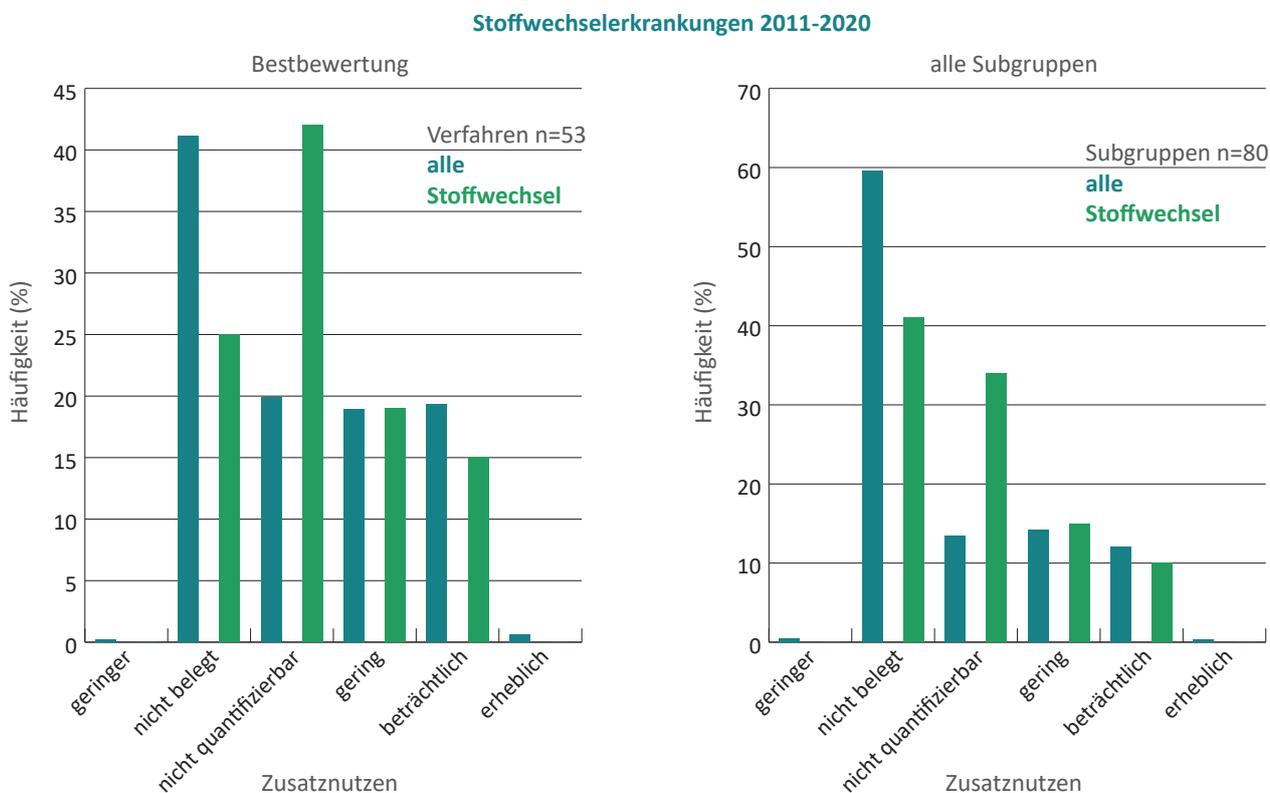


Abbildung 24: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel bei Stoffwechselerkrankungen, 2011-2020

Unter dem Begriff der Stoffwechselerkrankungen sind sehr unterschiedliche Indikationen zusammengefasst, das Spektrum reicht von A wie Amyloidose bis zu Z wie Zystische Fibrose. Zu den Stoffwechselerkrankungen gehört auch eine größere Gruppe hereditärer Erkrankungen, die sich bereits im Kindesalter manifestieren, siehe **Kapitel 3. 2. 2. 15**. Überdurchschnittlich häufig wird bei den Stoffwechselerkrankungen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt. Diese Beobachtung passt zur hohen Anzahl von Verfahren mit Orphan-Drug-Status, siehe **Kapitel 3. 2. 4**.

3. 2. 2. 20. Urologie

In der Urologie wurden 31 Verfahren mit 45 Subgruppen/ Subpopulationen abgeschlossen, siehe **Abbildung 25**.

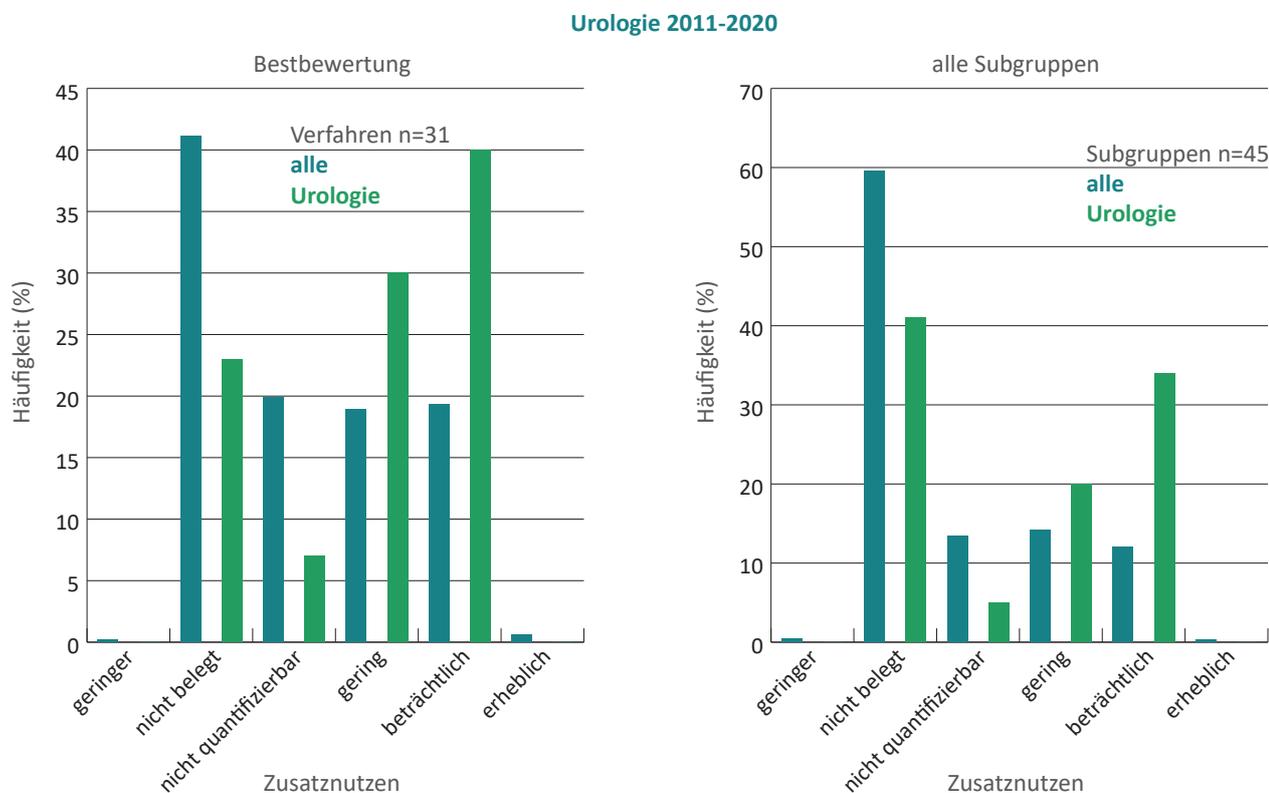


Abbildung 25: Festlegungen zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel in der Urologie, 2011-2020

Die Bewertungen in der Urologie sind überdurchschnittlich positiv, besonders häufig wurde die Kategorie „beträchtlicher Zusatznutzen“ zuerkannt. Das Spektrum der Indikationen in der Urologie bei den neuen Arzneimitteln beschränkt sich auf 4 Indikationen, es dominieren die malignen Erkrankungen, siehe Tabelle 5.

Indikation	Anzahl der Verfahren
Nierenzellkarzinom	11
Prostatakarzinom	14
Urothelkarzinom (Blasenkarzinom)	5
überaktive Blase	1

Tabelle 5: Indikationen in der Urologie

3. 2. 3. Vergleich der Fachgebiete

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Fachgebieten sind sehr groß, dabei sind konstante Muster erkennbar.

In Fachgebieten mit einem hohen Anteil chronischer Erkrankungen wie der Diabetologie, der Kardiologie, der Nephrologie, der Neurologie, der Rheumatologie und den Stoffwechselerkrankungen wird häufig „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt, obwohl die Ergebnisse großer und qualitativ hochwertiger RCT zur Zulassung geführt haben. Die Diskrepanz zwischen Zulassung und Nutzenbewertung ist vor allem methodisch bedingt. In den Zulassungsverfahren werden häufig Parameter der Morbidität wie progressionsfreies Überleben und auch Surrogatparameter wie Laborwerte akzeptiert. Diese Parameter werden in klinischen Bewertungsskalen wie der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ebenfalls für die Klassifikation herangezogen [13, 14], in den Methodenpapieren des IQWiG aber als nicht-patientenrelevant eingestuft, und entsprechend auch nicht als Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens in den IQWiG-Berichten genutzt [15]. Dieser Einschätzung hat sich der G-BA weitgehend angeschlossen.

Auf der anderen Seite wird häufig ein beträchtlicher Zusatznutzen bei Arzneimitteln zuerkannt, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen. Dieser positive Effekt ist in den Studien besonders rasch bei lebensbedrohlichen Erkrankungen mit einer kurzen Lebenserwartung erfassbar, z. B. bei metastasierten Tumoren. Ein beträchtlicher oder sogar erheblicher Zusatznutzen wird vom G-BA auch bei kurativ wirksamen Arzneimitteln zuerkannt, wie bei Infektionskrankheiten oder bei der Gentherapie.

3. 2. 3. 1. Zusatznutzen nicht belegt

„Zusatznutzen nicht belegt“ ist die mit Abstand häufigste Festlegung in der frühen Nutzenbewertung. Dabei wird die Festlegung in zwei, sehr unterschiedlichen Situationen getroffen:

1. kein Zusatznutzen des neuen Arzneimittels gegenüber der ZVT, wobei zur Bewertung RCT oder methodisch hochwertige indirekte Vergleiche in Bezug auf die vom G-BA akzeptierten Endpunkte vorliegen
2. kein Zusatznutzen aufgrund fehlender Daten oder methodischer Defizite zur Bewertung des neuen Arzneimittels gegenüber der ZVT; dazu gehören
 - keine randomisierte Studie, z. B. Zulassung auf der Basis von Phase-I/II-Studie(n)
 - keine RCT mit Vergleich zur ZVT
 - keine ausreichenden Daten in einer vom G-BA definierten Subgruppe/Subpopulation

Die inhaltliche Zuordnung ist in der Regel in den Tragenden Gründen erkennbar. In **Abbildung 26** ist der relative Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit dieser Festlegung in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt.

Der relative Anteil von Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ reicht von etwa 40% in Fachgebieten wie der Hämatologie, der Pädiatrie, der Urologie und bei Stoffwechselerkrankungen bis zu >70% in der Diabetologie, der Psychiatrie und der Rheumatologie.

Vergleich der Fachgebiete – Zusatznutzen nicht belegt (alle Subgruppen)

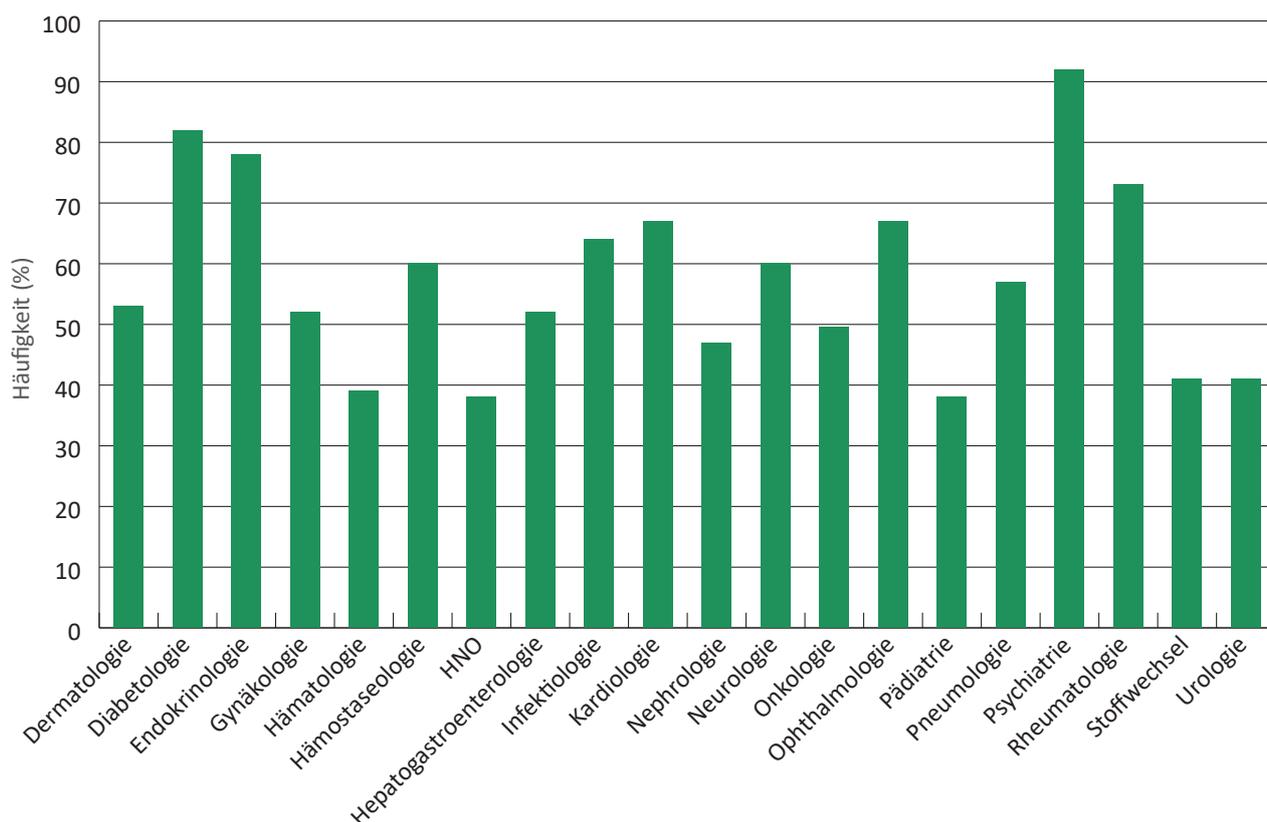


Abbildung 26: Relativer Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ in Fachgebieten mit >5 abgeschlossenen Verfahren

3. 2. 3. 2. Zusatznutzen nicht quantifizierbar

Auch der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ liegen unterschiedliche Konstellationen zugrunde. Die häufigsten Situationen sind

- Orphan-Drug-Status, damit gilt der Zusatznutzen als belegt; es liegt aber keine ausreichende Evidenz für eine Quantifizierung des Zusatznutzens vor;
- kein Orphan-Drug-Status, aber Anhaltspunkt oder Hinweis auf einen Zusatznutzen; es liegt keine ausreichende Evidenz für eine Quantifizierung des Zusatznutzens vor;

Die inhaltliche Zuordnung ist im Status des Arzneimittels und in der Regel in den Tragenden Gründen erkennbar. In Abbildung 27 ist der relative Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit dieser Festlegung in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt.

In den Vorschlägen der pharmazeutischen Unternehmer bzw. des IQWiG findet sich bei „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ gelegentlich ein Zusatz wie „maximal beträchtlich“. Diese Nomenklatur ist im AMNOG nicht vorgesehen, und wird auch vom G-BA regelhaft nicht aufgenommen.

Der relative Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ liegt zwischen 0 und 51%, ist am höchsten in der Pädiatrie, gefolgt von der Hämatologie und Stoffwechselerkrankungen.

Vergleich der Fachgebiete – Zusatznutzen nicht qualifizierbar (alle Subgruppen)

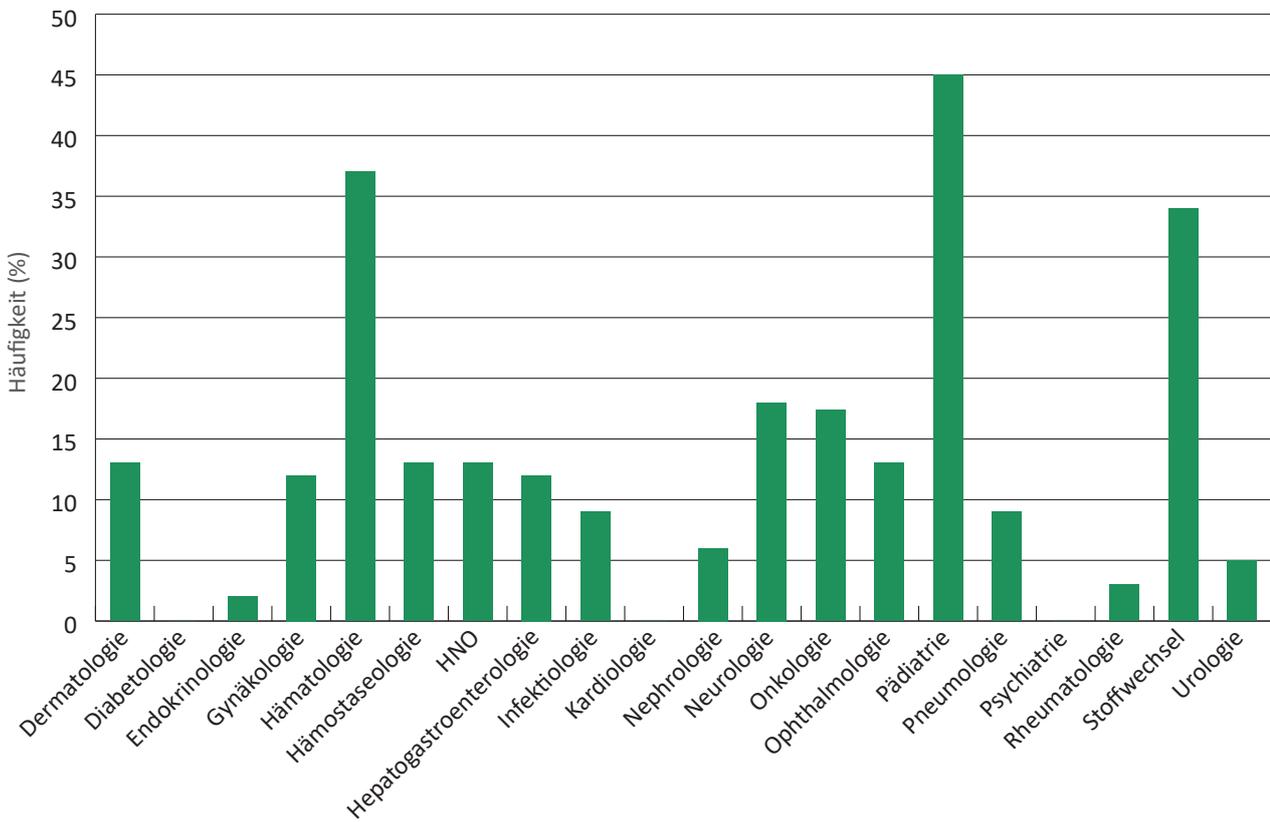


Abbildung 27: Relativer Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ in Fachgebieten mit >5 abgeschlossenen Verfahren

3. 2. 3. 3. Beträchtlicher Zusatznutzen

Die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ ist die häufigste Festlegung in den Kategorien mit einem quantifizierbaren Zusatznutzen. In **Abbildung 28** ist der relative Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit dieser Festlegung in den verschiedenen Fachgebieten dargestellt.

Der relative Anteil von Verfahren mit „beträchtlichem Zusatznutzen“ reicht von <10% in Fachgebieten wie der Diabetologie, der Hämostaseologie und der Neurologie bis zu >20% vor allem in den Fächern mit einem hohen Anteil von sehr wirksamen Krebsmedikamenten wie der Dermatologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Nephrologie und der Urologie.

Vergleich der Fachgebiete – beträchtlicher Zusatznutzen (alle Subgruppen)

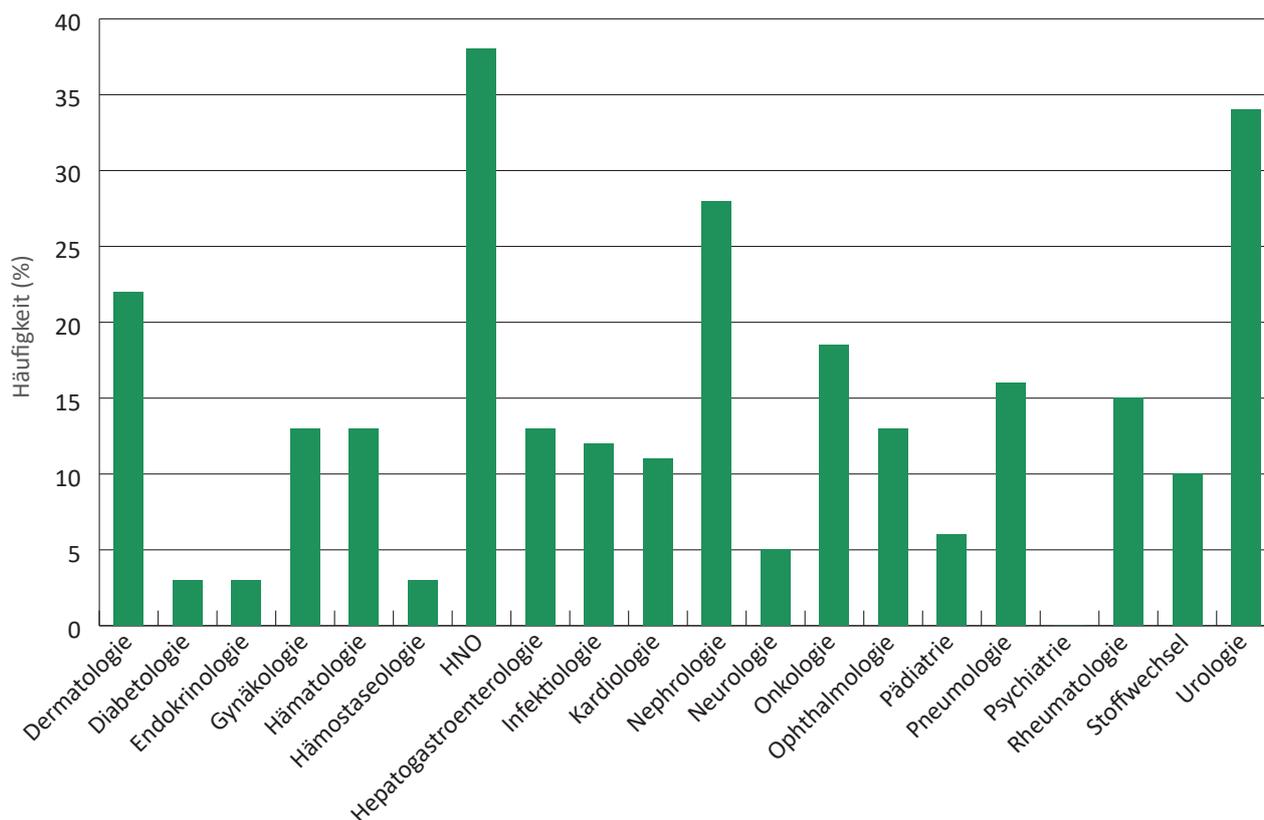


Abbildung 28: Relativer Anteil von Subgruppen mit der Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ in Fachgebieten mit >5 Verfahren

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Unterschiede der Bewertungen zwischen den Fachgebieten sind weiterhin sehr groß.

Auf der Ebene der Subgruppenbewertungen reicht der relative Anteil von Verfahren mit „Zusatznutzen nicht belegt“ von etwa 40% in Fachgebieten wie der Hämatologie, der Pädiatrie, der Urologie und bei Stoffwechselerkrankungen bis zu >70% in der Diabetologie, der Psychiatrie und der Rheumatologie. Hierbei ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die Streubreite in Fachgebieten mit einer niedrigen Anzahl von Verfahren groß ist.

Der relative Anteil von Subgruppen/Subpopulationen mit der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ liegt zwischen 0 und 51% und ist am höchsten in der Pädiatrie, gefolgt von der Hämatologie und den Stoffwechselerkrankungen.

Der relative Anteil von Verfahren mit „beträchtlichem Zusatznutzen“ reicht von <10% in Fachgebieten wie der Diabetologie, der Hämostaseologie und der Neurologie bis zu >20% vor allem in den Fächern mit einem hohen Anteil von sehr wirksamen Krebsmedikamenten wie der Dermatologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Nephrologie und der Urologie.

Die großen Unterschiede zwischen den Fachgebieten resultieren nicht aus Unterschieden in der Qualität der zugrunde liegenden klinischen Studien, sondern sind in der Bewertungsmethodik begründet. Bei Erkrankungen ohne erhöhte Mortalität oder bei Erkrankungen mit chronischem Verlauf und geringer Symptomlast haben Parameter der Morbidität im Rahmen des AMNOG-Verfahrens eine niedrigere Wertigkeit als in Verfahren der Zulassung oder in der Erstellung von Leitlinien.

3. 2. 4. Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status)

Im AMNOG wurde die besondere Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen (Orphan Diseases) berücksichtigt und eine eigene Regelung für die frühe Nutzenbewertung von den Arzneimitteln eingeführt, die von der EMA einen Orphan-Drug-Status erhalten haben. Für diese Arzneimittel gilt der Zusatznutzen als belegt. 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 ZVT durch den G-BA erfolgt. Sobald ein Orphan Drug einen Jahresbruttoumsatz von 50 Millionen Euro übersteigt, wird es rechtlich wie die anderen Arzneimittel behandelt, und es erfolgt eine erneute Nutzenbewertung im Vergleich zur ZVT. Im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) von 2019 wurde die Berechnung der Umsatzschwelle dahingehend modifiziert, dass auch Umsätze im stationären Bereich mit eingerechnet werden [6].

Die Neubewertungen von Orphan Drugs nach Überschreitung der Umsatzschwelle sind relevant, aber methodisch nicht unproblematisch. Aufgrund der raschen Innovationen in einigen onkologischen Entitäten wie der chronischen lymphatischen Leukämie oder dem Multiplen Myelom kann zum Zeitpunkt der Neubewertung eine andere ZVT festgelegt werden als die im Kontrollarm eingesetzte Behandlung.

3. 2. 4. 1. Abgeschlossene Verfahren

In den abgeschlossenen Verfahren des Jahres 2019 hatten 21 Arzneimittel (23%) einen Orphan-Drug-Status, im Jahr 2020 waren es 16 Arzneimittel (19%), siehe **Abbildung 29** dargestellt.

Orphan-Drug-Status 2011-2020

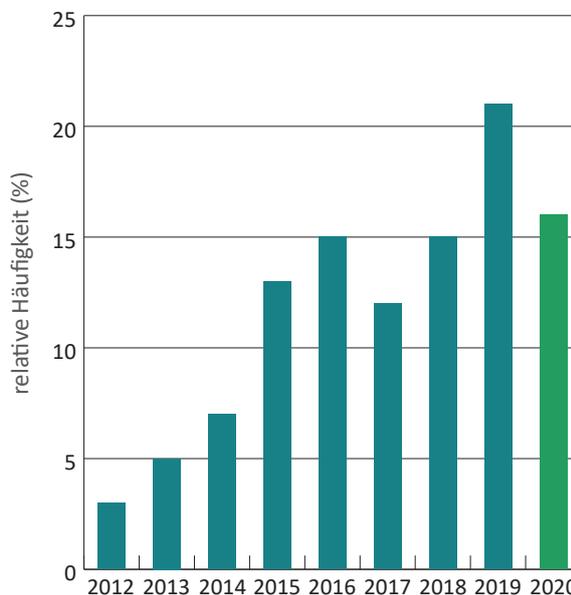


Abbildung 29: Anzahl von Verfahren mit Orphan-Drug-Status in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011-2020

In dieser Auswertung wurde nicht zwischen Erstverfahren und Neubewertungen z. B. nach Überschreiten der Umsatzschwelle unterschieden.

Die Anzahl von Verfahren ist seit 2012 kontinuierlich gestiegen.

3. 2. 4. 2. Fachgebiete

Die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status ist abhängig vom Antrag der pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Zulassung und von Entscheidung der EMA. Die Verteilung von Orphan Drugs ist in den Fachgebieten sehr unterschiedlich, siehe **Abbildung 30**.

Fachgebiete – Verfahren 2011-2020 – Orphan-Drug-Status

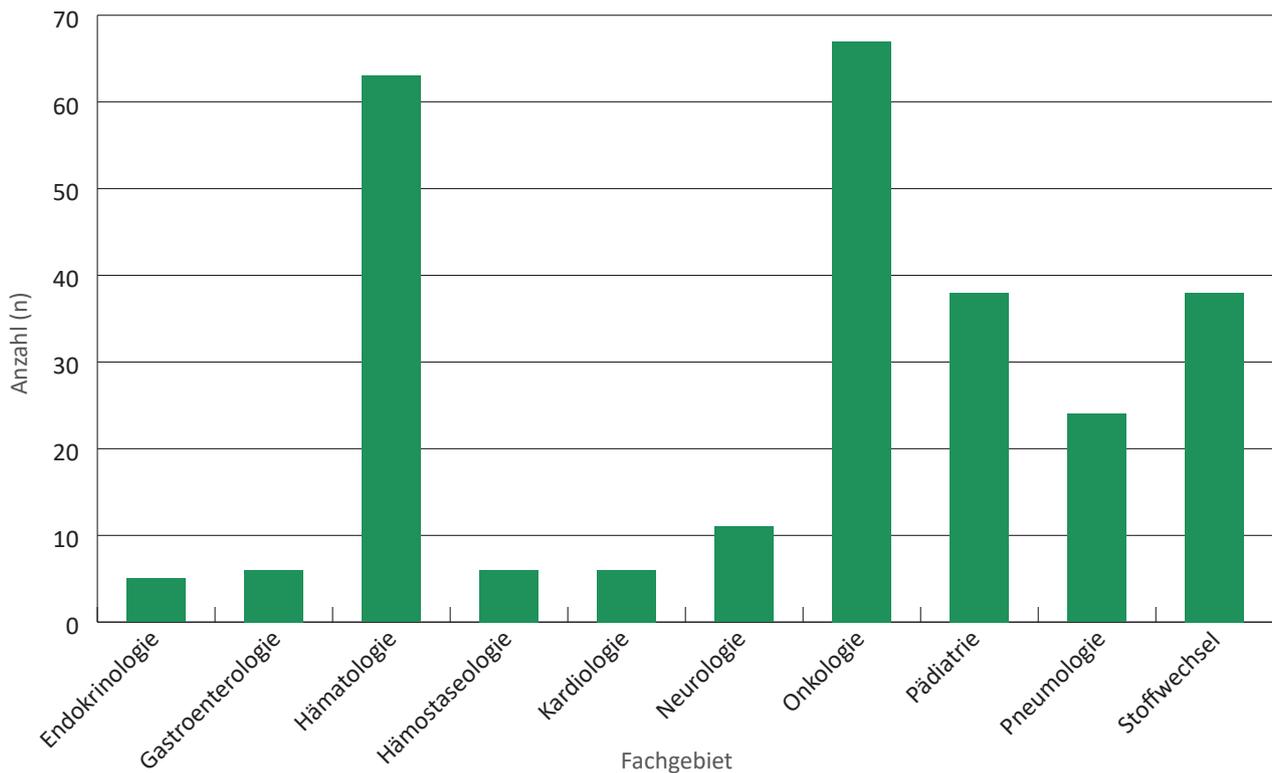


Abbildung 30: Verteilung von Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status in den Fachgebieten

Aufgenommen in die Graphik wurden Fachgebiete mit >5 Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status. Besonders häufig haben Arzneimittel aus dem Bereich der Hämatologie, der Onkologie, der Pädiatrie und der Stoffwechselerkrankungen diesen Status.

In einigen Krankheitsentitäten der Onkologie haben einige der neu zugelassenen Arzneimittel einen Orphan-Drug-Status, aber nicht alle. Dazu gehören

- Chronische lymphatische Leukämie
- Multiples Myelom
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Das erschwert dem Verordner die Übersicht beim Vergleich der Bewertungen.

3. 2. 4. 3. Festlegungen

Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 136 Verfahren mit 173 Subgruppen/Subpopulationen, siehe **Abbildung 31**. Die Zahl der Verfahren liegt höher als die Zahl der neuen Arzneimittel und der neuen Indikationen, weil viele Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status mehrfach bewertet wurden. Gründe waren Befristungen und Neubewertungen nach Überschreiten der im AMNOG vorgesehenen Umsatzschwelle.

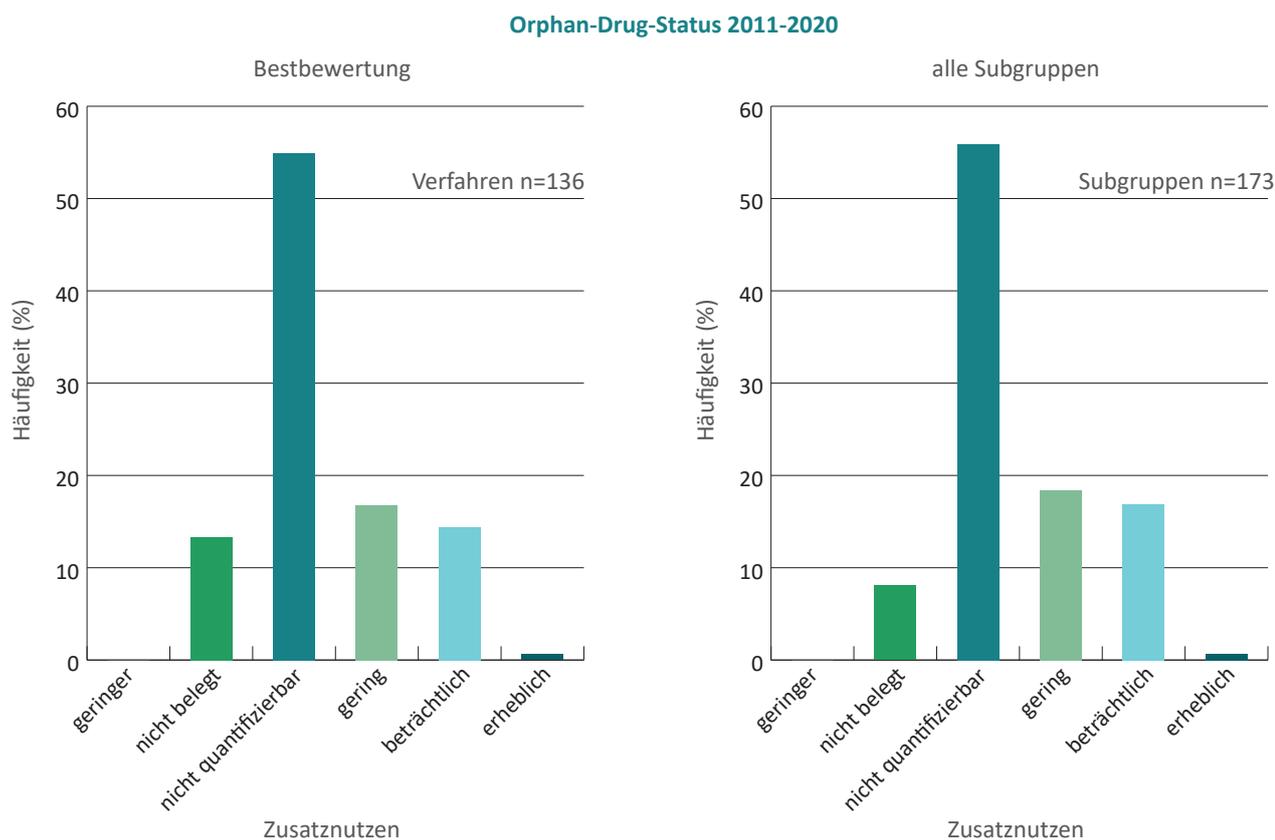


Abbildung 31: Festlegungen zum Zusatznutzen bei neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011-2020

Mehr als die Hälfte der Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status erhielt die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“, sowohl bezogen auf alle Subgruppen/Subpopulationen als auch auf die Bestbewertung. Die Festlegung „geringer Zusatznutzen“ wurde bei 18,4%, „beträchtlicher Zusatznutzen“ bei 16,9% getroffen. Einige Arzneimittel erhielten auch die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“. Diese Arzneimittel hatten nach Überschreiten der im AMNOG vorgeschriebenen Umsatzschwelle ihren besonderen, gesetzlichen Schutz verloren und mussten deshalb erneut bewertet werden.

3. 2. 4. 4. Qualität der Studien

Bei der Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ bleibt offen, ob es sich um eine Festlegung ausschließlich im Sinne des AMNOG handelt oder ob der Zusatznutzen trotz der Vorlage umfassender Daten nicht quantifizierbar war. Eine kritische Frage für die FG bei der Bewertung von Orphan Drugs ist die Qualität der Daten, insbesondere auch die Qualität der Zulassungsstudien. Hierzu wurden die Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer dahingehend ausgewertet, ob Daten von RCT vorgelegt wurden. Berücksichtigt wurden dabei nur die Erstverfahren, nicht Neubewertungen derselben Arzneimittel in derselben Indikation nach Fristablauf oder nach Überschreiten der Jahresumsatzgrenze von 50 Mio €. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 32** zusammengefasst.

Orphan-Drug-Status und RCT

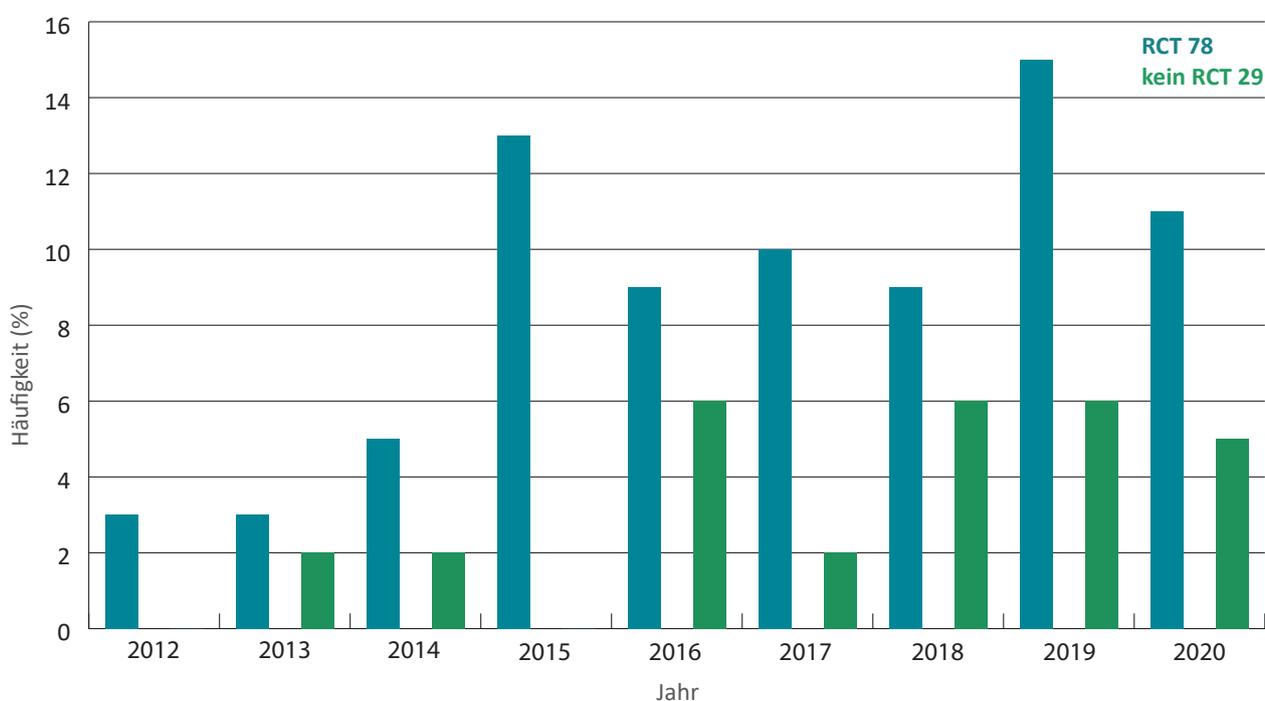


Abbildung 32: Anzahl randomisierter klinischer Studien bei neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status

78 der 107 Verfahren (73%) wurden auf der Basis randomisierter klinischer Studien durchgeführt, in der Mehrzahl waren es Phase-III-Studien, aber auch randomisierte Phase-II-Studien.

3. 2. 4. 5. Ansätze zur Weiterentwicklung

Aus den Erfahrungen der FG ergeben sich verschiedene Ansätze zur Optimierung der Bewertung von neuen Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. Dazu gehören

- einheitlicher Umgang mit Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, siehe Kapitel 3.2.4.2.
 - Vermeidung unterschiedlicher Bewertungskriterien (Orphan-Drug-Status, kein Orphan-Drugs-Status) bei Arzneimitteln innerhalb derselben Indikation
 - identische Qualitätsanforderungen für Studien innerhalb derselben Indikation
- Anpassung der Bewertungskriterien für Arzneimittel in Indikationen, in denen hochwertige, randomisierte klinische Studien nicht oder nicht in akzeptabler Zeit durchführbar sind (Response-adaptive Randomisierung, Anpassung des Signifikanzniveaus, u. a.).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Zahl der Verfahren zu neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status steigt weiterhin an. Die Rate lag 2019 bei 23%, im Jahre 2020 bei 19%.

Die Qualität der zugrunde liegenden Studien ist unterschiedlich, in 73% lagen Daten aus randomisierten Studien vor.

Die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen ist uneinheitlich. Häufig wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ getroffen. Die Erfahrungen aus den bisherigen Verfahren sollten Grundlage für eine Anpassung der Rahmenbedingungen und der Methodik sein.

Aus den bisherigen Erfahrungen der FG ergeben sich verschiedene Ansätze zur Optimierung der Bewertung von neuen Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. Dazu gehören

- Überprüfung der Kriterien für besonderen Schutz im AMNOG-Verfahren, z. B. Ausweitung auf klinisch definierte und seltene Krankheitsbilder innerhalb größerer Krankheitsentitäten, Restriktion bei Krankheitsbildern mit niedriger Inzidenz aber hoher Prävalenz, o. a.
- Anpassung der Bewertungskriterien für Arzneimittel in Indikationen, in denen hochwertige, randomisierte klinische Studien nicht oder nicht in akzeptabler Zeit durchführbar sind (Response-adaptive Randomisierung, Anpassung des Signifikanzniveaus u. a.).

3. 2. 5. Durchführung der frühen Nutzenbewertung

Der Prozess der frühen Nutzenbewertung ist durch die festgelegten, relativ kurzen Fristen sehr strukturiert und erfordert neben dem Engagement auch große Disziplin aller Beteiligten. Auch in den Zeiten der COVID-19-Pandemie hat der G-BA alle Verfahren fristgerecht abgeschlossen. Für die FG stellen die Fristen aufgrund der Ehrenamtlichkeit der Tätigkeit ihrer Expert*innen eine besondere Herausforderung dar. Im Folgenden werden drei, für die FG besonders kritische Punkte aus dem Verfahren analysiert.

3. 2. 5. 1. Subgruppen / Subpopulationen

Die Begrifflichkeit „Subgruppen“ und „Subpopulationen“ ist etwas verwirrend. In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden beide Begriffe verwendet [5]:

- Subpopulationen: Untermengen der Zielpopulation, die sich aus dem Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebietes ergeben, sofern sich die Behandlungssituation unterscheidet
- Subgruppen: Teilpopulationen einer Studie, die sich aufgrund einer potenziellen Effektmodifikation, d. h. basierend auf einem Unterschied im Ausmaß eines Effekts, ergeben. Diese Subgruppenbildung ergibt sich aus der Festlegung des AMNOG-Gesetztextes, nach dem bei der frühen Nutzenbewertung auch Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen, insbesondere Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium, Zentrums- und Ländereffekte [1].

Bei den Festlegungen der frühen Nutzenbewertungen mischen sich die beiden Begriffe. Es gibt in den Verfahren sowohl Unterteilungen a priori als auch aufgrund von Effektmodifikationen. Deshalb werden die Begriffe in dieser Schrift parallel verwendet. Die Zahl von Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen ist in **Abbildung 33** dargestellt.

Subgruppen/Subpopulationen

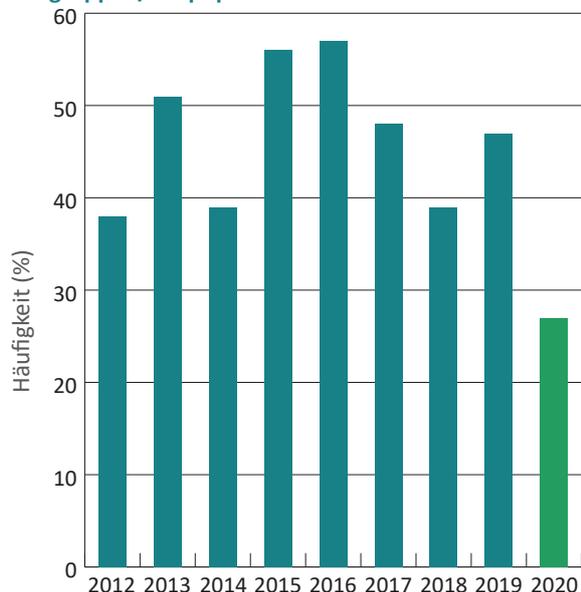


Abbildung 33: Bildung von Subgruppen/Subpopulationen in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011-2020

Die Anzahl der Verfahren, in denen Subgruppen/Subpopulationen als Basis für die ZVT und die Bewertungen festgelegt wurden, war im Jahr 2016 auf 57% angestiegen. Seitdem ist die Rate kontinuierlich gesunken und hat bei dem im Jahre 2020 abgeschlossenen Verfahren einen Tiefstand bei 27% erreicht.

Die Zahl der festgelegten Subgruppen/Subpopulationen liegt zwischen 2 und >7 und ist besonders hoch in Verfahren der Diabetologie und der Infektiologie.

Die FG hatten sich 2015/2016 intensiv mit dem Thema auseinandergesetzt [6], es war auch Gegenstand der Klage eines pharmazeutischen Unternehmers [16, 17]. Die Besonderheit der Bildung von Subgruppen/Subpopulationen im AMNOG-Verfahren ist ein wesentlicher Grund für Diskrepanzen zwischen Zulassung und Nutzenbewertung.

3. 2. 5. 2. Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

Die FG wurden bisher erst nach Veröffentlichung der Berichte von IQWiG bzw. G-BA als Stellungnahmeberechtigten in das Verfahren einbezogen. Die FG haben diese Gelegenheit seit 2011 intensiv durch Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen genutzt, siehe **Abbildung 34**.

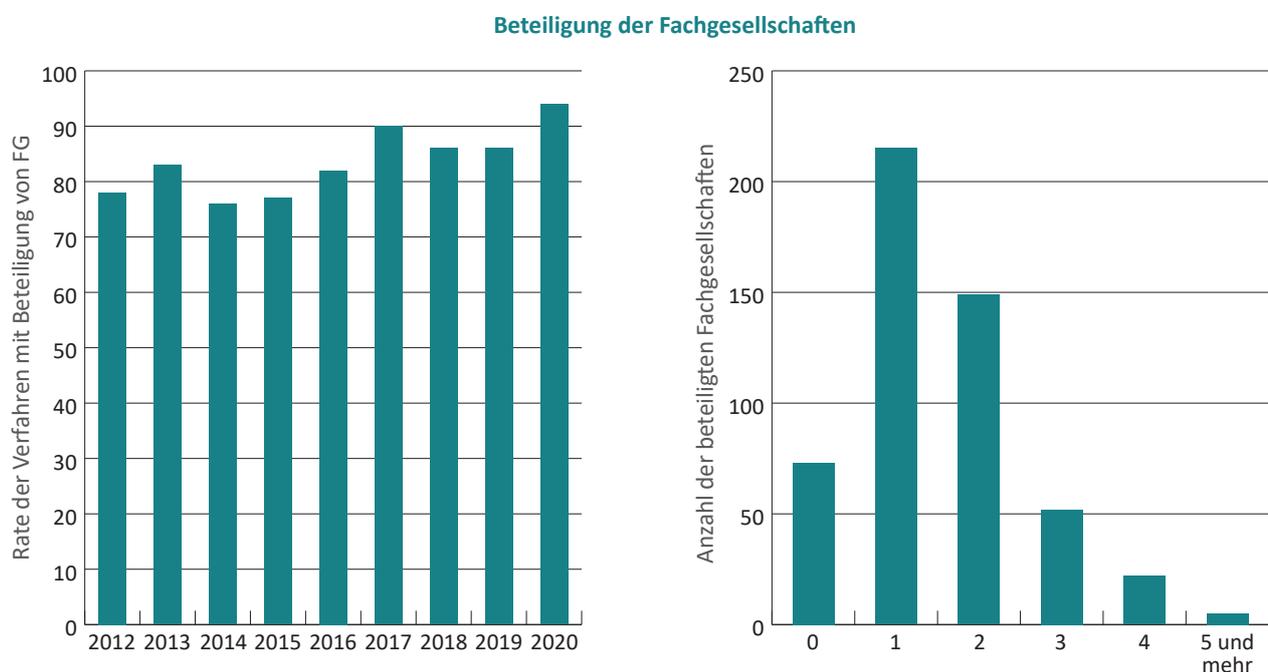


Abbildung 34: Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen FG an den abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011-2020

FG haben sich im Jahr 2020 an 94% der Verfahren der frühen Nutzenbewertung beteiligt. Damit setzt sich der ansteigende Trend der Beteiligung auch auf diesem hohen Niveau fort. An zahlreichen Verfahren haben mehrere FG teilgenommen, siehe **Abbildung 34**.

Auch im Vergleich mit anderen Gruppen von Expert*innen ist das Engagement der FG herausragend, siehe **Abbildung 35**.

Stellungnahmen

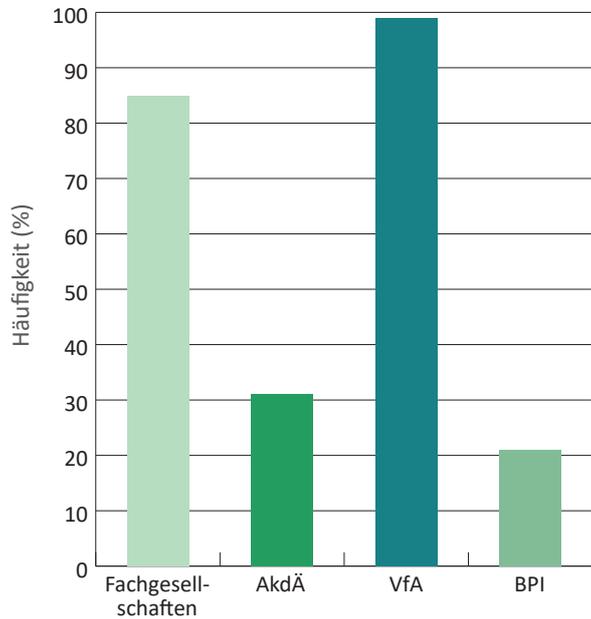


Abbildung 35: Beteiligung von Expertengruppen an den abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011-2020
 AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie; VfA – Verband Forschender Arzneimittelhersteller;

3. 2. 5. 3. Addenda (IQWiG) / Amendments (G-BA)

Der G-BA kann zusätzliche Aufträge an das IQWiG zur Erstellung eines Addendums erteilen oder diese selbst als Amendment erstellen. Der Anteil von Addenda/Amendments an der Gesamtzahl der Verfahren ist in **Abbildung 36** dargestellt.

Addenda-Amendments

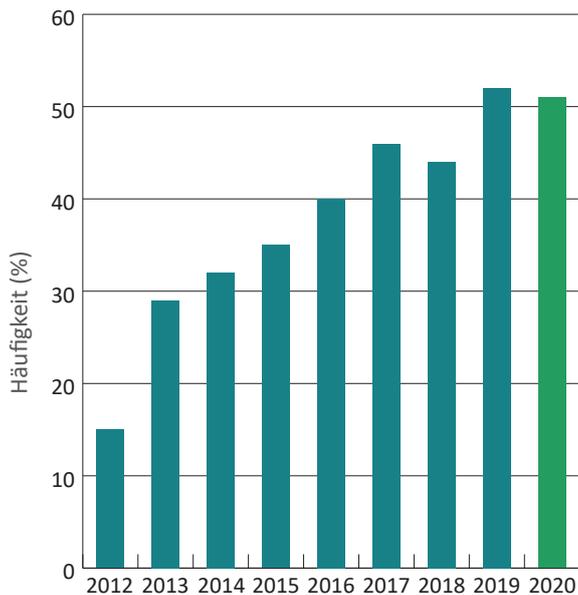


Abbildung 36: Addenda/Amendments in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011-2020

Die Anzahl von Verfahren mit Addenda/Amendments war 2019 weiter angestiegen, und liegt jetzt konstant bei >50%. Die Problematik der Addenda / Amendments für die FG liegt in der fehlenden Möglichkeit zur Kommentierung und Diskussion der z. T. neu eingereichten Daten und deren Bewertung durch IQWiG bzw. G-BA.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Rate der Verfahren mit Bildung von Subgruppen/Subpopulationen durch den G-BA war bis 2015 kontinuierlich angestiegen, und ist seitdem wieder rückläufig. Sie lag 2020 bei 27%.

Die Beteiligung von Expert*innen FG an den Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist seit Beginn des AMNOG-Prozesses kontinuierlich angestiegen und lag im Jahr 2020 bei 94%. Häufig ist mehr als eine Fachgesellschaft beteiligt.

Die Rate der nach den Anhörungen in Auftrag gegebenen Addenda oder Amendments steigt weiterhin und lag 2019 und 2020 bei >50%.

Die Qualität der Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer und der Berichte des IQWiG muss verbessert werden. Die jetzt schon fast regelhaft erforderlichen Nachbesserungen sind ressourcen-intensiv und beeinträchtigen die Transparenz des ganzen Verfahrens. Aus den bisherigen Erfahrungen der FG ergeben sich verschiedene Ansätze zur Optimierung der Bewertung von neuen Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. Dazu gehören

- keine Bewertung von nachgereichten Dossier-Daten der pharmazeutischen Unternehmer, wenn diese nicht explizit vom G-BA angefordert wurden,
- Beauftragung akademischer Institutionen mit der Erstellung der HTA-Berichte,
- Beteiligung der FG an der Bewertung der Addenda/Amendments.

§ 4. Einfluss auf die Versorgung

4. 1. Opt-Out und Marktrücknahmen

Alle Arzneimittel der frühen Nutzenbewertung wurden für die Europäische Union (EU) zugelassen, nachdem sie als wirksam und sicher eingestuft wurden. Dennoch stehen später nicht alle Arzneimittel den Patient*innen in der Bundesrepublik Deutschland zur Verfügung.

Im AMNOG-Verfahren ist für die pharmazeutischen Unternehmer ein sogenanntes Opt-out vorgesehen. Opt-Out beschreibt die Option für Hersteller, ihr Arzneimittel im Anschluss an die Veröffentlichung des Beschlusses im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung und noch vor Abschluss der

Erstattungsbetragsverhandlungen aus dem Handel zu nehmen. Das Opt-out steht häufig in direktem Zusammenhang mit dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung.

Spätere Marktrücknahmen, d. h. die „Außer-Vertrieb-Stellung“, können jederzeit vorgenommen werden, auch Jahre nach der Zulassung. Ein Zusammenhang mit dem AMNOG-Verfahren ist möglich, es gibt aber auch zahlreiche andere Gründe. Sie reichen von Herstellungsproblemen über Änderungen der Firmenpolitik bis zu nicht erfüllten Gewinnerwartungen. **Tabelle 6** listet die 43 der 220 unterschiedlichen Arzneimittel auf, die in den 344 AMNOG-Verfahren bewertet wurden und dann vom Markt genommen wurden.

Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrücknahme außer Vertrieb	Wieder in Verkehr gebracht
Albiglutid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	
Alipogentiparvovec	Hyperlipoproteinämie Typ 1	Verfahren eingestellt		X	
Alirocumab	Dyslipidämie, Hypercholesterinämie	nicht belegt		X ¹	X
Aliskiren/Amlodipin	Hypertonie	nicht belegt	X		
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	Graft versus Host Disease (GvHD)	nicht quantifizierbar		X	
Ataluren	Muskeldystrophie Duchenne	nicht belegt	X		
Boceprevir	Chronische Hepatitis C	nicht quantifizierbar		X	
Bosutinib	Chronische myeloische Leukämie	nicht quantifizierbar		X	X
Brivaracetam	Epilepsie	nicht belegt		X	X
Bromfenac	Postoperative Entzündung, Auge	nicht belegt		X	
Canagliflozin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		
Canagliflozin/ Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		
Cenegermin	Keratitis	nicht quantifizierbar		X	
Colestilan	Hyperphosphatämie	nicht belegt		X	
Collagenase	Dupuytren	nicht belegt	X		
Daclatasvir	Chronische Hepatitis C	nicht belegt, beträchtlich		X	
Dasabuvir	Chronische Hepatitis C	gering, beträchtlich		X	
Elvitegravir/ Cobicistat	HIV Infektion	nicht belegt		X	
Empagliflozin/ Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		

Tabelle 6: Marktrücknahmen von Arzneimitteln, die im AMNOG-Verfahren bewertet wurden
¹Patentstreit; ²als Fixkombination Empagliflozin/Linagliptin; ³Marktrücknahme der 1mg- und 2mg-Kapseln

→ lesen Sie weiter auf S. 42

Arzneimittel	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrücknahme außer Vertrieb	Wieder in Verkehr gebracht
Gaxilose	Diagnose der Hypolaktasie	nicht belegt	X		
Ingenolmebutat	Aktinische Keratose	nicht quantifizierbar		X	
Insulin degludec	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
Insulin degludec/ Liraglutid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	
Insulin glargin/ Lixisenatid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
lebende Larven von Lucilia sericata	Wundheilung	nicht belegt		X	X
Linaclotid	Reizdarmsyndrom	nicht belegt		X	X
Linagliptin	Diabetes mellitus	nicht belegt	X		X ²
Lixisenatid	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	
Lomitapid	Hypercholesterinämie	nicht belegt	X		
Lurasidon	Schizophrenie	nicht belegt	X		
Mirabegron	Reizblase	nicht belegt		X	X
Necitumumab	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+	nicht belegt		X	X
Olaratumab	Weichgewebssarkome	beträchtlich		X	
Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir	Chronische Hepatitis C	nicht belegt, gering, beträchtlich		x	
Osimertinib	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+	nicht belegt		X	X
Ospemifen	vulvovaginale Atrophie	nicht belegt	X		
Perampanel	Epilepsie	nicht belegt		X	X
Pitavastatin	Hypercholesterinämie	nicht belegt		X	X
Pomalidomid	Multipl. Myelom	beträchtlich		X ³	X
Regorafenib	Kolorektales Karzinom, GIST	nicht belegt	X	X	
Retigabin	Epilepsie	nicht belegt	X		
Rolapitant	Übelkeit/Erbrechen nach Chemotherapie	nicht belegt		X	
Simeprevir	Chronische Hepatitis C	nicht belegt, gering, beträchtlich		X	
Sipuleucel-T	Prostatakarzinom	nicht quantifizierbar		X	
Tafluprost/Timolol	Glaukom, okuläre Hypertension	nicht belegt	X		X
Telaprevir	Chronische Hepatitis C	nicht quantifizierbar		X	
Vildagliptin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
Vildagliptin/Metformin	Diabetes mellitus	nicht belegt		X	X
Vortioxetin	Depression	nicht belegt		X	

Tabelle 6: Marktrücknahmen von Arzneimitteln, die im AMNOG-Verfahren bewertet wurden

¹Patentstreit; ²als Fixkombination Empagliflozin/Linagliptin; ³Marktrücknahme der 1mg- und 2mg-Kapseln

Das Verhältnis der zugelassenen und der vom Markt genommenen, neuen Arzneimittel in den verschiedenen Fachgebieten ist graphisch in **Abbildung 37** dargestellt.

Opt-out/ Marktrücknahmen

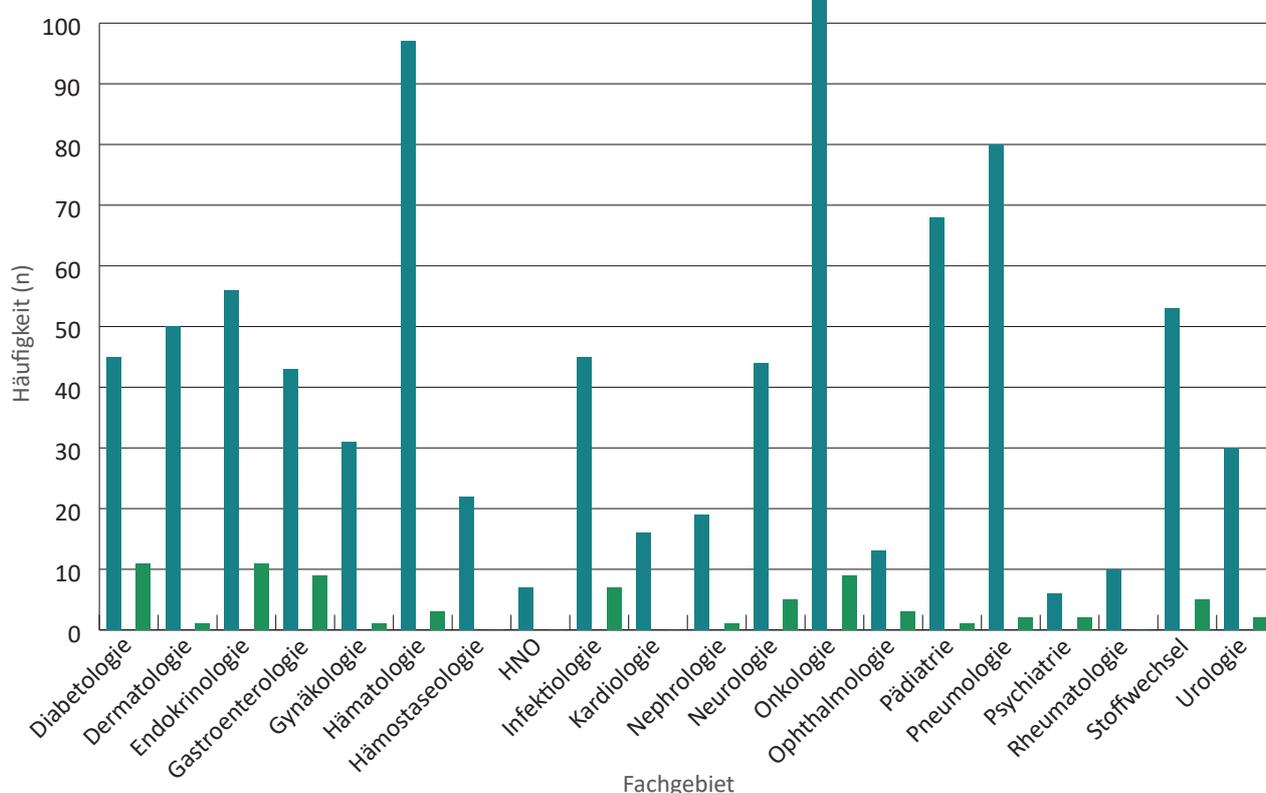


Abbildung 37: Opt-out/Marktrücknahmen neuer Arzneimittel, jeweils im Vergleich zur Gesamtzahl der in den einzelnen Fachgebieten durchgeführten Verfahren der frühen Nutzenbewertung der Jahre 2011-2020

Legende: aus Gründen der Darstellung ist die Zahl der 227 Verfahren in der Onkologie in der Graphik auf 100 gesetzt worden.

Alle „Opt-outs“ hatten keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Bei den vom Markt genommenen Präparaten (außer Vertrieb) muss kein zwingender Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der frühen Nutzenbewertung und der Marktrücknahme bestehen. Die große Mehrzahl dieser Präparate hatte ebenfalls die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ erhalten.

Zu den Marktrücknahmen gehört auch Olaratumab. Dieser monoklonale Antikörper zur Therapie bei Patient*innen mit metastierten Weichgewebssarkomen war 2016 auf der Basis einer randomisierten Phase-II-Studie mit 143 Patient*innen zugelassen und im AMNOG 2017 mit „beträchtlicher Zusatznutzen“ bewertet worden. Die konfirmatorische Phase-III-Studie mit 460 Patient*innen bestätigte den Überlebenszeitgewinn aus der Zulassungsstudie nicht. Hintergrund der discrepanten Ergebnisse war möglicherweise die große Heterogenität des Patientenkollektivs mit über 20 unterschiedlichen Histologien. Olaratumab wurde 2019 vom Markt genommen.

Ein Teil der Marktrücknahmen wurde zwischenzeitlich (Stand 4/2021) wieder rückgängig gemacht. Dazu gehören Bosutinib, Brivaracetam, Insulin degludec, Insulin glargin/Lixisenatid, lebende Larven von *Lucilia sericata*, Linaclotid, Mirabegron, Necitumumab, Osimertinib, Peramppanel, Pitavastatin, Pomalidomid, Tafluprost/Timolol, Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Zahl der Marktrücknahmen ist insgesamt niedrig. Die Gründe sind vielfältig. Ein häufiger Grund sind höhere Gewinnerwartungen der pharmazeutischen Unternehmer im Anschluss an Nutzenbewertung und Preisverhandlungen.

Die Rate der Marktrücknahmen ist in den Fachgebieten sehr unterschiedlich, besonders häufig sind Diabetologie, Endokrinologie und Stoffwechselstörungen betroffen.

4. 2. Elektronisches Arztinformationssystem

Am 1. Oktober 2020 ist das Elektronische Arztinformationssystem (AIS) gestartet. Es geht auf das Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz - AMVSG) aus dem Jahr 2017 zurück. Die Umsetzung wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in der Elektronischen Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) geregelt. Ziel ist eine bessere Information der Ärzt*innen über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung. Inhalte des AIS sind insbesondere die Ergebnisse der Nutzenbewertung in Bezug auf die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen sowie eine Zusammenfassung des Gesamtnutzens für die jeweilige Gruppe der Patient*innen. Die Schaffung der Voraussetzung, z. B. die Aufbereitung der Beschlüsse des G-BA in einer maschinenlesbaren Fassung mit strukturiertem Datensatz und die Zertifizierung der Praxissoftware durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) hat einen längeren Zeitraum erfordert.

Inwieweit sich die angebotenen Informationen jetzt auf die Verordnung und letztlich auch auf die Qualität der Versorgung auswirken, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Die FG hatten im Vorfeld eingewandt, dass die Beschränkung der Informationen auf ein jeweils einzelnes Verfahren von geringem Nutzen ist, solange nicht auch das gesamte, zur Verfügung stehende und in Leitlinien empfohlene Therapiespektrum in einem solch elektronischen System dargestellt wird. Ein entsprechender Leitlinienbezug wurde allerdings nicht in das AIS aufgenommen.

Die FG hatten im Vorfeld eingewandt, dass die Beschränkung der Informationen auf ein jeweils einzelnes Verfahren von geringem Nutzen ist, solange nicht auch das gesamte, zur Verfügung stehende und in Leitlinien empfohlene Therapiespektrum in einem solch elektronischen System dargestellt wird. Ein entsprechender Leitlinienbezug wurde allerdings nicht in das AIS aufgenommen.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Der Einfluss des zum 1. Oktober 2020 installierten elektronischen Arztinformationssystems zur raschen Information der Verordner über die Bewertung von Arzneimitteln ist noch nicht beurteilbar.

§ 5. Frühe Einbindung der FG in die Beratungsverfahren

5. 1. Ablauf

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) am 15. August 2019 wurde §35a Abs 7 im SGB V erweitert:

- „Zu Fragen der ZVT sollen unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pharmazeutischen Unternehmers die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schriftlich beteiligt werden.“

Die Begründung (3/2019) lautete:

- „Bei der Beratung zur Vergleichstherapie sind Fragen zum Therapiestandard, zur Evidenzgrundlage und zur Versorgungspraxis relevant. Wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften sollen deshalb ebenfalls beteiligt werden. Diese erstellen evidenzbasierte Leitlinien und kennen die Versorgungspraxis. Die Beteiligung der FG durch den G-BA erfolgt in schriftlicher Form bezogen auf klinisch-wissenschaftliche Aspekte unter Beachtung der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse der pharmazeutischen Unternehmen. Unterlagen, die als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse einzustufen sind, dürfen daher nicht ohne Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers an medizinische Fachgesellschaften übermittelt werden.“

Nach Erarbeitung der entsprechenden Verfahrensordnung durch den G-BA trat diese Einbindung von FG im Frühjahr 2020 in Kraft. Die Gesetzesänderung war von den FG gefordert worden. Durch die frühe Beteiligung sehen sie die Chance einer besseren Integration evidenzbasierter Medizin in die Bewertung von Arzneimitteln.

Der G-BA rechnete damit, dass zukünftig etwa 120 Anfragen pro Jahr an die FG gestellt werden.

Die Inhalte dieser Anfragen an die FG sind indikationsbezogen, nicht bezogen auf ein einzelnes Arzneimittel oder eine einzelne Studie. Der G-BA teilt weder den Namen der beantragenden Firma noch des neuen Arzneimittels mit, da es sich hierbei um Geschäftsgeheimnisse handelt.

Schwerpunkt der Darstellungen der FG ist der derzeitige Stand der Therapie in der jeweiligen Indikation. In einem Arbeitspapier für die AWMF haben sich die FG darauf verständigt, jeweils eine gemeinsame Stellungnahme abzugeben, siehe **Abbildung 38**.

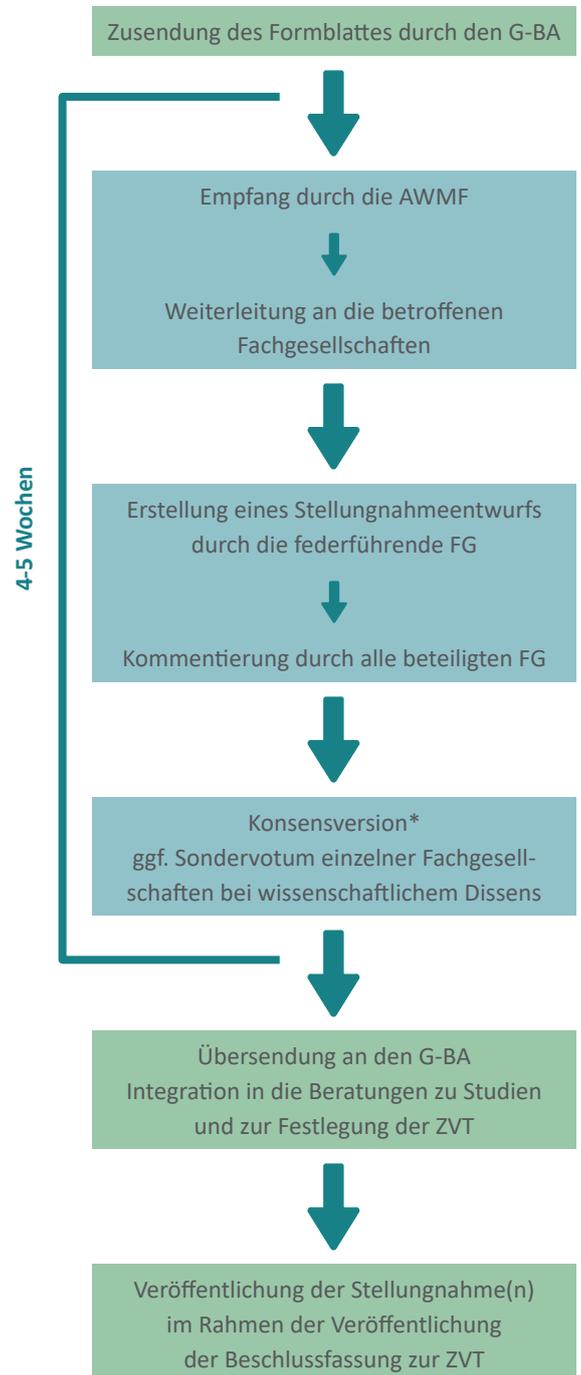


Abbildung 38: Ablauf der frühen Einbindung von FG in die Beratungen des G-BA

Legende: G-BA (hellgrün), AWMF (dunkelgrün), Kommission Nutzenbewertung von Arzneimitteln (hellblau)

Anlässlich der Anfrage – oder idealerweise bereits im Vorfeld – werden die betroffenen FG identifiziert. Die Zahl der zu beteiligten FG variiert pro Indikation. Gleichzeitig wird einer wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft die Federführung übertragen. Die Kommunikation der AWMF mit den FG kann über das Sekretariat der jeweiligen FG oder über den Stellungnahme-Beauftragten erfolgen. Die federführende Fachgesellschaft erstellt einen Entwurf und diskutiert ihn mit allen weiteren beteiligten Fachgesellschaften. Die Kommunikation erfolgt elektronisch, bei Bedarf kann eine Telefonkonferenz organisiert werden. Ziel ist die Erarbeitung einer gemeinsamen Stellungnahme. Hierbei kann auch ein Dissens über den aktuellen Therapiestandard dargestellt und eine entsprechend offene Festlegung der ZVT vorgeschlagen werden. Ein Sondervotum einzelner FG ist möglich.

Die konsentrierte Stellungnahme wird von der Geschäftsstelle der AWMF oder einer von ihr beauftragten Fachgesellschaft fristgerecht an den G-BA versandt. Auf diese Weise findet gleichzeitig eine interne Erfassung der Zahl von Stellungnahmen und die Beteiligung der FG am Verfahren statt.

5. 2. Anfragen und Stellungnahmen

Die zwischen April und Dezember 2020 vom G-BA übersandten Anfragen sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Indikationen	N	Stellungnahmen
alle	224	191 (85%)
onkologisch	104	101 (97%)
nicht-onkologisch	120	90 (75%)

Tabelle 7: Frühe Einbindung von FG seit Frühjahr 2020

Der Aufwand ist hoch. Das Ausmaß hängt wesentlich davon ab, ob in der jeweiligen Indikation aktuelle Leitlinien vorliegen.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Zahl der Anfragen an die FG zu Stellungnahmen im Rahmen der frühen Einbindung in die Beratungen des G-BA ist hoch und liegt etwa um das Doppelte oberhalb der Erwartungen. Das neue Verfahren stellt eine große Chance zur frühen Integration der evidenzbasierten Medizin in die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln dar.

85% der Anfragen wurden mit einer Stellungnahme beantwortet. In der Regel ist mehr als eine Fachgesellschaft beteiligt.

Die Abläufe müssen jetzt kritisch analysiert und in ein stabiles, administratives Format überführt werden.

§ 6. Literatur

1. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG), Bundesgesetzblatt Teil I vom 27. 12. 2010. [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*\[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27\]#_Bundesanzeiger_BGBI__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D__1374326855765](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27]#_Bundesanzeiger_BGBI__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2262.pdf'%5D__1374326855765)
2. Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz - AMVSG), 2017 <http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2017/0195-17.pdf>
3. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Verfahrensordnung: Anpassungen im 5. Kapitel zur Veröffentlichung der maschinenlesbaren Fassung zu Nutzenbewertungsbeschlüssen nach § 35a Absatz 3a SGB V i.V.m. ElektronischeArzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV), 2019. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4050/2019-11-22_2020-04-02_Verfo_SN_Kapitel-5-AMNOG-maschinenlesbare-Fassung_konsolidiert_BAnz.pdf
4. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland - Subgruppen: Definition, Analyse und Kriterienkatalog, 2011-2014. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_bd6_de_web%20-2.pdf
5. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland – Subgruppen: Definition, Analyse und Kriterienkatalog, 2016. https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf
6. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_bgbl119_S.1202_150819.pdf
7. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011 – 2017. Status und Tendenzen, 2018. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_210x297_36S_f_web_ok.pdf
8. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011 – 2018. Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit, 2019. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_210x297_36S_f_web_ok.pdf
9. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>
10. AMNOG-Report 2020. DAK Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 32). <https://www.dak.de/dak/download/report-2335144.pdf>
11. Gründer G. Bedeutung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes für die Psychopharmakotherapie. *Nervenarzt* 87:356-66, 2016. DOI: 10.1007/s00115-016-0095-z
12. Bamberger M. Welchen patientenrelevanten Nutzen haben neue Arzneimittel in der Neurologie und Psychiatrie? *Psychopharmakotherapie* 27:289-294, 2020.
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310
15. <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>
16. LSG Berlin Brandenburg Az.: L 9 KR 72/16 KL vom 28.06.2017
17. https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2018/2018_07_04_B_03_KR_20_17_R.pdf;jsessionid=105640F55F5C15D650E329A88C337E2E.2_cid294?__blob=publicationFile&v=3

§ 7. Abkürzungen

Abkürzung Bedeutung

AIS	Arztinformationssystem
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Dgfe	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGGÖ	Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie
DGHNO	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
<i>EGFR+</i>	Nachweis einer aktivierenden Mutation im <i>EGFR</i> Gen
<i>EGFR T790M+</i>	Nachweis einer Mutation T790M im <i>EGFR</i> Gen
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FG	wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GKV-AMVSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LSG	Landessozialgericht
N	Anzahl
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK	neurotropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase
Orphan Drugs	Arzneimittel für seltene Erkrankungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VfA	Verband forschender Arzneimittelhersteller
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

§ Anhang A: Arzneimittel (Indikation, Orphan Drug Status, Datum)

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer)	Verzenio®	Mammakarzinom		02.05.2019
Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant)	Verzenio®	Mammakarzinom		02.05.2019
Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf, Kombination mit Fulvestrant)	Verzenio®	Mammakarzinom		03.09.2020
Alirocumab (erneute Nutzenbewertung)	Praluent®	Dyslipidämie		02.05.2019
Andexanet alfa	Ondexxya®	Anti-Xa-Antikoagulation, Antidot		20.02.2020
Apalutamid (nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	Erleada®	Prostatakarzinom		01.08.2019
Apalutamid (Neubewertung, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	Erleada®	Prostatakarzinom		01.10.2020
Apalutamid (neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)	Erleada®	Prostatakarzinom		20.08.2020
Apremilast (neues Anwendungsgebiet)	Otezla®	Morbus Behcet		05.11.2020
Asfotase alfa (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	Strensiq®	Hypophosphatasie	X	02.04.2020
Atezolizumab	Tecentriq®	Mammakarzinom		02.04.2020
Atezolizumab (erneute Nutzenbewertung, §13, Erstlinie)	Tecentriq®	Urothelkarzinom		20.06.2019
Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, + Bev/Car/Pac)	Tecentriq®	Lungenkarzinom		02.04.2020
Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, + Car/nabPac)	Tecentriq®	Lungenkarzinom		02.04.2020
Atezolizumab (SCLC)	Tecentriq®	Lungenkarzinom		02.04.2020
Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug Status)	Bavencio®	Merkelzellkarzinom		01.10.2020
Avelumab (Nierenzellkarzinom, Erstlinie, + Axitinib)	Bavencio®	Nierenzellkarzinom		14.05.2020
Axicabtagen-Ciloleucel	Yescarta®	DLBCL	X	07.03.2019
Axicabtagen-Ciloleucel	Yescarta®	PMBCL	X	07.03.2019
Bedaquilin (neues Anwendungsgebiet, 12 bis <18 Jahre)	Sirturo®	multiresistente Tuberkulose	X	20.08.2020
Bedaquilin (Überschreitung der 1 Million € Umsatzgrenze)	Sirturo®	multiresistente Tuberkulose	X	04.07.2019
Belimumab (5-18 Jahre)	Benlysta®	SLE		14.05.2020
Betibeglogene Autotemcel	Zynteglo™	Beta Thalassämie	X	14.05.2020
Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib)	Mektovi®	Melanom		22.03.2019
Blinatumomab (MRD+)	Blincyto®	Akute lymphatische Leukämie	X	15.08.2019
Blinatumomab (pädiatrische Patienten)	Blincyto®	Akute lymphatische Leukämie	X	15.08.2019

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Bosutinib (Aufhebung des Orphan-Drug-Status)	Bosulif®	CML		21.02.2019
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet)	Adcetris®	sALCL	X	03.12.2020
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Adcetris®	Hodgkin Lymphom	X	05.09.2019
Brigatinib	Alunbrig®	Lungenkarzinom, ALK positiv		04.07.2019
Brigatinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Alunbrig®	Lungenkarzinom, ALK positiv		15.10.2020
Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet, Kinder ab 4 Jahre)	Briviact®	Epilepsie		21.02.2019
Brolucizumab	Beovu®	Makuladegeneration		01.10.2020
Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf)	Crysvita®	Hypophosphatämie	X	02.04.2020
Cabozantinib (Leberzellkarzinom)	Cabometyx®	Leberzellkarzinom		06.06.2019
Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam)	Epidyolex®	Lennox-Gastaut-Syndrom	X	02.04.2020
Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam)	Epidyolex®	Dravet-Syndrom	X	02.04.2020
Caplacizumab	Cablivi®	TTP	X	22.03.2019
Cemiplimab	Libtayo®	Plattenepithelkarzinom, kutan		20.02.2020
Cobicistat (neues Anwendungsgebiet, HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir oder Darunavir)	Tybost®	HIV Infektion		01.10.2020
Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, adjuvant)	Tafinlar®	Melanom		22.03.2019
Dacomitinib	Vizimpro®	Lungenkarzinom, EGFRmut		17.10.2019
Damoctocog alfa	Jivi®	Hämophilie A		20.06.2019
Dapagliflozin (erneute Nutzenbewertung §14)	Forxiga®	Diabetes mellitus		19.12.2019
Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet, Diabetes Typ 1)	Forxiga®	Diabetes mellitus		17.10.2019
Dapagliflozin/Metformin (erneute Nutzenbewertung §14)	Xigduo®	Diabetes mellitus		19.12.2019
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Darzalex®	Multiples Myelom	X	22.03.2019
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit VTD, für SZT geeignet, Erstlinie)	Darzalex®	Multiples Myelom	X	20.08.2020
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit VTD, für SZT nicht geeignet, Erstlinie)	Darzalex®	Multiples Myelom	X	20.08.2020
Darolutamid (nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	Erleada®	Prostatakarzinom		15.10.2020
Daunorubicin / Cytarabin	Vyxeos®	Akute Myeloische Leukämie	X	22.03.2019
Dolutegravir/Lamivudin	Dovato®	HIV Infektion		20.02.2020
Doravirin	Pifeltro®	HIV Infektion		04.07.2019
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil	Delstrigo®	HIV Infektion		04.07.2019
Dulaglutid (erneute Nutzenbewertung §13)	Trulicity®	Diabetes mellitus Typ 2	X	16.07.2020

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Dupilumab	Dupixent®	chronische Rhinosinusitis		20.05.2020
Dupilumab, >12 Jahre	Dupixent®	Asthma		20.02.2020
Dupilumab (12-17 Jahre)	Dupixent®	atopische Dermatitis		20.02.2020
Durvalumab	Imfinzi®	NSCLC		04.04.2019
Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet, + Pom/Dex)	Empliciti®	Multipl. Myelom		02.04.2020
Emicizumab (neues Anwendungsgebiet, ohne Hemmkörper)	Hemlibra®	Hämophilie A		05.09.2019
Empagliflozin/Linagliptin	Glyxambi®	Diabetes mellitus Typ 2		22.11.2019
Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib)	Braftovi®	Melanom		22.03.2019
Encorafenib (in Kombination mit Cetuximab)	Braftovi®	kolorektales Karzinom		17.12.2020
Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	Xtandi®	Prostatakarzinom		05.11.2020
Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	Xtandi®	Prostatakarzinom		16.05.2019
Erenumab	Aimovig®	Migräne		02.05.2019
Fidaxomicin (neues Anwendungsgebiet, Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)	Difclir®	Clostridium difficile		03.09.2020
Fingolimod (neues Anwendungsgebiet, >10 - 18 Jahre)	Gilenya®	Multiple Sklerose		20.06.2019
Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (neues Anwendungsgebiet)	Trelegy Ellipta®	COPD		02.05.2019
Fostamatinib	Tavlesse®	ITP, chronisch		17.12.2020
Fremanezumab	Ajovy®	Migräne Prophylaxe		07.11.2019
Galcanezumab	Emgality®	Migräne		19.09.2019
Gemtuzumab Ozogamicin	Mylotarg®	Akute Myeloische Leukämie	X	21.02.2019
Gilteritinib	Xospata®	Akute Myeloische Leukämie	X	14.05.2020
Givorisan	Givlaari®	Akute hepatische Porphyrie	X	15.10.2020
Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet, Jugendliche 12-18 Jahre)	Maviret®	chronische Hepatitis C		17.10.2019
Glycerolphenylbutyrat (neues Anwendungsgebiet, Säuglinge)	Ravicti®	Harnstoffzyklusstörungen	X	04.07.2019
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)	Imbruvica®	Morbus Waldenström	X	20.02.2020
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab)	Imbruvica®	CLL	X	20.02.2020
Indacaterol/Mometason	Aectura® Breezhaler®	Asthma bronchiale		20.08.2020
Ingenolmebutat (Neubewertung, neue wissenschaftliche Erkenntnisse)	Picato®	aktinische Keratose		21.02.2019
Inotersen	Tegsedi®	Amyloidose	X	22.03.2019
Insulin degludec (erneute Nutzenbewertung §13)	Tresiba®	Diabetes mellitus Typ 2		16.05.2019

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet, Diabetes Mellitus Typ 2, Kombination mit Metformin und mit SGLT-2-Inhibitoren)	Suliqua®	Diabetes mellitus Typ 2		15.10.2020
Ipilumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom, mit Nivolumab)	Yervoy®	Nierenzellkarzinom		15.08.2019
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, 12-24 Monate)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, 2-5 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, 6 Monate -12 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	04.06.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, G551D, >6 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, diverse Mutationen, >6 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, F508del heterozygot, >12 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, F508del homozygot, >12 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, R117H, >18 Jahre)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	20.02.2020
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, >6 Monate <18 Jahre (R117H)	Kalydeco®	Zystische Fibrose	X	17.12.2020
Lanadelumab	Takhzyro®	Angioödem	X	01.08.2019
Larotrectinib	Vitrakvi®	<i>NTRK</i> Genfusionen		02.04.2020
Lenvatinib (Aufhebung des Orphan Drug Status)	Lenvima®	Schilddrüsenkarzinom		15.08.2019
Lenvatinib (HCC)	Kispplx®	hepatozelluläres Karzinom		22.03.2019
Lisdexamfetamin (neues Anwendungsgebiet, Erwachsene)	Elvanse®	ADHS		17.10.2019
Lorlatinib	Lorviqua®	Lungenkarzinom, ALK positiv		22.11.2019
Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, 2-5 Jahre)	Orkambi®	Zystische Fibrose		15.08.2019
Melatonin	Slenyto®	Schlafstörungen		04.07.2019
Melixetin	Namuscla®	Myotonie	X	01.08.2019
Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet, ab 6 Jahre)	Nucala®	Asthma		22.03.2019
Metreleptin	Myalepta®	Lipodystrophie	X	22.03.2019
Mogamulizumab	Poteligeo®	Mycosis fungoides, Sezary Syndrom	X	03.12.2020
Naldemedin	Rizmoic®	Opioid-indizierte Obstipation		05.11.2020
Neratinib	Nerlynx®	Mammakarzinom		14.05.2020
Nintedanib (pulmonale Fibrose) (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	Ofev®	idiopathische pulmonale Fibrose	X	17.10.2019

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Niraparib (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	Zejula®	Ovarialkarzinom	X	02.04.2020
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Melanom adjuvant)	Opdivo®	Melanom		21.02.2019
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom, mit Ipilimumab)	Opdivo®	Nierenzellkarzinom		15.08.2019
Ocriplasmin	Jetrea®	vitreomakuläre Adhäsion		04.04.2019
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, BRCAmut)	Lynparza®	Mammakarzinom		16.01.2020
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, BRCAmut, Erhaltungstherapie)	Lynparza®	Ovarialkarzinom		16.01.2020
Osimertinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Tagrisso®	Lungenkarzinom, EGFRmut		17.01.2019
Palbociclib (Neubewertung, Population b1 und b2)	Ibrance	Mammakarzinom		22.03.2019
Patisiran	Onpattro®	Amyloidose	X	22.03.2019
Pegvaliase	Palyzqi™	Phenylketonurie	X	19.12.2019
Pembrolizumab (erneute Nutzenbewertung, §13, Erstlinie)	Keytruda®	Urothelkarzinom		20.06.2019
Pembrolizumab (Kopf-Hals-Tumore, Plattenepithelkarzinom, Erstlinie, Kombination)	Keytruda®	Kopf-Hals-Tumore		14.05.2020
Pembrolizumab (Kopf-Hals-Tumore, Plattenepithelkarzinom, Erstlinie, Mono)	Keytruda®	Kopf-Hals-Tumore		14.05.2020
Pembrolizumab (Melanom) (neues Anwendungsgebiet, adjuvant)	Keytruda®	Melanom		19.09.2019
Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom, Erstlinie, + Axitinib)	Keytruda®	Nierenzellkarzinom		14.05.2020
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, nicht-plattenepithelial)	Keytruda®	Lungenkarzinom		19.09.2019
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, plattenepithelial)	Keytruda®	Lungenkarzinom		19.09.2019
Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich)	Keytruda®	Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich		04.04.2019
Polatumumab Vedotin	Polivy®	DLBCL	X	20.08.2020
Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet, mit Bortezomib/Dexamethason)	Imnovid®	Multiples Myelom	X	05.12.2019
Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf)	Iclusig®	CML	X	20.11.2020
Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf)	Iclusig®	ALL, Ph+	X	20.11.2020
Radium-223 (erneute Nutzenbewertung, Änderung der Zulassung)	Xofigo®	Prostatakarzinom		17.10.2019
Ramucirumab	Cyramza®	Leberzellkarzinom		20.02.2020
Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutation)	Cyramza®	Lungenkarzinom		20.08.2020
Ravulizumab	Ultomiris®	PNH		20.02.2020
Regadenoson (neues Anwendungsgebiet, Messung der Flussreserve)	Rapiscan®	Myokardperfusion (Bildgebung)		15.08.2019

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Ribociclib (in Kombination mit einem Fulvestrant)	Kisqali®	Mammakarzinom		04.07.2019
Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf, in Kombination mit einem Aromatasehemmer)	Kisqali®	Mammakarzinom		20.08.2020
Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf, in Kombination mit einem Fulvestrant)	Kisqali®	Mammakarzinom		20.08.2020
Riociguat (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	Adempas®	pulmonale Hypertonie	X	03.09.2020
Riociguat (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	Adempas®	chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie	X	03.09.2020
Risankizumab	Skyrizi™	Plaque-Psoriasis		22.11.2019
Romosozumab	Evenity®	Osteoporose, postmenopausale Frauen		03.09.2020
Ropeginterferon Alfa-2b	Besremi®	Polycythaemia Vera		05.03.2020
Rucaparib (Erhaltungstherapie)	Rubraca®	Ovarialkarzinom		15.08.2019
Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien)	Rubraca®	Ovarialkarzinom		15.08.2019
Semaglutid	Ozempic®	Diabetes mellitus Typ 2		02.05.2019
Siponimod	Mayzen®	Multiple Sklerose		20.08.2020
Sitagliptin (nach Fristablauf, Kombination mit Metformin)	Januvia®, Xeluvia®	Diabetes mellitus Typ 2		22.03.2019
Solriamfetol	Sunosi®	Narkolepsie		05.11.2020
Tafamidis (neues Anwendungsgebiet)	Vyndaquel®	Amyloidose bei Kardiomyopathie	X	20.08.2020
Talazoparib	Talzenna®	Mammakarzinom		20.11.2020
Tenofovirafenamid >12 Jahre	Vemlidy®	chronische Hepatitis B		22.03.2019
Tezacaftor/Ivacaftor	Symkevi®	Zystische Fibrose	X	16.05.2019
Tezacaftor/Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung, F508del homozygot)	Symkevi®	Zystische Fibrose	X	17.12.2020
Tezacaftor/Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung, F508del heterozygot)	Symkevi®	Zystische Fibrose, F508del heterozygot	X	17.12.2020
Tildrakizumab	Illumetri®	Plaque-Psoriasis		02.05.2019
Tisagenlecleucel	Kymriah®	ALL	X	07.03.2019
Tisagenlecleucel	Kymriah®	DLBCL	X	07.03.2019
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf)	Kymriah®	ALL	X	17.09.2020
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf)	Kymriah®	DLBCL	X	17.09.2020
Tofacitinib	Xeljanz®	Psoriasis-Arthritis		21.02.2019
Tofacitinib	Xeljanz®	Colitis ulcerosa		21.02.2019
Trametinib (Melanom, Kombination mit Dabrafenib, adjuvant)	Tafinlar®	Melanom		22.03.2019
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla®	Mammakarzinom		02.07.2020
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf®	Magenkarzinom		02.04.2020

Substanz	Präparat	Indikation	Orphan Drug	Beschlussfassung
Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf)	Lonsurf®	kolorektales Karzinom		01.10.2020
Turoctocog alfa pegol	Esperoct®	Hämophilie A		06.02.2020
Upadacitinib	Rinvoq®	rheumatoide Arthritis		16.07.2020
Venetoclax (Kombination mit Rituximab)	Venclyxto®	CLL		16.05.2019
Venetoclax (nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status)	Venclyxto®	CLL		16.05.2019
Venetoclax (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)	Venclyxto®	CLL		15.10.2020
Vestronidase	Mepsevii®	Mukopolysaccharidose Typ VII	X	19.12.2019
Vigabatrin	Kigabecq®	West Syndrom		19.12.2019
Vigabatrin	Kigabecq®	Epilepsie		19.12.2019
Volanesorsen	Waylivra®	Chylomikronämie-Syndrom	X	20.02.2020
Voretigen Neparovec	Luxturna®	Netzhautdystrophie	X	17.10.2019

§ Anhang B: Verfahren (Addenda, Befristungen, Zahl der Subgruppen)

Substanz	Neubewertung	Addendum Amendment	Befristung in Jahren	Zahl der Subgruppen
Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer)		X	4	4
Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant)		X	1	4
Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf, Kombination mit Fulvestrant)	X		1	3
Alirocumab (erneute Nutzenbewertung)	X			4
Andexanet alfa		X	4	1
Apalutamid (nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)		X	1	1
Apalutamid (Neubewertung, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	X			1
Apalutamid (neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)		X		1
Apremilast (neues Anwendungsgebiet)				1
Asfotase alfa (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	X	X		3
Atezolizumab		X		1
Atezolizumab (erneute Nutzenbewertung, §13, Erstlinie)	X		3	1
Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, + Bev/Car/Pac)				2
Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, + Car/nabPac)				2
Atezolizumab (SCLC)		X		1
Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug Status)				1
Avelumab (Nierenzellkarzinom, Erstlinie, + Axitinib)		X		2
Axicabtagen-Ciloleucel		X	3	2
Axicabtagen-Ciloleucel		X	1	2
Bedaquilin (neues Anwendungsgebiet, 12 bis <18 Jahre)		X		1
Bedaquilin (Überschreitung der 1 Million € Umsatzgrenze)	X	X		1
Belimumab (5-18 Jahre)		X		1
Betibeglogene Autotemcel		X	5	1
Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib)		X		2
Blinatumomab (MRD+)		X		1
Blinatumomab (pädiatrische Patienten)				1
Bosutinib (Aufhebung des Orphan-Drug-Status)	X			2
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet)		X	1	1
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)		X		1
Brigatinib				1
Brigatinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)		X		2
Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet, Kinder ab 4 Jahre)				1

Substanz	Neubewertung	Addendum Amendment	Befristung in Jahren	Zahl der Subgruppen
Brolucizumab			3	1
Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf)				1
Cabozantinib (Leberzellkarzinom)		X		1
Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam)		X	1	1
Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam)		X	1	1
Caplacizumab		X		1
Cemiplimab				1
Cobicistat (neues Anwendungsgebiet, HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir oder Darunavir, 12 bis < 18 Jahre)				1
Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, adjuvant)		X	5	1
Dacomitinib				2
Damoctocog alfa				1
Dapagliflozin (erneute Nutzenbewertung §14)	X	X		8
Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet, Diabetes Typ 1)		X		1
Dapagliflozin/Metformin (erneute Nutzenbewertung §14)	X	X		6
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)		X	3	1
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit VTD, für SZT geeignet, Erstlinie)		X		1
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit VTD, für SZT nicht geeignet, Erstlinie)		X		1
Darolutamid (nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)		X		1
Daunorubicin / Cytarabin		X		1
Dolutegravir/Lamivudin		X		4
Doravirin				2
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil				2
Dulaglutid (erneute Nutzenbewertung §13)	X			5
Dupilumab				1
Dupilumab, >12 Jahre				2
Dupilumab (12-17 Jahre)		X		1
Durvalumab		X		1
Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet, + Pom/Dex)		X	1	1
Emicizumab (neues Anwendungsgebiet, ohne Hemmkörper)				1
Empagliflozin/Linagliptin				1
Ecorafenib (in Kombination mit Binimetinib)		X		2
Ecorafenib (in Kombination mit Cetuximab)				1
Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)	X			1
Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)		X	1	1
Erenumab				3

Substanz	Neubewertung	Addendum Amendment	Befristung in Jahren	Zahl der Subgruppen
Fidaxomicin (neues Anwendungsgebiet, Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)				2
Fingolimod (neues Anwendungsgebiet, >10 - 18 Jahre)		X		4
Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (neues Anwendungsgebiet)		X		1
Fostamatinib				1
Fremanezumab		X		3
Galcanezumab		X		3
Gemtuzumab Ozogamicin				1
Gilteritinib				1
Givorisan		X		1
Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet, Jugendliche 12-18 Jahre)				2
Glycerolphenylbutyrat (neues Anwendungsgebiet, Säuglinge)				1
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)				1
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab)				3
Indacaterol/Mometason				1
Ingenolmebutat (Neubewertung, neue wissenschaftliche Erkenntnisse)	X	X		2
Inotersen				1
Insulin degludec (erneute Nutzenbewertung §13)	X			2
Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet, Diabetes Mellitus Typ 2, Kombination mit Metformin und mit SGLT-2-Inhibitoren)				2
Ipilumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom, mit Nivolumab)		X		2
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, 12-24 Monate)				1
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, 2-5 Jahre)	X			1
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, 6 Monate -12 Jahre)	X			1
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, G551D, >6 Jahre)	X			2
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, diverse Mutationen, >6 Jahre)	X			1
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, F508del heterozygot, >12 Jahre)	X	X		1
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, F508del homozygot, >12 Jahre)	X	X		1
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, R117H, >18 Jahre)	X			1
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, >6 Monate <18 Jahre (R117H)				2

Substanz	Neubewertung	Addendum Amendment	Befristung in Jahren	Zahl der Subgruppen
Lanadelumab		X		1
Larotrectinib		X		1
Lenvatinib (Aufhebung des Orphan Drug Status)	X			1
Lenvatinib (HCC)		X		2
Lisdexamfetamin (neues Anwendungsgebiet, Erwachsene)				2
Lorlatinib				2
Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, 2-5 Jahre)			2	1
Melatonin		X		1
Melixetin		X		1
Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet, ab 6 Jahre)				1
Metreleptin				2
Mogamulizumab		X		1
Naldemedin		X		2
Neratinib		X		1
Nintedanib (pulmonale Fibrose) (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	X	X		1
Niraparib (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	X	X	1	1
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Melanom adjuvant)		X	2	1
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom, mit Ipilimumab)		X		2
Ocriplasmin	X	X		2
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, BRCAmut)		X		1
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, BRCAmut, Erhaltungstherapie)	X		1	1
Osimertinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)				2
Palbociclib (Neubewertung, Population b1 und b2)	X	X		2
Patisiran				1
Pegvaliase		X		1
Pembrolizumab (erneute Nutzenbewertung, §13, Erstlinie)	X		2	1
Pembrolizumab (Kopf-Hals-Tumore, Plattenepithelkarzinom, Erstlinie, Kombination)				1
Pembrolizumab (Kopf-Hals-Tumore, Plattenepithelkarzinom, Erstlinie, Mono)				1
Pembrolizumab (Melanom) (neues Anwendungsgebiet, adjuvant)			5	1
Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom, Erstlinie, + Axitinib)				2
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, nicht-plattenepithelial)		X		2
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, plattenepithelial)		X		2
Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich)				1
Polatuzumab Vedotin		X		1
Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet, mit Bortezomib/Dexamethason)		X		1

Substanz	Neubewertung	Addendum Amendment	Befristung in Jahren	Zahl der Subgruppen
Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf)	X			1
Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf)	X			1
Radium-223 (erneute Nutzenbewertung, Änderung der Zulassung)	X			2
Ramucirumab		X		1
Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutation)				2
Ravulizumab		X		2
Regadenoson (neues Anwendungsgebiet, Messung der Flussreserve)				1
Ribociclib (in Kombination mit einem Fulvestrant)		X	1	4
Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf, in Kombination mit einem Aromatasehemmer)	X	X		1
Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf, in Kombination mit einem Fulvestrant)	X	X		2
Riociguat (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	X			1
Riociguat (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	X			1
Risankizumab		X		2
Romosozumab		X		1
Ropeginterferon Alfa-2b		X		2
Rucaparib (Erhaltungstherapie)			4	1
Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien)				1
Semaglutid				8
Siponimod		X		2
Sitagliptin (nach Fristablauf, Kombination mit Metformin)	X			1
Solriamfetol				2
Tafamidis (neues Anwendungsgebiet)		X		1
Talazoparib		X		1
Tenofovirafenamid >12 Jahre	X			4
Tezacaftor/Ivacaftor		X		2
Tezacaftor/Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung, F508del homozygot)				1
Tezacaftor/Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung, F508del heterozygot)				1
Tildrakizumab				2
Tisagenlecleucel				1
Tisagenlecleucel				1
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf)		X	3	1
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf)		X	3	1
Tofacitinib		X		2
Tofacitinib				2
Trametinib (Melanom, Kombination mit Dabrafenib, adjuvant)		X		1

Substanz	Neubewertung	Addendum Amendment	Befristung in Jahren	Zahl der Subgruppen
Trastuzumab Emtansin			4	1
Trifluridin/Tipiracil				1
Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf)	X	X		1
Turoctocog alfa pegol				1
Upadacitinib				7
Venetoclax (Kombination mit Rituximab)		X		3
Venetoclax (nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status)	X			2
Venetoclax (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)		X		3
Vestronidase		X		1
Vigabatrin				1
Vigabatrin				1
Volanesorsen				1
Voretigen Neparvovec		X	2	1

§ Anhang C: Festlegungen (Addenda, Befristungen, Zahl der Subgruppen)

Substanz	Zusatznutzen					
	geringerer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Abemaciclib (Aromatasehemmer)		4*				
Abemaciclib (Fulvestrant)		4				
Abemaciclib		2		1		
Alirocumab		4				
Andexanet alfa		1				
Apalutamid (nmHRPC)				1		
Apalutamid (Neubewertung, nmHRPC)				1		
Apalutamid (mHSPC)		1				
Apremilast		1				
Asfotase alfa		2	1			
Atezolizumab			1			
Atezolizumab (erneute Nutzenbewertung)		1				
Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, + Bev)		2				
Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, + Car/nabPac)		2				
Atezolizumab (SCLC)				1		
Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug Status)		1				
Avelumab (Nierenzellkarzinom, Erstlinie, + Axitinib)		1			1	
Axicabtagen-Ciloleucel			2			
Axicabtagen-Ciloleucel			2			
Bedaquilin (neues Anwendungsgebiet, 12 bis <18 Jahre)			1			
Bedaquilin (Überschreitung der 1 Million € Umsatzgrenze)					1	
Belimumab (5-18 Jahre)			1			
Betibeglogene Autotemcel			1			
Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib)		2				
Blinatumomab (MRD+)			1			
Blinatumomab (pädiatrische Patienten)			1			
Bosutinib (Aufhebung des Orphan-Drug-Status)		2				
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet)				1		
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)			1			
Brigatinib		1				
Brigatinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)				1	1	
Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet, Kinder ab 4 Jahre)		1				
Brolucizumab		1				
Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf)			1			
Cabozantinib (Leberzellkarzinom)				1		

Substanz	Zusatznutzen					
	geringerer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam)			1			
Cannabidiol (in Kombination mit Clobazam)			1			
Caplacizumab			1			
Cemiplimab		1				
Cobicistat (neues Anwendungsgebiet, HIV-Infektion, Kombination mit Atazanavir oder Darunavir, 12 bis < 18 Jahre)		1				
Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, adjuvant)					1	
Dacomitinib		2				
Damoctocog alfa		1				
Dapagliflozin (erneute Nutzenbewertung §14)		5		3		
Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet, Diabetes Typ 1)				1		
Dapagliflozin/Metformin (erneute Nutzenbewertung §14)		3		3		
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)					1	
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit VTD, für SZT geeignet, Erstlinie)			1			
Daratumumab (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit VTD, für SZT nicht geeignet, Erstlinie)				1		
Darolutamid (nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)					1	
Daunorubicin / Cytarabin					1	
Dolutegravir/Lamivudin		4				
Doravirin		2				
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil		2				
Dulaglutid (erneute Nutzenbewertung §13)		3		2		
Dupilumab					1	
Dupilumab, >12 Jahre		2				
Dupilumab (12-17 Jahre)			1			
Durvalumab					1	
Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet, + Pom/Dex)					1	
Emicizumab (neues Anwendungsgebiet, ohne Hemmkörper)		1				
Empagliflozin/Linagliptin		1				
Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib)		2				
Encorafenib (in Kombination mit Cetuximab)					1	
Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)				1		
Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet, nicht-metastasiertes Hochrisiko-Prostatakarzinom)		1				
Erenumab		2			1	
Fidaxomicin (neues Anwendungsgebiet, Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche)		1			1	

Substanz	Zusatznutzen					
	geringerer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Fingolimod (neues Anwendungsgebiet, >10 - 18 Jahre)		2	2			
Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (neues Anwendungsgebiet)		1				
Fostamatinib		1				
Fremanezumab		2			1	
Galcanezumab		2			1	
Gemtuzumab Ozogamicin			1			
Gilteritinib					1	
Givorisan					1	
Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet, Jugendliche 12-18 Jahre)		2				
Glycerolphenylbutyrat (neues Anwendungsgebiet, Säuglinge)			1			
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)		1				
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab)		2		1		
Indacaterol/Mometason		1				
Ingenolmebutat (Neubewertung, neue wissenschaftliche Erkenntnisse)		1	1			
Inotersen			1			
Insulin degludec (erneute Nutzenbewertung §13)		2				
Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet, Diabetes Mellitus Typ 2, Kombination mit Metformin und mit SGLT-2-Inhibitoren)		2				
Ipilumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom, mit Nivolumab)					2	
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, 12-24 Monate)			1			
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, 2-5 Jahre)			1			
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, 6 Monate -12 Jahre)			1			
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, G551D, >6 Jahre)			1		1	
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, diverse Mutationen, >6 Jahre)			1			
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, F508del heterozygot, >12 Jahre)		1				
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, F508del homozygot, >12 Jahre)		1				
Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten, R117H, >18 Jahre)				1		
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, >6 Monate <18 Jahre (R117H))			2			

Substanz	Zusatznutzen					
	geringerer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Lanadelumab					1	
Larotrectinib		1				
Lenvatinib (Aufhebung des Orphan Drug Status)		1				
Lenvatinib (HCC)		2				
Lisdexamfetamin (neues Anwendungsgebiet, Erwachsene)		2				
Lorlatinib		2				
Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet, 2-5 Jahre)			1			
Melatonin				1		
Melixetin			1			
Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet, ab 6 Jahre)		1				
Metreleptin			2			
Mogamulizumab			1			
Naldemedin		2				
Neratinib				1		
Nintedanib (pulmonale Fibrose) (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)					1	
Niraparib (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)		1				
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Melanom adjuvant)			1			
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom, mit Ipilimumab)					2	
Ocriplasmin		1		1		
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, BRCAmut)				1		
Olaparib (neues Anwendungsgebiet, BRCAmut, Erhaltungstherapie)		1				
Osimertinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)		1			1	
Palbociclib (Neubewertung, Population b1 und b2)		2				
Patisiran					1	
Pegvaliase			1			
Pembrolizumab (erneute Nutzenbewertung, §13, Erstlinie)		1				
Pembrolizumab (Kopf-Hals-Tumore, Plattenepithelkarzinom, Erstlinie, Kombination)				1		
Pembrolizumab (Kopf-Hals-Tumore, Plattenepithelkarzinom, Erstlinie, Mono)					1	
Pembrolizumab (Melanom) (neues Anwendungsgebiet, adjuvant)			1			
Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom, Erstlinie, + Axitinib)					2	
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, nicht-plattenepithelial)			2			
Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie, plattenepithelial)		1			1	
Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Bereich)		1				
Polatuzumab Vedotin			1			

Substanz	Zusatznutzen					
	geringerer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet, mit Bortezomib/Dexamethason)		1				
Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf)			1			
Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf)			1			
Radium-223 (erneute Nutzenbewertung, Änderung der Zulassung)		2				
Ramucirumab				1		
Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutation)		2				
Ravulizumab		2				
Regadenoson (neues Anwendungsgebiet, Messung der Flussreserve)		1				
Ribociclib (in Kombination mit einem Fulvestrant)		4				
Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf, in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		1				
Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf, in Kombination mit einem Fulvestrant)				2		
Riociguat (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)		1				
Riociguat (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)		1				
Risankizumab		1			1	
Romosozumab				1		
Ropeginterferon Alfa-2b		2				
Rucaparib (Erhaltungstherapie)		1				
Rucaparib (nach mind. 2 Vortherapien)		1				
Semaglutid		5		3		
Siponimod		2				
Sitagliptin (nach Fristablauf, Kombination mit Metformin)				1		
Solriamfetol		2				
Tafamidis (neues Anwendungsgebiet)					1	
Talazoparib					1	
Tenofovirafenamid >12 Jahre		4				
Tezacaftor/Ivacaftor				1	1	
Tezacaftor/Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung, F508del homozygot)		1				
Tezacaftor/Ivacaftor (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung, F508del heterozygot)		1				
Tildrakizumab		2				
Tisagenlecleucel			1			
Tisagenlecleucel			1			
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf)			1			
Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf)			1			
Tofacitinib		1		1		
Tofacitinib		2				

Substanz	Zusatznutzen					
	geringerer	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Trametinib (Melanom, Kombination mit Dabrafenib, adjuvant)					1	
Trastuzumab Emtansin				1		
Trifluridin/Tipiracil				1		
Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf)				1		
Turoctocog alfa pegol		1				
Upadacitinib		5		1	1	
Venetoclax (Kombination mit Rituximab)		2		1		
Venetoclax (nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status)		2				
Venetoclax (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)		3				
Vestronidase		1				
Vigabatrin		1				
Vigabatrin		1				
Volanesorsen			1			
Voretigen Neparvovec					1	

* Anzahl der Subgruppen mit dieser Festlegung

Impressum

Herausgeber: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) e. V. und DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Verantwortlich im Sinne des Presserechts:
 Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Henning **Schliephake**
 Prof. Dr. med. Rolf-Detlef **Treede**

Verfasser:
 Prof. Dr. med. Bernhard **Wörmann**, Vorsitzender der Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“
 Prof. Dr. med. Lorenz **Trümper**, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

Fotos: AWMF (S. 3), DGHO/Marc Volk (S.3)

Gestaltung & Satz: Caroline **Schwämmlein**

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften) e.V.

Geschäftsstelle der AWMF
Birkenstraße 67, 10559 Berlin
Tel: 030 2009-7777
FAX: 030 2009-7778
www.awmf.org
office@awmf.org

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Geschäftsstelle der DGHO
Berolinahaus, Alexanderplatz 1, 10178 Berlin
Tel: 030 27 87 60 89 27
Fax: 030 27 87 60 89 18
www.dgho.de
info@dgho.de

