

**Stellungnahme des IQWiG
zum
Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit**

**Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
(GSAV)
vom 14. November 2018**

Der Referentenentwurf des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) sieht u. a. Änderungen in § 35a SGB V, § 130b SGB V und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vor, zu denen das IQWiG wie im Folgenden Stellung nimmt:

Im ersten Teil der Stellungnahme adressiert das IQWiG die im neuen Absatz 3b des § 35a SGB V vorgesehene Möglichkeit für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), anwendungsbegleitende Datenerhebungen oder Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung für bestimmte Arzneimittel zu fordern. Das IQWiG begrüßt zwar grundsätzlich eine Ermächtigung des G-BA zur Anforderung von Daten. Die im Referentenentwurf beschriebene und im Begründungsteil weiter konkretisierte Art der Datenerhebung („anwendungsbegleitende Datenerhebung“) ist jedoch häufig für die Bewertung des Zusatznutzens unzureichend und daher in der derzeitigen Form ungeeignet.

Im zweiten Teil der Stellungnahme schlägt das IQWiG vor, dass die Privilegierung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) bei Erstattungsbeitragsverhandlungen beibehalten wird, Orphan Drugs zukünftig einer regulären, d. h. an den tatsächlich vorhandenen Daten ausgerichteten, Nutzenbewertung unterzogen werden. Grundlage sind die inzwischen gewonnenen Erkenntnisse über den tatsächlichen Zusatznutzen von Orphan Drugs, und zwar anhand der regulären Nutzenbewertungen, die gemäß § 35a SGB V nach Überschreiten der Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. € durchgeführt wurden.

1 Anwendungsbegleitende Datenerhebung (§ 35a, Absatz 3b SGB V): Daten müssen für Zusatznutzenbewertung geeignet sein

Gemäß des im Referentenentwurf neu enthaltenen Absatz 3b des § 35a SGB V soll der G-BA die Möglichkeit erhalten, anwendungsbegleitende Datenerhebungen oder Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung zu fordern. Beschränkt wird diese Möglichkeit auf Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs), Arzneimittel mit bedingter Zulassung (dies sind in etwa der Hälfte der Fälle Orphan Drugs) sowie Arzneimittel, die unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurden (dies sind bis auf wenige Ausnahmen ebenfalls Orphan Drugs).

Eine gesetzliche Regelung, die dem G-BA die Möglichkeit gibt, fehlende oder unzureichende Evidenz einzufordern, ist ausdrücklich zu begrüßen. Auf ein entsprechendes Defizit weisen G-BA, IQWiG und medizinische Sachverständige seit langem hin. Die beabsichtigte Regelung ist jedoch in ihrer Ausgestaltung geeignet, das im Gesetz selbst genannte Ziel „zum Zweck der Nutzenbewertung“ (gemeint ist wohl: Bewertung des Zusatznutzens) zu verfehlen, dies

insbesondere wegen einer weitreichenden Einschränkung in der Gesetzesbegründung. Zudem ist kein Grund ersichtlich, die dem G-BA geschaffene Möglichkeit zu beschränken und nicht generell auf Situationen mit unzureichender Evidenz zu erweitern.

Wir schlagen daher folgende Änderungen vor (Änderung als Fettdruck, Löschung als Streichung):

Absatz 3b, §35a SGB V

(3b) Der Gemeinsame Bundesausschuss kann ~~bei Arzneimitteln, die nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 7 und 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 sowie bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, vom pharmazeutischen Unternehmer~~ innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage **neuer Daten** ~~anwendungsbegleitender Datenerhebungen~~ oder Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Befugnis zur Verordnung des Arzneimittels zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung auf solche Vertragsärzte oder zugelassene Krankenhäuser beschränken, die an der ~~anwendungsbegleitenden~~ Datenerhebung mitwirken. Die näheren Vorgaben an die Dauer, die Art und den Umfang der Datenerhebung und der Auswertung einschließlich der zu verwendenden Formate werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmt. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut sind vor Erlass einer Maßnahme nach Satz 1 zu beteiligen. Das Nähere zum Verfahren der Anforderung ~~anwendungsbegleitender Datenerhebungen~~ **neuer Daten** oder Auswertungen einschließlich der Beteiligung nach Satz 4 regelt der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Verfahrensordnung. Die ~~gewonnenen Daten und die~~ verpflichtende Datenerhebung ~~sind~~ **ist** in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch jährlich, vom Gemeinsamen Bundesausschuss zu überprüfen. Für Beschlüsse nach Satz 1 und 2 gilt Absatz 3 Satz 4 bis 7 entsprechend.

Absatz 3, §130b SGB V (Änderung der im Referentenentwurf unter Artikel 12 Nummer 7a aufgeführten ergänzenden Sätze):

Für Arzneimittel, **für die der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 35a Absatz 3b Satz 1 neue Daten oder Auswertungen angefordert hat**, wird der Erstattungsbetrag regelmäßig nach Ablauf der vom Gemeinsamen Bundesausschuss gesetzten Frist zur Durchführung einer begleitenden Datenerhebung und erneutem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3b neu verhandelt. Sofern sich ~~im Fall der Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens~~ anhand der gewonnenen Daten keine Quantifizierung des Zusatznutzens belegen lässt, ist ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der zu in angemessenem Umfang geringeren Jahrestherapiekosten führt als der zuvor vereinbarte Erstattungsbetrag. Kommt der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Überprüfung nach § 35a Absatz 3b Satz 6 zu dem Ergebnis, dass die Datenerhebung nicht durchgeführt werden wird oder werden kann oder dass diese aus sonstigen Gründen keine hinreichenden Belege zur Neubewertung des Zusatznutzens erbringen wird, kann der Spitzenverband Bund der

Krankenkassen auch vor Ablauf der gesetzten Frist eine Neuverhandlung des Erstattungsbetrags nach Maßgabe des Satzes 7 und 8 verlangen.

In der Begründung sind die Ausführungen entsprechend anzupassen. Insbesondere ist die sehr weitreichende, im Gesetz selbst nicht enthaltene Beschränkung auf bestimmte Formen der Datenerhebung zu streichen. Mindestens sollte aber das explizite Verbot, hier aussagefähige Studien durchzuführen, gestrichen werden.

Bei den begleitenden Datenerhebungen kann es sich z.B. um ~~Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien~~ **oder klinische, vergleichende Studien** handeln. ~~Die Datenerhebung muss „anwendungsbegleitend“ sein. Randomisierte verblindete klinische Studien fallen daher nicht da-runter.~~

Begründung

Der explizit formulierte Zweck der Regelung („Nutzenbewertung“) (vermutlich gemeint: Bewertung des Zusatznutzens) erfordert den Vergleich der Anwendung eines Arzneimittels mit seiner Nicht-Anwendung. Erkenntnisdefizite im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung betreffen auch genau diesen Vergleich. Die geplante Regelung ist nicht geeignet, mit ihrer engen Fokussierung auf „anwendungsbegleitend“ – und einer über diesen Begriff hinausgehenden weitreichenden Einschränkung möglicher Studiendesigns – dieses Defizit zu beseitigen. Der Zweck der gesetzlichen Regelung wird mit der Ausgestaltung verfehlt.

Wird der Begriff „anwendungsbegleitend“ so eng ausgelegt, dass nur Anwendungsdaten zum jeweiligen Arzneimittel erfasst werden, sind vergleichende Aussagen aus solchen Erhebungen per se nicht zu erwarten bzw. gar nicht möglich. Gemäß Begründung zum Referentenentwurf soll es sich zudem bei den Datenerhebungen explizit nicht um klinische Studien und insbesondere nicht um randomisierte, kontrollierte Studien handeln. Damit werden vergleichende und damit gerade die für die Zusatznutzenbewertung erforderlichen Datenerhebungen ausgeschlossen. Die angedachten Datenerhebungen sind nicht nur in der Regel für die Zusatznutzenbewertung ungeeignet, die Beschränkung widerspricht auch den in § 35a SGB V sowie der zugehörigen Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankerten Prinzipien. Nach diesen sind die Standards der evidenzbasierten Medizin zu beachten und für die Bewertung des Zusatznutzens vorrangig direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studien heranzuziehen. Nur in besonders begründeten Fällen kann und sollte davon abgewichen werden, wobei selbst diese Abweichung sich prioritär auf indirekte Vergleiche **randomisierter Studien** bezieht.

Auch für Orphan Drugs sind klinische Studien wichtig und möglich

Die Beschränkung auf die oben genannten Arzneimittel (Orphan Drugs, bedingte Zulassung, Zulassung unter besonderen Umständen) stellt keine angemessene Begründung für diese Beschränkung dar. Erstens steht dies nicht im Einklang mit dem 7. Erwägungsgrund der EU-Verordnung zu Orphan Drugs, nach dem Arzneimittel für seltene Leiden normalen

Bewertungsverfahren unterliegen sollten. Zweitens sind auch bei Orphan Drugs in der Mehrzahl der Fälle RCTs sinnvoll und möglich. Dies zeigt zum Einen eine systematische Übersicht des IQWiG zu diesem Thema¹, nach der bei 59 von 85 Orphan Drugs (69 %) die Zulassung auf RCTs basierte. Zum anderen ist dies auch aus der Übersicht in Tabelle 1 des Anhang A der vorliegenden Stellungnahme ersichtlich, nach der bei 15 von 21 (71 %) bewerteten Indikationen RCTs zu Orphan Drugs vorlagen. Drittens ist auch bei Arzneimitteln mit bedingter Zulassung oder Arzneimitteln mit Zulassung unter besonderen Umständen die Durchführung von RCTs häufig möglich: Bei 8 der 13 bis 2016 zugelassenen und vom G-BA bewerteten Arzneimittel mit bedingter Zulassung lagen entweder direkt oder nach Befristung RCTs vor. Bei unter außergewöhnlichen Umständen zugelassenen Arzneimitteln war dies in 3 von 8 Bewertungen der Fall.

Eine Begründung für die weitreichende und inhaltlich unangemessene Einschränkung möglicher Studiendesigns (Datenerhebungen) ist nicht ersichtlich. Soweit für den Ausschluss vergleichender, insbesondere randomisierter Studien rechtliche, ethische oder praktische Erwägungen maßgeblich sein sollten, weisen wir darauf hin, dass selbstverständlich nach der Zulassung von Arzneimitteln, auch und insbesondere bei den hier erwähnten „Spezial“konditionen randomisierte Studien auch in Deutschland durchgeführt werden (können). Eine orientierende Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov liefert Beispiele sowohl für Arzneimittel mit bedingter Zulassung als auch für Orphan Drugs allgemein, aber auch zur Gewinnung versorgungsnaher Daten, etwa:

NCT03324880	Study of the Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone [rhPTH(1-84)] on Symptoms Improvement and Metabolic Control Among Adults With Hypoparathyroidism <i>Orphan Drug mit bedingter Zulassung</i>
NCT02788474	Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment <i>Orphan Drug mit regulärer Zulassung</i>
NCT03355157	A Randomized, Open-label, Multi-center Phase IV Study Evaluating Palbociclib Plus Endocrine Treatment Versus a Chemotherapy-based Treatment Strategy in Patients With Hormone Receptor Positive / HER2 Negative Breast Cancer in a Real World Setting (GBG 93 - PADMA Study). (PADMA) <i>Sogenannte Real World Daten</i>

¹ IQWiG-Bericht Nr. 241. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. Rapid Report MB 13-01. Stand: 5.9.2014. URL: https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf

Solche Studien sind sinnvoll, zur Behebung von Evidenzdefiziten essenziell, von Ethikkommission positiv bewertet und offenbar auch in der deutschen Versorgung durchführbar. Verbunden mit der Möglichkeit des G-BA, Datenerhebungen zu fordern, wäre damit auch gewährleistet, dass in solchen Studien Fragestellungen untersucht werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind.

Die in der Begründung beispielhaft aufgeführten Möglichkeiten der Datenerhebung werfen ergänzende Fragen auf:

- Anwendungsbeobachtungen sind per definitionem für die erforderlichen vergleichenden Aussagen ungeeignet.
- Fall-Kontroll-Studien sind als epidemiologisches Forschungsdesign geeignet, langfristige Beziehungen zwischen einer Exposition und (seltenen) Zielereignissen zu untersuchen (bekanntestes Beispiel Rauchen-Lungenkrebs). Für die hier relevanten Fragestellungen sind sie völlig unpassend, da sie langfristige Anwendungen von Arzneimitteln voraussetzen und im Übrigen Kontrollen (also die Nichtanwendung des interessierenden Arzneimittels) erfordern, die in der engen Auslegung von „anwendungsbegleitend“ gar nicht möglich sein werden.
- Registerstudien würden Register erfordern, deren Aufbau länger dauern könnte als die Durchführung einer vergleichenden Studie. In der engen Auslegung von „anwendungsbegleitend“ im Sinne eines Produktregisters wird es aber auch hier keine Kontrollen geben, sodass vergleichende Aussagen als Grundlage der Bewertung eines Zusatznutzens nicht möglich sein werden.

Wir halten es schließlich nicht für sinnvoll, die Möglichkeit der Datenforderung auf die genannten Arzneimittelgruppen zu beschränken. Auch für andere Arzneimittel lässt die Nutzenbewertung häufig Fragen offen, die in adäquaten Studien nach der Zulassung untersucht werden sollten und die auch in vergleichenden, möglichst randomisierten Studien untersucht werden können.

Es ist wichtig, dem G-BA die Möglichkeit zu geben, auch in diesen Indikationen ergänzende Evidenz dann anzufordern, wenn sie erforderlich ist.

Weiterführende Schritte zur Gewinnung von Daten für systemrelevante Entscheidungen

Für die Sicherheit in der Arzneimittelversorgung sind neben Daten zu neuen Arzneimitteln für die Zusatznutzenbewertungen zum einen auch Daten für ältere Arzneimittel sowie für vergleichende Nutzenbewertungen neuer und alter Arzneimittel in einem Krankheitsgebiet relevant. Wir schlagen daher vor, auch diese Punkte im GSAV zu adressieren. Insbesondere schlagen wir folgende Punkte vor:

- Förderung wirkstoffübergreifender Krankheitsregister, mit denen langfristig zum einen Fragen der Versorgungsforschung adressiert werden und die zum anderen als Infrastruktur für die Durchführung kontrollierter klinischer Studien genutzt werden. Ein

Beispiel für die Durchführung solcher Studien unter Verwendung von Registern findet sich in der Publikation Glinatsi 2017².

- Ermöglichung GKV-finanzierter klinischer Studien zu Arzneimitteln zu Fragestellungen, die sich aus den Beratungen des G-BA ergeben.

2 Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs)

Mit der Orphan-Drug-Regelung in § 35a SGB V soll gewährleistet werden, dass für diese Arzneimittel der Erstattungsbetrag frei verhandelt werden kann, auch dann, wenn sich aus den Studien selbst kein Zusatznutzen gegenüber den vorhandenen Therapiealternativen ergibt.

Diese Privilegierung im Bereich der Erstattung kann aufrechterhalten werden, ohne dass hierfür grundsätzlich ein fiktiver Zusatznutzen angenommen werden muss. Wir schlagen daher vor, die Orphan-Drug-Regelung teilweise aus § 35a SGB V (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen) zu streichen und nach § 130b SGB V (Vereinbarungen über Erstattungsbeträge) zu verschieben. Konkret sind folgende Anpassungen erforderlich (Ergänzungen durch Fettdruck, Löschungen durch Streichung gekennzeichnet):

SGB V, § 35a, Absatz 1: Streichung Satz 11, Änderung Satz 12

~~⁴¹Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.~~ ⁴²¹¹Übersteigt der Umsatz ~~des eines~~ Arzneimittels nach Satz 10 mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach Satz 3 **Nummer 5** zu übermitteln ~~und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend von Satz 10 nachzuweisen.~~

SGB V, § 130b, Absatz 3: neuer Satz 5:

⁵Die Sätze 1 bis 4 gelten nicht für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind. ⁵⁶Für ein Arzneimittel, ...

² Glinatsi D et al. Head-to-head comparison of aggressive conventional therapy and three biological treatments and comparison of two de-escalation strategies in patients who respond to treatment: study protocol for a multicenter, randomized, open-label, blinded-assessor, phase 4 study. *Trials* 2017: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1891-x>

AM-NutzenV, § 4, Absatz 1: Änderung Satz 2:

¹Das Dossier enthält Angaben über:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. den medizinischen Nutzen,
3. den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. die Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

²Für Arzneimittel nach ~~§ 35a Absatz 1 Satz 10~~ **§ 130b Absatz 3 Satz 5** des Fünften Buches Sozialgesetzbuch sind ~~Angaben zu den Nummern 2 und 3 erforderlich, es sei denn, die bei erstmaligem Erfüllen der~~ Voraussetzungen des § 35a Absatz 1 Satz 11 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch **nur Angaben zu Nummer 5 erforderlich. sind erfüllt.**

Begründung

In der aktuellen Fassung des § 35a SGB V ist die gezielte Förderung von Orphan Drugs verankert. Für diese ist bei Markteintritt keine reguläre Nutzenbewertung erforderlich, es wird ein fiktiver Zusatznutzen angenommen, das Ergebnis steht diesbezüglich also fest. Erst nach Überschreiten einer Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. € werden Orphan Drugs einer regulären Nutzenbewertung unterzogen. Und erst dann wird insbesondere auch erstmals festgestellt, welche Therapie bei der jeweiligen Erkrankung bislang der Standard ist und ob es einen Zusatznutzen gegenüber dieser Standardtherapie gibt.

Die Erkenntnisse aus der frühen Nutzenbewertung zeigen, dass die Annahme eines undifferenzierten, d.h. für alle Patientengruppen geltender, fiktiven Zusatznutzens für Orphan Drugs oft unbegründet ist.

Dies kann aus den Ergebnissen der regulären Nutzenbewertungen für Orphan Drugs abgeleitet werden, die nach Überschreiten der Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. € oder Verlust des Orphan-Drug-Status durchgeführt wurden. In *Tabelle 1 im Anhang A* sind die Ergebnisse zu diesen regulären Nutzenbewertungen in der Übersicht dargestellt. Von 21 Patientengruppen, die in regulären Nutzenbewertungen betrachtet wurden, wurde nur für etwa die Hälfte ein Zusatznutzen bestätigt (10 von 21, 48%).

Änderungen im aktuellen Referentenentwurf lösen das Problem nicht

Gemäß aktuellem Referentenentwurf sollen zwar auch die Arzneimittelumsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung in die Berechnung des Jahresumsatzes einfließen, sodass zukünftig voraussichtlich mehr Orphan Drugs und zu einem früheren Zeitpunkt einer regulären Nutzenbewertung unterzogen werden. Dies löst jedoch das Grundproblem nicht. Denn damit wird weiterhin regelhaft keine reguläre Nutzenbewertung zum Markteintritt für Orphan Drugs

durchgeführt. Und Ärztinnen und Ärzte werden zu diesem Zeitpunkt mittels der elektronischen Arzneimittelinformation in vielen Fällen nicht sachgerecht über den tatsächlichen Zusatznutzen von Orphan Drugs gegenüber dem Therapiestandard informiert. Es sind daher aus Sicht des IQWiG andere Maßnahmen erforderlich.

Die oben vorgeschlagene Änderung stünde auch im Einklang mit dem 7. Erwägungsgrund der EU-Verordnung zu Orphan Drugs, nach dem Arzneimittel für seltene Leiden normalen Bewertungsverfahren unterliegen sollten. Nach Überschreiten der Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. € ist die Aktualisierung der Informationen zu den Therapiekosten mit anschließender erneuter Erstattungsbetragsverhandlung ausreichend.

Anhang A

Tabelle 1: Nutzenbewertungen von Orphan Drugs - Ergebnisse und Datenbasis

Wirkstoff	Indikation / Patientengruppe	Vergleichstherapie (zVT)	Zusatznutzen	Datenbasis
Ruxolitinib	Myelofibrose	Best Supportive Care (BSC)	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber zVT
Pomalidomid	Multiples Myelom, Drittlinie oder später	Patientenindividuelle Therapie	Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason die geeignete patientenindividuelle Therapie ist: Beträchtlich (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber hochdosiertem Dexamethason
			Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason nicht die geeignete patientenindividuelle Therapie ist: Zusatznutzen nicht belegt	Keine Daten
Ibrutinib	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), rezidivierend/refraktär, Chemotherapie angezeigt	Patientenindividuelle Chemotherapie	Zusatznutzen nicht belegt	RCT und indirekter Vergleich außerhalb der Indikation
	CLL, rezidivierend/refraktär, Chemotherapie nicht angezeigt	Idelalisib oder BSC	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber Ofatumumab + BSC
	CLL, Erstlinie, bei 17p-Deletion oder TP53-Mutation, Chemotherapie nicht geeignet	BSC	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	Extrapolation, keine Daten für direkte Bewertung des Zusatznutzens
	CLL, Erstlinie, FCR-Therapie geeignet	FCR (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab)	Zusatznutzen nicht belegt	RCT außerhalb der Indikation

Wirkstoff	Indikation / Patientengruppe	Vergleichstherapie (zVT)	Zusatznutzen	Datenbasis
Ibrutinib (fortgesetzt)	CLL, Erstlinie, Chemoimmuntherapie geeignet, FCR-Therapie nicht geeignet	Patientenindividuelle Chemo- Immuntherapie	Zusatznutzen nicht belegt	Indirekter Vergleich auf Basis von RCTs, z.T. außerhalb der Indikation, zudem methodisch ungeeignet
	CLL, Erstlinie, Chemoimmuntherapie nicht geeignet, keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	RCT z.T. außerhalb der Indikation, z.T. falsche Vergleichstherapie (kein BSC)
	CLL, Kombinationstherapie mit Bendamustin, mindestens 1 Vortherapie	Patientenindividuelle Chemotherapie	Patienten mit mindestens 2 Vortherapien, für die Bendamustin + Rituximab die optimierte Therapie darstellt: Beträchtlich (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber Bendamustin + Rituximab
			Patienten mit 1 Vortherapie und Patienten, für die Bendamustin + Rituximab nicht die optimierte Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt	Keine Daten
	Mantelzell-Lymphom	Patientenindividuelle Therapie	Patienten, für die Temsirolimus die geeignete Therapie darstellt: Beträchtlich (Hinweis)	Direkt vergleichende RCT gegenüber Temsirolimus
			Patienten, für die Temsirolimus nicht die geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt	Keine Daten
	Morbus Waldenström	Patientenindividuelle Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	Unsystematischer historischer Vergleich; davon unabhängig kein Vorteil für Ibrutinib daraus ableitbar

Wirkstoff	Indikation / Patientengruppe	Vergleichstherapie (zVT)	Zusatznutzen	Datenbasis
Ramucirumab	Magenkarzinom, Progress nach Chemotherapie, Kombination mit Paclitaxel	Therapie nach Maßgabe des Arztes	Gering (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber Paclitaxel
	Magenkarzinom, Progress nach Chemotherapie, Monotherapie (Kombination mit Paclitaxel nicht geeignet)	BSC	Zusatznutzen nicht belegt	RCT außerhalb der Indikation
Macitentan	Pulmonal arterielle Hypertonie	Patientenindividuelle Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	RCT mit falscher Vergleichstherapie (Placebo)
Carfilzomib	Multiples Myelom, mindestens eine Vortherapie	Bortezomib + Doxorubicin oder Bortezomib + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason oder Elotzumab + Lanalidomid + Dexamethason	Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason: Beträchtlich (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber Lenalidomid + Dexamethason
			Kombination mit Dexamethason: Beträchtlich (Anhaltspunkt)	Direkt vergleichende RCT gegenüber Bortezomib + Dexamethason
Daratumumab	Multiples Myelom, mindestens eine Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason oder Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Doxorubicin oder Bortezomib + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason oder Elotzumab + Lanalidomid + Dexamethason	Beträchtlich (Hinweis)	2 direkt vergleichende RCT gegenüber Lenalidomid + Dexamethason bzw. Bortezomib + Dexamethason
	Multiples Myelom, rezidiert/refraktär mit Proteasom-Inhibitor und Immunmodulator vorbehandelt	Patientenindividuelle Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	Historischer Vergleich ungeeignet; davon unabhängig kein Vorteil für Daratumumab daraus ableitbar

Wirkstoff	Indikation / Patientengruppe	Vergleichstherapie (zVT)	Zusatznutzen	Datenbasis
<p>BSC: Best Supportive Care. CLL: Chronisch lymphatische Leukämie. RCT: randomisierte kontrollierte Studie. zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Angabe der Indikation / Patientengruppe und der Vergleichstherapie in gekürzter Form im Vergleich zum G-BA-Beschluss.</p> <p>Für Ruxolitinib und Ramucirumab wurde inzwischen der Orphan-Drug-Status vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgegeben; die Zulassung der aufgeführten Indikationen erfolgte bei noch bestehendem Orphan-Drug-Status.</p>				