

Band 10

# Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie 2011 – 2016

Analysen und Impulse



# **Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in der Onkologie und Hämatologie 2011 – 2016**

**Analysen und Impulse**

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO  
Band 10

Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel  
in der Onkologie und Hämatologie  
2011 – 2016

Analysen und Impulse

Stand: April 2017  
ISBN 978-3-9818079-1-2

**Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft  
für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

**Autoren:**

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann (Entwurf, Koordination)

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



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Onkologie .....</b>	<b>6</b>
3.1 Abgeschlossene Verfahren .....	6
3.1.1 Subgruppen – Subpopulationen .....	7
3.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Festlegungen.....	11
3.1.4 Endpunkte .....	13
3.1.5 Studiendesign .....	16
3.1.6 Orphan-Drug-Status.....	17
3.1.7 Neubewertungen.....	19
3.2 Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Experten .....	21
3.2.1 Stellungnahmen.....	22
3.2.2 Addenda.....	23
3.3 Marktrücknahmen .....	23
<b>4 Hämatologie (nicht maligne) / Hämostaseologie.....</b>	<b>25</b>
4.1 Abgeschlossene Verfahren .....	25
4.2 Festlegungen.....	25
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>26</b>
5.1 Datenunsicherheit .....	26
5.2 Verfahren.....	28
5.3 Seltene Erkrankungen – kleine Patientengruppen .....	29
<b>6 Literatur / Quellen .....</b>	<b>31</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>32</b>
<b>Anhang A Arzneimittel, Verfahren .....</b>	<b>33</b>
<b>Anhang B Festlegungen.....</b>	<b>39</b>

## 1 Zusammenfassung

Die Bewertung neuer Onkologika, von Onkologika in neuen Indikationen und von Arzneimitteln der supportiven Therapie macht etwa ein Drittel aller Verfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) aus. Bis Ende 2016 wurden 81 Verfahren mit 147 Subgruppen mit einer Festlegung abgeschlossen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat Ergebnisse und Trends des AMNOG-Prozesses von 2011 bis 2016 für ihr Fachgebiet analysiert.

- 70 % der Verfahren beruhten jeweils auf den Daten einer randomisierten Phase-III-Studie, 15 % jeweils auf den Daten von 2 randomisierten Phase-III-Studien oder einer Metaanalyse, 15 % jeweils auf nicht-randomisierten Phase I/II-Studien.
- Etwa die Hälfte der Subgruppen in der Onkologie erhielt die Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* (46,7 %), gefolgt von *beträchtlicher Zusatznutzen* (21,1 %), *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen* (17,7 %) und *geringer Zusatznutzen* (11,6 %).
- Bei Auswertung nach der bestbewerteten Subgruppe wurde nur in 22 % der Verfahren kein Zusatznutzen zuerkannt.
- Der relative Anteil von Subgruppen mit der Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* steigt seit 2013 kontinuierlich an.
- In 40 % der Verfahren entsprach die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nicht den Empfehlungen der DGHO. Gründe waren vor allem aktuelle Änderungen im Stand des Wissens oder Probleme bei der Definition von Subgruppen.

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist etabliert. Es hat zunehmenden Einfluss auch auf die Verordnung neuer Arzneimittel. Aktuelle Diskussionspunkte sind die standardisierte Festlegung von Subgruppen, die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in sich dynamisch entwickelnden Indikationen, der Umgang mit Addenda, die Abwägung von Endpunkten in heterogenen Patientengruppen, die Reduktion der Datenunsicherheit durch Neubewertung und zusätzliche Daten, sowie der Umgang mit kleinen Patientengruppen.

## 2 Einleitung

Zum 1. Januar 2011 hat die Bundesregierung eine frühe Nutzenbewertung für alle neu zugelassenen Arzneimittel in Deutschland mittels AMNOG eingeführt [1]. Ziele der gesetzlichen Regelung waren wirtschaftliche Einsparungen bei den Ausgaben für Arzneimittel und eine Qualitätsverbesserung der Arzneimitteltherapie. Auf der internationalen Ebene sind Nutzenbewertungen von Arzneimitteln nicht neu. Das deutsche Verfahren zeichnet sich durch einige Besonderheiten aus. Dazu gehören:

- Beginn des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung unmittelbar nach der Markteinführung
- initiale Preisbildung bei Markteinführung durch den pharmazeutischen Unternehmer und Erstattung dieses Preises durch die Krankenkassen im ersten Jahr
- Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einer zu Beginn des Verfahrens festgelegten ZVT
- Festlegung des Zusatznutzens durch die Organe der Selbstverwaltung (G-BA)
- Verhandlung der gültigen Erstattungsbeträge (Rabatte vom Einstiegspreis) ab dem zweiten Jahr (Rabatte) zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den pharmazeutischen Unternehmen.

Aufgrund der neuen Elemente wurde das deutsche Verfahren der frühen Nutzenbewertung von den Verantwortlichen seit seinem Start als „lernendes System“ bezeichnet. In den darauffolgenden Jahren fanden mehrere gesetzliche Anpassungen statt [2]. In den darauffolgenden Jahren fanden mehrere gesetzliche Anpassungen statt [2]. Ende März 2017 wurde ein Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – GKV-AMVSG) verabschiedet [3], basierend auf den Ergebnissen des Pharmadialogs [4]. Auch in diesem Gesetz werden Anpassungen und Weiterentwicklungen des Prozesses der Arzneimittelbewertung vorgenommen. Ein zentrales Element ist die Installation eines Arzt-/Arzneimittelinformationssystems im ambulanten Bereich zur direkten Vermittlung des vom G-BA festgelegten Zusatznutzens an den verordnenden Arzt. Damit würde das bisherige Ziel der frühen Nutzenbewertung zur Schaffung einer Basis für Preisverhandlungen in Richtung einer Steuerung von Verordnungen erweitert.

Da die AMNOG-Verfahren stringent und strukturiert innerhalb eines Jahres abgeschlossen werden, sind die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung aus Deutschland auch in vielen anderen Ländern und Regionen ein Element der jeweils dortigen Nutzenbewertung und Preisbildung geworden. Dazu kommt, dass Deutschland zu den Ländern gehört, in denen neue Arzneimittel besonders früh nach der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) im Markt eingeführt werden.

Eine Analyse aller bis Ende 2016 abgeschlossenen Verfahren wurde aktuell von der Ad-hoc-Kommission der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) erstellt [5]. Hier analysieren wir die Ergebnisse und Trends unseres Fachgebiets. Quelle für die Auswertungen der Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, die Veröffentlichungen auf der Internetseite des G-BA [6]. Dazu kommen die Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [7], die Stellungnahmen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [8].

Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat sich seit Inkrafttreten des AMNOG mit Stellungnahmen und mündlichen Kommentaren direkt an den Einzelverfahren und darüber hinaus mit Analysen und Vorschlägen [9] auch an der Weiterentwicklung des AMNOG-Prozesses beteiligt. Durch die hohe Zahl von Verfahren lassen sich besonders in der Onkologie die Stärken, Schwächen und Trends des Verfahrens gut erkennen.

## 3 Onkologie

### 3.1 Abgeschlossene Verfahren

Die qualitätsgesicherte medikamentöse Tumorthherapie umfasst neben der antineoplastischen auch die supportive Therapie. Wir haben uns deshalb entschieden, drei Arzneimittel mit in die Auswertung aufzunehmen, die formal keine Onkologika sind, aber häufig oder ausschließlich im Rahmen der Krebsbehandlung eingesetzt werden. Es sind das Antiemetikum Netupitant/Palonosetron zur Prophylaxe von Übelkeit/Erbrechen bei hochemetogener Chemotherapie, das Antibiotikum Fidaxomicin zur Behandlung der schweren *Clostridium difficile*-Infektion und das Antimykotikum Isavuconazol bei invasiver Aspergillose sowie bei der Mucormykose.

Von 2011 bis 2016 wurden 83 Verfahren der frühen Nutzenbewertung abgeschlossen, davon 81 mit einer Festlegung, siehe [Tabelle 1](#).

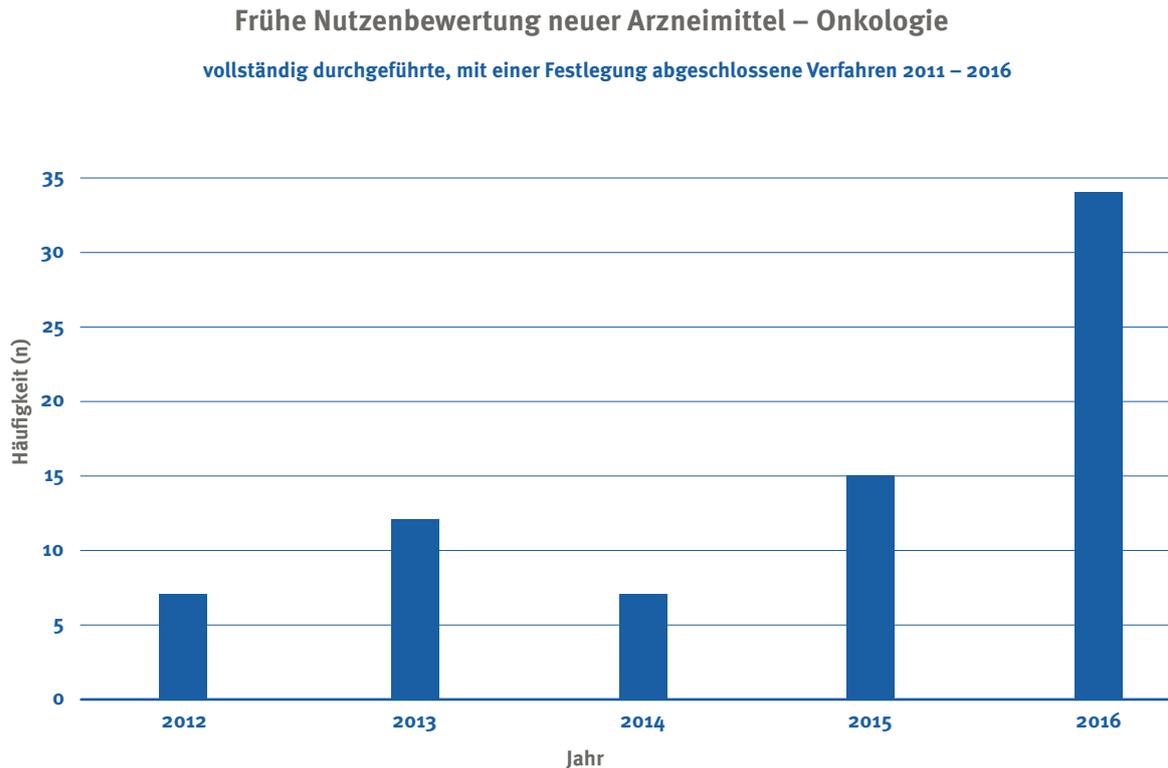
**Tabelle 1: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 – 2016 in der Onkologie**

Verfahren	N
gesamt	83
eingestellt	2
vorläufig ausgesetzt	0
freigestellt	0
Einordnung in Festpreisgruppe	0
kein Status oder Verwaltungsvorgang	0
<b>mit Festlegung abgeschlossen</b>	<b>81</b>

Eingestellt wurde das Verfahren zu Denosumab aufgrund der Gesetzesänderung der Bundesregierung von 2013, in der die ursprüngliche AMNOG-Regelung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln des Bestandsmarktes rückgängig gemacht wurde [2]. Das Verfahren zu Ibrutinib beim Morbus Waldenström wurde in ein bereits laufendes Verfahren zur Neubewertung von Ibrutinib nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € integriert. Unsere Auswertung umfasst die 81 Verfahren, die bis Ende 2016 mit einer Festlegung abgeschlossen wurden.

Die Zahl der Verfahren ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich angestiegen, besonders drastisch im Jahr 2016, siehe [Abbildung 1](#). Im ersten Quartal 2017 wurden weitere neun Verfahren zu Onkologika mit einer Festlegung abgeschlossen, womit sich dieser Trend fortsetzt.

**Abbildung 1: Vollständig durchgeführte, mit einer Festlegung abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 – 2016**

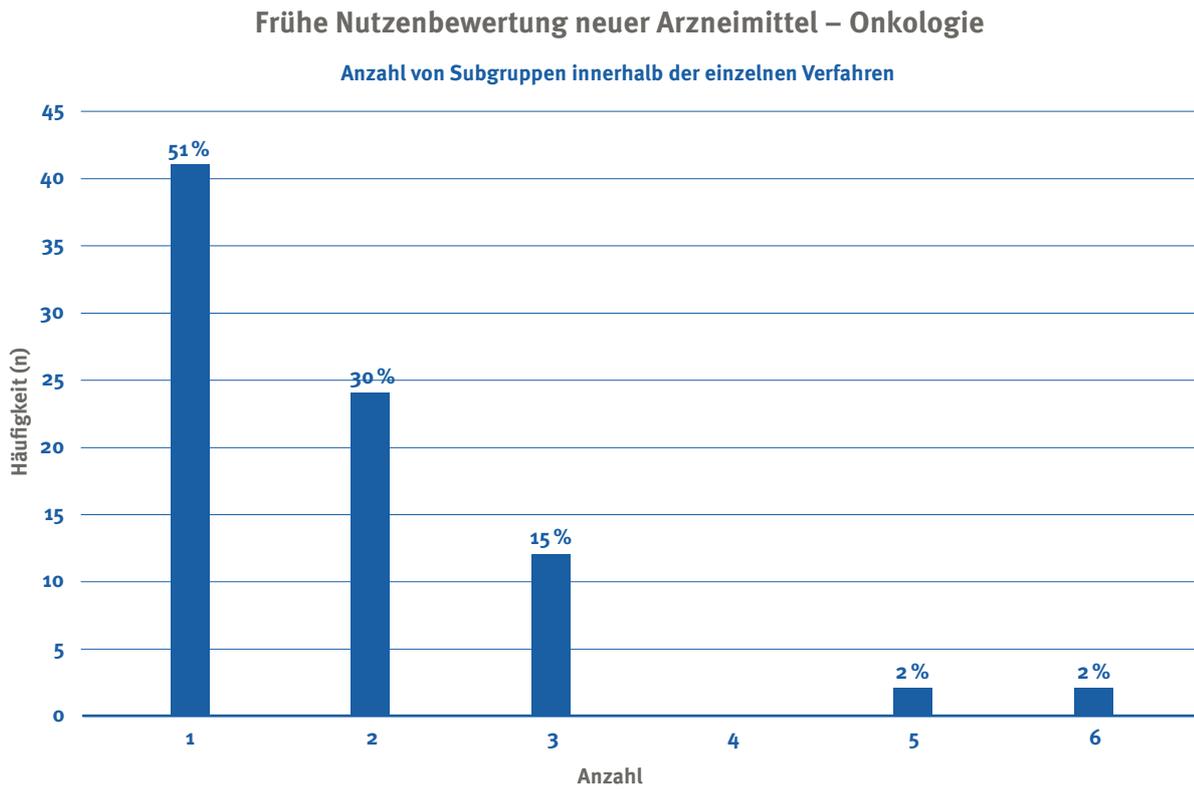


### 3.1.1 Subgruppen – Subpopulationen

In §35a des AMNOG ist festgelegt, dass die Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer „insbesondere (...) Angaben enthalten müssen zur Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.“ Diese Vorgabe setzt der G-BA durch die Festlegung von Subgruppen zu Beginn jedes neuen Verfahrens um. Die Problematik der Subgruppenbildung, eine Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse und Vorschläge zur Verbesserung von Umgang und Methodik wurden von uns mehrfach thematisiert, ausführlich im 8. Band der Gesundheitspolitischen Schriftenreihe der DGHO (2016) [10].

Der G-BA hat in 40 (49%) der 83 vollständig, d. h. mit einer Festlegung abgeschlossenen Verfahren Subgruppen für die ZVT und für die Bestimmung des Zusatznutzens festgelegt. [Abbildung 2](#) zeigt die relative Häufigkeit der Verfahren mit Subgruppenbildungen in den vergangenen Jahren.

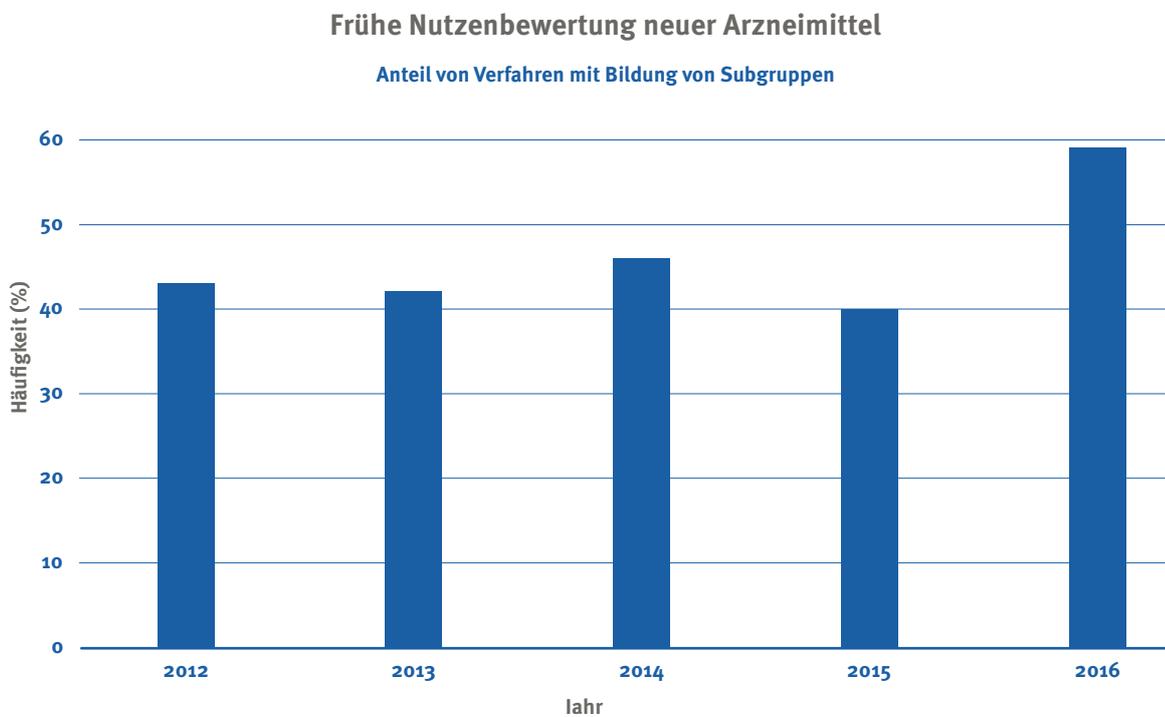
Abbildung 2: Häufigkeit von Subgruppen 2012 – 2016 in der Onkologie



Die Bezeichnung „1“ bei den Subgruppen bedeutet, dass die Indikation als Ganzes, d. h. ohne weitere Festlegung von Subgruppen bewertet wurde.

Die Anzahl der Verfahren, in denen Subgruppen festgelegt wurden, lag zwischen 2012 und 2015 bei 40 bis 46%. Im Jahr 2016 stieg sie deutlich auf 59% an.

Abbildung 3: Relativer Anteil von Verfahren mit Bildung von Patientengruppen in den Jahren 2011 - 2016



Die Anzahl zusätzlicher Patientengruppen liegt in der Onkologie niedriger als in Verfahren anderer Fachgebiete wie der Diabetologie und der Infektiologie [6].

### 3.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der ZVT ist ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG. Sie sichert den nationalen und auch den aktuellen Bezug des jeweiligen Verfahrens. Bei 18 Verfahren wurde in der Onkologie wegen des Orphan-Drug-Status keine ZVT festgelegt. Bei 25 der 63 Verfahren (40 %) mit ZVT übte die DGHO Kritik an der Festlegung. Inhalte der Kritik sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Details zu Indikationen sind im Anhang A aufgelistet.

**Tabelle 2: Kritik an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Onkologie**

Substanz	ZVT	Kritik
Abirateron	Docetaxel Retherapie	kein Standard
Afatinib (Erstlinie, reduzierter AZ)	Gemcitabin	kein alleiniger Standard
Afatinib (neues Anwendungsgebiet)	Docetaxel	kein alleiniger Standard mehr
Axitinib	Everolimus	kein alleiniger Standard
Cabazitaxel	Docetaxel Retherapie	kein Standard
Ceritinib	Docetaxel oder Pemetrexed	kein alleiniger Standard
Crizotinib (nach Fristablauf)	Docetaxel oder Pemetrexed	kein alleiniger Standard mehr
Dabrafenib	Dacarbazin	kein Standard mehr
Enzalutamid (Erstlinie)	Fortführung der Androgensuppression	kein Standard mehr
Enzalutamid (Zweitlinie)	Best Supportive Care	kein alleiniger Standard mehr
Eribulin	Anthrazyklin-/Taxan-Retherapie	kein Standard
Idelalisib		Subgruppendefinition
Idelalisib (nach Fristablauf)	Ibrutinib oder Best Supportive Care	kein alleiniger Standard
Ipilimumab	Best Supportive Care	kein Standard mehr
Ipilimumab	Dacarbazin	kein alleiniger Standard mehr
Necitumumab	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum	kein alleiniger Standard
Nivolumab (Melanom)	Dacarbacin, Vemurafenib	kein (alleiniger) Standard
Nivolumab (Melanom, + Ipilimumab)	Ipilimumab	kein alleiniger Standard mehr
Pembrolizumab (Melanom)	Dacarbazin, Ipilimumab, Vemurafenib	kein alleiniger Standard
Pertuzumab	Strahlentherapie	kein Standard
Pixantron	Zytostatika-Monotherapie (multiple)	kein Standard
Radium-223	Best Supportive Care	kein alleiniger Standard mehr
Ramucirumab (KRK)	FOLFIRI	kein alleiniger Standard
Ramicurumab (NSCLC)	Docetaxel	kein alleiniger Standard mehr
Trastuzumab Emtansin		Subgruppendefinition

KRK – kolorektales Karzinom; NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; AZ – Allgemeinzustand

Die Kritikpunkte können in vier inhaltliche Kategorien eingeordnet werden:

### Subgruppendefinitionen

Bei zwei Verfahren wurde die ZVT aufgrund von Subgruppendefinitionen, die nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaft entsprachen, abgelehnt. So wurde bei Idelalisib zur Therapie der CLL eine Grenze zur Definition von Refraktärität bei sechs Monaten festgelegt, während die DGHO eine Grenze bei zwei Jahren empfiehlt.

### Kein Standard

In fünf Verfahren wurde die Vergleichstherapie abgelehnt. Dazu gehörten die drei Verfahren zu Abirateron, Cabazitaxel und Eribulin, in denen eine erneute Behandlung mit der vorhergehenden Chemotherapie, sog. Retherapie, als ZVT und als Subgruppenmerkmal festgelegt worden waren. Dies waren die Docetaxel-Retherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom und die Anthrazyklin-/Taxan-Retherapie beim Mammakarzinom. Für diese Therapieform fehlten Daten randomisierter Studien und auch Empfehlungen in Leitlinien.

### Kein alleiniger Standard

In sieben Verfahren kritisierte die DGHO, dass es außer der festgelegten Vergleichstherapie weitere, empfohlene Alternativen in den Leitlinien gibt. Ein Beispiel war die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Axitinib. Neben Everolimus stand auch die Therapie mit einem Multikinase-Inhibitor wie Sorafenib zur Verfügung. Ein anderes Beispiel ist das Verfahren zu Ramucirumab beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom, für das neben der alleinigen Chemotherapie auch die Kombination mit dem Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab zugelassen ist.

### Kein (alleiniger) Standard mehr

Häufigster Kritikpunkt in insgesamt zehn Verfahren war, dass die festgelegte ZVT nicht mehr der (alleinige) Standard zum Zeitpunkt des jeweiligen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung war. Der rasche Fortschritt in der Onkologie hatte zu einer in der ZVT nicht abgebildeten Änderung des empfohlenen Standards in der betroffenen Indikation geführt. Beispiel ist die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms nach Vortherapie mit Docetaxel. In wenigen Jahren wurden mit Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223 gleich vier wirksame, neue Optionen zugelassen. Best Supportive Care war der richtige Standard bei Start der Zulassungsstudien, aber nicht mehr zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung dieser Arzneimittel.

Der G-BA hat auf viele dieser Kritikpunkte bereits reagiert. Nicht gut begründete ZVT wurden bei Bewertung weiterer neuer Arzneimittel in derselben Indikationen nicht erneut verwandt, z. B. die Docetaxel-Retherapie beim Prostatakarzinom. Häufiger wurde in späteren Verfahren eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes als ZVT festgelegt. Das spiegelt die Behandlungsrealität in vielen Indikationen wider.

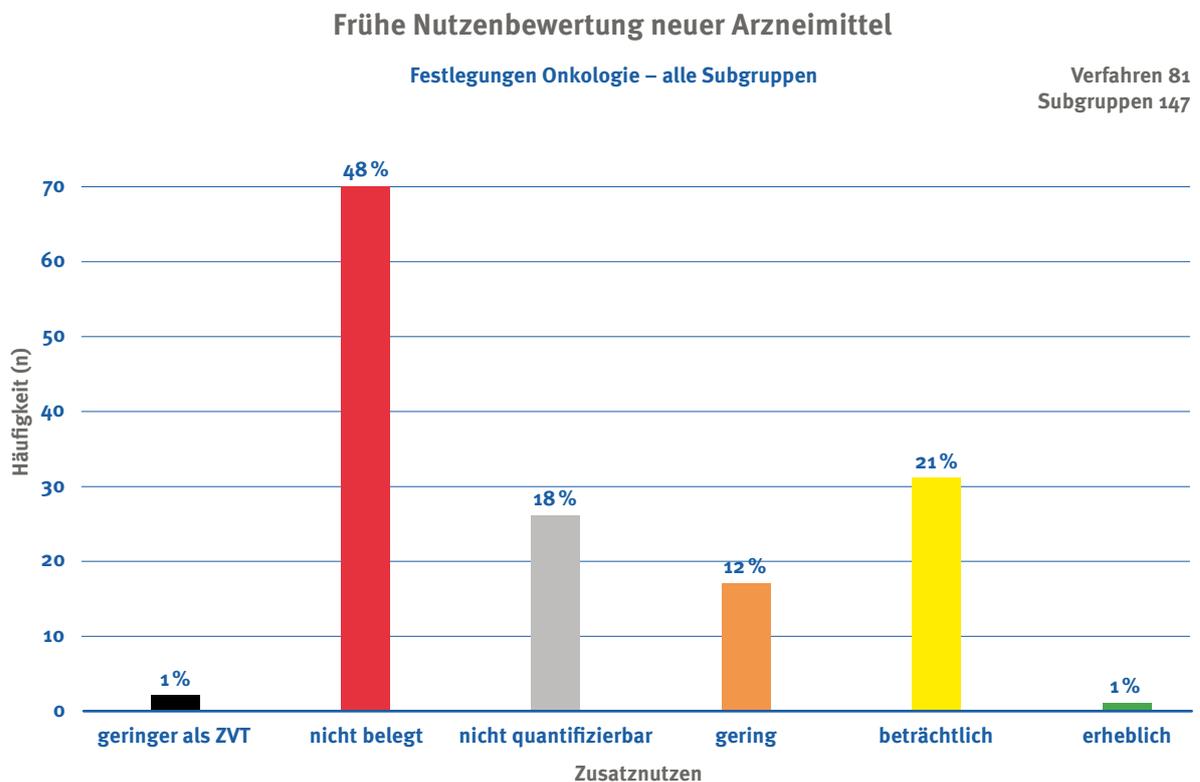
### 3.1.3 Festlegungen

Bis Ende 2016 wurden 81 Verfahren in der Onkologie vollständig durchgeführt und abgeschlossen, siehe [Anhang A](#). Unter Berücksichtigung der Subgruppenbildungen ergeben sich 147 Festlegungen. Bei Arzneimitteln mit Subgruppenbildung gibt es in den Festlegungen keine zusammenfassende Gesamtbewertung. Da die Ergebnisse der Subgruppen relevant für die Erstattungsbeträge und damit für das Ziel der frühen Nutzenbewertung sind, orientieren wir uns bei unserer Auswertung an diesen Subgruppen. Die Ergebnisse der 81 Verfahren mit den 147 Subgruppen sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst und in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Tabelle 3: Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2016

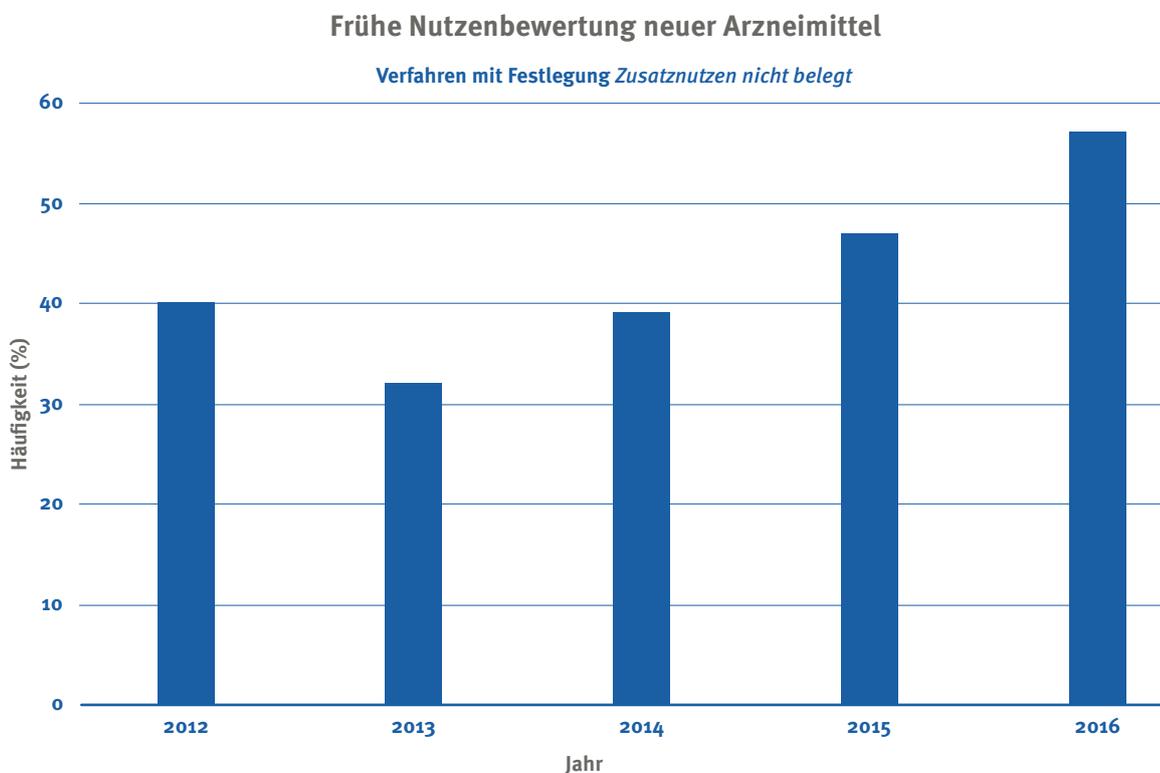
Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Festlegungen (n)	Anteil der Festlegung (%)
geringer als ZVT	2	1,4
nicht belegt	70	47,6
nicht quantifizierbar	26	17,4
gering	17	11,6
beträchtlich	31	21,1
erheblich	1	0,7
gesamt	147	100

Abbildung 4: Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2016: Onkologie – alle Subgruppen



Das häufigste Ergebnis der frühen Nutzenbewertung war *Zusatznutzen nicht belegt*. Diese Festlegung wurde in 70 von 147 Subgruppenanalysen (47,6%) getroffen. Die nächsthäufige Kategorisierung war *geringer Zusatznutzen*. Gefolgt von *beträchtlicher Zusatznutzen* und *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*. Letzterer wurde vor allem bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Zulassung zuerkannt. Ein *erheblicher Zusatznutzen* wurde bisher einmal in der Onkologie zuerkannt, in einer Subgruppe des Verfahrens zu Afatinib bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation. Ein *geringerer Nutzen*, d. h. de facto ein Schaden im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wurde in zwei Verfahren festgestellt. Betroffen waren Subgruppen der Verfahren zu Afatinib bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sowie zu Eribulin bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Beide Festlegungen wurden in späteren, erneuten Verfahren revidiert, siehe auch [Kapitel 3.1.7](#). Der Anteil von Verfahren mit der Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* steigt seit 2013 in der Onkologie kontinuierlich an, und lag 2016 bei fast 60%, siehe [Abbildung 5](#). Dieser Trend ist Onkologie-spezifisch, findet sich nicht in anderen Fachgebieten [6].

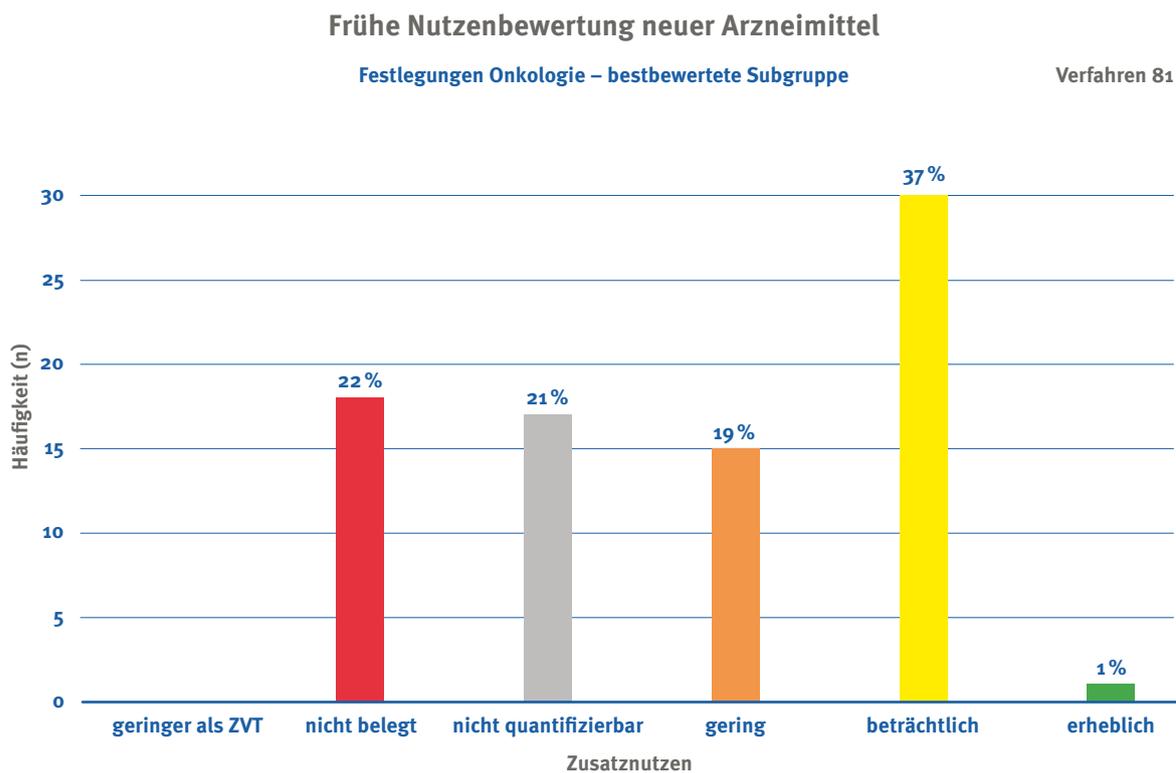
**Abbildung 5: Anteil der Festlegungen *Zusatznutzen nicht belegt* in den Jahren 2012 – 2016: Onkologie**



Wenn nur die Festlegung in der jeweils bestbewerteten Subgruppen in jedem Verfahren ausgewertet wird, ergibt sich ein positiveres Bild, siehe [Abbildung 6](#).

Bei Darstellung der Anteile von Verfahren mit Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* in den Jahren 2012 bis 2016 zeigt sich in der Onkologie ein Trend mit deutlichem Anstieg im Jahr 2016, siehe [Abbildung 6](#). Das kann auch auf Änderungen der Spruchpraxis beruhen, siehe [Kapitel 3.1.4](#).

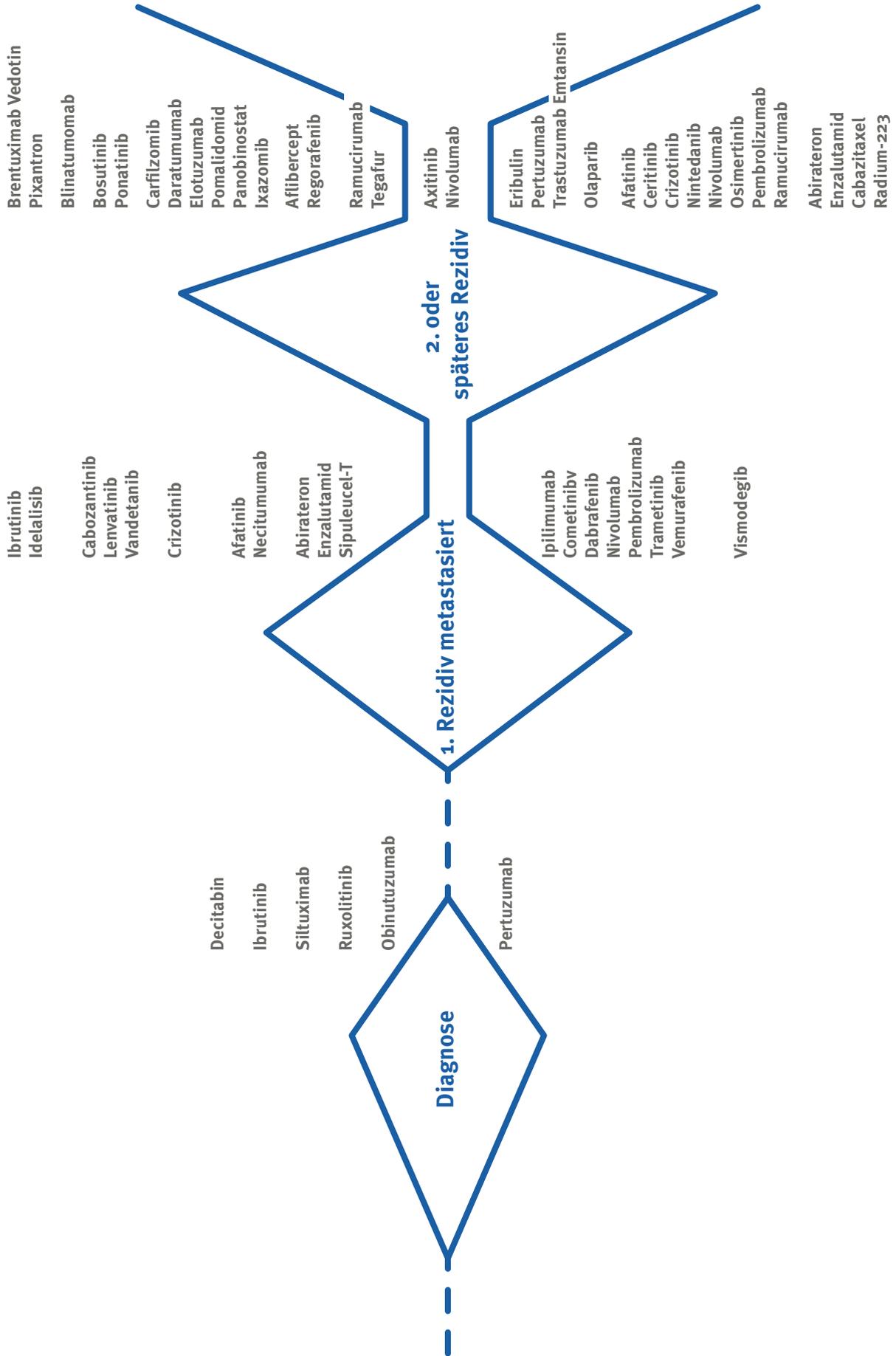
Abbildung 6: Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2016: Onkologie – bestbewertete Subgruppe



#### 3.1.4 Endpunkte

Die Mehrzahl der neuen Onkologika wurde zuerst in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien zugelassen, oft erst nach Versagen vorheriger systemischer Therapie. Die zeitliche Zuordnung der in den AMNOG-Verfahren bewerteten Arzneimittel zum Krankheitsverlauf ist in [Abbildung 7](#) dargestellt.

Abbildung 7: Zuordnung der bewerteten Onkologika zum Krankheitsverlauf



Nur sechs Arzneimittel wurden bisher in der Erstlinientherapie untersucht, davon fünf (Decitabin, Ibrutinib, Obinutuzumab, Ruxolitinib, Siltuximab) bei hämatologischen Erkrankungen. Pertuzumab zur neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms war das bisher einzige Onkologikum, das bei einem soliden Tumor in einer frühen Therapiephase eingesetzt wurde.

In allen fortgeschrittenen Stadien wurde die Überlebenszeit (ÜLZ) als primärer oder als sekundärer Endpunkt erhoben. Darin liegt auch ein wesentlicher Grund für die überdurchschnittliche Bewertung von Arzneimitteln der Onkologie. In den meisten der bisherigen Indikationen sind Daten zur Überlebenszeit der Patienten verfügbar.

Allerdings zeigte sich im Jahr 2016 der Trend, dass auch der Nachweis einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit nicht in allen Verfahren zur Festlegung eines quantifizierbaren Zusatznutzens führte. Die Beispiele sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

**Tabelle 4: Onkologika mit Verlängerung der Überlebenszeit und Zusatznutzen nicht belegt 2016**

Substanz	Indikation	N <sup>1</sup>	ÜLZ <sup>2</sup> (Monate, median)	ÜLZ (HR <sup>3</sup> )	Begründung
Necitumumab	NSCLC <sup>4</sup>	935	1,7	0,79	Positiver Effekt bei Gesamtüberlebenszeit; kein positiver Effekt auf patientenrelevante Endpunkte, keine Daten zur Lebensqualität
Ramucirumab	KRK <sup>4</sup>	1.072	1,6	0,84	Positiver Effekt bei Gesamtüberlebenszeit; negative Effekte durch Nebenwirkungen und Beeinträchtigung der Lebensqualität
Ramucirumab	NSCLC	1.253	1,4	0,86	Positiver Effekt bei Gesamtüberlebenszeit; kein positiver Effekt auf patientenrelevante Endpunkte, keine belastbaren Daten zur Lebensqualität
Regorafenib	KRK	760	1,4	0,7	Positiver Effekt bei Gesamtüberlebenszeit; negative Effekte durch Nebenwirkungen, Lebensqualität und krankheitsbedingter Symptomatik

(1) N – Anzahl Patienten; (2) ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit; (3) HR – Hazard Ratio; (4) Diagnosen: KRK – kolorektales Karzinom, NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

In den Verfahren zu Ramucirumab und Regorafenib beim kolorektalen Karzinom wurden Nebenwirkungen gegen die Verlängerung der Überlebenszeit abgewogen. Dies ist jedoch eine realitätsferne Abwägung, da in der Praxis Krebspatienten vor dem Therapiestart ausführlich über den Nutzen und die Nebenwirkungen neuer Arzneimittel aufgeklärt werden. Der Patient entscheidet, wie wichtig ihm die mögliche Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen ist. Auch nach der Entscheidung für die Therapie mit einem neuen Arzneimittel kann er die Behandlung beim Auftreten belastender Nebenwirkungen jederzeit abbrechen. Der G-BA hat in den vier Verfahren nach einer imaginären Formel bewertet:

*Verlängerung der Überlebenszeit – Nebenwirkungen = Zusatznutzen nicht belegt*

Dafür fehlt beim G-BA, auch in den IQWiG-Berichten, eine belastbare Methodik.

Bei Necitumumab und Ramucirumab beim NSCLC wurden die fehlenden Daten zur Lebensqualität gegen die Verlängerung der Überlebenszeit aufgerechnet. Solche Entscheidungen können im Gesamt-vorgehen des AMNOG erzieherisch wirksam sein, in Einzelverfahren sind sie problematisch.

### 3.1.5 Studiendesign

Die große Mehrzahl der Zulassungen in der Onkologie beruht auf jeweils einer randomisierten Phase-III-Studie. Die Einordnung der Studien ist in [Tabelle 5](#) zusammengestellt. Aufgeführt wurden hier die in den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmen aufgeführten Studien, auch wenn diese nicht vom G-BA für die Festlegung des Zusatznutzens herangezogen wurden.

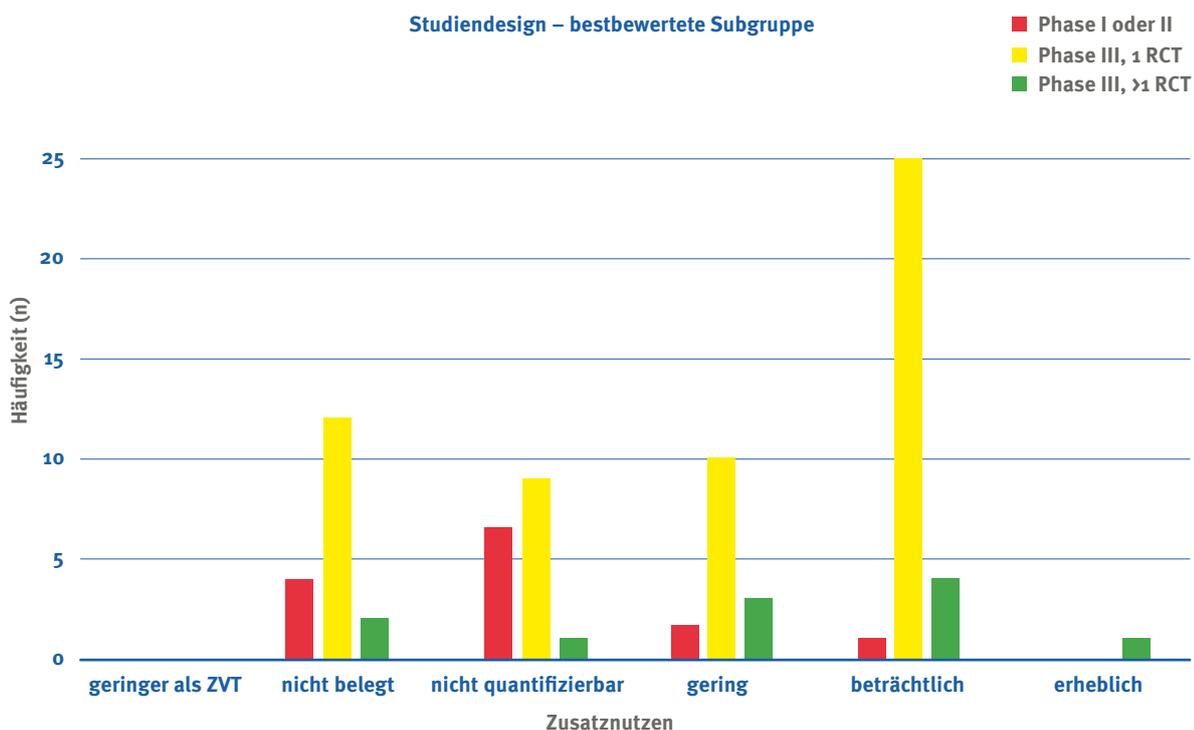
**Tabelle 5: Studiendesign in den 81 abgeschlossenen Verfahren der Onkologie 2011 – 2016**

Studiendesign	N
Phase-I/II-Studie nicht randomisiert	10
Phase-II-Studie randomisiert	4
1 Phase-III-Studie	56
› 1 Phase-III-Studie Metaanalyse	11

Die Qualität der Studien hat Einfluss auf die Bewertung. In [Abbildung 8](#) sind die Ergebnisse der bestbewerten Subgruppe in Bezug zur Studienqualität dargestellt.

**Abbildung 8: Studienqualität und Festlegung des Zusatznutzens in der bestbewerteten Subgruppe**

#### Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel – Onkologie

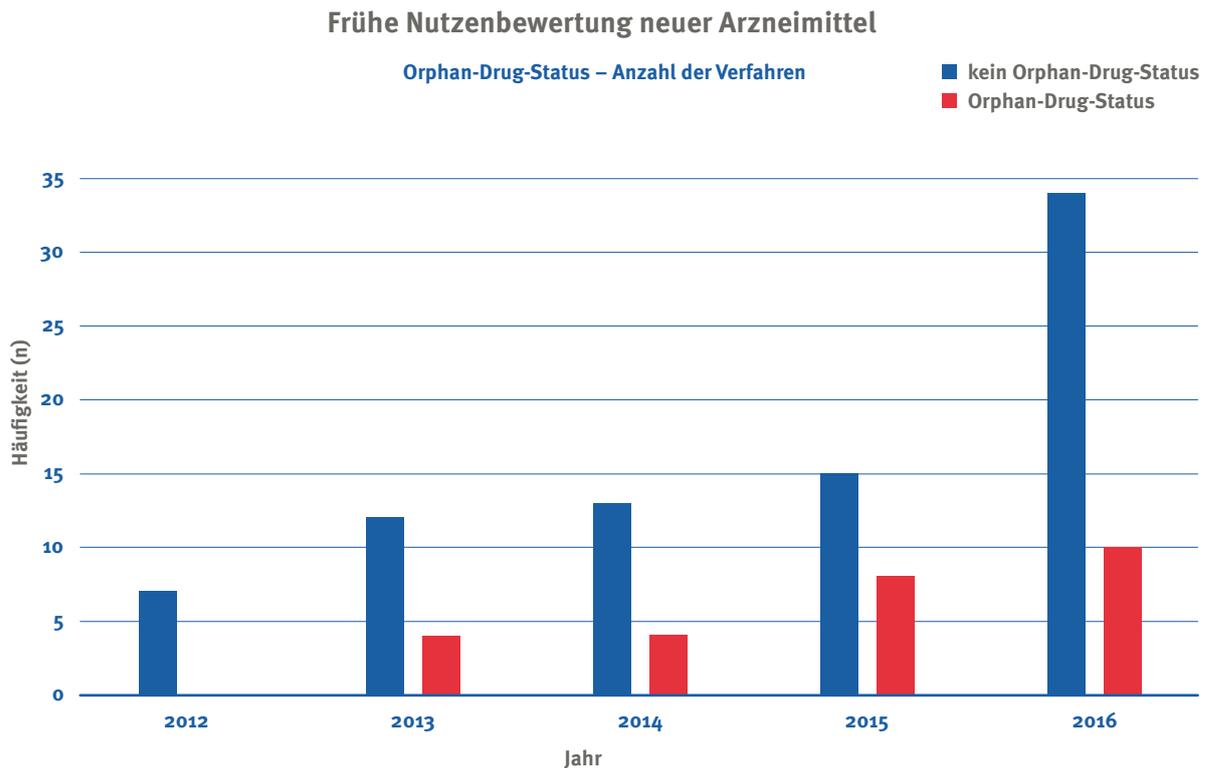


Vor allem in [Abbildung 8](#) wird auch die Korrelation zwischen der Durchführung von mindestens einer Phase-III-Studie und der Festlegung eines *quantifizierbaren Zusatznutzens* deutlich. Randomisierte Phase-II-Studien wurden vor allem bei Verfahren für seltene Erkrankungen mit Orphan-Drug-Status durchgeführt.

### 3.1.6 Orphan-Drug-Status

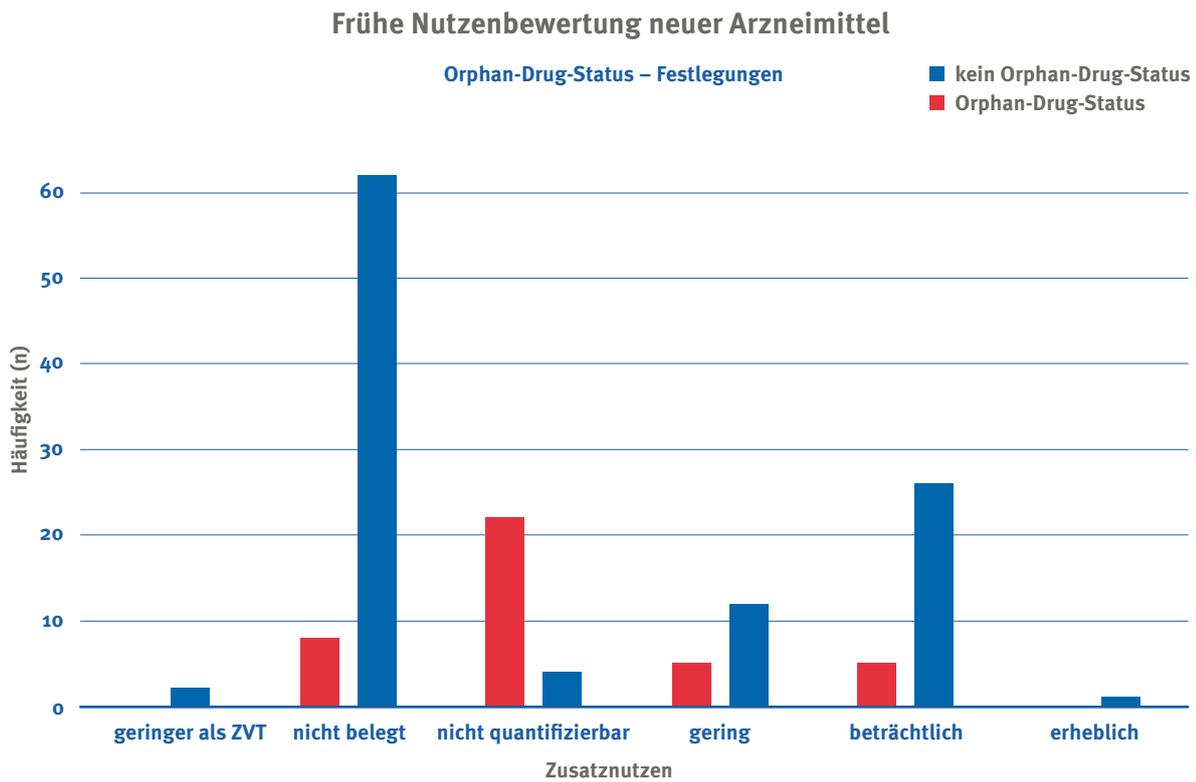
Die Zahl von Verfahren bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen, siehe [Abbildung 9](#).

Abbildung 9: Anzahl der Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status



Bis Ende 2016 wurden 25 Verfahren (31%) zu neuen Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status in der Onkologie mit insgesamt 40 Subgruppen abgeschlossen. Auch bei Entitäten mit relativ kleinen Patientenzahlen wurden bis zu fünf unterschiedliche Subgruppen gebildet. In [Abbildung 10](#) sind die Ergebnisse der Subgruppen aus diesen Verfahren denen der Verfahren ohne Orphan-Drug-Status gegenübergestellt.

Abbildung 10: Festlegungen in allen Subgruppen der Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status



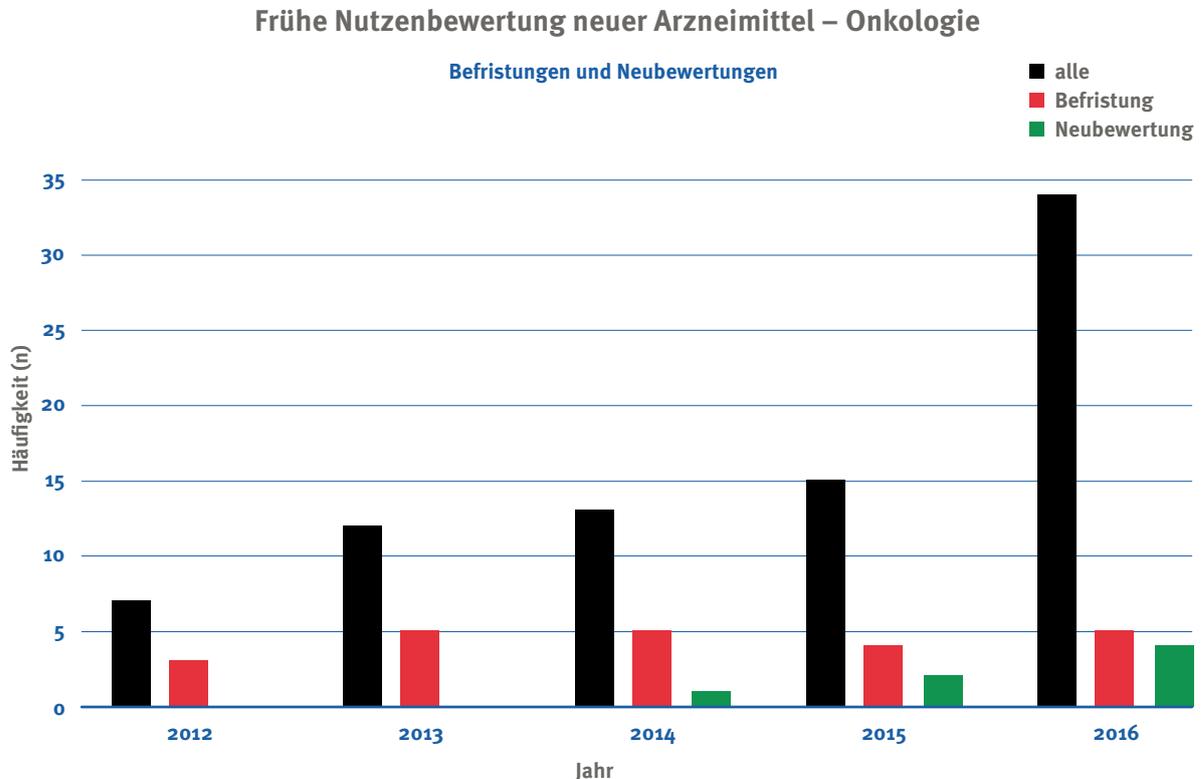
Bei Verfahren zu Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status ist die Datenlage häufig unsicher, daraus resultiert in 53%, d.h. mehr als der Hälfte der Subgruppen, die Festlegung *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*.

Rein formal ist die Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status nicht möglich. Die Festlegungen *Zusatznutzen nicht belegt* resultieren aus Neubewertungen nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € pro Jahr.

### 3.1.7 Neubewertungen

Bei unklarer Datenlage kann die Festlegung zeitlich befristet werden. Die Anzahl von Befristungen ist in [Abbildung 11](#) dargestellt.

Abbildung 11: Befristungen und Neubewertungen in den Jahren 2011 – 2016



Die Zahl der Befristungen ist in der Onkologie in absoluten Zahlen in etwa konstant, relativ ist der Anteil im Jahr 2016 allerdings deutlich gesunken. Bei mehreren Arzneimitteln wurden die Befristungen in späteren Beschlüssen geändert. So wurden die Befristungen von Dabrafenib, Ipilimumab und Pertuzumab vollständig aufgehoben. Die Befristung von Ponatinib wurde von eins auf drei, die Befristung von Vandetanib von drei auf sieben Jahre verlängert. Kritisch anzumerken, dass diese Änderungen vom G-BA ohne weitere Stellungnahmen und Anhörungen durchgeführt wurden.

Neubewertungen werden nach Ablauf einer Befristung oder bei Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Zulassung bei Erreichen der gesetzlich festgesetzten Umsatzgrenze von 50 Mio. € durchgeführt. Die Zahl der Neubewertungen ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Ergebnisse der zehn bisherigen Neubewertungen in der Onkologie sind in [Tabelle 6](#) und in [Abbildung 12](#) dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse von Neubewertungen in der Onkologie 2011 – 2016

Substanz	Zusatznutzen					
	geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	erheblich
Crizotinib		1		1		
		1		1		
Eribulin	1			1		
		2			1	
Ibrutinib			3			
		3	2		1	
Idelalisib		3	2			
		2	1			
Pomalidomid					1	
		1			1	
Regorafenib				1		
		1				
Ruxolitinib				1		
					1	
Vemurafenib					1	
					1	
Vismodegib		1		1		
		1		1		

\* Die jeweils erste Zeile zeigt das Ergebnis des ersten Verfahrens, die zweite Zeile das Ergebnis der Neubewertung.

\*\* Änderungen der Zahl der Festlegungen im zweiten Verfahren sind auf Änderungen der Definition von Subgruppen durch den G-BA bedingt.

Abbildung 12: Änderungen von Festlegungen zwischen erstem und zweitem Verfahren

## Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel – Onkologie

### Neubewertungen

nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	Substanz
■ ■		■ ■		Crizotinib
■ ■			■	Eribulin
■ ■ ■ ■	■ ■		■	Ibrutinib
■ □ ■	■ □			Idelalisib
■			■	Pomalidomid
■				Regorafenib
			■	Ruxolitinib
			■	Vemurafenib
■		■		Vismodegib

- keine Änderung gegenüber erster Bewertung
- Subgruppe in der Neubewertung nicht aufgeführt
- neue Subgruppe
- höhere (bessere) Bewertung gegenüber erster Bewertung
- niedrigere (schlechtere) Bewertung gegenüber erster Bewertung

In der Hälfte der Subgruppen wich die Festlegung in der zweiten Bewertung vom Ergebnis des ersten Verfahrens ab. Dabei fanden Änderungen in alle Richtungen statt: Subgruppen wurden nicht wieder aufgegriffen oder neu definiert, Subgruppen wurden besser oder schlechter bewertet. Auffallend ist, dass bei drei Neubewertungen (Eribulin, Ibrutinib, Ruxolitinib) die Festlegung *beträchtlicher Zusatznutzen* aufgrund einer stabileren Datenbasis mit längerer Nachbeobachtung zuerkannt wurde.

### 3.2 Beteiligung von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Experten

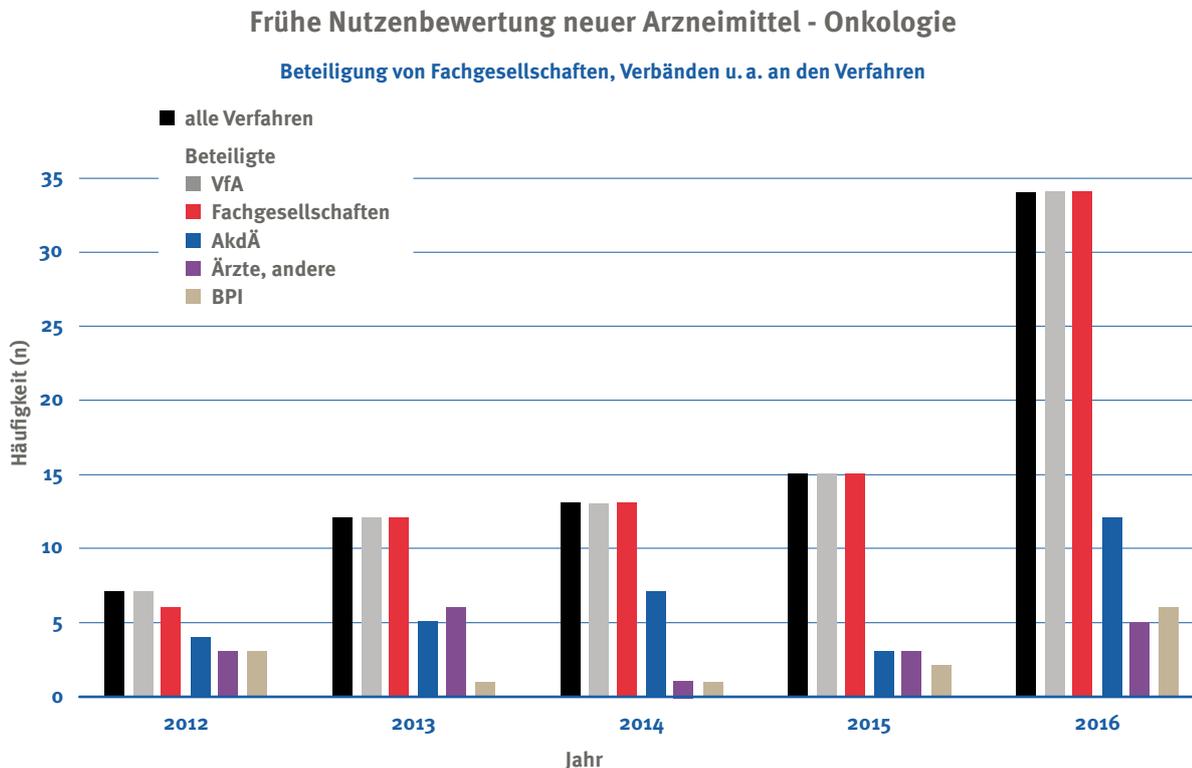
Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind in Deutschland bei Beginn eines jeweiligen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung beim G-BA nicht beteiligt, sondern werden erst später als Stellungnahmeberechtigte nach Veröffentlichung des HTA-Berichtes (Health Technology Assessment) einbezogen.

Die Beteiligung medizinische Experten ist darüber hinaus bei der Erstellung des IQWiG-Berichtes vorgesehen. Eine Analyse der Beteiligung von Experten an den IQWiG-Berichten in allen Fachgebieten wurde von der Ad-hoc-Kommission der AWMF erstellt [6].

### 3.2.1 Stellungnahmen

Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften haben sich seit 2011 intensiv durch schriftliche Stellungnahmen und Teilnahme an den Anhörungen zu neuen Arzneimitteln in der Onkologie eingebracht, siehe [Abbildung 13](#).

**Abbildung 13: Beteiligung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften an den abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Onkologie 2011 – 2016**



Die DGHO hat sich in fast allen Verfahren aktiv eingebracht [9]. Ebenso haben viele andere, onkologisch aktive, wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften eigene oder gemeinsame Stellungnahmen eingebracht.

Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als Organ der Bundesärztekammer hat sich seit Beginn des AMNOG-Prozesses intensiv in die Diskussion um den Zusatznutzen neuer Arzneimittel eingebracht. Die Beteiligung ist im Jahr 2015 gesunken, 2016 wieder angestiegen.

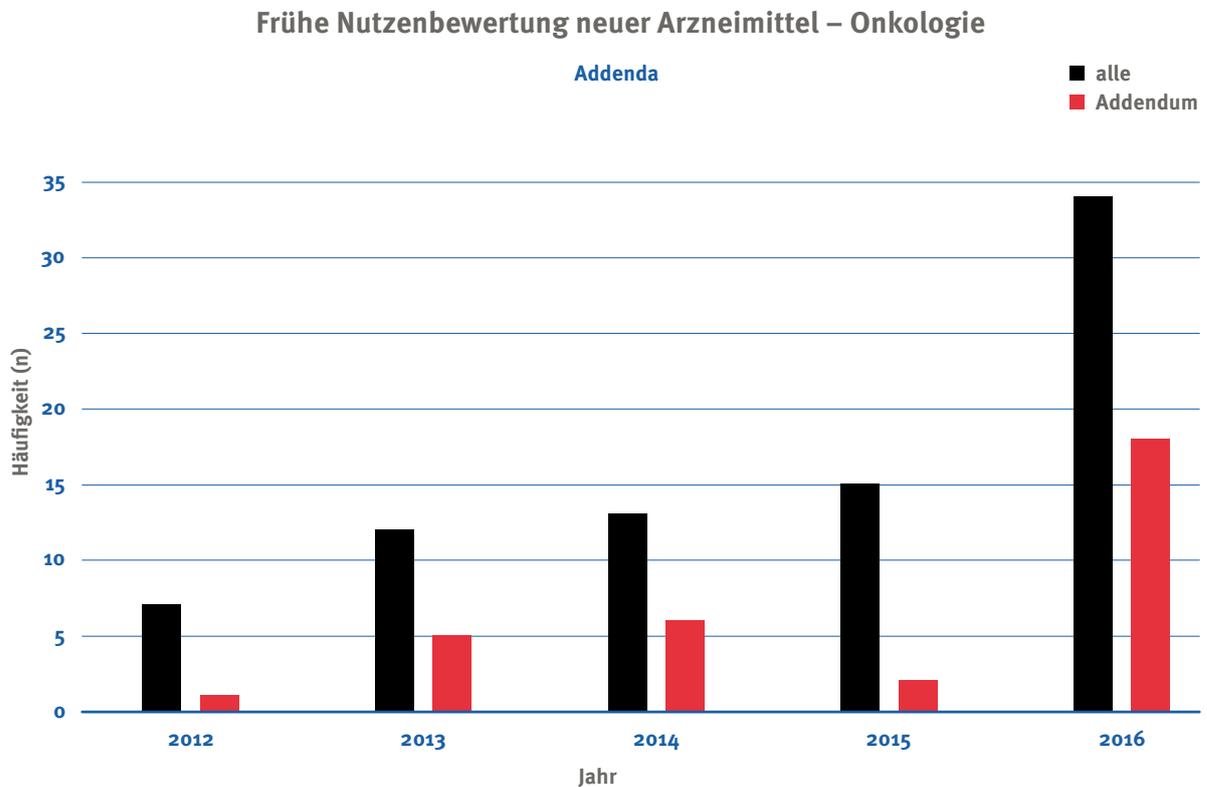
Zusätzlich wurden medizinisch-ärztliche Stellungnahmen von Einzelpersonen und von weiteren Interessengruppen, auch von Berufsverbänden, eingebracht. Die Beteiligung ist variabel, niedriger als in nicht-onkologischen Verfahren.

Die meisten Stellungnahmen hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VfA) eingebracht, er ist an allen Verfahren mit Stellungnahmen beteiligt. Der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI) hat sich ebenfalls an zahlreichen Verfahren beteiligt.

### 3.2.2 Addenda

Als Reaktion auf Stellungnahmen und/oder Diskussionen in Anhörungen kann der G-BA zusätzliche Aufträge an das IQWiG zur Erstellung eines Addendums erteilen. In den letzten Jahren ist der Anteil von Addenda deutlich gestiegen, siehe [Abbildung 14](#).

Abbildung 14: Addenda in den Verfahren der frühen Nutzenbewertung in der Onkologie 2011 – 2016



Im Jahr 2016 lag der Anteil von Verfahren mit Addenda in der Onkologie bei 53 %. Problematisch am derzeitigen Verfahren ist aus der Sicht der DGHO, dass die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und andere Stellungnahmeberechtigte keine Gelegenheit zur Diskussion der vom IQWiG erstellten Addenda haben. Diese gehen nur dem G-BA zu und werden erst nach Abschluss des Verfahrens publiziert. Nachdem so viele Verfahren auf der Basis von Addenda entschieden werden, stellt dieses parallele und unkommentierte Vorgehen den ganzen Prozess der Stellungnahmen in Frage.

### 3.3 Marktrücknahmen

Der pharmazeutische Unternehmer kann ein Präparat in direktem Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung (Opt-Out) oder später vom Markt nehmen. Bei einer Marktrücknahme behält die Zulassung ihre Gültigkeit. Beim Import eines Arzneimittels aus dem Ausland muss der dort gültige Preis bezahlt werden.

[Tabelle 7](#) listet die vier Arzneimittel auf, die bisher im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung vom Markt genommen wurden.

Tabelle 7: Marktrücknahmen infolge des AMNOG-Verfahrens

Substanz	Indikation	Zusatznutzen	Opt-Out	Marktrücknahme
Necitumumab	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR+	nicht belegt		X
Osimertinib	Lungenkarzinom, NSCLC, EGFR T790M+	nicht belegt		X
Regorafenib	Kolorektales Karzinom, GIST	nicht belegt		X
Sipuleucel-T	Prostatakarzinom	nicht quantifizierbar		X

Betroffen von den Marktrücknahmen sind drei Arzneimittel (Necitumumab, Osimertinib, Regorafenib) mit *Zusatznutzen nicht belegt* sowie ein Arzneimittel (Sipuleucel-T) mit *nicht quantifizierbarem Zusatznutzen*. Bei Sipuleucel-T war etwa zeitgleich vom National Institute for Care and Health Excellence (NICE) für England und Wales ebenfalls ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung durchgeführt worden. Die zusammenfassende Guidance war: Sipuleucel-T is not recommended [11].

Vorübergehend vom Markt genommen waren Bosutinib und Pomalidomid in der 1- und 2-mg-Dosierung. Diese Marktrücknahmen wurden nach erneuten Verhandlungen zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Krankenkassen wieder zurück genommen.

## 4 Hämatologie (nicht maligne) / Hämostaseologie

### 4.1 Abgeschlossene Verfahren

Von 2011 – 2016 wurden in der nicht-malignen Hämatologie und der Hämostaseologie zehn Verfahren abgeschlossen. Die Indikationen sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

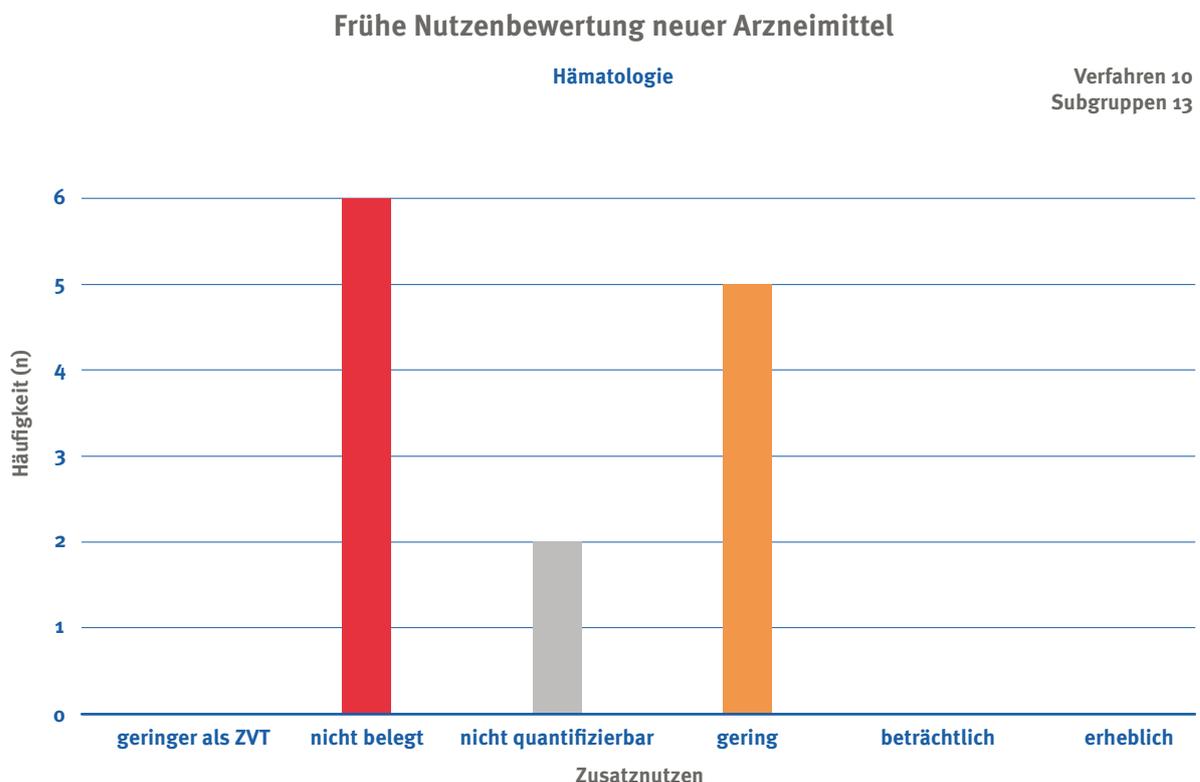
**Tabelle 8: Abgeschlossene Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2011 – 2016 in der Hämatologie (nicht maligne) und der Hämostaseologie**

Verfahren	N	Orphan Drug
Amyloidose	1	1
Hämophilie A	3	—
Hämophilie B	2	2
orale Antikoagulanzen	4	—
<b>mit Festlegung abgeschlossen</b>	<b>10</b>	

### 4.2 Festlegungen

Bis Ende 2016 wurden zehn Verfahren in der Hämatologie vollständig durchgeführt und abgeschlossen, siehe [Anhang A](#). Unter Berücksichtigung der Subgruppenbildungen ergeben sich 13 Festlegungen. Die Ergebnisse sind in [Abbildung 15](#) dargestellt.

**Abbildung 15: Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel 2011 – 2016: Hämatologie (nicht-maligne) / Hämostaseologie**



In den Verfahren zu den Präparaten bei Hämophilie A wurde durchgehend die Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt* getroffen. Alle drei Verfahren basierten auf relativ kleinen Kohortenstudien ohne Kontrollarm. Die beiden neuen Präparate zur Therapie von Patienten mit Hämophilie B hatten einen Orphan-Drug-Status und erhielten die Festlegung *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*.

Die Verfahren zu den neuen Antikoagulanzen hatten eine breite Datenbasis mit mehr als einer Phase-III-Studie.

Angesichts der kleinen Zahl von Verfahren und dem heterogenen Indikationsspektrum verzichteten wir auf weitere Analysen.

## **5 Diskussion**

Das Konzept der frühen Nutzenbewertung ist in Deutschland immer noch neu. Der AMNOG-Prozess wurde seit Beginn Anfang 2011 eingeführt. Die Onkologie hat die mit Abstand meisten neuen Arzneimittel in den Prozess eingebracht. Dadurch wurden die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften dieses Fachgebiets schnell zu „AMNOG-Experten“. Auch in der Onkologie hat sich in den letzten Jahren zunehmend eine konsequente Linie (Spruchpraxis) des G-BA in den Festlegungen etabliert. Initiale Schwachpunkte des Verfahrens wurden inzwischen adressiert, auch durch Gesetzesänderungen. Andere Probleme sind noch ungelöst. Wir diskutieren im Folgenden einige der Ergebnisse unserer Analysen und Erfahrungen mit der frühen Nutzenbewertung.

### **5.1 Datenunsicherheit**

Je höher die Datensicherheit, umso leichter sind Festlegungen zu treffen und nachzuvollziehen. In der Regel sind die Datengrundlagen bei neuen Arzneimitteln identisch für

- Zulassung,
- Leitlinien,
- Nutzenbewertung.

Da die im Prozess der frühen Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen mit Ausnahme vertraulicher Daten auch für die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften offen stehen, trägt allein der AMNOG-Prozess selbst zur größeren Transparenz und potenziell zur höheren Datensicherheit bezüglich neuer Therapeutika bei.

Nur bei 15 % der Verfahren beruhte die Datenbasis auf mehr als jeweils einer randomisierten Phase-III-Studie. Allerdings wurden in manchen der jeweiligen Verfahren nicht alle verfügbaren Studien zur Bewertung herangezogen, weder vom IQWiG in seinem Bericht, noch von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen, noch vom G-BA in seinen Festlegungen. Gründe waren vor allem die ausschließliche Rekrutierung von Patienten in einem geografischen/ethnischen Raum, z. B. in China oder Japan, oder ein vom Standard in Deutschland abweichende Kontrollarm. Dieses Vorgehen ist aus Sicht der DGHO nachvollziehbar und sinnvoll.

Zwei Drittel der Verfahren in der Onkologie beruhten jeweils auf einer einzigen Phase-III-Studie. Dieser Trend ist problematisch. Gerade in heterogenen Patientenkollektiven und bei Arzneimitteln mit marginal statistisch signifikanten Unterschieden besteht eine Unsicherheit. Auf der einen Seite möchten die behandelnden Ärzte ihren Patienten ein möglicherweise lebensverlängerndes Arzneimittel nicht

vorenthalten, auf der anderen Seite besteht das Risiko der Verordnung eines nicht oder nur gering wirksamen Arzneimittels.

Die hohe Datenunsicherheit bei der frühen Nutzenbewertung zeigt sich am deutlichsten in den abweichenden Festlegungen bei Neubewertung eines Arzneimittels. In der Onkologie wurde in zwei Dritteln aller erneut aufgerufenen Verfahren bei der Neubewertung insgesamt eine andere Festlegung als bei der ersten Bewertung getroffen. Bei Analyse der Subgruppen zeigte sich in der Hälfte eine Änderung. Diese Änderungen gingen in alle Richtungen: Subgruppen wurden nicht wieder aufgegriffen oder neu definiert, Subgruppen wurden besser oder schlechter bewertet. Änderungen der Festlegungen von Subgruppen folgten auch der Kritik in den Stellungnahmen der DGHO.

Diese Änderung der Festlegungen ist auch deshalb bemerkenswert, weil die aus Sicht der DGHO größte bestehende Datenunsicherheit in der erneuten Auswertung gar nicht aufgegriffen wurde: die Patienten. Weiterhin ist das Patientenkollektiv in Zulassungsstudien oft nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation der in einer bestimmten Indikation zu behandelnden Patienten. Der Altersdurchschnitt lag in einigen Verfahren bis zu zehn Jahre unter dem Altersdurchschnitt des Gesamtpatientenkollektivs in Deutschland. Patienten mit signifikanter Komorbidität, bei steigendem Alter eher die Regel als die Ausnahme, werden in viele Zulassungsstudien nicht aufgenommen. Da inzwischen in vielen Indikationen auch mehrere und unterschiedliche Erstlinientherapien zur Verfügung stehen und empfohlen werden, ist auch die Vorbehandlung bei Zweit- oder Drittlinientherapien sehr heterogen.

Die Verfahren der frühen Nutzenbewertung werden nicht systematisch nach einer festen Zeitspanne wieder aufgerufen, sondern nur in Abhängigkeit von der Festlegung einer Befristung durch den G-BA, vom Überschreiten der festgelegten Umsatzgrenze bei Orphan Drugs oder durch einen neuen Antrag des pharmazeutischen Unternehmers. Dadurch wird die hohe Dynamik der Onkologie im jetzigen Prozess der frühen Nutzenbewertung nur unvollständig abgebildet. Die Mehrzahl der Zulassungsstudien ist zum Zeitpunkt der Einreichung bei der EMA und konsekutiv im Rahmen des Dossiers beim G-BA nicht abgeschlossen. Gerade wenn das progressionsfreie Überleben oder ein anderer Morbiditätsparameter der primäre Endpunkt waren, sind die Daten zum Gesamtüberleben oft noch nicht reif. In einer Reihe von Verfahren haben wir auch beobachtet, dass die umfangreiche Auswertung von Daten zur Lebensqualität zum Zeitpunkt der Zulassung nicht abgeschlossen war.

Diese Erfahrungen unterstützen die Forderungen, nach Abschluss von Zulassungsstudien zusätzliche Daten zu erheben. In sehr seltenen Indikationen kann realistischer Weise keine neue randomisierte Phase-III-Studie gefordert und durchgeführt werden. Nach Nachweis eines Überlebensvorteils und bei Vorliegen einer Zulassung werden vollständig informierte Patienten sich nur selten altruistisch in einer neuen Studie dem Risiko der Randomisierung unterwerfen. Ein Lösungsansatz sind gut geführte, unabhängige Register, wie sie jetzt zunehmend auch in Deutschland diskutiert und organisiert werden.

Ein besonders Beispiel für die Unterschiede zwischen Zulassung und Nutzenbewertung ist der Umgang mit Präparaten zur Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie. Die besonderen Zulassungsbedingungen erfordern seitens der pharmazeutischen Unternehmer nur Daten zur Sicherheit neuer Arzneimittel, keine vergleichenden Daten zur Wirksamkeit. Entsprechend erhalten die neuen Arzneimittel bei der Hämophilie A, die durchaus durch längere Halbwertszeiten oder bessere Hitzestabilität einen Vorteil für den Patienten haben können, in der Nutzenbewertung durchgehend die Festlegung *Zusatznutzen nicht belegt*. Auf der Basis von Studien mit ähnlich schmalen Design ist die Festlegung für neue Präparate zur Blutungsprophylaxe bei der Hämophilie B nur deshalb *Zusatznutzen nicht quantifizierbar*, weil die Hämophilie B die Zuerkennung eines Orphan-Drug-Status triggert.

## 5.2 Verfahren

Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG funktioniert. Die Verfahren werden innerhalb der vorgesehenen Fristen aufgerufen, durchgeführt und abgeschlossen. Allerdings kritisieren die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften weiterhin ihre späte Beteiligung, bringen sich aber insbesondere in der Onkologie intensiv in den Prozess ein. Sie werden in den Anhörungen gehört und beeinflussen direkt im jeweiligen Verfahren oder indirekt in nachfolgenden Verfahren die Festlegungen. Dennoch bleiben aus Sicht der DGHO einige strukturelle Schwachstellen im Verfahren bestehen.

### Subgruppen – Subpopulationen

Es fehlt eine durchgehende Methodik zur Definition von Subgruppen. Dabei sind klinisch vor allem zwei Situationen zu unterscheiden:

- unterschiedliche Standard- und Vergleichstherapie in Leitlinien (prädiktive Merkmale)
- unterschiedlicher Verlauf (prognostische Merkmale)
  - Krankheitsverlauf
  - Ansprechen auf die Therapie

Diese konsequente Kriteriensetzung ist nicht in allen Verfahren der Onkologie erkennbar und zeigt sich auch bei den Neubewertungen, wenn Subgruppen aus der ersten Bewertung nicht aufgegriffen oder neue Subgruppen definiert werden. Das neue Methodenpapier 5.0 des IQWiG sieht eine Änderung der Schwelle zur Identifikation berechneter Subgruppen auf der Basis von Heterogenitäts- und Interaktionstests. Das ist ein wichtiger Schritt, auch um therapeutisch relevante Diskrepanzen zwischen Zulassung, Leitlinien und Nutzenbewertung zu vermeiden.

### Vergleichstherapie

Kritik an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wird besonders oft in der Onkologie geäußert, häufiger als in anderen Fachgebieten. In den bisher abgeschlossenen Verfahren wurde die ZVT bei 40% der Verfahren als nicht richtig oder als nicht mehr richtig kritisiert. Hier spiegeln sich unterschiedliche Einschätzungen, aber auch die rasche Dynamik des Fachgebietes wider. Es kommt nicht selten vor, dass der G-BA in den Beratungen der pharmazeutischen Unternehmen und in der initialen Festlegung eine andere ZVT als den Kontrollarm der Zulassungsstudie bestimmt. Das ist der Fall, wenn der Kontrollarm nach den Recherchen des G-BA nicht dem nationalen oder internationalen Standard entspricht. Experten der deutschen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind aber nicht selten im Design der Zulassungsstudien beteiligt gewesen, sind profunde Kenner der Materie und unterstützen das Studiendesign und damit auch den Kontrollarm der Zulassungsstudie, z. B. im Verfahren zu Axitinib beim fortgeschrittenen / metastasierten Nierenzellkarzinom. Auf der anderen Seite kann der G-BA den Kontrollarm der Zulassungsstudie als ZVT übernehmen, dieser wird aber von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften als dann nicht mehr aktuell kritisiert. Das ist mehrfach in Verfahren zum Melanom oder zum NSCLC vorgekommen, in denen sich der therapeutische Standard mehrfach innerhalb der letzten fünf Jahre geändert hat.

Der G-BA hat teilweise auf diese raschen Änderungen reagiert und als ZVT eine „Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes“ festgelegt. Das kommt der klinischen Realität nahe. In den Verfahren bleibt dennoch zu klären, ob der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Kontrollarm dieser Festlegung entspricht.

## Addenda

Die Zahl der vom G-BA an das IQWiG ergangenen Aufträge zur Erstellung von Addenda im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen, in der Onkologie im Jahr 2016 auf > 50 % der Verfahren. Grundsätzlich sind Addenda ein geeignetes Instrument, um auf schriftliche Stellungnahmen und Diskussionen im Rahmen der Anhörungen zu reagieren. Problematisch am derzeitigen Verfahren ist, dass die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und andere Stellungnahmeberechtigte keine Gelegenheit zur Diskussion der Addenda haben. Diese gehen nur dem G-BA zu und werden erst nach Abschluss des Verfahrens publiziert. Als Lösungsansätze schlagen wir vor:

1. Veröffentlichung des Addendums und ggf. zusätzlich eingereicherter Daten vor Festlegung des Zusatznutzens und Schaffung einer Möglichkeit zur zusätzlichen Stellungnahme.
2. Frühzeitige Ergänzung des initialen Berichtsauftrags vom G-BA an das IQWiG bei Verfahren, deren Inhalte absehbar nicht vollständig mit den formalen Vorgaben oder der Methodik des IQWiG übereinstimmen. Beispiele sind:
  - a. zweckmäßige Vergleichstherapie mit nicht zugelassenen Arzneimitteln oder mit Dosierungen bzw. Kombinationen, die nicht vollständig dem Zulassungstext entsprechen
  - b. hohe Relevanz von Endpunkten wie progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten Therapie o. ä.

In diesem Kontext wiederholen wir ein früheres Angebot der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften zur Mitarbeit an einer frühzeitigen Beratung im Rahmen der Nutzenbewertung.

3. Ablehnung der Bewertung zusätzlicher Daten des pharmazeutischen Unternehmers durch den G-BA, wenn diese Daten bereits zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlagen, aber nicht eingereicht wurden.

### **5.3 Seltene Erkrankungen – kleine Patientengruppen**

Im AMNOG § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V ist festgelegt, dass für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/200 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Diseases) zugelassen sind [12], der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt. Der G-BA hat seine Verfahrensordnung zur Nutzenbewertung von Orphan Drugs in der Sitzung vom 15. März 2012 dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Diese Entscheidung ist pragmatisch. Sie orientiert sich an den schon vorhandenen Daten für die Zulassung und gibt diesen Informationen in dem Bewertungsverfahren eine hohe Priorität. Sie ist im Interesse der Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Allerdings sind die Festlegungen der European Medicines Agency (EMA) leider nicht systematisch und konsequent, sondern orientieren sich an den Anträgen der pharmazeutischen Unternehmer. Das führt dazu, dass Arzneimittel für dieselbe Erkrankung einen unterschiedlichen Status haben können. Beispiele sind die chronische lymphatische Leukämie und das medulläre Schilddrüsenkarzinom.

Die sogenannte personalisierte oder individualisierte Onkologie eröffnet die Chance, auch neue Arzneimittel gezielt den Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit davon profitieren, zukommen zu lassen. Besonders molekulare Marker mit einem binären Ergebnis (ja – nein; vorhanden – nicht vorhanden) können hier eine hohe Sicherheit geben. Meilensteine in der Onkologie waren die Amplifikation des *HER2*-Gens beim Mammakarzinom, des *RAS*-Wildtyps beim EGFR positiven kolorektalen Karzinom, der *BRAF*-Mutationen beim Melanom, oder der aktivierenden *EGFR*-, *ALK*- und *ROS1*-Mutationen beim NSCLC u. a.

Dadurch werden allerdings aus großen Krankheitsentitäten wie dem NSCLC kleine und sehr kleine Patientengruppen. Zahlenmäßig liegen sie oft im Bereich von Indikationen mit Orphan-Drug-Status. Hier müssen kurz- und mittelfristig Regeln für den angemessenen Umgang mit diesen Patientengruppen gefunden werden.

## 6 Literatur / Quellen

1. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (BGBI. I S. 2324). <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>; [http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/\\_\\_\\_6.html](http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/___6.html)
2. 14. Gesetz zur Änderung Entwurf eines Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (14. SGB V-Änderungsgesetz – 14. SGB V-ÄndG), 2014. <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/18/006/1800606.pdf>
3. Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG), 2017 <http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2017/0195-17.pdf>
4. Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs, 2016. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog\\_Abschlussbericht.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog_Abschlussbericht.pdf)
5. Ad-hoc-Kommission der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011-2016. Analyse und Impulse, 2017.
6. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/filter/b--st-4-od--tg-/ab/30/>
7. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html>
8. <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/index.html>
9. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung>
10. 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](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf)
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta332/documents/prostate-cancer-metastatic-hormone-relapsed-sipuleucelt-1st-line-id573-final-appraisal-determination-document2>
12. EU Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf)

## 7 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALK mut+	Nachweis einer Mutation im ALK Gen
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPI	Berufsverband der Pharmazeutischen Industrie
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR +	Nachweis der Expression des Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR mut+	Nachweis einer aktivierenden Mutation im EGFR Gen
EGFR T790M+	Nachweis einer Mutation T790M im EGFR Gen
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
FOLFIRI	5Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler StromaTumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-AMVSG	GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRK	KoloRektales Karzinom
LE	Lungenembolie
mut+	Mutation nachgewiesen
MZL	Mantelzell-Lymphom
N	Anzahl
n. A.	neues Anwendungsgebiet
Nb.	Neubewertung
NICE	National Institute for Care and Health Excellence
n. q.	nicht quantifizierbar
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Orphan Drugs	Arzneimittel für seltene Erkrankungen
RAS	Rat Sarcoma
RCT	Randomized Clinical Trial (randomisierte klinische Studie)
ROS1	Protoonkogen aus der Familie der Tyrosinkinase
SG	Subgruppen
SGB	Sozialgesetzbuch
VfA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
VTE	venöse Thrombembolien
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Anhang A Arzneimittel, Verfahren

<b>Substanz – Onkologie</b>	<b>Präparat</b>	<b>Indikation</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Conditional Marketing Authorisation</b>	<b>Neu-bewertung</b>	<b>Beschluss-fassung</b>
Abirateron	Zytiga®	Prostatakarzinom				29.03.2012
Abirateron (neues Anwendungsgebiet)	Zytiga®	Prostatakarzinom				04.07.2013
Afatinib	Giotrif®	Lungenkarzinom				08.05.2014
Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf)	Giotrif®	Lungenkarzinom	1		1	05.11.2015
Afatinib (neues Anwendungsgebiet)	Giotrif®	Lungenkarzinom, Plattenepithelkarzinom				20.10.2016
Aflibercept (kolorektales Karzinom)	Zaltrap®	kolorektales Karzinom				15.08.2013
Axitinib	Inlyta®	Nierenzellkarzinom				21.03.2013
Blinatumomab	Blinicyto®	Akute lymphatische Leukämie	1	1	1	02.06.2016
Bosutinib	Bosulif®	CML	1	1	1	17.10.2013
Brentuximab Vedotin	Adcetris®	Lymphom	1	1	1	16.05.2013
Cabazitaxel	Jevtana®	Prostatakarzinom				29.03.2012
Cabozantinib	Cometriq®	Schilddrüsenkarzinom, medullär	1	1	1	22.01.2015
Carfilzomib	Kyprolis®	Multipl. Myelom	1			02.06.2016
Ceritinib	Zykadia®	Lungenkarzinom		1	1	17.12.2015
Cobimetinib	Cotellic®	Melanom				02.06.2016
Crizotinib	Xalkori®	Lungenkarzinom		1	1	02.05.2013
Crizotinib (nach Fristablauf)	Xalkori®	Lungenkarzinom			1	15.12.2016
Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)	Xalkori®	Lungenkarzinom				16.06.2016

<b>Substanz – Onkologie</b>	<b>Präparat</b>	<b>Indikation</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Conditional Marketing Authorisation</b>	<b>Neu-bewertung</b>	<b>Beschlussfassung</b>
Dabrafenib	Tafinlar®	Melanom				03.04.2014
Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet)	Tafinlar®	Melanom				17.03.2016
Daratumumab	Darzeva®	Multiple Myelom	1	1		01.12.2016
Decitabin	Dacogen®	Akute myeloische Leukämie	1			02.05.2013
Elotuzumab	Empliciti®	Multiple Myelom	1			15.12.2016
Enzalutamid	Xtandi®	Prostatakarzinom				20.02.2014
Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet)	Xtandi®	Prostatakarzinom				18.06.2015
Eribulin	Halaven®	Mammakarzinom				19.04.2012
Eribulin (nach Fristablauf, neues Anwendungsgebiet)	Halaven®	Mammakarzinom		1		22.01.2015
Eribulin (neues Anwendungsgebiet)	Halaven®	Liposarkom				01.12.2016
Fidaxomicin	Dificilr®	Clostridium difficile				04.07.2013
Ibrutinib (CLL, MZL)	Imbruvica®	CLL, MZL	1			16.04.2015
Ibrutinib (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreiten)	Imbruvica®	CLL, MZL, MW	1			21.07.2016
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)	Imbruvica®	CLL	1			15.12.2016
Idelalisib	Zydelig®	CLL, FL				19.03.2015
Idelalisib (nach Fristablauf)	Zydelig®	CLL, FL		1		15.09.2016
Ipilimumab	Yervoy®	Melanom				02.08.2012

<b>Substanz – Onkologie</b>	<b>Präparat</b>	<b>Indikation</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Conditional Marketing Authorisation</b>	<b>Neu-bewertung</b>	<b>Beschlussfassung</b>
Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet)	Yervoy®	Melanom				05.06.2014
Isavuconazol	Cresemba®	Aspergillose, Mukormykose	1			04.05.2016
Lenvatinib	Lenvima®	Schilddrüsenkarzinom	1			17.12.2015
Necitumumab	Portrazza®	Lungenkarzinom				15.09.2016
Netupitant/Palonosetron	Akynzeo®	Übelkeit/Erbrechen bei Chemotherapie				04.02.2016
Nintedanib (Lungenkarzinom)	Vargatef®	Lungenkarzinom				18.06.2015
Nivolumab (Melanom)	Opdivo®	Melanom				07.01.2016
Nivolumab (Melanom, in Kombination mit Ipilimumab)	Opdivo®	Melanom				15.12.2016
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom)	Opdivo®	Nierenzellkarzinom				20.10.2016
Nivolumab (NSCLC, Nicht-Plattenepithelkarzinom)	Opdivo®	Lungenkarzinom				20.10.2016
Nivolumab (NSCLC, Plattenepithelkarzinom)	Opdivo®	Lungenkarzinom				04.02.2016
Obinutuzumab	Gazyvaro®	CLL	1			05.02.2015
Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet)	Gazyvaro®	FL	1			15.12.2016
Olaparib	Lynparza®	Ovarialkarzinom	1			27.11.2015
Osimertinib	Tagrisso®	Lungenkarzinom		1		15.09.2016
Panobinostat	Farydak®	Multiples Myelom	1			17.03.2016

<b>Substanz – Onkologie</b>	<b>Präparat</b>	<b>Indikation</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Conditional Marketing Authorisation</b>	<b>Neu-bewertung</b>	<b>Beschlussfassung</b>
Pembrolizumab	Keytruda®	Melanom				04.02.2016
Pertuzumab	Perjeta®	Mammakarzinom				01.10.2013
Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)	Perjeta®	Mammakarzinom				18.02.2016
Pixantron	Pixuvri®	aggressive Lymphome		1		16.05.2013
Pomalidomid	Imnovid®	Multipl. Myelom	1			20.02.2014
Pomalidomid (erneute Nutzenbewertung)	Imnovid®	Multipl. Myelom	1			17.03.2016
Ponatinib	Iclusig®	CML	1			23.01.2014
Radium-223	Xofigo®	Prostatakarzinom				19.06.2014
Ramucirumab	Cyramza®	Magenkarzinom	1			16.07.2015
Ramucirumab	Cyramza®	Magenkarzinom				20.10.2016
Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet, kolorektales Karzinom)	Cyramza®	kolorektales Karzinom				01.09.2016
Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)	Cyramza®	Lungenkarzinom				01.09.2016
Regorafenib	Stivarga®	kolorektales Karzinom				20.03.2014
Regorafenib (nach Fristablauf)	Stivarga®	kolorektales Karzinom		1		17.03.2016
Regorafenib (neues Anwendungsgebiet)	Stivarga®	GIST				19.02.2015

<b>Substanz – Onkologie</b>	<b>Präparat</b>	<b>Indikation</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Conditional Marketing Authorisation</b>	<b>Neu-bewertung</b>	<b>Beschluss-fassung</b>
Ruxolitinib	Jakavi®	primäre Myelofibrose	1			07.03.2013
Ruxolitinib (erneute Nutzenbewertung, nach Überschreitung)	Jakavi®	primäre Myelofibrose	1			06.11.2014
Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet)	Jakavi®	Polycythaemia Vera	1			15.10.2015
Siltuximab	Sylvant®	Multizentrische Castleman Disease	1			04.12.2014
Sipuleucel-T	Provenge®	Prostatakarzinom				19.03.2015
Talimogen laherparepvec	Imlygic®	Melanom				15.12.2016
Tegafur	Teysuno®	Magenkarzinom				20.12.2012
Trametinib	Mekinist®	Melanom				17.03.2016
Trastuzumab Emtansin	Kadcyla®	Mammakarzinom				19.06.2014
Vandetanib	Caprelsa®	Schilddrüsenkarzinom, medullär		1		06.09.2012
Vandetanib (5b)	Caprelsa®	Schilddrüsenkarzinom, medullär				05.09.2013
Vemurafenib	Zelboraf®	Melanom				06.09.2012
Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf)	Zelboraf®	Melanom			1	06.03.2014
Vismodegib	Erivedge®	Basalzellkarzinom		1		06.02.2014
Vismodegib (Neubewertung nach Fristablauf)	Erivedge®	Basalzellkarzinom			1	04.08.2016

<b>Substanz – Hämatologie</b>	<b>Präparat</b>	<b>Indikation</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Conditional Marketing Authorisation</b>	<b>Neu-bewertung</b>	<b>Beschlussfassung</b>
Albutreponacog alfa	Idelvion®	Hämophilie B	1			01.12.2016
Apixaban (Behandlung und Prophylaxe VTE und LE)	Eliquis®	Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien				19.02.2015
Apixaban (Vorhofflimmern, Prophylaxe Apoplex)	Eliquis®	Vorhofflimmern				20.06.2013
Apixaban (VTE nach OP)	Eliquis®	VTE nach Gelenkoperation				07.06.2012
Edoxaban	Lixiana®	Behandlung und Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien				21.01.2016
Efmoroctocog alfa	Elocta®	Hämophilie A				16.06.2016
Eftrenonacog alfa	Alprolix®	Hämophilie B	1			15.12.2016
Simoctocog alfa	Nuwiq®	Hämophilie A				07.05.2015
Tafamidis Meglumin	Vyndaqel®	Amyloidose	1			07.06.2012
Turoctocog alfa	NovoEight®	Hämophilie A				03.07.2014

## Anhang B Festlegungen

Substanz - Onkologie	Addendum	Befristung	Frist (Jahre)	Zusatznutzen					Zahl der SG
				geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	
Abirateron		0		1				1	2
Abirateron	1	0						1	1
Afatinib		1	1	1	2	1	1	1	5
Afatinib (Nb.)		0		4				1	5
Afatinib (n. A.)		0		2					2
Aflibercept		0					1		1
Albutrepenonacog alfa		0				1			1
Apixaban	1	0		1			1		2
Apixaban (n. A.)		0					1		1
Apixaban (n. A.)		0		1			1		2
Axitinib		1	4	1			1		2
Blinatumomab		1	1			1			1
Bosutinib		1	5			1			1
Brentuximab Vedotin		0				3			3
Cabazitaxel	1	0			1		1		2
Cabozantinib		1	3,5				1		1
Carfilzomib		1	1,5			1			1
Ceritinib		0			2				2

Substanz - Onkologie	Addendum	Befristung	Frist (Jahre)	Zusatznutzen					Zahl der SG
				geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	
Cobimetinib	1	0				1			1
Crizotinib	1	1	3		1			1	2
Crizotinib (Nb.)		0			1			1	2
Crizotinib (n. A.)	1	0						1	1
Dabrafenib	1	1	3,5		1				1
Dabrafenib (n. A.)	1	0						1	1
Daratumumab		1	3			1			1
Decitabin		0					1		1
Edoxaban		0			1		1		2
Efmorococog alfa		0			1				1
Eftrenonacog alfa		0				1			1
Elotuzumab	1	0					1		1
Enzalutamid	1	0						1	1
Enzalutamid (n. A.)		0						1	1
Eribulin		1	2				1		2
Eribulin (Nb., n. A.)		0			2			1	3
Eribulin (n. A.)	1	0			1			1	2
Fidaxomicin	1	0			1			1	2

Substanz - Onkologie	Addendum	Befristung	Frist (Jahre)	Zusatznutzen					Zahl der SG
				geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	
Ibrutinib		0			3				3
Ibrutinib (Nb.)	1	0		3	2	1			6
Ibrutinib (n. A.)	1	0		3					3
Idelasilib		1	1	4	2				6
Idelasilib (n. A.)		0		2	1				3
Ipilimumab		1	5		1				1
Ipilimumab (n. A.)	1	0		2					2
Isavuconazol		0			2				2
Lenvatinib		0			1				1
Necitumumab		0		1					1
Netupitant/Palonosetron		0		2					2
Nintedanib		0			1				1
Nintedanib (n. A.)		0			1				1
Nivolumab	1	0		2		1			3
Nivolumab (n. A.)	1	1	0,5	3					3
Nivolumab (n. A.)	1	0		1		1			2
Nivolumab (n. A.)	1	0		1		1			2
Nivolumab (n. A.)	1	0		1		1			2

Substanz - Onkologie	Addendum	Befristung	Frist (Jahre)	Zusatznutzen				Zahl der SG
				geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	erheblich	
Obinutuzumab		0				1		1
Obinutuzumab (n. A.)	1	0				1		1
Olaparib		1	3			1		1
Osimertinib		1	0,5		3			3
Panobinostat		0				1		1
Pembrolizumab	1	0			1		2	3
Pertuzumab	1	1	5		2		1	3
Pertuzumab (n. A.)	1	0			1			1
Pixantron		0			1			1
Pomalidomid		0					1	1
Pomalidomid (Nb.)	1	0			1		1	2
Ponatinib		1	1			2		2
Radium-223		0			1		1	2
Ramucirumab		0			1		1	2
Ramucirumab		0				2		2
Ramucirumab (n. A.)		0			1			1
Ramucirumab (n. A.)		0			1			1
Regorafenib (Nb.)	1	0			1			1

Substanz - Onkologie	Addendum	Befristung (Jahre)	Zusatznutzen					Zahl der SG
			geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	
Regorafenib (n. A.)		0	1				1	
Ruxolitinib		0		1			1	
Ruxolitinib (Nb.)	1	0		1			1	
Ruxolitinib (n. A.)	1	0		1			1	
Siltuximab		0		1			1	
Simoctocog alfa		0	1				1	
Sipuleucel-T	1	1	3	1			1	
Tafamidis Meglumine		0		1			1	
Talimogene laherparepvec		0	3				3	
Tegafur		0	1				1	
Trametinib		0	1		1		2	
Trastuzumab Emtansin		0	2		1		3	
Turoctocog alfa		0	1				1	
Vandetanib		0	1				1	
Vandetanib (5b)	1	1	3	1			1	
Vemurafenib		1	1		1		1	
Vemurafenib (Nb.)	1	0			1		1	
Vismodegib		1	2	1			2	
Vismodegib (Nb.)	1	0		1			2	

Substanz - Hämatologie	Addendum	Befristung	Frist (Jahre)	Zusatznutzen					Zahl der SG
				geringer als ZVT	nicht belegt	nicht quantifizierbar	gering	beträchtlich	
Albutrepenonacog alfa		0				1			1
Apixaban	1	0		1			1		2
Apixaban (n.A.)		0					1		1
Apixaban (n. A.)		0		1			1		2
Edoxaban		0		1			1		2
Efmorotocog alfa		0		1					1
Eftrenonacog alfa		0				1			1
Simotocog alfa		0		1					1
Tafamidis Meglumin		0					1		1
Turoctocog alfa		0		1					1

n. A. – neues Anwendungsgebiet; Nb. – Neubewertung; SG – Subgruppen; 0 – keine Befristung; 1 – Befristung

ISBN 978-3-9818079-1-2