

-ABSCHLUSSBERICHT-

**Sind G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung geeignet?
*Analyse der Widersprüche von Leitlinienempfehlungen und G-BA-
Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung am Beispiel der Onkologie***

Auftraggeber:
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Prof. Dr. med. Jörg Ruof, MPH, MBA
Dr. rer. nat. Pascale Holzerny
Dr. rer. nat. Anja Hofner
Frau Vivian Koch
Dr. rer. nat. Stephan Felder
Herr Johannes Ziemer

Basel, 27.07.2017

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
1 Zusammenfassung	5
2 Hintergrund	7
3 Fragestellung	9
4 Methoden	10
5 Ergebnisse	13
5.1 Fragestellung 1	15
5.2 Fragestellung 2	20
6 Diskussion	27
6.1 Wissenschaftliche Evidenz	28
6.2 Klinische Erfahrung	29
6.3 Patientensicht	30
6.4 Schlussbemerkung	31
7 Literaturverzeichnis	32

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AIS	Arztinformationssystem
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer (Mammakarzinom)
CLL	Chronisch-Lymphatische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KRK	Kolorektales Karzinom
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LL	Leitlinie
Mut	Mutiert
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ROS 1	Reactive Oxygen Species-Tyrosinkinase 1
SG	Subgruppe
SGB	Sozialgesetzbuch
T790M	Punktmutation Threonin anstelle von Methionin an Position 790 (des EGFR-Gens)
2L/3L	Zweitlinientherapie/Drittlinientherapie

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Fragestellungen des Projektes	9
Abbildung 2: Datenbasis der Analyse für beide Fragestellungen	14
Abbildung 3: Konkordanz der Patientengruppenbildung zwischen G-BA Beschluss und den klinischen Leitlinien	15
Abbildung 4: Beispiel Pertuzumab	17
Abbildung 5: Übereinstimmung zwischen G-BA Beschluss und Leitlinien hinsichtlich der Patientengruppenbildung	19
Abbildung 6: Konkordanz des G-BA Zusatznutzenbeschlusses mit den Empfehlungen in den klinischen Leitlinien	21
Abbildung 7: Konkordanz des G-BA Zusatznutzenbeschlusses mit den Empfehlungen in den klinischen Leitlinien: Darstellung nach Tumorentitäten	21
Abbildung 8: Beispiel Palbociclib	22
Abbildung 9: Onkopedia Leitlinie zum NSCLC 2017	26

1 ZUSAMMENFASSUNG

In der Diskussion um das Arztinformationssystem (AIS) werden G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung von den Krankenkassen vielfach als Therapieempfehlungen für Ärzte umgedeutet. Das AIS und die G-BA-Beschlüsse sollen dem Arzt dabei helfen, den Patienten die „richtige“ Arzneimitteltherapie zu verordnen. Die Kassen propagieren dabei ein Ampelsystem, das aus ihrer Sicht eine einfache und sichere Orientierung bieten kann [1-3]. Arzneimittel mit nicht belegtem Zusatznutzen (ggf. in einer Patientengruppe) erscheinen dann als nicht verordnungsfähig, insbesondere vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Mischpreisdebatte. Auch Verordnungsaußchlüsse sind aus Sicht der Kassen denkbar [4-6]. Wenn G-BA Beschlüsse im AIS die ärztliche Verordnungsentscheidung steuern sollen, stellt sich die Frage, ob G-BA-Beschlüsse überhaupt zur Verordnungs- bzw. Versorgungssteuerung geeignet sind.

Das Ziel der Untersuchung ist die Überprüfung der Eignung von G-BA Beschlüssen für die Versorgungssteuerung. Für eine solche Eignung müssten die G-BA Beschlüsse die Versorgungsperspektive in hinreichendem Maße abbilden können. Die Versorgungsperspektive spiegelt sich in Leitlinienempfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften wider. Sie sind auf die Behandlungs- und Entscheidungssituationen im Praxisalltag zugeschnitten und stellen den Stand der medizinischen Wissenschaft bezüglich der Therapieempfehlungen dar. In der Untersuchung wurden deshalb am Beispiel der Onkologie die klinischen Leitlinien der DGHO mit den G-BA Beschlüssen verglichen und zwei Aspekte überprüft: (1) die Übereinstimmung oder Widersprüche in der Patientengruppenbildung sowie (2) die Übereinstimmung oder Widersprüche zwischen G-BA Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung.

Alle onkologischen Verfahren seit Einführung des AMNOG in 2011 mit Ausnahme der Orphan Medikamente wurden berücksichtigt. Im Falle von Befristungsbeschlüssen wurden – falls vorhanden – nur die erneuten Nutzenbewertungen einbezogen. 37 onkologische Medikamente in 56 Verfahren mit insgesamt 102 Patientengruppen gingen in die Analyse ein. Die Übereinstimmung (sog. „Konkordanz“) der Patientengruppenbildung wurde angenommen, wenn Leitlinien und G-BA Beschlüsse identische Patientengruppen beinhalteten. Differierende Patientengruppen wurden als Widerspruch (sog. „Diskordanz“) beschrieben. Die Übereinstimmung („Konkordanz“) des G-BA Zusatznutzenbeschlusses zur entsprechenden Empfehlung in den Leitlinien wurde angenommen, wenn vorhandener bzw. nicht belegter Zusatznutzen mit einer vorhandenen bzw. fehlenden Empfehlung in den

Leitlinien zusammenfiel. Widersprüchlich („diskordant“) waren Beschlüsse, die von der Leitlinienempfehlung divergierten.

Die Analyse der zwei Teilfragestellungen zeigt, dass die G-BA Beschlüsse für eine Steuerung der Versorgung nicht geeignet sind:

- (1) Die Patientengruppenbildung der G-BA Beschlüsse weicht in 38 % (n = 39 von 102) partiell oder komplett von den in den Leitlinien dargestellten Patientengruppen ab.
- (2) Bezüglich des Vergleichs von Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung zeigt sich ein partieller oder kompletter Widerspruch („Diskordanz“) bei 60% der Patientengruppen (n = 61 von 102); über alle Tumorentitäten hinweg.

Diese hohe Abweichung ist darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patientengruppen Medikamente in der Leitlinie empfohlen werden, die beim G-BA die Bewertung «Zusatznutzen nicht belegt» erhielten. Die betreffenden Arzneimittel werden dabei i.d.R. als sinnvolle Behandlungsalternative aber teilweise auch als alternativlose Behandlung empfohlen.

Diese Ergebnisse demonstrieren, dass G-BA Beschlüsse sowohl hinsichtlich der Patientengruppenbildung als auch bezüglich ihrer Zusatznutzen -„Empfehlungen“ nicht mit der Versorgungsperspektive übereinstimmen. Sie eignen sich damit nicht als Therapieempfehlung oder zur Verordnungssteuerung. Eine Verordnungssteuerung auf Grundlage des G-BA Beschlusses würde zu einer gravierenden Verschlechterung der Patientenversorgung führen, da für einen großen Teil der Patienten gemäß Versorgungsleitlinie auch Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen zur Behandlung sinnvoll und notwendig sind. Eine am Patientenwohl orientierte evidenzbasierte Steuerung der Versorgung sollte an den von den klinischen Fachgesellschaften und den von ihnen konzipierten klinischen Leitlinien orientiert sein und nicht an dem, auf die Preisfindung ausgerichteten, G-BA Beschluss.

2 HINTERGRUND

In der Diskussion um das Arztinformationssystem (AIS) werden G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung seitens der Krankenkassen vielfach als Therapieempfehlungen für Ärzte umgedeutet. Das AIS und die G-BA-Beschlüsse sollen dem Arzt dabei helfen, den Patienten die „richtige“ Arzneimitteltherapie zu verordnen. Die Kassen propagieren dabei ein Ampelsystem, das aus ihrer Sicht eine einfache und sichere Orientierung bieten kann. [1-3]. Arzneimittel mit nicht belegtem Zusatznutzen (ggf. in einer Patientengruppe) erscheinen dann als nicht verordnungsfähig, insbesondere vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Mischpreisdebatte. Auch Verordnungsaußchlüsse sind aus Sicht der Kassen denkbar [4-6].

Das AIS soll die Wahrnehmung und Beachtung der G-BA Beschlüsse durch die behandelnden Ärzte verbessern. Die vom G-BA festgelegten Patientengruppen sollen einheitlich codiert, mit den Ergebnissen der Zusatznutzenbewertung verknüpft und regelmäßig in die Praxissoftware eingepflegt werden, um die ärztliche Verordnungsentscheidung entsprechend zu steuern. Das AMNOG würde somit in deutlicher Erweiterung der ursprünglichen Intention nicht nur zur Kostenkontrolle, sondern gleichzeitig auch zur Versorgungssteuerung genutzt werden.

Dabei ergibt sich ein Zielkonflikt mit den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, die, basierend auf den Grundlagen der evidenzbasierten Medizin, genau diese Optimierung der Patientenversorgung im Blick haben. Evidenzbasierte Leitlinien sind von den Fachgesellschaften in einem strukturierten Prozess erarbeitete Therapieempfehlungen. Sie sind auf die Behandlungs- und Entscheidungssituation im Praxisalltag zugeschnitten und bewerten neue Medikamente im Vergleich zu allen im Indikationsgebiet verfügbaren Alternativen. Sie stellen den Stand der medizinischen Wissenschaft dar, der auch nach dem SGB V bei der Verordnung zu berücksichtigen ist. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) formuliert diesen Anspruch auf ihrer Homepage: *„Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren ...“* [7].

Die Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA sind im Unterschied zu Leitlinien nicht auf die konkreten Behandlungssituationen des Arztes ausgerichtet, sondern primär auf die Preisregulierung und Wirtschaftlichkeit des betreffenden Medikaments [8]. Sie haben gegenüber Leitlinien einen eingeschränkten Fokus, da sie nicht das gesamte Therapiegebiet, sondern nur einen Wirkstoff zum Gegenstand haben und diesen nur der vorgegebenen Vergleichstherapie gegenüberstellen.

Die wissenschaftliche Debatte zum Thema Patientengruppen und Leitlinienempfehlungen zeigt, dass 68 % der seit Einführung des AMNOG vom Markt zurückgenommenen Medikamente in den Leitlinien spezifisch empfohlen wurden [9], seitens des G-BA die wissenschaftlichen Kriterien für eine Patientengruppenbildung nur bedingt berücksichtigt werden [10] und die von der DGHO empfohlene Konkordanz von Patientengruppen in den klinischen Leitlinien und dem G-BA Beschluss nur partiell umgesetzt wird [11].

3 FRAGESTELLUNG

In der Diskussion um das Arztinformationssystem (AIS) werden G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung seitens der Krankenkassen vielfach als Therapieempfehlungen für Ärzte umgedeutet. Das Ziel der Studie ist die Überprüfung der Eignung der G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung. Zwei Aspekte der Eignung werden untersucht:

- Die Übereinstimmung der Patientengruppenbildung zwischen G-BA Beschluss und den klinischen Leitlinien der DGHO.
- Die Übereinstimmung des G-BA Zusatznutzenbeschlusses mit den Empfehlungen der Leitlinien.

Das Ziel der Untersuchung ist die Überprüfung der Eignung der G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung. Für eine solche Eignung müssten G-BA Beschlüsse die Versorgungsperspektive im hinreichenden Maße abbilden können. Diese Versorgungsperspektive spiegelt sich in Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften wider. Sie sind auf die Behandlungs- und Entscheidungssituationen im Praxisalltag zugeschnitten und stellen den Stand der medizinischen Wissenschaft bezüglich der Therapieempfehlungen dar. In der Untersuchung wurden deshalb am Beispiel der Onkologie G-BA Beschlüsse mit den klinischen Leitlinien der DGHO verglichen und zwei Aspekte überprüft: (1) die Übereinstimmung („Konkordanz“) in der Patientengruppenbildung sowie (2) die Übereinstimmung („Konkordanz“) zwischen G-BA Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung (Abbildung 1).

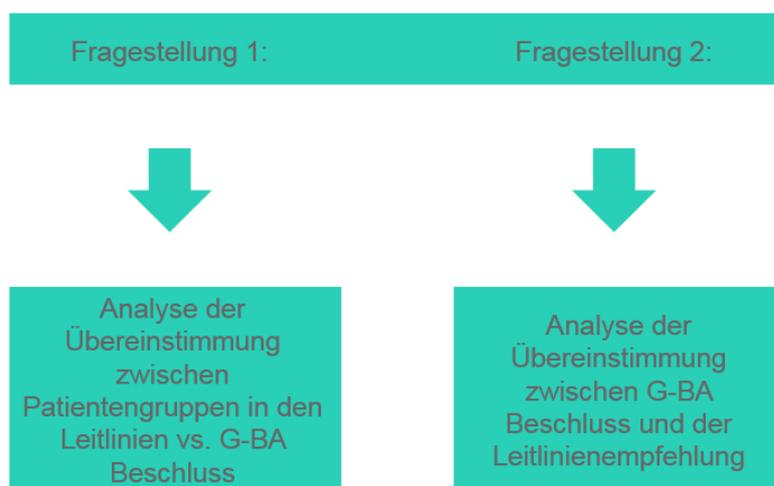


Abbildung 1: Fragestellungen des Projektes

4 METHODEN

In der vorliegenden Analyse wurden alle onkologischen AMNOG Beschlüsse von 1'2011 bis 5'2017 mit Ausnahme der Orphan Drugs berücksichtigt. Befristete Verfahren, bei denen bereits der G-BA-Beschluss der erneuten Nutzenbewertung («Entfristungsbeschluss») vorlag, wurden nur einmal in die Analyse einbezogen, d.h. nur der aktuelle «Entfristungsbeschluss» wurde berücksichtigt. Die G-BA Beschlüsse wurden der Homepage des G-BA entnommen (www.g-ba.de). Hinsichtlich Patientengruppenbildung und Zusatznutzenbeschluss wurden die G-BA Beschlüsse den Leitlinien gegenübergestellt. Die Auswahl der Leitlinien erfolgte nach einem vorab festgelegten hierarchischen Schema:

1. Onkopedia Leitlinie der DGHO
2. Fall Back 1: DGHO Stellungnahme
3. Fall Back 2: AWMF Leitlinie/ ESMO Leitlinie/ AGO & AIO Leitlinie

Die Onkopedia Leitlinien der DGHO wurden gewählt, da diese ein hohes Maß an Aktualität besitzen und in der Regel neue Wirkstoffe bereits zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung berücksichtigen. Das jeweilige Fall Back Szenario wurde nur dann aktiviert, wenn (i) keine Onkopedia Leitlinie zum Wirkstoff existierte, wenn (ii) die Leitlinie nicht aktuell war (> 1 Jahr älter als der untersuchte G-BA Beschluss und der Wirkstoff nicht geführt wurde) oder wenn (iii) die Empfehlungen unklar waren, also z.B. Wirkstoff oder Patientengruppe nicht aufgeführt wurden oder Studienergebnisse des Wirkstoffs dargestellt wurden ohne weitere Kommentierung derselben. Das Fall Back 2 wurde aktiviert, wenn keine DGHO Stellungnahme zum Medikament vorhanden war (z.B. Talimogen) oder auch in der Stellungnahme die Empfehlung nicht eindeutig war. Innerhalb des Fall Backs 2 wurde nach Aktualität und Herkunft der Leitlinien priorisiert. Bzgl. der ersten Fragestellung (Patientengruppen) war es bei 9 Verfahren erforderlich die Stellungnahme der DGHO zu konsultieren (Fall Back 1). Bei der zweiten Fragestellung (Leitlinienempfehlung vs. Zusatznutzenbeschluss) wurde bei 36 Patientengruppen die Stellungnahme der DGHO berücksichtigt (Fall Back 1) und bei 10 Patientengruppen andere Leitlinien, insbesondere der ESMO und im Falle des Melanoms der AWMF einbezogen (Fall Back 2).

Die Fragestellung 1 (Übereinstimmung Patientengruppenbildung) wurde auf Basis eines Vergleiches der Patientengruppen im G-BA Beschluss mit den Leitlinien bearbeitet. Dabei wurden Anwendungsgebiete (gemäss Fachinformation) von Patientengruppen, die vom G-BA zusätzlich differenziert wurden, unterschieden. Beispiel: der G-BA Beschluss zu Ramucirumab

beim Magenkrebs enthält zwei Patientengruppen (Mono- bzw. Kombinationstherapie), die sich bereits auf Grundlage der Fachinformation, welche diese beiden Anwendungsgebiete separat ausweist, ergibt. Der G-BA hat somit keine weiterführende Patientengruppenunterteilung vorgenommen. In der Analyse zu Fragestellung 1 wurden solche Verfahren als Verfahren ohne zusätzlich vom G-BA durchgeführte Patientengruppenunterteilung geführt. Im Gegensatz dazu standen Verfahren, bei denen der G-BA Patientengruppen differenziert hat, die in der Fachinformation nicht separiert wurden. Beispiel: der G-BA Beschluss zu Pertuzumab unterscheidet zwischen Patientinnen mit viszeraler vs. nicht-viszeraler Metastasierung, eine Differenzierung, die sich aus der Fachinformation nicht ergibt.

In die Analyse wurden alle Verfahren d.h. auch diejenigen, wo der G-BA keine über die Fachinformation hinausreichende Patientengruppenbildung vollzogen hat, einbezogen. Die Konkordanz bzw. Diskordanz hinsichtlich der Patientengruppen im G-BA Beschluss und den Leitlinien wurde analysiert. Dies stellt einen konservativen Ansatz dar, da der G-BA bei ca. der Hälfte der Verfahren (n = 29) keine über die Angaben der Fachinformation hinausgehende Patientengruppenbildung vorgenommen hat, womit Konkordanz automatisch gegeben war.

Zur Bearbeitung der zweiten Fragestellung (Übereinstimmung G-BA Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung) wurde der G-BA Beschluss (Zusatznutzen vs. Zusatznutzen nicht belegt) mit der Empfehlung in den Leitlinien verglichen. Für alle Patientengruppen wurde geprüft ob das jeweilige Medikament in den Leitlinien empfohlen wurde. Eine graphische Darstellung des Wirkstoffs (bzw. Arzneimittels) im Therapiealgorithmus wurde ebenso wie spezifische Angaben im Textteil der Leitlinie bzw. der DGHO Stellungnahme als positive Empfehlung gewertet. Eine Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen Leitlinienempfehlung und G-BA-Zusatznutzenbeschluss wurde dann angenommen, wenn G-BA Beschluss und Leitlinie gleichsinnig waren (z.B. G-BA Beschluss: Zusatznutzen belegt und Leitlinie: Empfehlung bzw. G-BA Beschluss: Zusatznutzen nicht belegt und Leitlinie: keine Empfehlung). Bei Abweichungen zwischen Leitlinienempfehlung und G-BA-Zusatznutzenbeschluss wurden Beschlüsse für die Versorgungssteuerung ungeeignet angesehen. So wurde beispielsweise bei einem Arzneimittel, welches in den Leitlinien zwar empfohlen wurde, aber im G-BA Beschluss keinen Zusatznutzen zugesprochen kam, der Beschluss als ungeeignet für die Versorgungssteuerung angesehen, da hier eine Diskordanz zwischen der spezifischen Empfehlung in den Leitlinien und dem G-BA-Zusatznutzenbeschluss besteht. Als partiell diskordant wurden G-BA Beschlüsse angesehen, die sich hinsichtlich der Empfehlungen in spezifischen Aspekten (z.B. Definition der Patientengruppe) von den Empfehlungen der Leitlinien unterscheiden.

Alle Verfahren, G-BA Beschlüsse und zugehörige Inhalte der Leitlinien wurden in einer ‚Excel Source Table‘ dokumentiert und analysiert. Die Zuordnungen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt und Unstimmigkeiten nachfolgend diskutiert und kommentiert.

5 ERGEBNISSE

Die Studie untersucht onkologische Verfahren mit Ausnahme von Orphan Medikamenten. 37 Arzneimittel, die zugehörigen 56 AMNOG Verfahren und 102 Patientengruppen bilden die Datenbasis. Bei 27 der 56 Verfahren wurden seitens des G-BA eine Unterteilung von Patientengruppen durchgeführt, die in der Indikationsstellung der Fachinformation nicht vorgegeben war.

Die Datenbasis der Analyse ist in Abbildung 2 dargestellt. 37 Arzneimittel in insgesamt 65 onkologischen Verfahren wurden einbezogen. Befristete Verfahren wurden jeweils nur einmal berücksichtigt. Im Falle von Vismodegib, Regorafenib (KRK), Eribulin (BC), Vemurafenib, Crizotinib (2L NSCLC), Afatinib (EGFR mut), Ceritinib (3L NSCLC) und Idelalisib (CLL)), war dies bereits die erneute Nutzenbewertung des G-BA (der «Entfristungsbeschluss»). Bei Axitinib, Cabozantinib (RCC), Lenvatinib (RCC), Nivolumab (Melanom), Osimertinib, Palbociclib, Sipuleucel-T und Trifluridin-Tipiracil waren es noch die ersten Verfahren (der «Befristungsbeschluss»). Im ersten Verfahren von Vandetanib waren die im Dossier vorgelegten Daten unzureichend. Auch hier wurde entsprechend nur das Zweitverfahren («Nachreichungsdossier») berücksichtigt. [12-20].

Die verbleibenden 56 Verfahren mit insgesamt 102 Patientengruppen bilden die Grundlage für die quantitative Analyse beider Fragestellungen. 29 dieser Verfahren wiesen keine Patientengruppenunterteilung durch den G-BA auf, die über die in der Fachinformation differenzierten Patientengruppen hinausgingen. Bei 14 Verfahren ergaben sich jeweils 2 vom G-BA zusätzlich differenzierte Patientengruppen; bei 9 Verfahren jeweils 3 Patientengruppen sowie bei einem Verfahren 5 Patientengruppen. 5 Arzneimittel wurden als Sonderfälle betreffend Interpretierbarkeit klassifiziert: Ramucirumab (Magenkarzinom) und Trametinib (Melanom) ohne zusätzliche, vom G-BA differenzierte Patientengruppen, und Palbociclib, Idelalisib (CLL, «Entfristungsdossier») sowie das Zweitverfahren zu Idelalisib (CLL, Indikationserweiterung) mit zusätzlichen, vom G-BA differenzierten Patientengruppen. Aus Gründen der Darstellung wurde die Indikation Follikuläres Lymphom bei Idelalisib als separates Verfahren gewertet.

Datenbasis

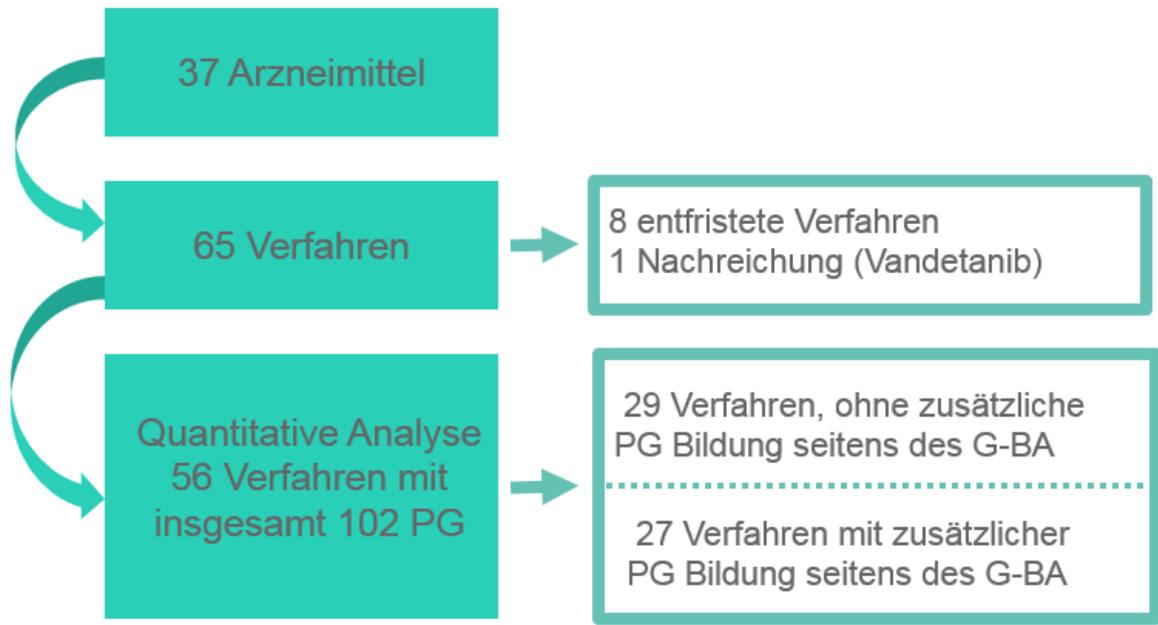


Abbildung 2: Datenbasis der Analyse für beide Fragestellungen; PG: Patientengruppen

5.1 Fragestellung 1

Die Patientengruppenbildung der G-BA Beschlüsse stimmt in großen Teilen nicht mit der Versorgungsperspektive überein.

- In 38,2% der Fälle (39 von n=102 Patientengruppen) stimmen die Patientengruppen der G-BA Beschlüsse nicht mit denen der Leitlinien überein.
- Der G-BA differenziert in einigen Tumorentitäten weitergehende Patientengruppen als die Leitlinien. Diese sind z.B. beim Mammakarzinom als nicht geeignet für die Steuerung der Versorgung anzusehen.
- Der G-BA bildet Patientengruppen häufig aus der Perspektive der jeweils geeigneten Vergleichstherapie. Die Leitlinien (z.B. CLL und NSCLC) dagegen gehen oft vom klinischen Zustand des Patienten aus (Allgemeinzustand).

Die Ergebnisse zu Fragestellung 1 sind in Abbildung 3 dargestellt. Hinsichtlich der Patientengruppen besteht mehrheitlich eine Konkordanz zwischen den G-BA Beschlüssen und den Leitlinien (n = 63, ca. 62%). Eine partielle bzw. komplette Diskordanz zwischen Leitlinien und G-BA Beschluss zeigte sich demnach in 38 % der Patientengruppen (n = 39 von 102 Patientengruppen). **Bezüglich der Patientengruppenbildung stimmen G-BA Beschlüsse damit in 38% nicht mit den Leitlinien und damit nicht mit der Behandlungssituation des Arztes in der Versorgung überein.**

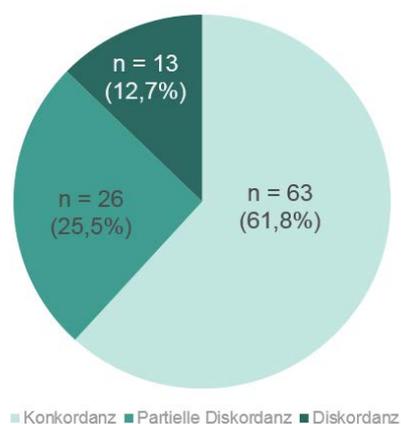


Abbildung 3: Konkordanz der Patientengruppenbildung zwischen G-BA Beschluss und den klinischen Leitlinien. Bei 39 von 102 Patientengruppen stimmt die Patientengruppenbildung des G-BA nicht mit den Leitlinien und entsprechend der Versorgungssituation überein.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass sich bei den G-BA Verfahren die Patientengruppenbildung häufig aus der Festlegung des Arzneimittels für die Vergleichstherapie ergibt, wohingegen Leitlinien häufig den klinischen Zustand der Patienten an den Ausgangspunkt des Therapiealgorithmus stellen. Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (Onkopedia LL CLL S. 11 und 14) wird z.B. sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie unterteilt zwischen fit/ unfit/ und gebrechlich [21]. Auch in der NSCLC Leitlinie (Onkopedia LL NSCLC S. 23) werden Patienten mit gutem bzw. mäßig reduziertem Allgemeinzustand von Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand getrennt betrachtet [22]. Umgekehrt geht der G-BA häufig von der Eignung für die Behandlung mit einer Chemotherapie aus, die mit dem Allgemeinzustand der Patienten zwar korreliert ist, aber nicht deckungsgleich ist. Diese Situationen wurden in der Regel als partielle Diskordanz zwischen den Leitlinien und den Patientengruppen des G-BA Beschlusses gewertet (Bsp. Crizotinib 2L NSCLC [16]). Auffällig ist weiterhin, dass die partiellen bzw. kompletten Diskordanzen nicht über alle Tumorentitäten gleichmäßig verteilt waren (siehe Abbildung 5):

- Ausgeprägte Diskordanzen zeigten sich bei der Patientengruppenbildung beim NSCLC. Wie die Leitlinie differenziert auch der G-BA Beschluss bestimmte Tumormutationen d.h. bei EGFR Mutation u.a. nach DEL 19; L858R und ‚andere EGFR‘ Mutationen. Die Patientengruppe 4 des G-BA bei Afatinib (ECOG PS 2) ist nur partiell mit den Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand gleichzusetzen [18]. Die fünfte Patientengruppe von Afatinib wird ebenso wie die entsprechende Patientengruppe von Osimertinib (Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation) in den Leitlinien nicht separat ausgeführt und diskutiert [18, 23]. Zudem differenziert der G-BA bei Afatinib, Crizotinib, Nivolumab, Pembrolizumab (alle jeweils 2L NSCLC), Ceritinib und Osimertinib, basierend auf der Eignung für eine weitere Chemotherapie, mehr Patientengruppen als in der Indikationsstellung der Fachinformation vorgegeben. Diese finden sich in dieser Spezifität nicht in den Leitlinien [16, 17, 23-27].
- Ebenso findet sich beim Mammakarzinom eine deutliche Diskordanz hinsichtlich der Patientengruppen. Bei Pertuzumab differenziert der G-BA im metastasierten Setting zwischen viszeraler und nicht-viszeraler Metastasierung und geht damit über die Indikationsstellung in der Fachinformation hinaus (siehe Abbildung 4) [28]. Bei Trastuzumab Emtansin empfiehlt der G-BA bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Anthrazyklinen eine Vergleichstherapie ohne spezifische HER2-Blockade [29]. In beiden Fällen, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin, finden sich diese Differenzierungen der Patientengruppen in der Leitlinie nicht wieder [30]. In der

neusten Bewertung in der Indikation Mammakarzinom zu Palbociclib stimmen dagegen alle vier Patientengruppen (Erst- bzw. Zweitlinie sowie Post- bzw. Prä/Perimenopausal) des G-BA mit der Leitlinie überein (siehe auch Abbildung 8). Interessant wäre von daher ob die Entscheidung der Patientengruppenbildung bei Pertuzumab bei aktueller Bewertung nochmals so getroffen werden würde.

Beispiel Pertuzumab: Metastasiertes Mammakarzinom – Leitlinie Onkopedia 2017

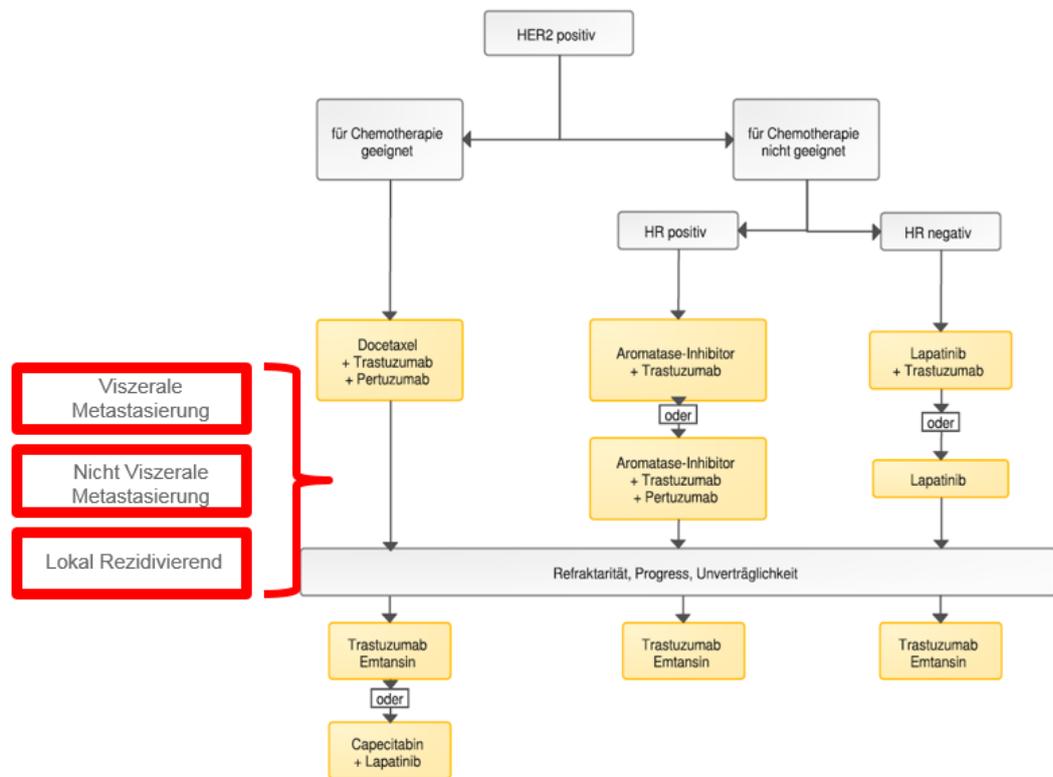


Abbildung 4: Beispiel Pertuzumab. Der G-BA bildet über die Leitlinie hinausgehend 3 zusätzliche Patientengruppen: Patientinnen mit viszeraler Metastasierung; Patientinnen mit nicht – viszeraler Metastasierung und Patientinnen mit lokal rezidivierender Erkrankung [30]

- Im Bereich des kolorektalen Karzinoms (KRK) wurden seitens des G-BA keine weiteren Patientengruppen gebildet. Die entsprechenden 4 Verfahren (Aflibercept, Regorafenib Entfristungungsverfahren, Ramucirumab, Trifluridin/Tipiracil) zeigten somit per Definition volle Konkordanz hinsichtlich Patientengruppenbildung [15, 31-33].
- Auch die 11 Verfahren beim Melanom (Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Ipilimumab Zweitverfahren, Nivolumab, Pembrolizumab, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, Nivolumab Zweitverfahren, Talimogen laherparepvec) zeigten eine vollkommene Konkordanz hinsichtlich Patientengruppenunterteilung. Die vom G-BA angewendete Unterteilung in i) vorbehandelte bzw. nicht vorbehandelte und ii) BRAF mutierte bzw. nicht mutierte Patienten mit Melanom findet sich in der älteren DGHO Leitlinie, den entsprechenden Stellungnahmen der DGHO bzw. in der AWMF Leitlinie wieder und sollte dementsprechend auch in der Patientenversorgung angewendet werden [34, 35].
- Die Diskordanzen im Bereich des Prostatakarzinoms bezogen sich auf die frühen Verfahren d.h. Abirateronacetat und Cabazitaxel. Bei dem nachfolgenden Medikament in der ähnlichen Indikation, Enzalutamid, hat der G-BA seine Patientengruppen-unterteilung angepasst und in Übereinstimmung mit der Leitlinie das Anwendungsgebiet von Enzalutamid nicht weiter unterteilt [36-38].
- Ebenso hat der G-BA bei Idelalisib im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung eine Korrektur der Patientengruppenbildung vollzogen und jeweils die Patienten mit refraktärer bzw. rezidivierender Erkrankung zusammengeführt, die bemerkenswerterweise in der Leitlinie weiterhin noch separiert sind in Frührezidiv und Spätrezidiv [19, 21].

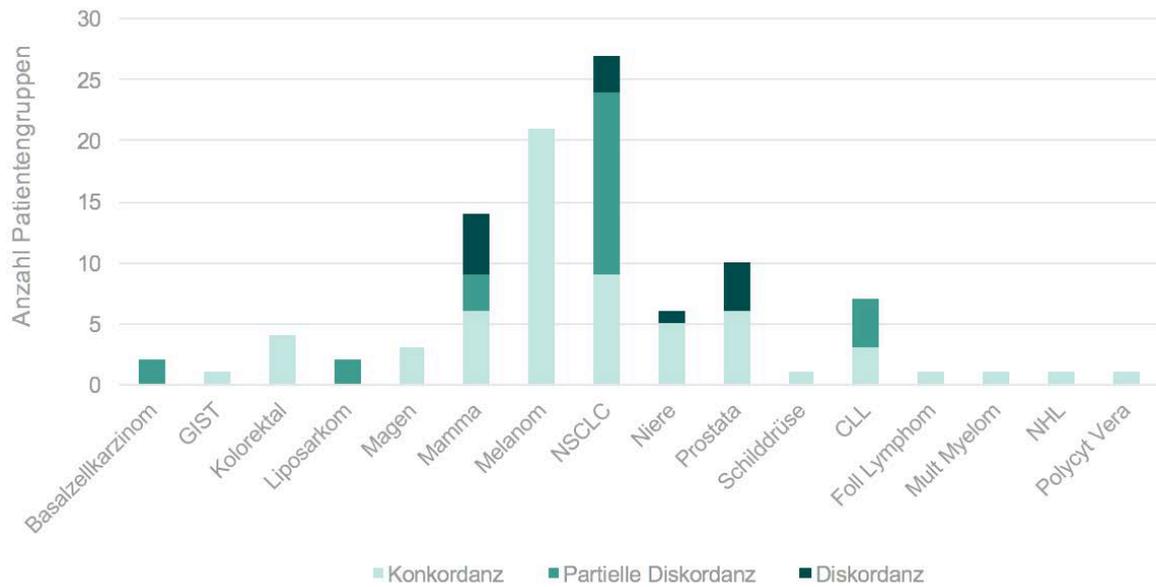


Abbildung 5: Übereinstimmung zwischen G-BA Beschluss und Leitlinien hinsichtlich der Patientengruppenbildung (n=102, 56 Verfahren). Diskordanzen zeigen sich in einigen Indikationen, z.B. bei Mamma Ca, NSCLC oder Prostata Ca, maßgeblich aufgrund zusätzlicher Aufteilung des G-BA oder aufgrund unterschiedlicher Definition der Patientengruppen

5.2 Fragestellung 2

Die G-BA Beschlüsse zum Zusatznutzen stimmen mehrheitlich nicht mit der Versorgungsperspektive überein.

- **In ca. 60% der Patientengruppen weicht der Zusatznutzen des G-BA von den Empfehlungen der Leitlinien ab.**
- **Diese Abweichungen sind darauf zurückzuführen, dass Medikamente in der Leitlinie als sinnvolle Behandlungsalternative oder teilweise sogar als alternativlose Behandlung empfohlen werden, die vom G-BA keinen Zusatznutzen zugesprochen bekamen.**
- **Der Widerspruch zwischen G-BA Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung betrifft alle Tumorentitäten und ist im Bereich Lungenkarzinom und Mammakarzinom am ausgeprägtesten.**
- **Eine Versorgungssteuerung auf Grundlage des G-BA Beschlusses würde in diesen Bereichen zu einer erheblichen Verschlechterung der Versorgung führen.**
- **Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen stellen in der Versorgung häufig eine sinnvolle Behandlungsoption dar und sind teilweise sogar unverzichtbar.**

Die Ergebnisse der Untersuchung zur Übereinstimmung (bzw. Konkordanz) des G-BA Zusatznutzenbeschlusses mit Empfehlungen in der DGHO Leitlinie sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt. Bei lediglich ca. 40 % der Patientengruppen waren die G-BA Beschlüsse konkordant mit den Empfehlungen der Leitlinien. Partiiell bzw. komplett diskordant waren die G-BA Beschlüsse zu 61 von 102 (ca. 60 %) Patientengruppen (Abbildung 6). G-BA Beschlüsse stimmen damit bezüglich ihrer «Empfehlungen» mehrheitlich nicht mit der «Versorgungsperspektive» überein. Diese Diskordanz ist in fast allen Fällen darauf zurückzuführen, dass Medikamente in der Leitlinie für die betreffende Patientengruppe (bzw. mögliche Teilgruppe) empfohlen werden, die beim G-BA das Urteil «Zusatznutzen nicht belegt» erhielten. Die Problematik des Widerspruchs von Zusatznutzenbeschluss und Empfehlungen der Leitlinie besteht dabei über alle Tumorentitäten hinweg (Abbildung 7).

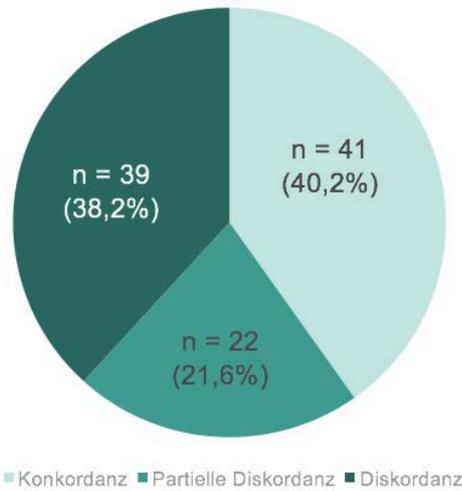


Abbildung 6: Konkordanz des G-BA Zusatznutzenbeschlusses mit den Empfehlungen in den klinischen Leitlinien. Bei 61 von 102 Patientengruppen stimmen G-BA Beschluss und Leitlinienempfehlung nicht überein.

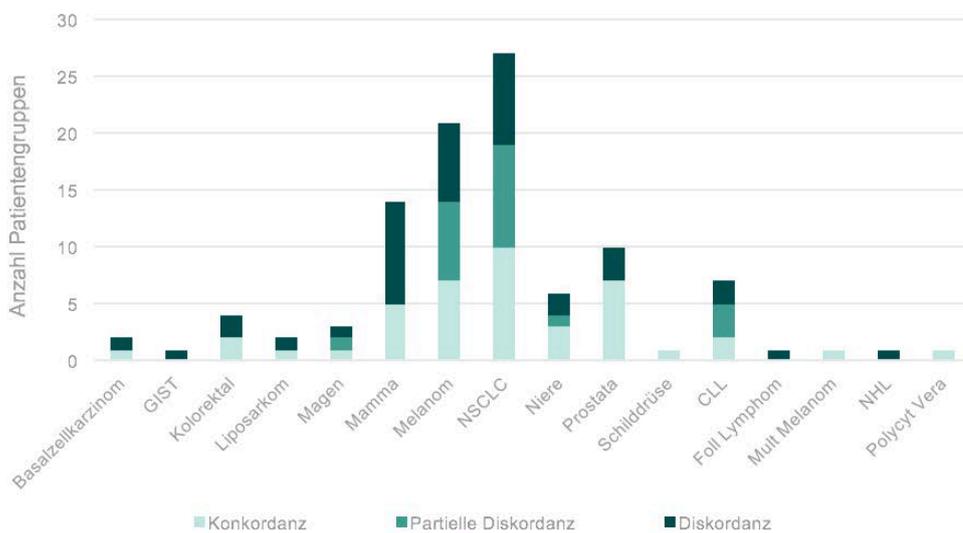


Abbildung 7: Konkordanz des G-BA Zusatznutzenbeschlusses mit den Empfehlungen in den klinischen Leitlinien. Darstellung nach Tumorentitäten; die Diskordanzen zeigen sich in fast allen Tumorentitäten (Insgesamt: n=102 Patientengruppen).

- Beim Mammakarzinom zeigte sich der G-BA Beschluss bei keinem einzigen G-BA Beschluss bzw. bei keinem einzigen Medikament eine komplette Übereinstimmung zwischen Leitlinie und G-BA Beschluss. Deutliche Divergenzen zwischen der Einschätzung des G-BA und den Empfehlungen in den Leitlinien ergaben sich z.B. bei i) der erneuten Nutzenbewertung von Eribulin bei der Subgruppe an Patientinnen, die für eine Retherapie mit Anthrazyklinen bzw. Taxanen in Frage kommen; ii) bei Pertuzumab bei Patientinnen mit nicht-viszeralen Metastasen; iii) bei Trastuzumab Emtansin bei Patientinnen ohne Vorbehandlung mit Anthrazyklinen; sowie iv) bei Palbociclib in beiden Anwendungsgebieten bzw. bei 3 der 4 gebildeten Patientengruppen (Abbildung 8). Die betreffenden Arzneimittel wurden dabei stets als sinnvolle Behandlungsalternative in der Leitlinie empfohlen.

Beispiel Palbociclib
Indikation Mammakarzinom
Leitlinie Onkopedia 2017

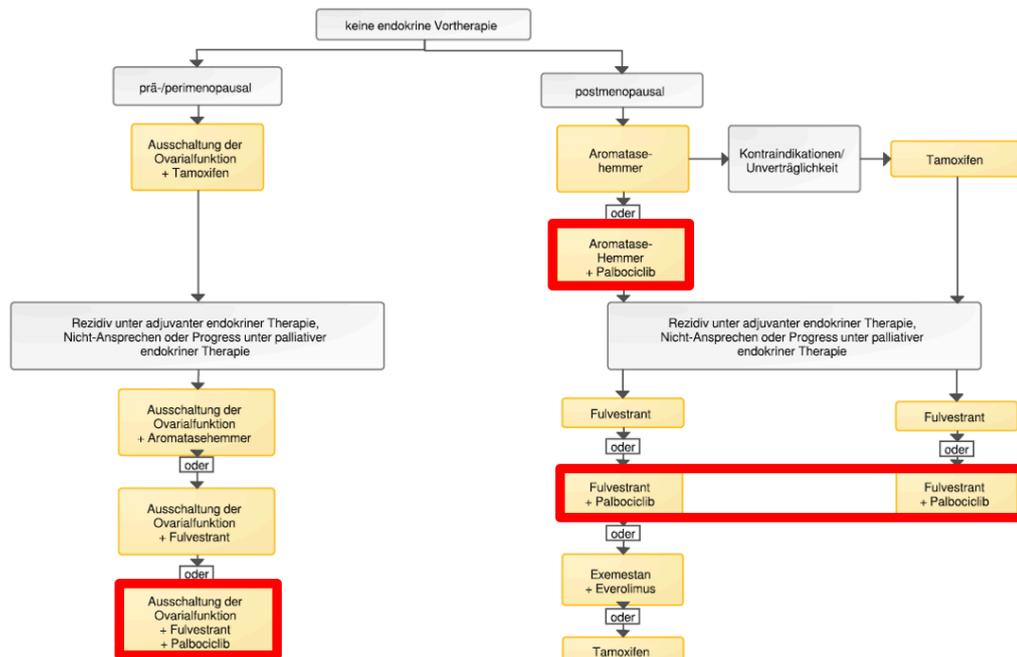


Abbildung 8: Beispiel Palbociclib. Leitlinie differenziert dieselben Patientengruppen wie der G-BA Beschluss: Erst- und Zweitlinie bzw. prä-/perimenopausal und postmenopausal. Aber Diskordanz bzgl. Empfehlung. Palbociclib wurde vom G-BA in allen 4 Patientengruppen kein Zusatznutzen zugesprochen. In den Leitlinien wird es jedoch in 3 Patientengruppen empfohlen [30].

- **Im Bereich des NSCLC ergeben sich bei 8 von 9 Medikamenten bzw. 17 von 27 Patientengruppen Widersprüche zwischen Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung** (Abbildung 9). Sehr offensichtlich waren die Divergenzen z.B. bei i) Crizotinib und Osimertinib trotz Vorliegen eine jeweils spezifischen und in den Leitlinien separat aufgeführten Translokation/Zielmutation (ROS1 bzw. T790M), ii) Afatinib (erneute Nutzenbewertung) bei Patienten mit L858R Mutation und anderen EGFR Mutationen, iii) bei Crizotinib und Ceritinib (jeweils ALK+) bei Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht infrage kommen, iv) bei Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder weitere Therapien nicht angezeigt sind, sowie v) bei Ramucirumab und Necitumumab, welche ebenfalls auch im graphischen Algorithmus der Onkopedia Leitlinie von 2017 empfohlen werden, vom G-BA aber ohne belegten Zusatznutzen gesehen werden. Beim NSCLC zeigt sich in einem Fall auch ein G-BA Beschluss, der einen Zusatznutzen in einer Population sieht, bei der in den Leitlinien keine spezielle Empfehlung ausgesprochen wird. So hat Nivolumab bei Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen unabhängig von entsprechenden Zielmutationen einen Zusatznutzen, wohingegen die Leitlinie das Medikament im entsprechenden Algorithmus nur empfiehlt, wenn spezifische Zielmutationen (ROS1/ T790M/ andere EGFR Mutationen etc.) nicht vorliegen [22]. Die fehlende Übereinstimmung von Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlungen ist im Bereich NSCLC mit insgesamt 8 Arzneimitteln am ausgeprägtesten. Für alle diese wurde (ggf. partiell) kein Zusatznutzen ausgesprochen. In der Leitlinie wurde jedoch das betreffende Arzneimittel für die entsprechende Patientengruppe (bzw. Teilgruppe) i.d.R. als sinnvolle Behandlungsalternative empfohlen. Teilweise sogar noch darüber hinaus: **Crizotinib bei ROS-1 Patienten wurde gar als alternativlose Behandlung in der Leitlinie empfohlen. Der dort bestehende Widerspruch von G-BA-Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung ist aus Versorgungsperspektive besonders kritisch, da keine adäquate alternative Behandlung für Patienten möglich ist.** Die Leitlinie im Bereich NSCLC zeigt in beeindruckender Weise, wie häufig und unter welchen Umständen eine gute Patientenversorgung auch auf Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen zurückgreifen muss. Folgt man den Vorstellungen des GKV-SV bezüglich dessen «NOE-Konzept» oder möglichen Verordnungseinschränkungen im Rahmen eines AIS würden große Löcher im Netz einer adäquaten Patientenversorgung entstehen.

- **Beim Melanom zeigt sich bei 14 von 21 Patientengruppen eine partielle oder komplette Diskordanz zwischen dem G-BA Zusatznutzenbeschluss und den Empfehlungen in den Leitlinien.** Bei der Beurteilung ist jedoch zu berücksichtigen, dass keine aktuelle Onkopedia Leitlinie vorlag (2014). Auch eine aktuelle graphische Darstellung des Therapiealgorithmus war somit nicht verfügbar. So stellten die Stellungnahmen der DGHO und die AWMF Leitlinie wichtige Quellen zur Beurteilung der neuen Präparate dar [34, 35]. Aus formalen Gründen ergibt sich bei Dabrafenib ein Widerspruch zwischen Leitlinienempfehlung und G-BA Beschluss. Aufgrund eines Wechsels der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verlauf des Verfahrens wurde 'Zusatznutzen nicht belegt' festgestellt. Jedoch liegt eine Empfehlung in den Leitlinien vor. Auch Ipilimumab wird in der Leitlinie in der Erstlinientherapie empfohlen, jedoch vom G-BA ohne belegten Zusatznutzen gesehen [39]. Eine Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab wird seitens der DGHO auch bei BRAF mutierten Patienten als Therapiealternative erwogen – jedoch vom G-BA ohne Zusatznutzen gesehen [34].
- **Beim Prostatakarzinom zeigt sich eine Diskordanz zwischen G-BA Beschluss bei Cabazitaxel, Abirateronacetat und bei Radium 223-dichlorid.** In allen drei Fällen sieht der G-BA keinen Zusatznutzen bei Patienten, die für eine Reexposition mit Docetaxel geeignet sind, während in der Leitlinie eine entsprechende Empfehlung vorliegt [36, 37, 40].
- Beim kolorektalen Karzinom wurden 5 Verfahren für 4 Medikamente untersucht. Die entsprechenden Onkopedia Leitlinien für Kolon- und Rektumkarzinom sind aktuell (2016), beinhalten aber in den graphischen Darstellungen im Gegensatz z.B. zum NSCLC keine Medikamentennamen, sondern nur Wirkmechanismen. **Die DGHO (LL und Stellungnahme) empfiehlt beim kolorektalen Karzinom alle 4 seit 2011 eingeführten Präparate, z.B. auch Ramucirumab und das inzwischen, nach der erneuten Nutzenbewertung, vom Markt genommene Regorafenib** [41, 42].
- Bei der Beurteilung des Nierenzellkarzinoms wurde die ältere DGHO LL, die AWMF Leitlinie vom April 2017 und die jeweiligen DGHO Stellungnahmen zur Beurteilung herangezogen [43, 44]. Insgesamt zeigen 3 der 6 Patientengruppen eine partielle oder komplette Diskordanz. Der G-BA spricht bei Axitinib nur bei einer der gebildeten Patientengruppen von einem Zusatznutzen, wohingegen die Leitlinie eine Empfehlung unabhängig von der Vortherapie (Sunitinib vs. Zytokin) ausspricht [45]. Bei Nivolumab zeigt sich eine ähnliche Situation [26]. Die DGHO bezeichnet in ihrer Stellungnahme

Nivolumab als ‚das wirksamste Medikament in der Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms‘ [46] – unabhängig von der Vortherapie (Temsitrolimus – ‚Zusatznutzen nicht belegt‘ vs. antiangiogenetische Vortherapie – beträchtlicher Zusatznutzen). Bei Lenvatinib sieht die DGHO den Zusatznutzen als nicht ausreichend belegt an [47], die AWMF spricht Empfehlungsgrad von 0 aus [43]. Der geringe Zusatznutzen des G-BA weicht somit von der, an dieser Stelle eher konservativeren, Beurteilung der Fachgesellschaften partiell ab [48].

- Die Verfahren zu den weiteren soliden und nicht soliden Tumoren zeigen insgesamt ein ähnliches Bild. Ramucirumab wird in der Stellungnahme der DGHO unabhängig des Anwendungsgebietes (Monotherapie und Kombinationstherapie) für die Behandlung des Magenkarzinoms empfohlen, wohingegen der G-BA einen Zusatznutzen nur in der Kombinationstherapie sieht [49]. Die ESMO Leitlinie von 2014 sieht Regorafenib als Therapiestandard in der Drittlinietherapie bei GIST – aus formalen Gründen (fehlende Dossiereinreichung) legte hier der G-BA keinen Zusatznutzen fest [50]. Bei Vismodegib bewertet der G-BA die Subgruppe an symptomatisch metastasierten Patienten ohne Zusatznutzen [14]. Die AWMF Leitlinie S2k von 2013 empfiehlt Vismodegib in beiden Patientengruppen [51]. Auch die Beurteilung von Eribulin beim Liposarkom zeigt die Divergenzen in der Bewertung der Patientengruppen zwischen den Leitlinien und dem G-BA [52, 53]. Bei Idelalisib (Follikuläres Lymphom) und Pixantron (Non-Hodgkin Lymphom) steht ebenfalls eine positive Würdigung der Fachgesellschaften einer zurückhaltenderen Bewertung des G-BA (‚Zusatznutzen nicht belegt‘) gegenüber.

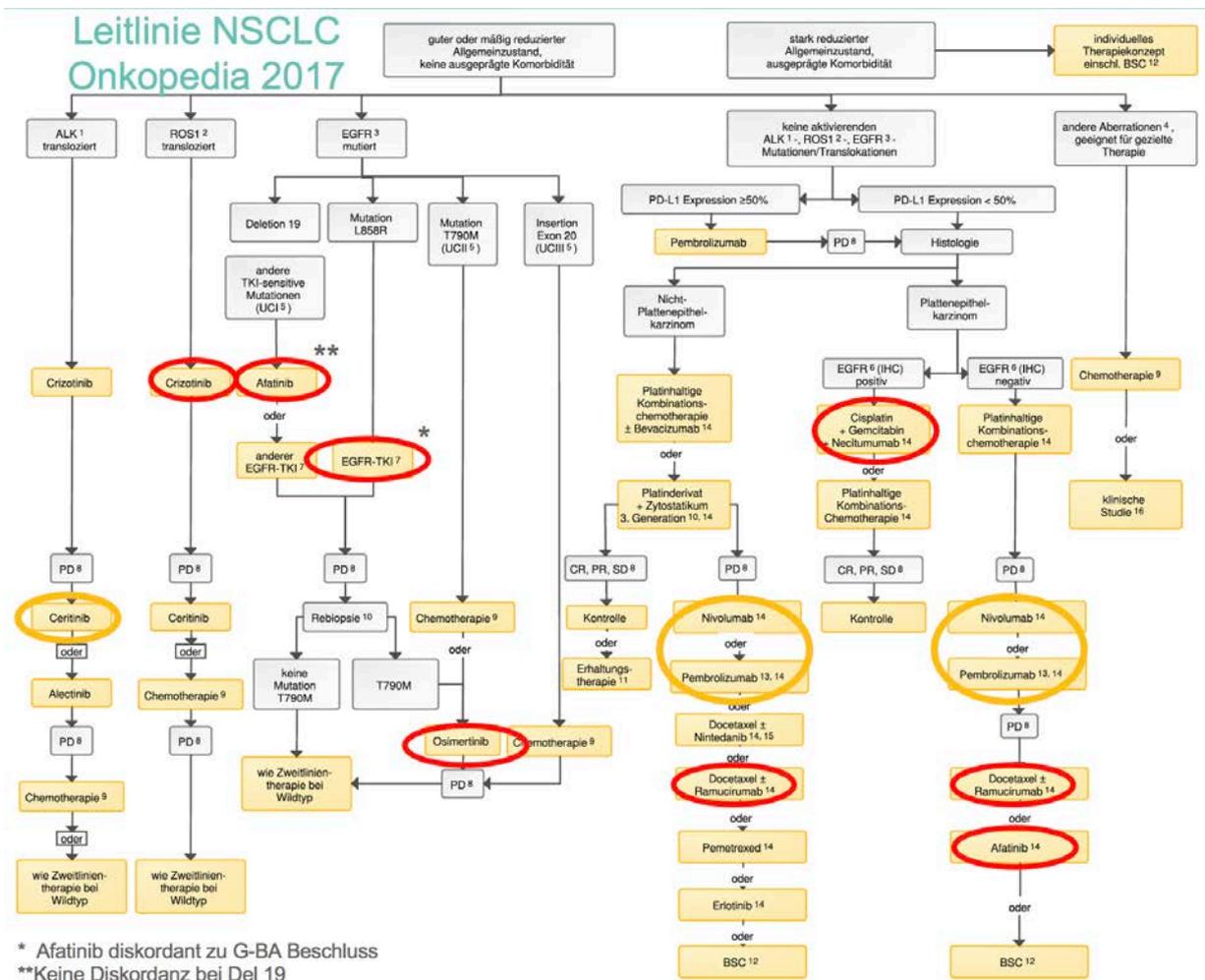


Abbildung 9: Onkopedia Leitlinie zum NSCLC 2017. Graphisch markiert sind die Medikamente bei denen sich eine partielle (gelb) oder komplette (rot) Diskordanz zwischen Leitlinie und G-BA Zusatznutzenbeschluss ergibt. Insgesamt zeigen 8 der 9 seit 2011 eingeführten innovativen Medikamente für die Behandlung des NSCLC eine partielle oder komplette Diskordanz zwischen Leitlinie und Zusatznutzenbeschluss d.h. es wurde für alle diese (ggf. partiell) kein Zusatznutzen ausgesprochen [22].

6 DISKUSSION

Die vorliegende Studie zeigt, dass 38% der Patientengruppen aus den G-BA Beschlüssen nicht mit den Leitlinien übereinstimmen und dass bei 60% der Patientengruppen die Empfehlungen in den Leitlinien nicht mit den G-BA Beschlüssen übereinstimmen. So werden viele Medikamente ohne belegten Zusatznutzen eindeutig in den Leitlinien als Therapieoption empfohlen und stellen damit einen unverzichtbaren Teil des therapeutischen Spektrums dar. Der G-BA Beschluss ist durch die Einbettung in das AMNOG Verfahren Teil der Preisfindung und damit anders als die Leitlinien primär zur Preisregulierung und nicht zur Therapieoptimierung gedacht. Die Aufgabe der Steuerung und Optimierung der klinischen Versorgung obliegt den Fachgesellschaften sowie den von ihnen entwickelten Leitlinien.

Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Fragestellung ob G-BA Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln für die Versorgungssteuerung geeignet sind. Dafür müssten sie die konkrete Behandlungssituation des Arztes in der Versorgung im hinreichenden Maße abbilden können. Diese «Versorgungsperspektive» spiegelt sich in den Leitlinienempfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften wider. In der Untersuchung wurde zu diesem Zweck am Beispiel der Onkologie (1) die Übereinstimmung (bzw. Konkordanz) der Patientengruppenbildung zwischen G-BA Beschlüssen und Leitlinien der DGHO sowie (2) die Übereinstimmung (bzw. Konkordanz) des G-BA Zusatznutzenbeschlusses zur entsprechenden Empfehlung in der Leitlinie überprüft.

Hinsichtlich beider Teilfragestellungen zeigt die vorliegende Analyse, dass die G-BA Beschlüsse für eine Steuerung der Versorgung nicht geeignet sind:

- Die Patientengruppenbildung der G-BA Beschlüsse weicht in **38 %** der Fälle partiell oder komplett von den in den Leitlinien dargestellten Patientengruppen ab.
- Bezüglich der Übereinstimmung von Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung zeigt sich eine partielle oder komplette Diskordanz bei **60 %** der Patientengruppen und über alle Tumorentitäten hinweg. Diese hohe Abweichung ist darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patientengruppen Medikamente in der Leitlinie empfohlen werden, die beim G-BA das Urteil «Zusatznutzen nicht belegt» erhielten. Die betreffenden Arzneimittel werden dabei i.d.R. als sinnvolle Behandlungsalternative aber auch teilweise als alternativlose Behandlung empfohlen.

G-BA Beschlüsse stimmen demnach bezüglich ihrer Patientengruppenbildung und «Empfehlungen» nicht mit der «Versorgungsperspektive» überein und können damit die konkrete Behandlungssituation des Arztes in der Versorgung nicht hinreichend abbilden. Sie eignen sich somit nicht als Therapieempfehlung oder zur Verordnungssteuerung. Bei einer Verordnungssteuerung auf Grundlage der G-BA Beschlüsse wäre mit einer gravierenden Verschlechterung der Patientenversorgung zu rechnen, da für einen großen Teil von Patienten gemäß Versorgungsleitlinie auch Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen sinnvoll und notwendig sind.

Eine sinnvolle Steuerung der klinischen Versorgung sollte sich an den drei Säulen der Evidenzbasierten Medizin orientieren: i) wissenschaftliche Evidenz; ii) klinische Erfahrung & Einschätzung; iii) Patientensicht und die Bedürfnisse der Patienten [54].

6.1 Wissenschaftliche Evidenz

Problematisch im Kontext der optimalen Nutzung der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz ist sicherlich eine über die Anwendungsgebiete und die Empfehlungen der Leitlinie hinausgehende Patientengruppenbildung seitens des G-BA. Insbesondere die wiederholt durchgeführte Separierung von Patientengruppen mit geringen Patientenzahlen, die zudem im Rahmen der klinischen Studienprogramme häufig nicht präspezifiziert waren, ist hier zu nennen. Partiiell hat sich der G-BA hier als ‚lernendes System‘ erwiesen. So wurde beispielsweise bei Enzalutamid die Subgruppenbildung der davorliegenden Verfahren im Prostatakarzinom nicht mehr durchgeführt. Aber gerade diese vom G-BA selbst durchgeführte Korrektur der initialen Subgruppenbildung zeigt wie problematisch es wäre die noch gültige Subgruppenbildung bei Abirateronacetat oder Cabazitaxel innerhalb eines AIS zur Versorgungssteuerung zu nutzen.

Auch am Beispiel des Melanoms zeigt sich die Schwierigkeit der eher formalistischen G-BA Beschlüsse einer rasch fortschreitenden wissenschaftlichen Evidenzlage gerecht zu werden. Vemurafenib hat einen Zusatznutzen in der Monotherapie. Gemäss aktuellem Evidenzstand sollte es jedoch in der Versorgung bevorzugt in Kombination mit dem MEK Inhibitor Cobimetinib eingesetzt werden. Gleichermäßen hat Dabrafenib in der Monotherapie zwar keinen Zusatznutzen, ist in der Versorgung jedoch sehr ähnlich zu bewerten wie die Vemurafenib Monotherapie. Eine Nutzung der G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung im Rahmen eines AIS würde in diesem Fall zwangsläufig zu Fehlentwicklungen führen. Zu betonen ist hier allerdings, dass gerade das Beispiel des

Melanoms deutlich macht, dass auch die Aktualität der Leitlinien aufgrund der kontinuierlich fortschreitenden wissenschaftlichen Datenlage häufig nicht gewährleistet werden kann.

Im Kontext der kontinuierlich fortschreitenden wissenschaftlichen Evidenz ist auch die Gruppe der mit einer Platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelten NSCLC-Patienten der Verfahren zu Afatinib und Osimertinib zu erwähnen. Aufgrund der vielfältig vorhandenen Biomarker sollte eine entsprechende Testung und Therapiesteuerung, im Sinne der evidenzbasierten Medizin, immer vorgehen. Entsprechend ist auch der Therapiefad innerhalb der Leitlinie der DGHO Leitlinie konzipiert. Wie jedoch die immer noch hohe Anzahl an Patienten, die ohne Biomarkertestung mit einer primären Platin-basierten Chemotherapie behandelt werden, in der Praxis reduziert werden kann, wird sowohl in der entsprechenden Leitlinie noch in dem G-BA Beschluss thematisiert. Die Frage einer Versorgungsoptimierung bleibt an diesem Beispiel aus Sicht der Leitlinien wie aus Sicht des G-BA Beschlusses gleichermaßen unbeantwortet.

6.2 Klinische Erfahrung

Eine zentrale Unstimmigkeit bei den Patientengruppenbildungen des G-BA und der Leitlinien ist der jeweilige Ausgangspunkt. Der G-BA muss, aufgrund seines gesetzlichen Auftrages, notwendigerweise bei der Festlegung von Patientengruppen in der Regel von entsprechenden pharmakologischen Medikamenten ausgehen (z.B. geeignet für eine Retherapie mit Chemotherapie ja vs. nein). Dagegen gehen die Leitlinien prinzipiell eher vom Patienten bzw. deren klinischem Zustand aus. Beispielhaft können hier die Untergliederung der CLL Leitlinie in 3 Patientengruppen sein (fit/unfit/ gebrechlich) oder die Aufteilung der NSCLC Leitlinie in Patienten mit gutem bzw. mässig reduzierten Allgemeinzustand vs. Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand. Letztendlich ist die konkrete Therapiewahl bei einem komplexen Krankheitsbild wie den onkologischen Erkrankungen von einer Vielzahl von patientenindividuellen und kontextuellen Faktoren abhängig. Diese sind bei jedem einzelnen Patienten zu analysieren und individuell zu gewichten. Gerade darin besteht eine zentrale Kompetenz des jeweils involvierten onkologischen Zentrums diese komplexen Therapieentscheidungen in der interdisziplinären Tumorkonferenz gemeinsam zu treffen. Dabei geht es weniger um die Implementierung starrer Therapiealgorithmen, sondern um die patientenindividuelle Optimierung der Therapiestrategie, woraus sich ein starkes Argument für die Therapiefreiheit des involvierten onkologischen Zentrums ergibt. Eine starre Empfehlung wie z.B. bei Trastuzumab Emtansin, wo HER2-positive Patientinnen

ohne Anthrazyklinhaltige Vortherapie anstatt einer spezifischen HER2 Therapie gemäss G-BA Beschluss zunächst eine unspezifische Chemotherapie erhalten sollten mag aus formalistischen Gründen evtl. gerechtfertigt sein, bedarf jedoch dringend einer Korrektur aufgrund der klinischen – fachlichen Expertise und kann sicher als Beispiel genannt werden, wo eine Übernahme der G-BA Beschlüsse innerhalb eines AIS sogar mit einem offensichtlichen Schaden für die betroffenen Patientinnen einhergehen kann.

Ein Vergleich der Verfahren zum Prostatakarzinom und zum NSCLC zeigt eine weitere Schwierigkeit einer starren Nutzung der G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung. Beim Prostatakarzinom hat der G-BA den innovativen Medikamenten Abirateronacetat, Cabazitaxel und Radium 223-Dichlorid einen Zusatznutzen ausgesprochen bei Patienten, die für eine Retherapie mit Docetaxel nicht in Frage kommen. Umgekehrt ist die Situation beim NSCLC wo Nivolumab und Pembrolizumab nur einen Zusatznutzen aufweisen bei Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel in Frage kommen. Alle 5 genannten Entscheidungen reflektieren die dem G-BA jeweils zur Verfügung stehende Datenlage. Aus der klinischen Perspektive ist jedoch sicherlich zu berücksichtigen, dass der ‚unmet medical need‘ häufig nach Ausschöpfung der existierenden Therapieoptionen am grössten ist. Eine starre Separierung, entsprechend der beim Prostatakarzinom die innovativen Verfahren nach der Docetaxel Retherapie einzusetzen sind, beim NSCLC jedoch bei Patienten für die eine Docetaxel Therapie angezeigt ist, wäre sicherlich einer patientenindividuell optimierten Versorgungssteuerung nur bedingt zuträglich. Der klinischen Expertise und der zugehörigen Therapiefreiheit sollte somit bei jedem Ansatz zur Versorgungssteuerung ein prioritärer Stellenwert zugestanden werden.

6.3 Patientensicht

Die bisherigen G-BA Verfahren zeigen die große Schwierigkeit die dritte Säule der Evidenzbasierten Medizin, die Patientenperspektive, gleichgewichtig in den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Zurecht mahnt der G-BA in vielen Anhörungen immer wieder die Entwicklung und Nutzung von ‚PRO- Daten‘ (Patient Reported Outcomes Daten) an, doch zeigen die verfügbaren Verfahren, dass die im Versorgungskontext ganz zentrale Perspektive der Patienten eben in dem wissenschaftslastigen AMNOG Verfahren nur bedingt abbildbar ist. Diese Thematik bleibt erhalten und steht sicherlich auch einer formalistischen Nutzung der G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung im Rahmen eines AIS entgegen.

6.4 Schlussbemerkung

In der aktuellen Diskussion besteht die Tendenz die Verordnungsfähigkeit von innovativen Medikamenten in Patientengruppen ohne belegten Zusatznutzen prinzipiell in Frage zu stellen. Dies gilt insbesondere für die Mischpreisthematik und das damit einhergehende Wirtschaftlichkeitsgebot. Damit wäre, im Sinne der Krankenkassen, ein G-BA Beschluss ‚Zusatznutzen nicht belegt‘ gleichbedeutend mit der Formulierung: ‚für die Versorgung nicht erforderlich‘.

Die vorliegende Studie dagegen zeigt, dass 38% der Patientengruppen aus den G-BA Beschlüssen nicht mit den Leitlinien übereinstimmen und dass bei 60% der Patientengruppen die Empfehlungen in den Leitlinien nicht mit den G-BA Beschlüssen übereinstimmen. So werden viele Medikamente ohne belegten Zusatznutzen eindeutig in den Leitlinien als Therapieoption empfohlen und stellen damit einen unverzichtbaren Teil des therapeutischen Spektrums dar.

Einer der Gründungsväter der Evidenzbasierten Medizin, David Sackett hat in einem vielzitierten Editorial [55] pragmatisch formuliert: ‚Doctors practising evidence based medicine will identify and apply the most efficacious interventions to maximise the quality and quantity of life for individual patients; this may raise rather than lower the cost of their care‘. Eine am Patientenwohl orientierte Optimierung der Versorgung hat zwangsläufig einen ‚Conflict of Interest‘, wenn sie aus einem auf Preisoptimierung orientierten AMNOG System entstammt. Der G-BA Beschluss ist durch die Einbettung in das AMNOG Verfahren Teil der Preisfindung und damit anders als die Leitlinien primär zur Preisregulierung und nicht zur Therapieoptimierung gedacht. Die Aufgabe der Steuerung und Optimierung der klinischen Versorgung obliegt den Fachgesellschaften sowie den von ihnen entwickelten Leitlinien.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. GKV-Spitzenverband. Industrieneutraler Wissenstransfer für Ärzte nötig - Infos über den Zusatznutzen neuer Arzneimittel auf einen Blick [online]. Stand: 05.2016. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2016/PM_2016-05-25_AMNOG_Wissenstransfer.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
2. Baas, J. Statement Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse, zur Vorstellung des Innovationsreports 2016 am 7. September 2016 in Berlin [online]. Stand: 09.2016. URL: <https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/909258/Datei/3575/Innovationsreport-2016-Statement-Dr-Jens-Baas-TK-Vorstand.pdf> [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
3. GKV-Spitzenverband. Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Version 10 [online]. Stand: 04.2016. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/presse_themen/amnog_verhandlungen/20160608_Konzeptpapier_NoE_AMNOG.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
4. Presseagentur Gesundheit (pag), Haas, A. Operation Gesundheitswesen. 14. Jahrgang. Gesundheitspolitische Nachrichten und Analysen der Presseagentur Gesundheit. Ausgabe 01 vom 14. Januar 2016. Indikationsgerechte Verordnung soll Vorrang bekommen. [online]. Stand: 01.2016 [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
5. Hess, R., Haas, A., Behring, A., Tebinka-Olbrich, A., Frick, M. et al. Schriftreihe: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Vier Jahre AMNOG-Diskurs und Impulse [online]. Stand: 07.2015. URL: http://www.aerztezeitung.de/includes/pdf/plattform_zur_nutzenbewertung/1/vier_jahre_amnog_-_diskurs_und_impulse.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2015.
6. GKV-Spitzenverband. 10 Handlungsfelder für Qualität und Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung. Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes beschlossen vom Verwaltungsrat am 10. Dezember 2014 [online]. Stand: 12.2014. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/Positionspapier_Arzneimittel_barrierefrei.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2014.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien [online]. Stand: 0000. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 0000.
8. Korzilius, H. Arzneimittelpreisverhandlungen: KBV sieht Regressrisiko für Ärzte. Dtsch Arztebl International 2017; 114(18): A-876.
9. Staab, T. D., C-M; Schulenburg, J-M; Ruof, J. Recommendations In Clinical Guidelines, 'No Benefit' Ratings, And Opt-Out Decisions In Germany Since The Introduction Of The Amnog Law In 2011: How Do The Pieces Fit Together? [online]. Stand: 2016. URL: https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/files/PHP156.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.

10. Ruof, J., Dintsios, C.-M., Schwartz, F. W. Questioning Patient Subgroups for Benefit Assessment: Challenging the German Gemeinsamer Bundesausschuss Approach. *Value in Health* 2014; 17(4): 307-309.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland. Subgruppen. Definition, Analyse und Kriterienkatalog [online]. Stand: 04.2016. URL: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
12. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib [online]. Stand: 09.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2013.
13. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib [online]. Stand: 03.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2014.
14. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib [online]. Stand: 08.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2672/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
15. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib [online]. Stand: 03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
16. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib [online]. Stand: 12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2802/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
17. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.

18. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [online]. Stand: 11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2015.
19. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib [online]. Stand: 09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2701/2016-09-15_AM-RL-XII_Idelalisib_D-222_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
20. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 01.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2015.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Leitlinie [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Leitlinie [online]. Stand: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.
23. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib [online]. Stand: 09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
24. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2729/2016-10-20_AM-RL-XII_Afatinib_D-226_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
25. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2733/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.

26. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 04.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
27. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) [online]. Stand: 02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.
28. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab [online]. Stand: 10.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2013.
29. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin [online]. Stand: 06.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2014.
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Bernhard Wörmann, Stefan Aebi, Marija Balic, Thomas Decker et al. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie [online]. Stand: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.
31. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept [online]. Stand: 08.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1797/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2013.
32. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2693/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
33. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil [online]. Stand: 03.2017.

URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.

34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Melanom: Leitlinie [online]. Stand: 10.2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2014.

35. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [online]. Stand: 07.2016. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom_2016-08.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.

36. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat [online]. Stand: 03.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2012.

37. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cabazitaxel [online]. Stand: 03.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2012.

38. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid [online]. Stand: 02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2014.

39. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 06.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2014.

40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Carsten Bokemeyer, Markus Borner, Christian Kollmannsberger, Michael Krainer et al. Prostatakarzinom: Leitlinie [online]. Stand: 03.2012. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2012.

41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Kolonkarzinom: Leitlinie [online]. Stand: 01.2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Ralf-Dieter Hofheinz, Dirk Arnold, Markus Borner, Gunnar Folprecht et al. Rektumkarzinom: Leitlinie [online]. Stand: 03.2016 [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
43. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms [online]. Stand: 04.2017. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-01701-I_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Hartmut H. Kirchner, Jochen Casper, Thomas Gauler, Friedrich Overkamp et al. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Leitlinie [online]. Stand: 02.2013. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html> [Zugriff: 15.05.2017]. 2013.
45. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib [online]. Stand: 03.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2013.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom) [online]. Stand: 08.2016. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nivolumab%20-neues%20Anwendungsgebiet-%20Nierenzellkarzinom-%20DGHO%20Stellungnahme%2020160822.pdf> [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
47. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lenvatinib [online]. Stand: 10.2015. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Lenvatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020151022.pdf> [Zugriff: 15.05.2017]. 2015.
48. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) [online]. Stand: 03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2017.

49. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab [online]. Stand: 07.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2015.
50. (ESMO), E. S. f. M. O. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2014; 25(suppl_3): iii21-iii26.
51. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut [online]. Stand: 12.2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-021l_S2k_Basalzellkarzinom_2013-verlaengert.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2013.
52. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2775/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_BAnz.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
53. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Eribulin (nAWG) [online]. Stand: 10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-235/2016-10-10_Wortprotokoll_Eribulin_D-234.pdf [Zugriff: 15.05.2017]. 2016.
54. Eddy, D. M. Evidence-based medicine: a unified approach. *Health affairs (Project Hope)* 2005; 24(1): 9-17.
55. Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., Richardson, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.