



IQWiG-Berichte – Nr. 1269

Evidenz zu Orphan Drugs

Arbeitspapier

Auftrag: GA21-01
Version: 1.0
Stand: 23.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Evidenz zu Orphan Drugs

Auftraggeber

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer

GA21-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieses Arbeitspapier wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Gertrud Egger
- Thomas Kaiser
- Fabian Lotz
- Can Ünal
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter

Orphan Drug, Nutzenbewertung

Keywords

Orphan Drug, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| Kurzfassung | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung | 4 |
| 3 Projektverlauf | 5 |
| 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts | 5 |
| 4 Methoden | 6 |
| 4.1 Informationsbeschaffung | 6 |
| 4.2 Informationssynthese | 6 |
| 5 Ergebnisse | 7 |
| 5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung | 7 |
| 5.2 Primäre Analyse | 8 |
| 5.2.1 Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und der regulären Nutzenbewertungen | 8 |
| 5.2.2 Übereinstimmung der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen | 9 |
| 5.2.3 Evidenzbasis der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen | 11 |
| 5.3 Sekundäre Analyse | 14 |
| 5.3.1 Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen | 14 |
| 5.3.2 Evidenzbasis der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen | 15 |
| 5.4 Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse | 15 |
| 5.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen | 15 |
| 5.4.2 Zusammenfassung der Evidenzbasis der regulären Nutzenbewertungen | 17 |
| 6 Diskussion | 19 |
| 6.1 Interpretation der Ergebnisse | 19 |
| 6.2 Das Orphan-Drug-Privileg des AMNOG: Status quo, Auswirkung auf die Patientenversorgung und europäische Perspektive | 20 |
| 6.3 Weiterentwicklung des AMNOG zur Verbesserung der Versorgungssituation bei seltenen Leiden | 24 |
| 7 Fazit | 26 |
| 8 Literatur | 27 |
| Anhang A Tabellen | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Primäre Analyse: Kreuztabelle zum Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen..... | 11 |
| Tabelle 2: Primäre Analyse: Evidenzbasis eingeschränkte Bewertungen | 12 |
| Tabelle 3: Primäre Analyse: Evidenzbasis reguläre Nutzenbewertungen | 12 |
| Tabelle 4: Sekundäre Analyse: Evidenzbasis reguläre Nutzenbewertungen | 15 |
| Tabelle 5: Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse: Evidenzbasis reguläre Nutzenbewertungen | 18 |
| Tabelle 6: Übersicht über Orphan Drugs, die mindestens einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden (01.01.2011 bis 30.09.2021)..... | 55 |
| Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung | 59 |
| Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde | 71 |
| Tabelle 9: Primäre Analyse: Quellen | 80 |
| Tabelle 10: Sekundäre Analyse: Quellen | 83 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung | 7 |
| Abbildung 2: Primäre Analyse: Häufigkeit des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 41)..... | 8 |
| Abbildung 3: Primäre Analyse: Übereinstimmung des abgeleiteten Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 41) | 9 |
| Abbildung 4: Primäre Analyse: Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung, getrennt nach Wirkstoffen (N = 20) | 10 |
| Abbildung 5: Primäre Analyse: Anteil der Fragestellungen in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs, für die im Vergleich zur eingeschränkten Bewertung neue Daten vorlagen (n = 41)..... | 13 |
| Abbildung 6: Sekundäre Analyse: Häufigkeit des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 37) | 14 |
| Abbildung 7: Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse: Häufigkeit des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 78)..... | 16 |
| Abbildung 8: Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen getrennt nach Wirkstoffen (N = 20) | 17 |
| Abbildung 9: Zeit zwischen Zulassung, eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung für Fragestellungen ohne Zusatznutzen (n = 22)..... | 22 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AbD | anwendungsbegleitende Datenerhebung |
| Abs. | Absatz |
| AIS | Arztinformationssystem |
| AMNOG | Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz |
| COMP | Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden der Europäischen Arzneimittel-Agentur |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GSAV | Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| N | Anzahl Orphan Drugs |
| n | Anzahl Fragestellungen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Evidenz zu Orphan Drugs bearbeitet.

Hintergrund

Im deutschen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) haben Orphan Drugs eine Sonderstellung. Orphan Drugs durchlaufen nach Marktzugang nicht das reguläre Nutzenbewertungsverfahren, da der Zusatznutzen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 11 bereits mit der Zulassung auf europäischer Ebene als belegt gilt. Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegte Evidenz, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für diese Verfahren nicht festgelegt (im Folgenden werden diese Verfahren als eingeschränkte Bewertung bezeichnet). Wenn auf Basis dieser vom pU vorgelegten Evidenz keine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ durch den G-BA möglich ist, erhält das Arzneimittel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst nach Überschreitung einer Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. Euro, wenn der Orphan-Drug-Status vom pU zurückgegeben wird oder die Erkrankung nicht mehr die Prävalenzkriterien eines seltenen Leidens erfüllt. Bei der regulären Nutzenbewertung kann auch „kein Zusatznutzen“ oder sogar ein „geringerer Nutzen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die systematische Gegenüberstellung des (fiktiven) Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und des abgeleiteten Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs und
- die Charakterisierung der zur Verfügung stehenden Evidenz in regulären Nutzenbewertungen gegenüber vorhergehenden eingeschränkten Bewertungen.

Methoden

Informationsbeschaffung

Für das vorliegende Projekt wurden alle Bewertungen eines Orphan Drug herangezogen, für die eine reguläre Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorlag. Dies konnte zum einen die erste reguläre Nutzenbewertung nach Marktzugang des jeweiligen Orphan Drug, zum anderen etwaige Folgebewertungen im Falle einer oder mehrerer Erweiterungen des Anwendungsgebiets umfassen, sofern zum Zeitpunkt dieser Anwendungserweiterung der Orphan-Drug-Status auf europäischer Ebene noch bestand. Maßgeblich für die Feststellung des Bewertungsergebnisses waren die jeweiligen Beschlüsse des G-BA.

Um eine systematische Darstellung zu gewährleisten, wurde die Datenbank des G-BA zu Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V mit dem integrierten Filter zu Orphan Drugs

herangezogen. Dabei wurden alle Beschlüsse zu Orphan Drugs mit ihren zugehörigen Verfahren nach den oben genannten Kriterien betrachtet.

Informationssynthese

Für die primäre Analyse wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Ergebnis nach § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 (eingeschränkte Bewertung) als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag. Der jeweils abgeleitete Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen wurde dem in der nachfolgenden regulären Nutzenbewertung gegenübergestellt. Für diese Bewertungen wurde zusätzlich die jeweils zugrunde liegende Evidenzbasis charakterisiert.

Für die sekundäre Analyse wurden diejenigen Bewertungen betrachtet, für die lediglich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag. Für diese Bewertungen wurde ermittelt, wie häufig kein Zusatznutzen für das Orphan Drug festgestellt wurde. Daraus ergab sich der Anteil potenziell diskrepanter Bewertungen zu fiktiven eingeschränkten Bewertungen, die wegen der vorhergehenden Überschreitung der Umsatzgrenze nicht durchgeführt wurden. Für diese Bewertungen wurde ebenfalls die jeweils zugrunde liegende Evidenzbasis charakterisiert.

Die Bewertungsergebnisse zum Zusatznutzen wurden gemäß der Differenzierung im jeweiligen G-BA-Beschluss betrachtet (d. h. innerhalb eines Beschlusses ggf. auf Ebene mehrerer Fragestellungen).

Ergebnisse

Ergebnis der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung wurden N = 20 Orphan Drugs identifiziert, für die mindestens eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt wurde. Diese Orphan Drugs wurden in insgesamt n = 79 Fragestellungen bewertet. Für 41 Fragestellungen wurde sowohl eine eingeschränkte Bewertung als auch eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt (relevant für primäre Analyse). 1 Fragestellung wurde von der primären Analyse ausgeschlossen, da sie zwar Gegenstand der eingeschränkten Bewertung, jedoch nicht der nachfolgenden regulären Nutzenbewertung war. Für 37 Fragestellungen lag ausschließlich eine reguläre Nutzenbewertung vor (relevant für sekundäre Analyse).

Ergebnisse der primären Analyse

Für die primäre Analyse wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Bewertungsergebnis einer eingeschränkten Bewertung als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag (41 Fragestellungen).

Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und der regulären Nutzenbewertungen

Es zeigt sich, dass in den eingeschränkten Bewertungen der 41 Fragestellungen mit 51 % (n = 21) am häufigsten ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ abgeleitet wurde. Es folgen mit 32 % (n = 13) das Ausmaß „gering“, mit 15 % (n = 6) das Ausmaß

„beträchtlich“ und mit 2 % (n = 1) das Ausmaß „erheblich“. In den regulären Nutzenbewertungen dieser Fragestellungen zu Orphan Drugs wurde im Gegensatz dazu mit 54 % (n = 22) am häufigsten kein Zusatznutzen („nicht belegt“) abgeleitet. Das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ wurde in 15 % (n = 6), das Ausmaß „gering“ in 7 % (n = 3), das Ausmaß beträchtlich in 22 % (n = 9) und das Ausmaß „erheblich“ in 2 % (n = 1) der Fragestellungen abgeleitet.

Übereinstimmung der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

Insgesamt zeigt sich bei 27 % (n = 11) aller für die primäre Analyse relevanten Fragestellungen ein identisches Ausmaß des Zusatznutzens zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung. In 73 % (n = 30) der Fälle wich das Ausmaß des Zusatznutzens zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung ab. Dabei wurde in 14 % (n = 6) der Fälle ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens in der regulären Nutzenbewertung als in der eingeschränkten Bewertung abgeleitet. In 5 % (n = 2) der Fälle ergab sich in der regulären Nutzenbewertung ein niedrigeres Ausmaß des Zusatznutzens als in der eingeschränkten Bewertung. Für 54 % (n = 22) der Fragestellungen konnte in der regulären Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für das Orphan Drug nachgewiesen werden.

Getrennt nach Wirkstoffen ergab sich, dass nur für 25 % der 20 Orphan Drugs (N = 5; Ivacaftor, Ruxolitinib, Nintedanib, Olaparib und Carfilzomib) in allen Fragestellungen der regulären Nutzenbewertung ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. In den meisten Fällen wich das Ausmaß des Zusatznutzens dabei jedoch zwischen eingeschränkter und regulärer Nutzenbewertung ab. Für die übrigen 75 % (N = 15) der Orphan Drugs gab es jeweils mindestens 1 Fragestellung ohne Zusatznutzen in der regulären Nutzenbewertung. Für 45 % (N = 9) der Orphan Drugs konnte sogar in keiner Fragestellung ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Evidenzbasis der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

Für die eingeschränkten Bewertungen lagen für 68 % (n = 28) der Fragestellungen randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als Evidenzbasis vor. Für 27 % (n = 11) der Fragestellungen lagen nicht randomisierten Studien (Non-RCTs) vor, für 5 % (n = 2) der Fragestellungen wurden keine (verwertbaren) Daten vorgelegt. Adjustierte indirekte Vergleiche oder Evidenztransfers lagen in keiner Bewertung vor. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ wurde ausschließlich auf Basis von RCTs vorgenommen. Im Falle von Non-RCTs oder keinen (verwertbaren) Daten wurde immer ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Bei der Evidenzbasis der durchgeführten regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs zeigt sich, dass für 39 % (n = 16) der Fragestellungen direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus RCTs vorlag. Bei 5 % (n = 2) der Fragestellungen wurde ein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen. Für 2 % (n = 1) der Fragestellungen lagen verwertbare Daten aus Non-RCTs vor. Ein Evidenztransfer wurde bei 5 % (n = 2) der

Fragestellungen vorgenommen. Für 49 % (n = 20) der Fragestellungen lagen keine (verwertbaren) Daten vor. Auch bei der regulären Nutzenbewertung erfolgte eine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ ausschließlich auf Basis von RCTs.

Für 66 % (n = 27) der 41 Fragestellungen lagen im Vergleich zur eingeschränkten Bewertung keine neuen Daten für die reguläre Nutzenbewertung vor. In diesen Fällen wurde meistens kein Zusatznutzen abgeleitet (70 % [n = 19] der 27 Fragestellungen). Daten aus neu durchgeführten Studien lagen für 10 % (n = 4) der Fragestellungen vor. Neue Datenschnitte aus bereits bekannten Studien gab es für 17 % (n = 7) der Fragestellungen. Beim Vorliegen neuer Studien oder neuer Datenschnitte wurde in der regulären Nutzenbewertung immer ein Zusatznutzen abgeleitet. Neue verwertbare adjustierte indirekte Vergleiche lagen für 7 % (n = 3) der Fragestellungen vor, ein Zusatznutzen ergab sich dabei für keine dieser Fragestellungen.

Ergebnisse der sekundären Analyse

Für die sekundäre Analyse wurden Bewertungen von Orphan Drugs betrachtet, für die lediglich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag. Dies ist z. B. für ein neu zugelassenes Anwendungsgebiet eines Orphan Drug der Fall, wenn für dieses Orphan Drug vor der Zulassung des neuen Anwendungsgebiets bereits die Umsatzgrenze in Höhe von 50 Mio. Euro überschritten wurde.

Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

In den regulären Nutzenbewertungen der 37 Fragestellungen wurde mit 54 % (n = 20) am häufigsten kein Zusatznutzen abgeleitet. Das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ wurde in 22 % (n = 8), das Ausmaß „gering“ in 5 % (n = 2), das Ausmaß „beträchtlich“ in 11 % (n = 4) und das Ausmaß „erheblich“ in 8 % (n = 3) der Fragestellungen abgeleitet.

Die Ergebnisse sind konsistent zu denen der regulären Nutzenbewertungen aus der primären Analyse.

Evidenzbasis der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Für 32 % (n = 12) der Fragestellungen lag direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus RCTs vor. Für 3 % (n = 1) der Fragestellungen lagen verwertbare Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor. Evidenztransfers wurden für 19 % (n = 7) der Fragestellungen herangezogen. Für 46 % (n = 17) der Fragestellungen lagen keine (verwertbaren) Daten vor. Non-RCTs wurden nicht herangezogen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ erfolgte in 89 % (n = 8) der 9 Fragestellungen auf Basis von RCTs.

Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent zu denen der regulären Nutzenbewertungen aus der primären Analyse.

Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse

In einer weiteren Analyse wurden die Ergebnisse der primären und sekundären Analyse zu den regulären Nutzenbewertungen zusammengefasst (insgesamt 78 Fragestellungen). Diese Analyse ermöglicht einen zusammenfassenden Blick auf die Datenlage zu Orphan Drugs im Falle einer regelhaften regulären Nutzenbewertung gegenüber einer Standardtherapie (zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Zusammenfassung der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Die Häufigkeiten des abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens sind vergleichbar mit denen der primären und sekundären Analyse. Mit 54 % (n = 42) wurde in den Fragestellungen am häufigsten kein Zusatznutzen („nicht belegt“) abgeleitet. Darauf folgen die Ausmaße „nicht quantifizierbar“ mit 18 % (n = 14), „beträchtlich“ mit 17 % (n = 13), „gering“ mit 6 % (n = 5) und „erheblich“ mit 5 % (n = 4). Ein „geringerer Nutzen“ wurde in keiner Fragestellung abgeleitet.

Auf Wirkstoffebene zeigt sich, dass nur für 15 % (N = 3) der 20 Wirkstoffe in allen bewerteten Fragestellungen im betrachteten Zeitraum ein Zusatznutzen abgeleitet wurde (Ruxolitinib, Nintedanib und Olaparib). Für die übrigen 85 % (N = 17) der Wirkstoffe wurde in mindestens 1 Fragestellung kein Zusatznutzen festgestellt. In der eingeschränkten Bewertung haben bzw. hätten alle diese Fragestellungen und damit alle 20 Wirkstoffe mindestens einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ erhalten.

Zusammenfassung der Evidenzbasis der regulären Nutzenbewertungen

Aus der Evidenzbasis ergibt sich, dass für 47 % (n = 37) der 78 Fragestellungen am häufigsten keine verwertbaren Daten für die reguläre Nutzenbewertung der hier betrachteten Orphan Drugs vorlagen. Dass keine verwertbaren Daten vorlagen, war auch der häufigste Grund für die Feststellung „Zusatznutzen nicht belegt“ (88 % [n = 37] der 42 Fragestellungen mit dieser Bewertung).

Für 36 % (n = 28) der 78 Fragestellungen lagen Daten aus RCTs für die Bewertung vor. Der Zusatznutzen wurde nahezu ausschließlich – mit Ausnahme 1 Fragestellung – auf Basis von RCTs in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ quantifiziert.

Fazit

Aus dem vorliegenden Bericht ergibt sich, dass die Feststellung eines fiktiven Zusatznutzens bei Marktzugang von Orphan Drugs in mehr als der Hälfte der Fälle irreführend ist, da sich in späteren regulären Nutzenbewertungen kein Nachweis für einen Zusatznutzen ergibt. Dies führt nicht nur zu einer irreführenden Kommunikation über den Zusatznutzen neuer Orphan Drugs, sondern benachteiligt auch bereits vorhandene Therapieoptionen für seltene Leiden, die durch den fiktiven Zusatznutzen der neuen Orphan Drugs schlechter gestellt werden. Darüber hinaus verhindert der generelle fiktive Zusatznutzen, dass zwischen Orphan Drugs mit und ohne echtem Fortschritt für die Patientenversorgung unterschieden werden kann. Die irreführende

Kommunikation zum Zusatznutzen wird über Jahre aufrechterhalten und ohne Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro pro Jahr oder freiwillige Rückgabe des Orphan-Drug-Status durch den pU teilweise gar nicht korrigiert. Insgesamt wird ein wesentliches Ziel des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, nämlich „die Spreu vom Weizen trennen“, bei Orphan Drugs durch das Privileg des fiktiven Zusatznutzens verhindert.

Die Evidenzbasis zeigt, dass randomisierte kontrollierte Studien auch zu Orphan Drugs möglich sind. Viele dieser randomisierten kontrollierten Studien sind bislang jedoch nicht auf versorgungsrelevante Fragestellungen (Vergleich mit vorhandenen Therapieoptionen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte) ausgerichtet, sondern adressieren insbesondere die Kriterien der Zulassung. Daher müssen Anstrengungen unternommen werden, dass zukünftig vermehrt patientenrelevante und versorgungsnahe Fragestellungen bei der Studienplanung und -durchführung berücksichtigt werden. Insbesondere sollte die anwendungsbegleitende Datenerhebung um die Möglichkeit der Durchführung pragmatischer (registerbasierter) randomisierter kontrollierter Studien erweitert werden. Dadurch könnte auch die Entwicklung der Registerlandschaft in Deutschland gefördert werden, mit dem Ziel, offene Fragen der Versorgung zukünftig möglichst zeitnah und ergebnissicher klären zu können.

1 Hintergrund

Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) in der Europäischen Union

Erkrankungen mit einer Prävalenz von ≤ 5 pro 10 000 Einwohner gelten in der Europäischen Union (EU) als seltene Leiden. Für diese seltenen Leiden existieren häufig keine adäquaten Therapien. Um Anreize zu schaffen, damit die pharmazeutische Industrie trotz marktwirtschaftlicher Risiken in die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) investiert, wurde 1999 die Verordnung zu Arzneimitteln für seltene Leiden erlassen [1]. In dieser Verordnung wurde als maßgeblicher Anreiz das Marktexklusivrecht verankert, welches den Herstellern von Orphan Drugs zusichert, dass für die nächsten 10 Jahre keine ähnlichen Arzneimittel für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet zugelassen werden. Der Zeitraum der Marktexklusivität kann jedoch auf 5 Jahre reduziert werden, sofern die Erkrankung die Prävalenzkriterien für seltene Leiden nicht mehr erfüllt. Des Weiteren kann die Marktexklusivität entzogen werden, wenn ein weiterer pharmazeutischer Unternehmer (pU) im selben Anwendungsgebiet ein ähnliches Arzneimittel entwickelt hat und eine klinische Überlegenheit dieses Arzneimittels nachweisen konnte.

Orphan Drugs in AMNOG-Verfahren

Im deutschen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) [2] haben Orphan Drugs eine Sonderstellung. Orphan Drugs durchlaufen nach Marktzugang nicht das reguläre Nutzenbewertungsverfahren, da der Zusatznutzen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 11 bereits mit der Zulassung auf europäischer Ebene als belegt gilt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet die vom pU vorgelegte Evidenz, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird für diese Verfahren nicht festgelegt (im Folgenden werden diese Verfahren als eingeschränkte Bewertung bezeichnet). Wenn auf Basis dieser vom pU vorgelegten Evidenz keine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ durch den G-BA möglich ist, erhält das Arzneimittel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst nach Überschreitung einer Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. Euro, wenn der Orphan-Drug-Status vom pU zurückgegeben wird oder die Erkrankung nicht mehr die Prävalenzkriterien eines seltenen Leidens erfüllt. Bei der regulären Nutzenbewertung kann auch „kein Zusatznutzen“ oder sogar ein „geringerer Nutzen“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden. Im Anschluss werden gegebenenfalls neu zugelassene Anwendungsgebiete ebenfalls regulär gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Zugelassene Orphan Drugs

Aktuell (Stand November 2021) sind 127 Orphan Drugs in der EU zugelassen. Weitere 68 Medikamente besitzen keinen Orphan-Drug-Status mehr, da er verordnungsgemäß nach 10 Jahren abgelaufen ist oder der pU ihn zurückgegeben hat [3].

Aktuelle Entwicklungen

Am 11.08.2020 hat die Europäische Kommission ihre Evaluation zur Gesetzgebung von seltenen Leiden und Erkrankungen bei Kindern veröffentlicht [4]. In dieser Evaluation wurde festgestellt, dass die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden [1] die Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln wie geplant gefördert hat. Es wurde jedoch betont, dass es mit der Verordnung nicht ausreichend gelungen ist, die Entwicklung in jenen Bereichen zu fördern, in denen der Bedarf an Arzneimitteln am größten ist. Anreize, um die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden zu fördern, sind daher nach wie vor relevant. Es wurden darüber hinaus ineffiziente Mechanismen und unerwünschte Auswirkungen der Verordnung festgestellt, die im Rahmen der Arzneimittelstrategie für Europa [5] adressiert werden sollen.

Diskussionen zu Orphan Drugs ergeben sich auch regelhaft auf nationaler Ebene im G-BA sowie im Bundesministerium für Gesundheit, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter anderem mittels Stellungnahmen zum öffentlichen Diskurs beiträgt [6]. Vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklungen auf EU-Ebene muss davon ausgegangen werden, dass das Thema Orphan Drugs nach der Bundestagswahl im September 2021 erneut an Aktualität gewinnen wird und es im Verlauf gegebenenfalls zu relevanten Änderungen der Nutzenbewertungsverfahren von Orphan Drugs kommt.

Notwendigkeit und potenzieller Nutzen des Projekts

Das IQWiG sieht die Sonderstellung von Orphan Drugs in AMNOG-Verfahren kritisch und plädiert prinzipiell für eine reguläre Nutzenbewertung von Orphan Drugs direkt bei Marktzugang [6,7]. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass der gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung bereits belegte Zusatznutzen von Orphan Drugs bei einer regulären Nutzenbewertung durch die vom pU vorgelegte Evidenz oft nicht nachgewiesen werden kann. Mit einem dennoch festgestellten nicht quantifizierbaren Zusatznutzen wird in solchen Fällen nicht nur der Eindruck einer therapeutischen Verbesserung durch das neue Arzneimittel suggeriert. Zusätzlich ist damit implizit verbunden, dass etwaige bereits zur Verfügung stehende Therapieoptionen einen geringeren Nutzen als das neue Arzneimittel haben. Verstärkt wird dies durch die seit Kurzem erfolgende Einbindung der Ergebnisse der Nutzenbewertungen in das Arztinformationssystem (AIS) gemäß § 35a Abs. 3a SGB V.

Durch eine systematische Aufarbeitung der potenziellen Diskrepanz des abgeleiteten Zusatznutzens zwischen eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs kann die Kritik am bereits durch die Zulassung belegten Zusatznutzen von Orphan Drugs mit einer soliden Datenbasis objektiviert werden. Darüber hinaus bietet eine systematische Darstellung der vorgelegten Evidenz in eingeschränkten Bewertungen und nachfolgenden regulären Nutzenbewertungen eine Übersicht über die Art und Qualität der von den pUs vorgelegten Studien.

Wie oben beschrieben, werden Anpassungen der Orphan-Drug-Regularien aktuell auf europäischer Ebene, aber auch im Bundesgesundheitsministeriums (zuletzt 2018) und G-BA

diskutiert. Das IQWiG nimmt durch dieses Projekt aktiv am Diskurs teil und ermöglicht den verschiedenen Beteiligten eine Perspektive aus unabhängiger wissenschaftlicher Sicht. Das Projekt dient zusätzlich zur Information und Sensibilisierung der breiten Öffentlichkeit über die oft unzureichende Datenlage zu Orphan Drugs bei Markteintritt, die einen Zusatznutzen allein auf Basis der erfolgten Zulassung nicht rechtfertigt.

Zusätzlich bietet das Projekt die Grundlage für eine weitere Auswertung der bisherigen Orphan-Drug-Dossiers (z. B. zu den Patientenzahlen und / oder Kosten) in einem eigenständigen separaten Projekt durch das Ressort Versorgung und Gesundheitsökonomie.

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die systematische Gegenüberstellung des (fiktiven) Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und des abgeleiteten Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs und
- die Charakterisierung der zur Verfügung stehenden Evidenz in regulären Nutzenbewertungen gegenüber vorhergehenden eingeschränkten Bewertungen.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Evidenz zu Orphan Drugs bearbeitet. Bearbeitungsbeginn war der 29.04.2021.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Arbeitspapier erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Informationsbeschaffung

Für das vorliegende Projekt wurden alle Bewertungen eines Orphan Drug herangezogen, für die eine reguläre Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorlag. Dies konnte zum einen die erste reguläre Nutzenbewertung nach Marktzugang des jeweiligen Orphan Drug, zum anderen etwaige Folgebewertungen im Falle einer oder mehrerer Erweiterungen des Anwendungsgebiets umfassen, sofern zum Zeitpunkt dieser Anwendungserweiterung der Orphan-Drug-Status auf europäischer Ebene noch bestand. Maßgeblich für die Feststellung des Bewertungsergebnisses waren die jeweiligen Beschlüsse des G-BA.

Um eine systematische Darstellung zu gewährleisten, wurde die Datenbank des G-BA zu Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V mit dem integrierten Filter zu Orphan Drugs herangezogen [8]. Dabei wurden alle Beschlüsse zu Orphan Drugs mit ihren zugehörigen Verfahren nach den oben genannten Kriterien betrachtet.

4.2 Informationssynthese

Für die primäre Analyse wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Bewertungsergebnis nach § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 (eingeschränkte Bewertung) als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag. Der jeweils abgeleitete Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen wurde deskriptiv dem in der nachfolgenden regulären Nutzenbewertung gegenübergestellt. Für diese Bewertungen wurde zusätzlich die jeweils zugrunde liegende Evidenzbasis charakterisiert.

Für die sekundäre Analyse wurden diejenigen Bewertungen betrachtet, für die lediglich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag. Für diese Bewertungen wurde ermittelt, wie häufig kein Zusatznutzen für das Orphan Drug festgestellt wurde. Daraus ergab sich der Anteil potenziell diskrepanter Bewertungen zu fiktiven eingeschränkten Bewertungen, die wegen der vorhergehenden Überschreitung der Umsatzgrenze nicht durchgeführt wurden. Für diese Bewertungen wurde ebenfalls die jeweils zugrunde liegende Evidenzbasis charakterisiert.

Die Bewertungsergebnisse zum Zusatznutzen wurden gemäß der Differenzierung im jeweiligen G-BA-Beschluss betrachtet (d. h. innerhalb eines Beschlusses ggf. auf Ebene mehrerer Fragestellungen).

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung wurden N = 20 Orphan Drugs identifiziert, für die mindestens eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt wurde. Diese Orphan Drugs wurden in insgesamt n = 79 Fragestellungen bewertet. Für 41 Fragestellungen wurde sowohl eine eingeschränkte Bewertung als auch eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt (relevant für die primäre Analyse). 1 Fragestellung wurde von der primären Analyse ausgeschlossen, da sie zwar Gegenstand der eingeschränkten Bewertung, jedoch nicht der nachfolgenden regulären Nutzenbewertung war. Für 37 Fragestellungen lag ausschließlich eine reguläre Nutzenbewertung vor (relevant für die sekundäre Analyse). Eine Übersicht über die relevanten Orphan Drugs, den Zeitraum des Orphan-Drug-Status auf EU-Ebene, die bewerteten Fragestellungen und den Sachverhalt, ob zuvor eine eingeschränkte Bewertung durch den G-BA durchgeführt wurde, ist in Tabelle 6 in Anhang A dargestellt. Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung.

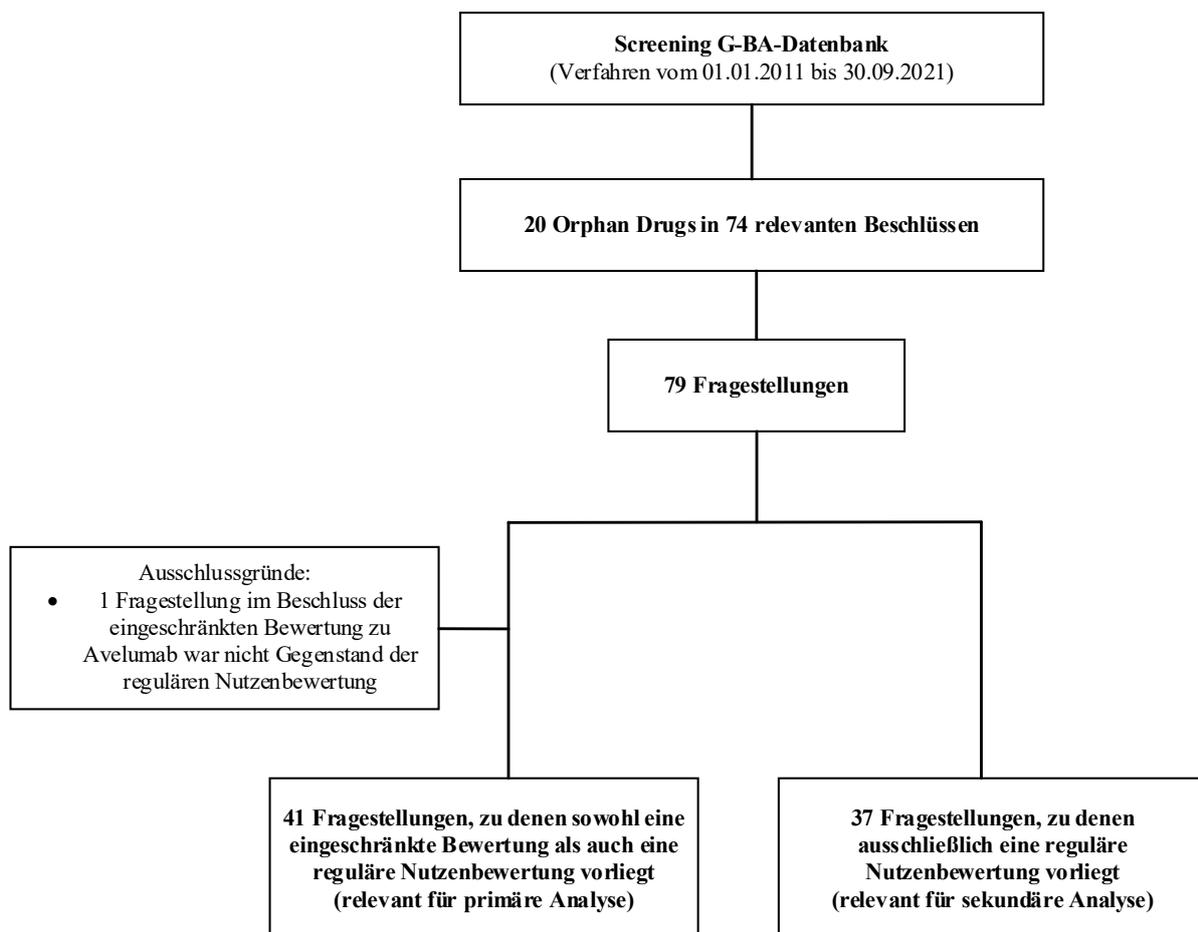


Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

5.2 Primäre Analyse

Für die primäre Analyse wurden Bewertungen herangezogen, für die sowohl ein Bewertungsergebnis einer eingeschränkten Bewertung als auch das einer regulären Nutzenbewertung vorlag.

5.2.1 Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und der regulären Nutzenbewertungen

Für die primäre Analyse wurden 41 Fragestellungen identifiziert, für die sowohl eine eingeschränkte Bewertung als auch eine reguläre Nutzenbewertung vorlag (siehe Abschnitt 5.1). Die relevanten Orphan Drugs, die bewerteten Fragestellungen, die Evidenzbasis und das Ausmaß des Zusatznutzens in den eingeschränkten Bewertungen sowie regulären Nutzenbewertungen sind in Tabelle 7 und die verwendeten Quellen in Tabelle 9 in Anhang A dargestellt.

Die Häufigkeiten des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen sowie den regulären Nutzenbewertungen sind in Abbildung 2 dargestellt.

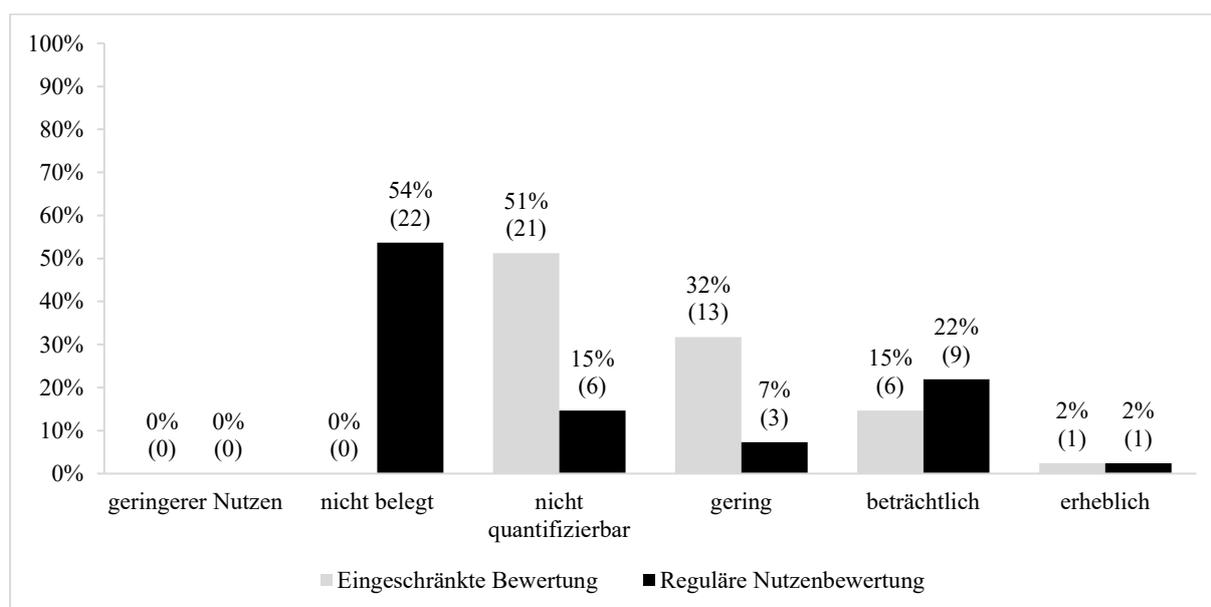


Abbildung 2: Primäre Analyse: Häufigkeit des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 41); (die Ausmaße „geringerer Nutzen“ und „nicht belegt“ können in eingeschränkten Bewertungen nicht abgeleitet werden)

Es zeigt sich, dass in den eingeschränkten Bewertungen der 41 Fragestellungen mit 51 % (n = 21) am häufigsten ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ abgeleitet wurde. In den regulären Nutzenbewertungen dieser Fragestellungen wurde dem gegenüber mit 54 % (n = 22) am häufigsten kein Zusatznutzen („nicht belegt“) abgeleitet.

Ein „geringerer Nutzen“ wurde bei den regulären Nutzenbewertungen für keine Fragestellung abgeleitet.

5.2.2 Übereinstimmung der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

Operationalisierung

Auf Basis der Tabelle 7 in Anhang A wurden die Ergebnisse zum Zusatznutzen der eingeschränkten Bewertung und der zugehörigen regulären Nutzenbewertung auf Fragestellungsebene miteinander verglichen. Dafür wurden die Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung und der zugehörigen regulären Nutzenbewertung in folgende Kategorien eingeteilt:

- Nachweis Zusatznutzen: Ausmaß eingeschränkte Bewertung = Ausmaß reguläre Nutzenbewertung
- Nachweis Zusatznutzen: Ausmaß eingeschränkte Bewertung < Ausmaß reguläre Nutzenbewertung
- Nachweis Zusatznutzen: Ausmaß eingeschränkte Bewertung > Ausmaß reguläre Nutzenbewertung
- kein Zusatznutzen in regulärer Nutzenbewertung

Für diese Auswertung wurde das Ausmaß „nicht quantifizierbar“ zwischen den Ausmaßen „nicht belegt“ und „gering“ einsortiert („nicht quantifizierbar“ < „gering“).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der kategorialen Auswertung sind in Abbildung 3 dargestellt.

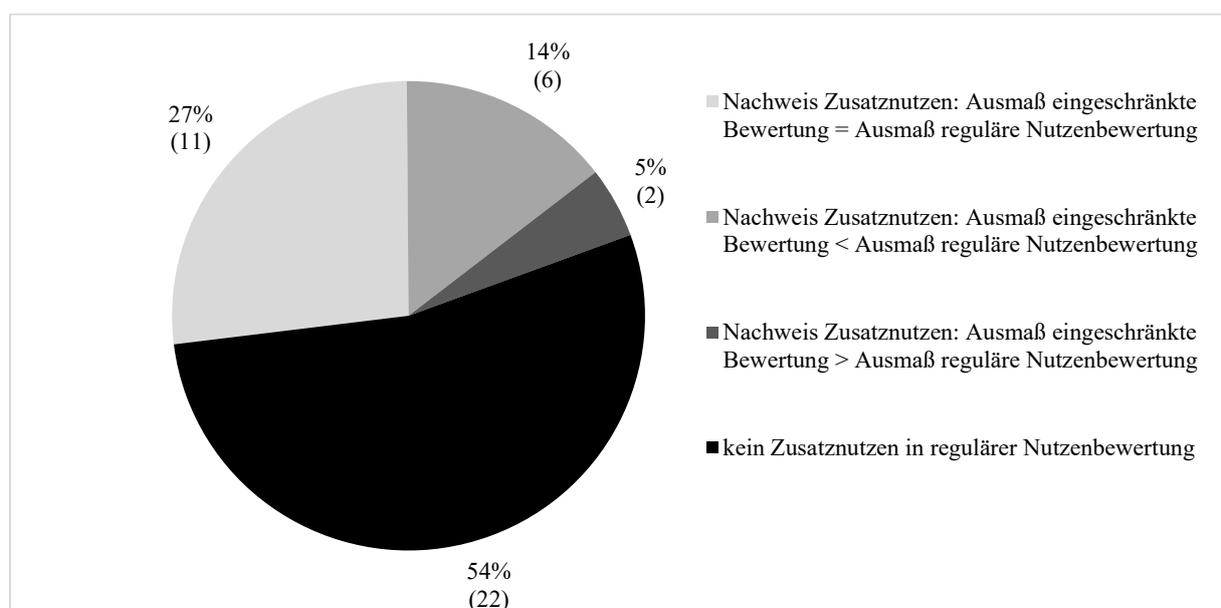


Abbildung 3: Primäre Analyse: Übereinstimmung des abgeleiteten Zusatznutzens in eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 41)

Insgesamt zeigt sich bei 27 % (n = 11) aller für die primäre Analyse relevanten Fragestellungen ein identisches Ausmaß des Zusatznutzens zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung. In 73 % (n = 30) der Fälle wich das Ausmaß des Zusatznutzens zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung ab.

Zusätzlich wurde in Abbildung 4 die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen regulärer Nutzenbewertung und eingeschränkter Bewertung auf Wirkstoffebene dargestellt.

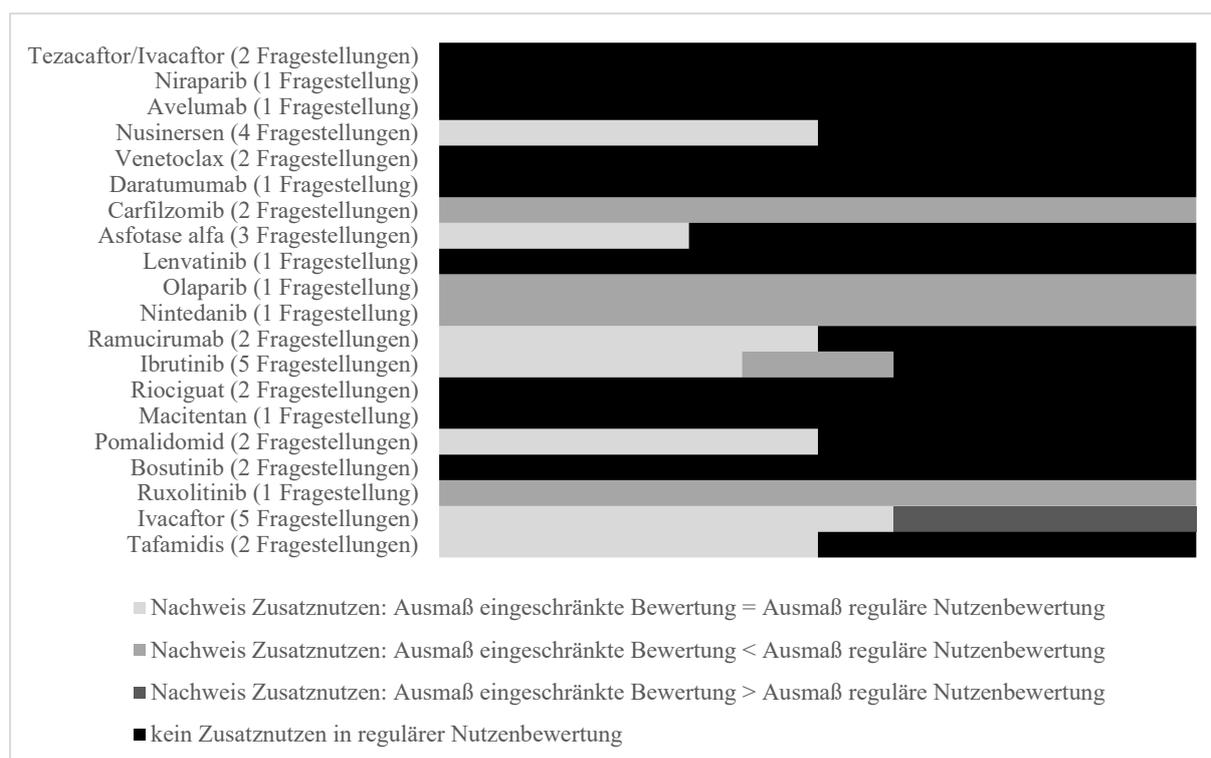


Abbildung 4: Primäre Analyse: Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung, getrennt nach Wirkstoffen (N = 20)

Getrennt nach Wirkstoffen ergibt sich, dass nur für 25 % der 20 Orphan Drugs (N = 5; Ivacaftor, Ruxolitinib, Nintedanib, Olaparib und Carfilzomib) in allen Fragestellungen der regulären Nutzenbewertung ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. In den meisten Fällen wich das Ausmaß des Zusatznutzens dabei jedoch zwischen eingeschränkter und regulärer Nutzenbewertung ab. Für die übrigen 75 % (N = 15) der Orphan Drugs gab es jeweils mindestens 1 Fragestellung ohne Zusatznutzen in der regulären Nutzenbewertung. Für 45 % (N = 9) der Orphan Drugs konnte sogar in keiner Fragestellung ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Tabelle 1 zeigt zusätzlich, wie häufig welches Ausmaß des Zusatznutzens in der eingeschränkten Bewertung und der regulären Nutzenbewertung abgeleitet wurde.

Tabelle 1: Primäre Analyse: Kreuztabelle zum Zusatznutzen in eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

| Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung reguläre Nutzenbewertung | Anzahl Fragestellungen % (n) | | | | | | Summe |
|--|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------|
| | geringerer Nutzen ^a | nicht belegt ^a | nicht quantifizierbar | gering | beträchtlich | erheblich | |
| geringerer Nutzen | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| nicht belegt | 0 % (0) | 0 % (0) | 34 % (14) | 15 % (6) | 5 % (2) | 0 % (0) | 54 % (22) |
| nicht quantifizierbar | 0 % (0) | 0 % (0) | 10 % (4) | 5 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 15 % (6) |
| gering | 0 % (0) | 0 % (0) | 2 % (1) | 5 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 7 % (3) |
| beträchtlich | 0 % (0) | 0 % (0) | 5 % (2) | 7 % (3) | 10 % (4) | 0 % (0) | 22 % (9) |
| erheblich | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 2 % (1) | 2 % (1) |
| Summe | 0 % (0) | 0 % (0) | 51 % (21) | 32 % (13) | 15 % (6) | 2 % (1) | 100 % (41) |
| a. Die Ausmaße „geringerer Nutzen“ und „nicht belegt“ können in eingeschränkten Bewertungen nicht abgeleitet werden. | | | | | | | |
| n: Anzahl Fragestellungen | | | | | | | |

Aus der Kreuztabelle ist ersichtlich, dass in den Fragestellungen, in denen das Ergebnis zwischen eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung übereinstimmt (siehe auch Abbildung 3), zumeist die Ausmaße „beträchtlich“ und „nicht quantifizierbar“ abgeleitet wurden. Bei den Fragestellungen ohne Übereinstimmung liegt der größte Anteil der Abweichungen bei einem „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen in der eingeschränkten Bewertung vor. Der „nicht quantifizierbare“ Zusatznutzen der eingeschränkten Bewertung wurde in der regulären Nutzenbewertung zumeist mit Zusatznutzen „nicht belegt“ bewertet (67 % [n = 14] der 21 Fragestellungen; dies entspricht 34 % [n = 14] aller 41 Fragestellungen). Bei den insgesamt 49 % (n = 20) der 41 Fragestellungen, in denen der Zusatznutzen in der eingeschränkten Bewertung als „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ quantifiziert wurde, ergab sich in der regulären Nutzenbewertung in 40 % (n = 8) der 20 Fragestellungen kein Beleg für einen Zusatznutzen.

5.2.3 Evidenzbasis der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen und regulären Nutzenbewertungen

Die zugrunde liegende Evidenz der Ergebnisse der eingeschränkten Bewertungen sowie der regulären Nutzenbewertungen zu Orphan Drugs wurde aus Tabelle 7 in Anhang A aggregiert.

In Tabelle 2 ist die Evidenzbasis für die eingeschränkten Bewertungen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2: Primäre Analyse: Evidenzbasis eingeschränkte Bewertungen

| Datenbasis Zusatznutzen | Anzahl Fragestellungen % (n) | | | | |
|--|------------------------------|---|------------------|----------------------|----------------------------------|
| | RCT | adjustierter indirekter Vergleich | Non-RCT | Evidenz- transfer | keine (verwertbaren) Daten |
| geringerer Nutzen ^a | – | – | – | – | – |
| nicht belegt ^a | – | – | – | – | – |
| nicht quantifizierbar | 20 % (8) | 0 % (0) | 27 % (11) | 0 % (0) | 5 % (2) |
| gering | 32 % (13) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| beträchtlich | 15 % (6) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| erheblich | 2 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| Summe | 68 % (28) | 0 % (0) | 27 % (11) | 0 % (0) | 5 % (2) |
| a. Die Ausmaße „geringerer Nutzen“ und „nicht belegt“ können in eingeschränkten Bewertungen nicht abgeleitet werden. | | | | | |
| n: Anzahl Fragestellungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Aus der Auswertung für die eingeschränkten Bewertungen geht hervor, dass für 68 % (n = 28) der Fragestellungen RCTs vorlagen. Für 27 % (n = 11) der Fragestellungen lagen Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien (Non-RCTs) vor, für 5 % (n = 2) der Fragestellungen wurden keine (verwertbaren) Daten vorgelegt. Adjustierte indirekte Vergleiche oder Evidenztransfers lagen in keiner Bewertung vor. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ wurde ausschließlich auf Basis von RCTs vorgenommen. Im Falle von Non-RCTs oder keinen (verwertbaren) Daten wurde immer ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

In Tabelle 3 ist analog zu den eingeschränkten Bewertungen die Evidenzbasis der regulären Nutzenbewertungen dargestellt.

Tabelle 3: Primäre Analyse: Evidenzbasis reguläre Nutzenbewertungen

| Datenbasis Zusatznutzen | Anzahl Fragestellungen % (n) | | | | |
|--|------------------------------|---|----------------|----------------------|----------------------------------|
| | RCT | adjustierter indirekter Vergleich | Non-RCT | Evidenz- transfer | Keine (verwertbaren) Daten |
| geringerer Nutzen | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| nicht belegt | 0 % (0) | 5 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 49 % (20) |
| nicht quantifizierbar | 7 % (3) | 0 % (0) | 2 % (1) | 5 % (2) | 0 % (0) |
| gering | 7 % (3) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| beträchtlich | 22 % (9) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| erheblich | 2 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| Summe | 39 % (16) | 5 % (2) | 2 % (1) | 5 % (2) | 49 % (20) |
| n: Anzahl Fragestellungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

In der Auswertung zur Evidenzbasis der durchgeführten regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs zeigt sich, dass für 39 % (n = 16) der Fragestellungen direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus RCTs vorlag. Bei 5 % (n = 2) der Fragestellungen wurde ein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen. Für 2 % (n = 1) der Fragestellungen lagen verwertbare Daten aus Non-RCTs vor. Ein Evidenztransfer wurde bei 5 % (n = 2) der Fragestellungen vorgenommen. Für 49 % (n = 20) der Fragestellungen lagen keine (verwertbaren) Daten vor. Auch bei der regulären Nutzenbewertung erfolgte eine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ ausschließlich auf Basis von RCTs.

Anteil der Fragestellungen mit neuer Evidenz für reguläre Nutzenbewertung

In Abbildung 5 ist dargestellt, für welchen Anteil der Fragestellungen in der regulären Nutzenbewertung, verglichen mit der eingeschränkten Bewertung, neue Evidenz zur Verfügung stand und ob ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. Sofern im G-BA Beschluss der regulären Nutzenbewertung keine (verwertbaren) Daten aufgeführt waren, wurde die Fragestellung dabei der Kategorie „keine neuen Daten“ zugeordnet.

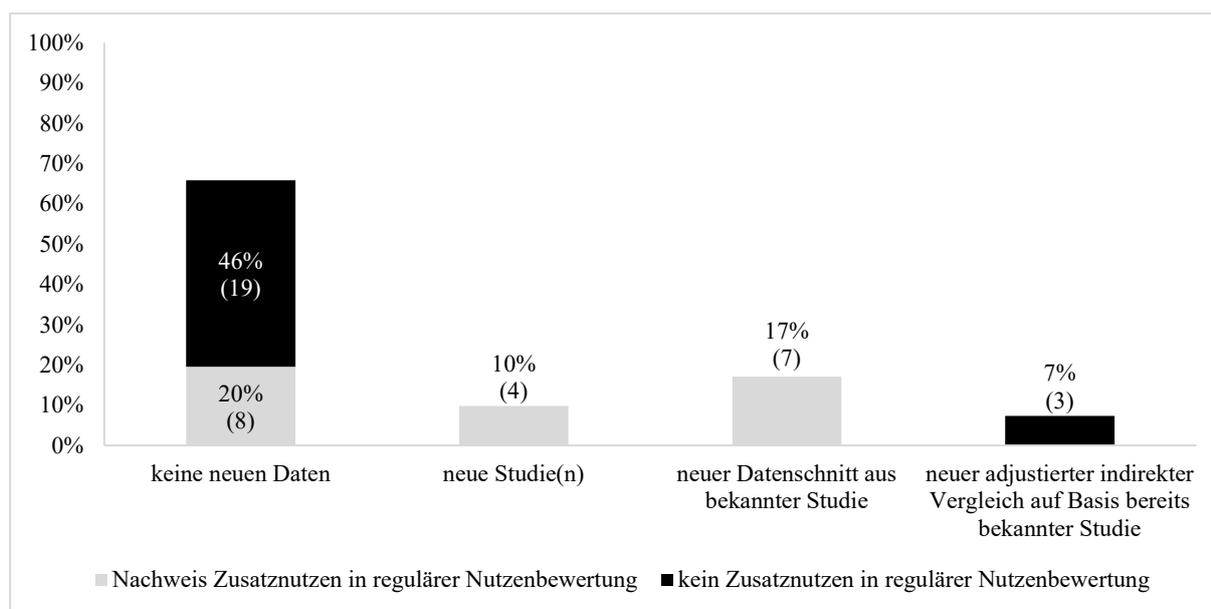


Abbildung 5: Primäre Analyse: Anteil der Fragestellungen in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs, für die im Vergleich zur eingeschränkten Bewertung neue Daten vorlagen (n = 41)

Für 66 % (n = 27) der Fragestellungen lagen im Vergleich zur eingeschränkten Bewertung keine neuen Daten für die reguläre Nutzenbewertung vor. In diesen Fällen wurde meistens kein Zusatznutzen abgeleitet. Daten aus neu durchgeführten Studien lagen für 10 % (n = 4) der Fragestellungen vor. Neue Datenschnitte aus bereits bekannten Studien gab es für 17 % (n = 7) der Fragestellungen. Beim Vorliegen neuer Studien oder neuer Datenschnitte wurde in der regulären Nutzenbewertung immer ein Zusatznutzen abgeleitet. Neue verwertbare adjustierte

indirekte Vergleiche lagen für 7 % (n = 3) der Fragestellungen vor, ein Zusatznutzen ergab sich dabei für keine dieser Fragestellungen.

5.3 Sekundäre Analyse

Für die sekundäre Analyse wurden Bewertungen von Orphan Drugs betrachtet, für die lediglich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag. Dies ist z. B. für ein neu zugelassenes Anwendungsgebiet eines Orphan Drug der Fall, wenn für dieses Orphan Drug vor der Zulassung des neuen Anwendungsgebiets bereits die Umsatzgrenze in Höhe von 50 Mio. Euro überschritten wurde.

5.3.1 Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Für die sekundäre Analyse wurden 37 Fragestellungen identifiziert, für die ausschließlich eine reguläre Nutzenbewertung vorlag (siehe Abschnitt 5.1). Die relevanten Orphan Drugs, die bewerteten Anwendungsgebiete, die verfügbare Evidenz und das Ausmaß des Zusatznutzens für die reguläre Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 und die verwendeten Quellen in Tabelle 10 in Anhang A dargestellt.

Die relativen Häufigkeiten des Ausmaßes des Zusatznutzens der regulären Nutzenbewertungen sind in Abbildung 6 dargestellt.

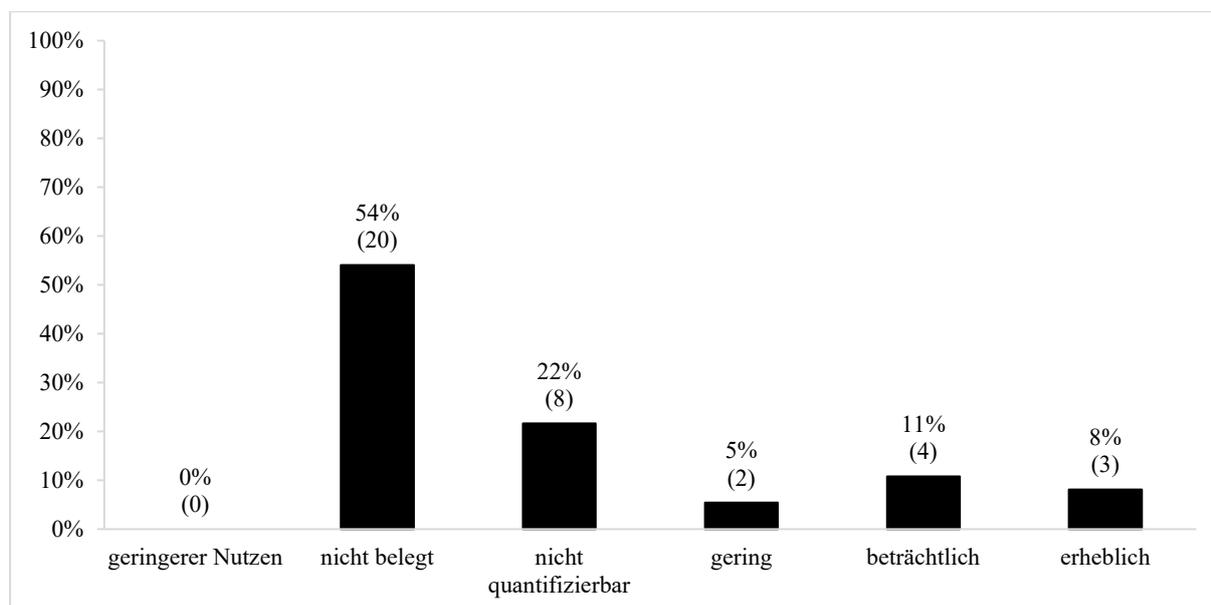


Abbildung 6: Sekundäre Analyse: Häufigkeit des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 37)

In den regulären Nutzenbewertungen der 37 Fragestellungen wurde mit 54 % (n = 20) am häufigsten kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Ergebnisse sind konsistent zu denen der regulären Nutzenbewertungen aus der primären Analyse.

5.3.2 Evidenzbasis der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Die zugrunde liegende Evidenz der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen wurde aus Tabelle 8 in Anhang A aggregiert und in der Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4: Sekundäre Analyse: Evidenzbasis reguläre Nutzenbewertungen

| Datenbasis | Anzahl Fragestellungen % (n) | | | | |
|--|------------------------------|---|----------------|----------------------|----------------------------------|
| | RCT | adjustierter indirekter Vergleich | Non-RCT | Evidenz- transfer | keine (verwertbaren) Daten |
| Zusatznutzen | | | | | |
| geringerer Nutzen | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| nicht belegt | 5 % (2) | 3 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | 46 % (17) |
| nicht quantifizierbar | 5 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 16 % (6) | 0 % (0) |
| gering | 5 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| beträchtlich | 11 % (4) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| erheblich | 5 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 3 % (1) | 0 % (0) |
| Summe | 32 % (12) | 3 % (1) | 0 % (0) | 19 % (7) | 46 % (17) |
| n: Anzahl Fragestellungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Für 32 % (n = 12) der Fragestellungen lag direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus RCTs vor. Für 3 % (n = 1) der Fragestellungen lagen verwertbare Daten aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor. Evidenztransfers wurden für 19 % (n = 7) der Fragestellungen herangezogen. Für 46 % (n = 17) der Fragestellungen lagen keine (verwertbaren) Daten vor. Non-RCTs wurden nicht herangezogen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ erfolgte in 89 % (n = 8) der 9 Fragestellungen auf Basis von RCTs.

Die Ergebnisse sind weitgehend konsistent zu denen der regulären Nutzenbewertungen aus der primären Analyse.

5.4 Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse

In einer weiteren Analyse wurden die Ergebnisse der primären und sekundären Analyse zu den regulären Nutzenbewertungen zusammengefasst (insgesamt 78 Fragestellungen). Diese Analyse ermöglicht einen Blick auf die Datenlage zu Orphan Drugs im Falle einer regelhaften regulären Nutzenbewertung gegenüber einer Standardtherapie (zweckmäßigen Vergleichstherapie).

5.4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen

Die prozentuale Verteilung des abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs ist in Abbildung 7 dargestellt.

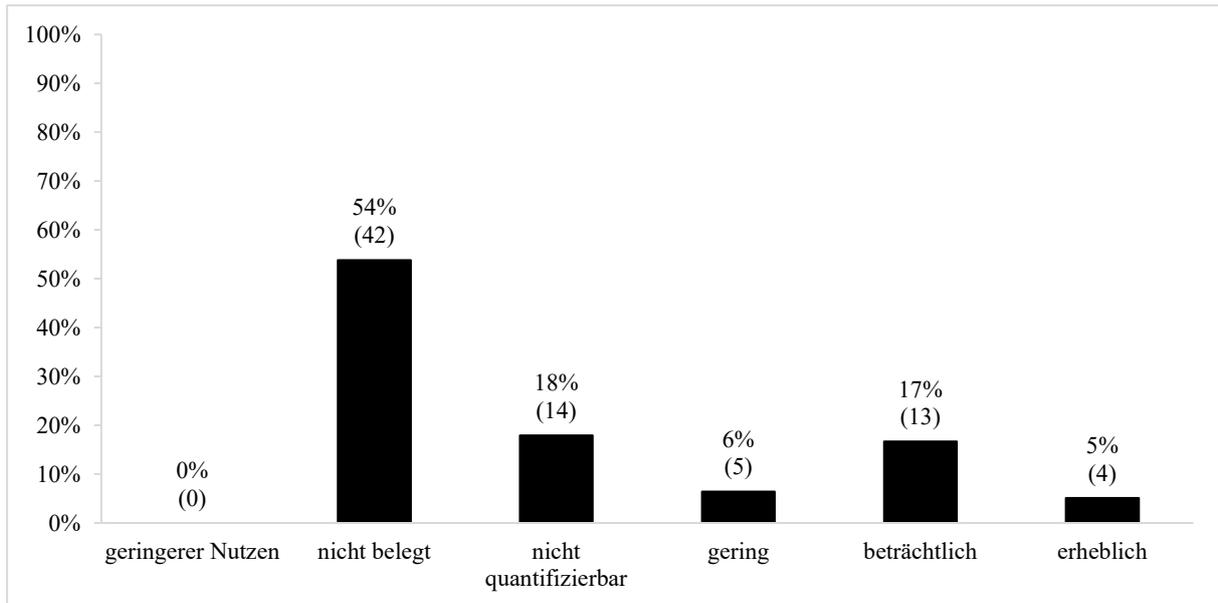


Abbildung 7: Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse: Häufigkeit des Ausmaßes des abgeleiteten Zusatznutzens in regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (n = 78)

Die Verteilung des abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens ist vergleichbar mit der in der primären und sekundären Analyse. Mit 54 % (n = 42) wurde in den Fragestellungen am häufigsten kein Zusatznutzen („nicht belegt“) abgeleitet.

Die Verteilung von Nutzenbewertungen mit und ohne Zusatznutzen getrennt nach Wirkstoffen ist in Abbildung 8 dargestellt.



Abbildung 8: Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertungen getrennt nach Wirkstoffen (N = 20)

Auf Wirkstoffebene zeigt sich, dass nur für 15 % (N = 3) der 20 Orphan Drugs in allen bewerteten Fragestellungen im betrachteten Zeitraum ein Zusatznutzen abgeleitet wurde (Ruxolitinib, Nintedanib und Olaparib). Für die übrigen 85 % (N = 17) der Orphan Drugs wurde in mindestens 1 Fragestellung kein Zusatznutzen festgestellt. In der eingeschränkten Bewertung haben bzw. hätten alle diese Fragestellungen und damit alle 20 Orphan Drugs mindestens einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ erhalten.

5.4.2 Zusammenfassung der Evidenzbasis der regulären Nutzenbewertungen

Tabelle 5 fasst die Evidenzbasis der 78 Fragestellungen in den regulären Nutzenbewertungen zusammen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der primären und sekundären Analyse: Evidenzbasis reguläre Nutzenbewertungen

| Datenbasis Zusatznutzen | Anzahl Fragestellungen % (n) | | | | |
|--|------------------------------|---|----------------|----------------------|----------------------------------|
| | RCT | adjustierter indirekter Vergleich | Non-RCT | Evidenz- transfer | keine (verwertbaren) Daten |
| geringerer Nutzen | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| nicht belegt | 3 % (2) | 4 % (3) | 0 % (0) | 0 % (0) | 47 % (37) |
| nicht quantifizierbar | 6 % (5) | 0 % (0) | 1 % (1) | 10 % (8) | 0 % (0) |
| gering | 6 % (5) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| beträchtlich | 17 % (13) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| erheblich | 4 % (3) | 0 % (0) | 0 % (0) | 1 % (1) | 0 % (0) |
| Summe | 36 % (28) | 4 % (3) | 1 % (1) | 12 % (9) | 47 % (37) |
| n: Anzahl Fragestellungen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Aus der Evidenzbasis ergibt sich, dass am häufigsten keine verwertbaren Daten für die reguläre Nutzenbewertung der hier betrachteten Orphan Drugs vorlagen. Dass keine (verwertbaren) Daten vorlagen, war auch der häufigste Grund für die Feststellung „Zusatznutzen nicht belegt“ (88 % [n = 37] der 42 Fragestellungen mit dieser Bewertung).

Für 36 % (n = 28) der 78 Fragestellungen lagen Daten aus RCTs für die Bewertung vor. Der Zusatznutzen wurde nahezu ausschließlich – mit Ausnahme 1 Fragestellung – auf Basis von RCTs in die Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ quantifiziert.

6 Diskussion

6.1 Interpretation der Ergebnisse

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Aus der primären und sekundären Analyse geht hervor, dass in den regulären Nutzenbewertungsverfahren zu Orphan Drugs für mehr als 50 % der Fragestellungen kein Zusatznutzen abgeleitet wurde (siehe Abbildung 7) – für diese Fragestellungen wurde somit keine Überlegenheit der Orphan Drugs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen. In mehr als der Hälfte der Fälle ist demnach die gesetzliche Vorgabe eines fiktiven Zusatznutzens für Orphan Drugs bei deren Markteinführung irreführend, denn für einen Zusatznutzen (d. h. einem Vorteil gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen) gibt es in diesen Fällen offensichtlich keine wissenschaftliche Evidenz. Auf Wirkstoffebene ist dieses Missverhältnis zwischen fiktivem und tatsächlichem Zusatznutzen noch deutlicher: Die zusammenfassende Auswertung der aktuellen Evidenz zu Orphan Drugs aus regulären Nutzenbewertungen zeigt, dass für 85 % der betrachteten Orphan Drugs bei mindestens 1 Fragestellung keine wissenschaftliche Evidenz für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt (siehe Abbildung 8). Lediglich für 15 % der Orphan Drugs ergab sich in der regulären Nutzenbewertung für alle Fragestellungen ein Zusatznutzen.

Auf der anderen Seite lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen auch ableiten, dass in 46 % der untersuchten Fragestellungen (siehe Abbildung 7) und für 60 % der Orphan Drugs in mindestens 1 Fragestellung (siehe Abbildung 8) insgesamt ein Vorteil für das neue Orphan Drug gegenüber der bisherigen Standardtherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) wissenschaftlich nachweisbar ist. In diesen Fällen lässt sich daher ein relevanter Fortschritt für die Patientenversorgung durch neu zugelassene Orphan Drugs konstatieren.

Ergebnisse zur Evidenzbasis

Die Auswertungen zur Evidenzbasis der primären Analyse zeigen, dass für 68 % der Fragestellungen in eingeschränkten Bewertungen, d. h. bei der erstmaligen Bewertung auf Basis der Zulassungsstudien, Daten aus RCTs vorlagen (siehe Tabelle 3). Dieser Sachverhalt verdeutlicht erneut, dass die Durchführung von RCTs auch bei seltenen Leiden grundsätzlich möglich ist [9-12]. Die anschließend durchgeführten regulären Nutzenbewertungen dieser Orphan Drugs legten jedoch offen, dass nur in einem Teil dieser RCTs Fragestellungen untersucht wurden, die für die Versorgung unmittelbar relevant sind (Vergleich mit einer relevanten bereits vorhandenen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte). Denn nur für 39 % der Fragestellungen waren die vorgelegten RCTs als direkt vergleichende Evidenz für die reguläre Nutzenbewertung verwertbar. Für die verbleibenden Fragestellungen wurde nur in wenigen Fällen verwertbare sonstige Evidenz (z. B. adjustierte indirekte Vergleiche) vorgelegt. Insgesamt lag für knapp 50 % der Fragestellungen keine relevante wissenschaftliche Evidenz für die reguläre Nutzenbewertung und damit für die Bewertung des Orphan Drugs im Vergleich zu vorhandenen Therapieoptionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor (siehe Tabelle 3).

Die Ergebnisse zur Evidenzbasis der sekundären Analyse (Fragestellungen, zu denen keine vorgeschaltete eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde) bestätigen die Ergebnisse aus der primären Analyse: Nur für 32 % der Fragestellungen aus der sekundären Analyse lagen relevante direkt vergleichende RCTs vor, für 46 % der Fragestellungen gab es gar keine verwertbaren Daten (RCTs, adjustierte indirekte Vergleiche oder sonstige Evidenz, siehe Tabelle 4).

Schließlich geht aus den Auswertungen zur Evidenzbasis der primären Analyse hervor, dass nach erfolgtem Marktzugang eines Orphan Drug nur in wenigen Fällen neue Evidenz generiert wurde (siehe Abbildung 5). So lagen bei der regulären Nutzenbewertung nur für 10 % der Fragestellungen neue Studien im Vergleich zur eingeschränkten Bewertung bei Marktzugang vor. Für 24 % der Fragestellungen wurde neue Evidenz zu bekannten Studien vorgelegt (neue Datenschnitte oder adjustierte indirekte Vergleiche unter Verwendung bereits bekannter Studien). Das Orphan-Drug-Privileg des AMNOG und der Zeitraum zwischen Marktzugang und regulärer Nutzenbewertung von Orphan Drugs wird von den pUs somit regelhaft nicht dafür genutzt, die fehlende Evidenz zum Zusatznutzen, d. h. zum Stellenwert des neuen Orphan Drugs im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen, zu adressieren.

6.2 Das Orphan-Drug-Privileg des AMNOG: Status quo, Auswirkung auf die Patientenversorgung und europäische Perspektive

Auswirkungen des „fiktiven Zusatznutzens“ von Orphan Drugs auf die Patientenversorgung

Wie bereits in Abschnitt 1 beschrieben, haben Orphan Drugs im AMNOG eine Sonderstellung und werden bei Marktzugang nur einer eingeschränkten Bewertung unterzogen, bei denen der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 11).

Die Ergebnisse des vorliegenden Arbeitspapiers stellen in ihrer Gesamtschau dieses derzeitige Orphan-Drug-Privileg eines fiktiven Zusatznutzens bei Marktzugang grundsätzlich infrage. Denn in mehr als der Hälfte der Fragestellungen ist der Zusatznutzen tatsächlich reine Fiktion und nicht durch wissenschaftliche Evidenz begründet. Diese irreführende Einschätzung des fiktiven Zusatznutzens ist in seiner Konsequenz nicht lediglich ein verfahrenstechnisches Merkmal zur Privilegierung von Orphan Drugs bei der Festlegung des Erstattungsbetrags, vielmehr hat es potenziell erhebliche Konsequenzen für die Qualität der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Leiden.

Das Prädikat „Zusatznutzen“ aus einer eingeschränkten Bewertung unterscheidet sich von einem tatsächlichen Zusatznutzen aus einer regulären Nutzenbewertung bereits dadurch, dass für diese eingeschränkte Bewertung gar keine versorgungsrelevanten Daten (Vergleich mit verfügbaren Therapieoptionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte) vorgelegt werden müssen. Der Begriff „Zusatznutzen“ allein ist daher als Ergebnis einer eingeschränkten Bewertung bereits irreführend. Dennoch wird dieses regelhaft festgestellte Ergebnis („Zusatznutzen“) gemäß gesetzlicher Vorgabe auch für Orphan Drugs in das AIS überführt ([13], § 35a Abs. 3a SGB V). Damit wird den behandelnden Ärztinnen und Ärzten über die

Praxissoftware nicht nur suggeriert, dass das neue Orphan Drug einen Vorteil gegenüber den bereits vorhandenen Therapieoptionen hat. Es werden auch die bereits vorhandenen Therapieoptionen substanziell benachteiligt, weil der Eindruck vermittelt wird, dass sie dem neuen Orphan Drug unterlegen sind, ohne dass dies einer entsprechenden Evidenz bedarf. Wie das vorliegende Arbeitspapier zeigt, kommt es durch die gesetzliche Vorgabe des fiktiven Zusatznutzens bei über der Hälfte der Fragestellungen tatsächlich zu einer Fehleinschätzung und damit verbunden zu einer Benachteiligung vorhandener Therapieoptionen.

Es kann argumentiert werden, dass den behandelnden Ärztinnen und Ärzten die Gesetzeslage in § 35a SGB V und das damit verbundene Orphan-Drug-Privileg geläufig ist, und dass daher das initial für Orphan Drugs vergebene Prädikat „Zusatznutzen“ richtigerweise als wertlos, da potenziell irreführend eingeschätzt wird. Dies ist jedoch gleichermaßen problematisch. Denn dadurch lassen sich auch nicht diejenigen Orphan Drugs, die einen echten Fortschritt für die Patientenversorgung darstellen, von solchen Orphan Drugs unterscheiden, für die dies nicht gilt oder für die entsprechende wissenschaftliche Evidenz fehlt. Für Orphan Drugs wird daher ein wesentliches Ziel des AMNOG aufgrund der derzeitigen gesetzlichen Regelung verfehlt, nämlich „die Spreu vom Weizen trennen“ [14].

Die derzeitige gesetzliche Regelung sieht darüber hinaus nicht vor, dass eine potenziell fehlerhafte Einschätzung zum Zusatznutzen frühzeitig oder überhaupt korrigiert wird. Denn der Zeitpunkt einer regulären Nutzenbewertung hängt in der Regel davon ab, wie schnell und ob überhaupt ein Jahresumsatz von 50 Mio. Euro überschritten wird. Abbildung 9 zeigt für die 22 Fragestellungen der primären Analyse, für die in der regulären Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für das neue Orphan Drug nachgewiesen wurde, mit welcher Latenzzeit die fehlerhafte Einschätzung der eingeschränkten Bewertung bei Marktzugang durch die reguläre Nutzenbewertung korrigiert wurde. Die Latenzzeit betrug mindestens 1 Jahr und 2 Monate (für den Wirkstoff Daratumumab) und bis zu 9 Jahre (für den Wirkstoff Tafamidis).

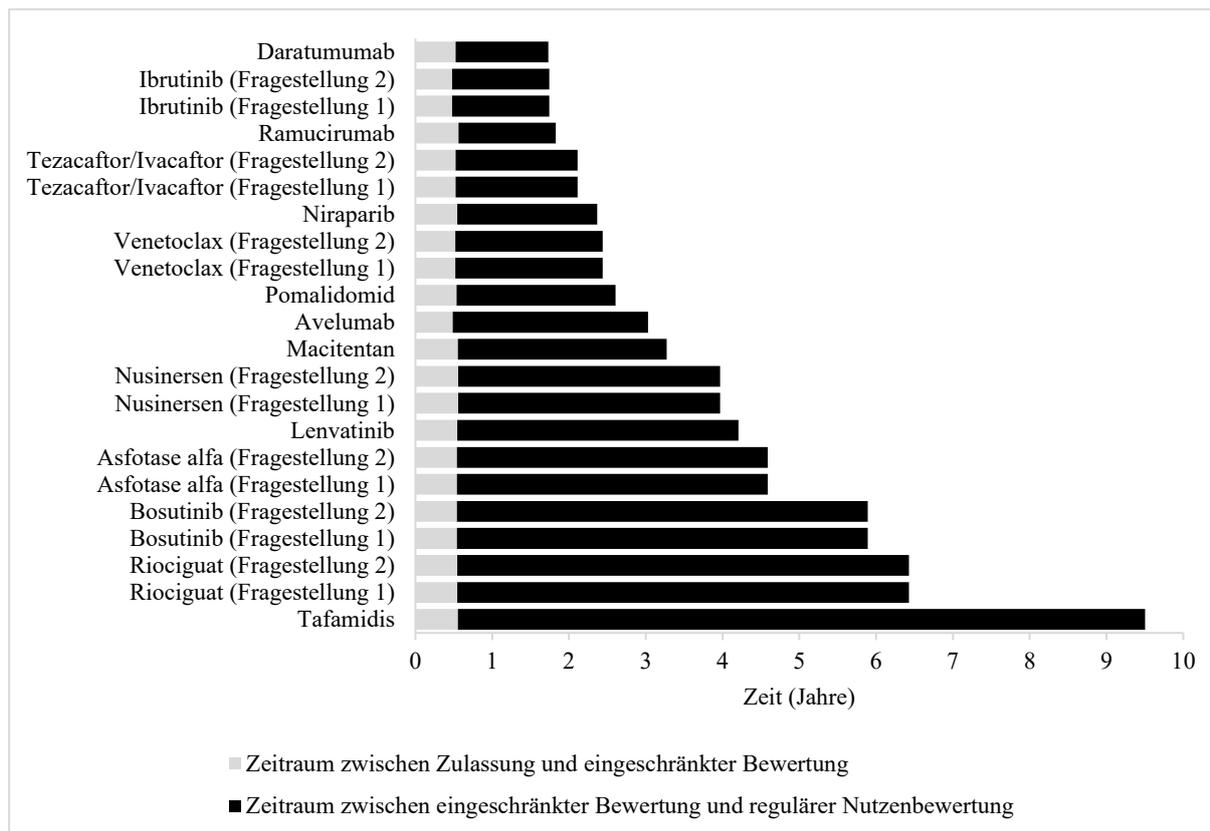


Abbildung 9: Zeit zwischen Zulassung, eingeschränkter Bewertung und regulärer Nutzenbewertung für Fragestellungen ohne Zusatznutzen (n = 22)

Noch weitgehender ist die potenziell falsche Kommunikation über den Zusatznutzen für diejenigen Orphan Drugs, die die Jahresumsatzschwelle von 50 Mio. Euro nicht überschreiten, da für diese gar keine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt wird. Beispielfähig ließ sich bereits für das 1. im Rahmen des AMNOG im Jahr 2011 bewertete Orphan Drug, den Wirkstoff Pirfenidon zur Behandlung der leichten bis mittelschweren idiopathischen pulmonalen Fibrose, aus der Bewertung der Studiendaten zwar kein Vorteil für Pirfenidon ableiten [15], aufgrund der gesetzlichen Vorgabe eines fiktiven Zusatznutzens musste jedoch ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Beschluss des G-BA festgestellt werden [16]. Da Pirfenidon die Jahresumsatzgrenze von 50 Mio. Euro nicht erreicht hat, wurde diese Feststellung zum Zusatznutzen bis heute nicht durch eine reguläre Nutzenbewertung korrigiert.

Insgesamt ist zu konstatieren, dass das Privileg des fiktiven Zusatznutzens für Orphan Drugs bei mehr als der Hälfte der Fragestellungen zu einer fehlerhaften Kommunikation über den Stellenwert neuer Orphan Drugs führt. Dies begünstigt potenziell Therapieentscheidungen, die nicht an der tatsächlichen wissenschaftlichen Evidenz ausgerichtet sind und Patientinnen und Patienten mit seltenen Leiden im Zweifel mehr schaden als nützen – und führt damit zu einer Situation, die das AMNOG eigentlich verhindern sollte [14].

Evidenzlücken bei Orphan Drugs – anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die Ergebnisse zur Evidenzbasis zeigen, dass viele der Studien zu Orphan Drugs, die für AMNOG-Bewertungen vorgelegt werden, nicht auf versorgungsrelevante Fragestellungen ausgerichtet und damit nicht zur Beantwortung von Fragestellungen der Nutzenbewertung geeignet sind (siehe Abschnitt 5.2.3). Dies ist kein isoliertes Problem in der Bewertung von Orphan Drugs, sondern betrifft ebenfalls viele Anwendungsgebiete im Bereich nicht seltener Leiden und stellt ein globales Problem der Evidenzgenerierung dar [17]. Der Fokus bei der Studienplanung liegt häufig nicht auf patientenrelevanten und versorgungsnahen Fragestellungen, sondern auf den Kriterien für die Zulassung.

Gleich nach Einführung des AMNOG wurde von Seiten der pharmazeutischen Industrie argumentiert, dass Studien bereits Jahre vor der Einführung des AMNOG geplant worden seien. Zum Zeitpunkt der Studienplanung seien die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland nicht bekannt gewesen, sodass die Studien nicht darauf hätten ausgerichtet werden können [18,19]. Zum einen war dieses Argument jedoch bereits damals nicht haltbar, denn das AMNOG stellt keine Anforderungen an die Studienrelevanz, die nicht auch schon zuvor aus Nutzenbewertungen bekannt gewesen wären: direkt vergleichende Studien gegenüber vorhandenen Therapieoptionen, ausgerichtet auf patientenrelevante Endpunkte [20]. Zum anderen wird dieses Argument auch heute, mehr als 10 Jahre nach Inkrafttreten des AMNOG, von Vertretern der pharmazeutischen Industrie bemüht [21,22].

Durch die Fokussierung auf Zulassungsanforderungen statt auf Fragestellungen der Versorgung bestehen bei Marktzugang neuer Arzneimittel einschließlich Orphan Drugs regelhaft bedeutsame Evidenzlücken. Die Auswertungen zur Evidenzbasis (siehe Abschnitt 5.2.3) in Verbindung mit den Analysen zur Latenzzeit zwischen Zulassung und regulärer Nutzenbewertung (Abbildung 9) zeigen, dass trotz der teilweise langen Zeiträume nach erfolgtem Marktzugang nur selten neue Daten zur Schließung eben dieser Evidenzlücken generiert werden.

Zur Behebung der Evidenzlücken wurde in einem ersten Schritt im Jahr 2019 mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) in § 35a Abs. 3b SGB V die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) unter anderem für Orphan Drugs eingeführt [23]. Auch wenn eine solche sanktionsbehaftete Verpflichtung zur Evidenzgenerierung grundsätzlich zu begrüßen ist, greift der derzeitige gesetzliche Rahmen zu kurz. Denn dieser sieht vor, dass als AbD keine Studien mit Randomisierung (also RCTs) durchgeführt werden dürfen. Gerade diese sind jedoch ergebnissicher, aus methodischer Sicht einfach zu planen und zu interpretieren und, im Falle eines entsprechend aufgestellten Patientenregisters, auch vergleichsweise aufwandsarm durchzuführen [24,25].

Der Ausschluss randomisierter Studien als Möglichkeit für eine AbD verringert darüber hinaus auch Anreize dafür, die Registerlandschaft in Deutschland so weiterzuentwickeln, dass zukünftig versorgungsnahe registerbasierte RCTs regelhaft durchgeführt werden und damit zeitnah Evidenzlücken mit hoher Ergebnissicherheit adressiert werden können. Diese

Beschränkung steht damit auch im Gegensatz zum erst kürzlich verabschiedeten Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [26]. Denn durch die Zusammenführung der Krebsregisterdaten sollen neue Anwendungsmöglichkeiten für die Krebsregister in Deutschland eröffnet werden, explizit auch im Kontext der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG. Der derzeitige Ausschluss registerbasierter RCTs in § 35a Abs. 3b SGB V beschränkt diese Entwicklung der Krebsregister erheblich, gerade auch im internationalen Vergleich.

Kriterien für den Orphan-Drug-Status auf EU-Ebene möglicherweise nicht ausreichend objektiv

Die Entscheidung, ob ein Wirkstoff einen europäischen Orphan-Drug-Status erhält, wird vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) getroffen [1]. Entsprechend der EU-Regularien sollte es dabei klare und eindeutige Kriterien geben, welche Arzneimittel für seltene Leiden für Anreize infrage kommen [1].

Die in der Verordnung festgehaltenen Kriterien für die Vergabe des Orphan-Drug-Status sind – entgegen der oben genannten Regularien und mit Ausnahme der Prävalenz der Erkrankung von ≤ 5 pro 10 000 EU-Bürger – jedoch möglicherweise nicht hinreichend eindeutig und lassen dadurch großen Interpretationsspielraum. So ist eine Voraussetzung für den Orphan-Drug-Status laut Artikel 3 [1], dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen oder dass das betreffende Arzneimittel, sofern bereits eine Behandlungsmethode besteht, für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird. Was dabei unter „genügend Gewinn“ oder „erheblichem Nutzen“ zu verstehen ist, bleibt jedoch unklar. Die Vergabe des Orphan-Drug-Status ist unter Anwendung dieser Kriterien damit in vielen Fällen nicht nachvollziehbar. Teilweise wird für einzelne Wirkstoffe ein Orphan-Drug-Status vergeben, während einem anderen Wirkstoff in derselben Indikation und sogar mit identischem Wirkmechanismus der Orphan-Drug-Status vor Zulassung wieder entzogen wird. So ist z. B. Lanadelumab seit 2019 für die Behandlung des hereditären Angioödems als Orphan Drug zugelassen, während Berotralstat im selben Anwendungsgebiet und mit identischem therapeutischem Angriffspunkt wie Lanadelumab der Orphan-Drug-Status kurz vor der Zulassung 2021 aberkannt wurde [27,28]. Dies führt letztendlich auch zu einer Ungleichbehandlung dieser Wirkstoffe im AMNOG: eingeschränkte Bewertung mit fiktivem Zusatznutzen, der ggf. erst Jahre später durch eine reguläre Nutzenbewertung korrigiert wird (z. B. Lanadelumab [29,30]) oder sofortige reguläre Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der direkten Feststellung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (z. B. Berotralstat [31]).

6.3 Weiterentwicklung des AMNOG zur Verbesserung der Versorgungssituation bei seltenen Leiden

Die derzeitige gesetzliche Regelung zur Nutzenbewertung von Orphan Drugs führt nachweislich in mehr als der Hälfte der Fälle zu einer irreführenden Kommunikation über den

Zusatznutzen von Orphan Drugs zum Zeitpunkt ihres Marktzugangs in Deutschland. Diese fehlerhafte Kommunikation bleibt über Jahre, teilweise sogar dauerhaft bestehen. Nur im Ausnahmefall wird in den Jahren nach der Zulassung neue Evidenz generiert, die offene Fragestellungen zu diesen neuen Orphan Drugs mit Blick auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Leiden adressiert. Daraus ergibt sich insbesondere in folgenden Bereichen der dringende Bedarf für eine Weiterentwicklung des AMNOG:

- 1) Das Orphan-Drug-Privileg eines fiktiven Zusatznutzens bei Marktzugang sollte entfallen. Orphan Drugs sollten daher, wie Arzneimittel für nicht seltene Leiden, direkt nach Marktzugang einer regulären Nutzenbewertung unterzogen werden.

Orphan Drugs sind den vorhandenen Therapieoptionen aus empirischer Sicht nicht regelhaft überlegen (siehe Abschnitte 5.2.1 und 5.3.1). Die Sonderstellung von Orphan Drugs (Annahme eines fiktiven Zusatznutzens auf Basis der Zulassung) ist somit wissenschaftlich nicht begründet und vielmehr in zahlreichen Fällen irreführend.

Falls aufgrund der geringeren Fallzahlen bei seltenen Leiden ein wirtschaftlicher Anreiz für die Entwicklung von Therapien nicht nur auf europäischer Ebene (Unterstützung der Entwicklung solcher Arzneimittel), sondern weiterhin auch auf nationaler Ebene (Aufschlag auf den Erstattungsbetrag) erhalten bleiben soll, so kann dies in § 130b SGB V (Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern über Erstattungsbeträge für Arzneimittel, Verordnungsermächtigung) geregelt werden, ohne den irreführenden fiktiven Zusatznutzen aufrechterhalten zu müssen. Es ist geplant, die Zusammenhänge zwischen Ergebnis des Zusatznutzens, Patientenzahlen und Erstattungsbeträgen in einem Folgeprojekt separat zu betrachten.

- 2) Bei der Studienplanung sollten vermehrt patientenrelevante und versorgungsnahe Fragestellungen berücksichtigt werden. Die AbD sollte um die Möglichkeit der Durchführung pragmatischer (registerbasierter) RCTs erweitert werden, um offene Fragen der Versorgung möglichst zeitnah und ergebnissicher klären zu können.

RCTs sind auch bei seltenen Leiden prinzipiell durchführbar (siehe Abschnitt 5.2.3). Damit Daten dieser RCTs grundsätzlich auch Aussagen über den Zusatznutzen gegenüber dem aktuellen Therapiestandard ermöglichen, müssen patientenrelevante und versorgungsnahe Aspekte bei der Studienplanung berücksichtigt werden. Dies betrifft insbesondere die Wahl des Komparators, aber auch die Festlegung der Endpunkte und der Studiendauer. Die europäische Arzneimittelstrategie [5] und die Einführung der europäischen Nutzenbewertung [32] bieten zukunftsnahe Gelegenheiten, diese Kooperationen einzuführen bzw. auszuweiten und europaweite Standards bei der Studienplanung festzulegen. Des Weiteren könnten in diesen Kooperationen Studien innerhalb eines Anwendungsgebiets koordiniert werden, damit versorgungsnahe Fragestellungen effizient und ohne Doppelstrukturen bearbeitet werden.

7 Fazit

Aus dem vorliegenden Bericht ergibt sich, dass die Feststellung eines fiktiven Zusatznutzens bei Marktzugang von Orphan Drugs in mehr als der Hälfte der Fälle irreführend ist, da sich in späteren regulären Nutzenbewertungen kein Nachweis für einen Zusatznutzen ergibt. Dies führt nicht nur zu einer irreführenden Kommunikation über den Zusatznutzen neuer Orphan Drugs, sondern benachteiligt auch bereits vorhandene Therapieoptionen für seltene Leiden, die durch den fiktiven Zusatznutzen der neuen Orphan Drugs schlechter gestellt werden. Darüber hinaus verhindert der generelle fiktive Zusatznutzen, dass zwischen Orphan Drugs mit und ohne echtem Fortschritt für die Patientenversorgung unterschieden werden kann. Die irreführende Kommunikation zum Zusatznutzen wird über Jahre aufrechterhalten und ohne Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro pro Jahr oder freiwillige Rückgabe des Orphan-Drug-Status durch den pU teilweise gar nicht korrigiert. Insgesamt wird ein wesentliches Ziel des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, nämlich „die Spreu vom Weizen trennen“, bei Orphan Drugs durch das Privileg des fiktiven Zusatznutzens verhindert.

Die Evidenzbasis zeigt, dass randomisierte kontrollierte Studien auch zu Orphan Drugs möglich sind. Viele dieser randomisierten kontrollierten Studien sind bislang jedoch nicht auf versorgungsrelevante Fragestellungen (Vergleich mit vorhandenen Therapieoptionen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte) ausgerichtet, sondern adressieren insbesondere die Kriterien der Zulassung. Daher müssen Anstrengungen unternommen werden, dass zukünftig vermehrt patientenrelevante und versorgungsnahe Fragestellungen bei der Studienplanung und -durchführung berücksichtigt werden. Insbesondere sollte die anwendungsbegleitende Datenerhebung um die Möglichkeit der Durchführung pragmatischer (registerbasierter) randomisierter kontrollierter Studien erweitert werden. Dadurch könnte auch die Entwicklung der Registerlandschaft in Deutschland gefördert werden, mit dem Ziel, offene Fragen der Versorgung zukünftig möglichst zeitnah und ergebnissicher klären zu können.

8 Literatur

1. Das Europäische Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [online]. 2000 [Zugriff: 10.05.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
3. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Orphan-Arzneimittel nach Indikationen [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: <https://www.vfa.de/de/Arzneimittelforschung/datenbanken-zu-Arzneimitteln/orphan-drugs-list/orphan-drugs-list.pdf>.
4. European Commission. Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1.pdf.
5. Europäische Kommission. Eine Arzneimittelstrategie für Europa [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stellungnahme des IQWiG zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit; Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 14. November 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 03.04.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/2018-12-14_IQWiG-Stellungnahme_zum_Referentenentwurf_des_BMG_GSAV.pdf.
7. Windeler J, Koch K, Lange S et al. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(42): A-2032-A-2034.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln; Verfahren nach § 35a SGB V [online]. [Zugriff: 05.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.

10. Janoudi G, Amegatse W, McIntosh B et al. Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 164.
<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0539-3>.
11. Grouven U, Siering U, Bender R et al. Seltene Erkrankungen: Randomisierte kontrollierte Studien auch hier der Goldstandard. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(8): A-326.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen; Rapid Report [online]. 2014 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. AIS – Maschinenlesbare Fassung der Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V [online]. [Zugriff: 01.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/ais/>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Die Spreu vom Weizen trennen; Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) [online]. 2010 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Broschuere_Die_Spreu_vom_Weizen_trennen_-_Das_Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pirfenidon: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-18_Pirfenidon_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
16. Bundesministerium für Gesundheit. 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); Pirfenidon [online]. 2012 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1456/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_BAnz.pdf.
17. Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet* 2020; 395(10228): 986-997.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33178-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33178-2).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fingolimod [online]. 2012 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1947/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_ZD.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Retigabin [online]. 2012 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03_AM-RL-XII_Retigabin_ZD.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 3.0 [online]. 2008 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/iqwig_allgemeine_methoden_version_30.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Solriamfetol D-548 [online]. 2020 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-553/2020-09-21_Wortprotokoll_Solriamfetol_D-548.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Ravulizumab (D-557) [online]. 2020 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-575/2020-12-07_Wortprotokoll_Ravulizumab_D-557.pdf.
23. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung; Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung; Drucksache 19/8753 [online]. 2019 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_Bundestag.pdf.
24. Li G, Sajobi TT, Menon BK et al. Registry-based randomized controlled trials- what are the advantages, challenges, and areas for future research? J Clin Epidemiol 2016; 80: 16-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.08.003>.
25. Froughi S, Wong HL, Gately L et al. Re-inventing the randomized controlled trial in medical oncology: The registry-based trial. Asia Pac J Clin Oncol 2018; 14(6): 365-373. <https://dx.doi.org/10.1111/ajco.12992>.
26. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten. Bundesgesetzblatt Teil 1 2021; (59): 3890-3900.
27. European Medicines Agency. Takhzyro; Orphan Maintenance Assessment Report [online]. 2018 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
28. European Medicines Agency. Orladeyo; Orphan designation withdrawal assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/orladeyo-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en-0.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lanadelumab [online]. 2019 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3905/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_BAnz.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)) [online]. 2021 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5105/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Berotrastat (hereditäres Angioödem) [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5158/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotrastat_D-695.pdf.
32. Rat der Europäischen Union. Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie Nr. 2011/24/EU; Partielles Mandat für Verhandlungen mit dem Europäischen Parlament [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2021]. URL: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-7310-2021-INIT/de/pdf>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Tafamidis Meglumine [online]. 2012 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine [online]. 2012 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Tafamidis Meglumine [online]. 2021 [Zugriff: 21.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie) [online]. 2021 [Zugriff: 21.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_BAnz.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ivacaftor [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1648/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_BAnz.pdf.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ivacaftor [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_BAnz.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2178/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_BAnz.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_BAnz.pdf.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ivacaftor nAWG [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2601/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_BAnz.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Ivacaftor [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_BAnz.pdf.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Ruxolitinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ruxolitinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ruxolitinib [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2090/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_BAnz.pdf.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ruxolitinib [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Bosutinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Bosutinib [online]. 2013 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3684/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_BAnz.pdf.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5591/2019-02-21_AM-RL-XII_Bosutinib_D-377_TrG.pdf.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Pomalidomid [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_BAnz.pdf.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Pomalidomid [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Pomalidomid [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Pomalidomid [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Macitentan [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Macitentan [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2910/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_BAnz.pdf.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Riociguat [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Riociguat [online]. 2014 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4445/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_BAnz.pdf.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan –Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: CTEPH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4446/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-527_BAnz.pdf.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan –Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: CTEPH) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6830/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-527_TrG.pdf.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ibrutinib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf.

78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ibrutinib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf.

79. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ibrutinib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ibrutinib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3275/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_TrG.pdf.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2732/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_BAnz.pdf.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4022/2016-10-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_Magenkarzinom_D-224_TrG.pdf.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Nintedanib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2322/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_BAnz.pdf.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Nintedanib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3339/2015-09-03_AM-RL-XII_Nintedanib_nAWG_2015-03-15-D-156_TrG.pdf.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Nintedanib [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3989/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_BAnz.pdf.

88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Olaparib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2383/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_BAnz.pdf.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Olaparib [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3451/2015-11-27_AM-RL-XII_Olaparib_2015-06-01-D-166_TrG.pdf.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3600/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_BAnz.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf.

94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 [online]. 2015 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3495/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_TrG.pdf.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3922/2019-08-15_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-428_BAnz.pdf.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5934/2019-08-15_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-428_TrG.pdf.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Asfotase alfa [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2526/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_BAnz.pdf.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Asfotase alfa [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3662/2016-03-17_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-188_TrG.pdf.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Asfotase alfa (Neubewertung eines OrphanDrugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4235/2020-04-02_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-494_BAnz.pdf.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Asfotase alfa (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6470/2020-04-02_AM-RL-XII_Asfotase-alfa_D-494_TrG.pdf.

101. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Carfilzomib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf.

102. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Carfilzomib [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf.

103. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.

104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.

105. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2836/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_BAnz.pdf.

106. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf.

107. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Daratumumab [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2772/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_BAnz.pdf.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Daratumumab [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4071/2016-12-01_AM-RL-XII_Daratumumab_D-238_TrG.pdf.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2970/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_BAnz.pdf.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Venetoclax [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf.
113. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3788/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_BAnz.pdf.

114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5748/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415_TrG.pdf.

115. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Nusinersen [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf.

116. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Nusinersen [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4722/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_TrG.pdf.

117. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf.

118. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf.

119. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3252/2018-03-16_AM-RL-XII_Avelumab_D-308_BAnz.pdf.

120. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Avelumab [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4873/2018-03-16_AM-RL-XII_Avelumab_D-308_TrG.pdf.

121. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4479/2020-10-01_AM-RL-XII_Avelumab_D-534_BAnz.pdf.

122. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6905/2020-10-01_AM-RL-XII_Avelumab_D-534_TrG.pdf.

123. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Niraparib [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_BAnz.pdf.

124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Niraparib [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5050/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_TrG.pdf.

125. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4243/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_BAnz.pdf.

126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinose; Erhaltungstherapie nach Zweitlinientherapie)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6480/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_TrG.pdf.

127. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Tezacaftor/Ivacaftor [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3785/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_BAnz.pdf.
128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Tezacaftor/Ivacaftor [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf.
129. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4612/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_BAnz.pdf.
130. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf.
131. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4611/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_BAnz.pdf.

132. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7151/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553_TrG.pdf.

133. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_BAnz.pdf.

134. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf.

135. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_BAnz.pdf.

136. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf.

137. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 bis < 24 Monate) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_BAnz.pdf.

138. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf.

139. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4319/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_BAnz.pdf.

140. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf.

141. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten \geq 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4613/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_BAnz.pdf.

142. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten \geq 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7153/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_TrG.pdf.

143. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4717/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_BAnz.pdf.

144. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf.

145. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4710/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_BAnz.pdf.

146. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf.

147. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4837/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_BAnz.pdf.

148. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf.

149. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4845/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-619_BAnz.pdf.

150. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7551/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-619_TrG.pdf.

151. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4838/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-623_BAnz.pdf.

152. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7545/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-623_TrG.pdf.

153. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4843/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-624_BAnz.pdf.

154. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7549/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-624_TrG.pdf.

155. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_BAnz.pdf.
156. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf.
157. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2797/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_BAnz.pdf.
158. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf.
159. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2873/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_BAnz.pdf.
160. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf.

161. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.pdf.

162. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6362/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_TrG.pdf.

163. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4173/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_BAnz.pdf.

164. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6364/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-489_TrG.pdf.

165. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4771/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_BAnz.pdf.

166. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7422/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_TrG.pdf.

167. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4927/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617.pdf.

168. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf.

169. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf.

170. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.

171. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_BAnz.pdf.

172. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.

173. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf.

174. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf.

175. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4839/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607.pdf.

176. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG.pdf.

177. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4836/2021-05-20_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-608_BAnz.pdf.

178. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7542/2021-05-20_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-608_TrG.pdf.

179. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4841/2021-05-20_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-609_BAnz.pdf.

180. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tezacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7547/2021-05-20_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-609_TrG.pdf.

Anhang A Tabellen

Tabelle 6: Übersicht über Orphan Drugs, die mindestens einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden (01.01.2011 bis 30.09.2021) (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Orphan-Drug-Status auf EU-Ebene ja / nein (von–bis) | In AMNOG Verfahren bewertete Anwendungsgebiete | eingeschränkte Bewertung durchgeführt ja /nein |
|--|---|--|--|
| Tafamidis | ja (11/2011–11/2021) | Amyloidose mit Polyneuropathie | ja |
| | | Amyloidose bei Kardiomyopathie | ja |
| Ivacaftor | ja (07/2012–heute) | Zystische Fibrose, G551D-Mutation, ≥ 6 Jahre | ja |
| | | Zystische Fibrose, diverse Mutationen, ≥ 6 Jahre | ja |
| | | Zystische Fibrose, R117H-Mutation, 2–5 Jahre, ≥ 18 Jahre | ja |
| | | Zystische Fibrose, homozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor | nein |
| | | Zystische Fibrose, heterozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor | nein |
| | | Zystische Fibrose, R117H-Mutation, ≥ 18 Jahre | ja |
| | | Zystische Fibrose, Patienten von 12 bis < 24 Monate | nein |
| | | Zystische Fibrose, ≥ 6 bis < 12 Monate | nein |
| | | Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate- < 18 Jahre (R117H) | nein |
| | | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation) | nein |
| | | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | nein |
| | | Zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen | nein |
| | | Zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation | nein |
| | | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | nein |
| Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation) | nein | | |

Tabelle 6: Übersicht über Orphan Drugs, die mindestens einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden (01.01.2011 bis 30.09.2021) (mehrsseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Orphan-Drug-Status auf EU-Ebene ja / nein (von-bis) | In AMNOG Verfahren bewertete Anwendungsgebiete | eingeschränkte Bewertung durchgeführt ja /nein |
|-------------|---|--|--|
| Ruxolitinib | nein (08/2012–02/2015) | Myelofibrose | ja |
| Bosutinib | nein (03/2013–03/2018) | Chronische myeloische Leukämie, Ph+ | ja |
| Pomalidomid | ja (08/2013–heute) | Multipl. Myelom, mindestens 2 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason | ja |
| | | Multipl. Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | nein |
| Macitentan | ja (12/2013–heute) | Pulmonal arterielle Hypertonie | ja |
| Riociguat | ja (03/2014–heute) | Pulmonal arterielle Hypertonie | ja |
| | | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie | ja |
| Ibrutinib | ja (10/2014–heute) | Mantelzell-Lymphom | ja |
| | | Chronische lymphatische Leukämie | ja |
| | | Morbus Waldenström | nein |
| | | Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie | nein |
| | | Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab | nein |
| | | Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab | nein |
| | | Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab | nein |
| Ramucirumab | nein (12/2014–12/2015) | Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs | ja |
| | | | |
| Nintedanib | nein (01/2015–05/2020) | Idiopathische pulmonale Fibrose | ja |

Tabelle 6: Übersicht über Orphan Drugs, die mindestens einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden (01.01.2011 bis 30.09.2021) (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Orphan-Drug-Status auf EU-Ebene ja / nein (von–bis) | In AMNOG Verfahren bewertete Anwendungsgebiete | eingeschränkte Bewertung durchgeführt ja /nein |
|---------------|---|---|--|
| Olaparib | nein (12/2014–03/2018) | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom | ja |
| Lenvatinib | nein (05/2015–08/2018) | Schilddrüsenneoplasien | ja |
| Asfotase alfa | ja (08/2015–heute) | Hypophosphatasie | ja |
| Carfilzomib | ja (11/2015–heute) | Multipler Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | ja |
| | | in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben | ja |
| | | multipler Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason | nein |
| Daratumumab | ja (05/2016–heute) | Multipler Myelom, Monotherapie | ja |
| | | Multipler Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason | nein |
| | | Multipler Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison | nein |
| | | Multipler Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | nein |
| | | Multipler Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason | nein |
| Venetoclax | nein (12/2016–10/2018) | Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie | ja |
| Nusinersen | ja (05/2017–heute) | Spinale Muskelatrophie | ja |

Tabelle 6: Übersicht über Orphan Drugs, die mindestens einer regulären Nutzenbewertung unterzogen wurden (01.01.2011 bis 30.09.2021) (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Orphan-Drug-Status auf EU-Ebene ja / nein (von-bis) | In AMNOG Verfahren bewertete Anwendungsgebiete | eingeschränkte Bewertung durchgeführt ja /nein |
|---|---|---|--|
| Avelumab | nein (09/2017–10/2019) | Merkelzellkarzinom | ja |
| Niraparib | ja (11/2017–heute) | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom | ja |
| | | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie | nein |
| Tezacaftor/Ivacaftor | ja (10/2018–heute) | Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre | ja |
| | | Zystische Fibrose, heterozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre | ja |
| | | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | nein |
| | | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation) | nein |
| AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; bzgl.: bezüglich; CFTR: cystische-Fibrose-Transmembran-Regulatorprotein (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Protein); FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; F508del: Genmutation in der Region 7q31.2 auf dem langen Arm des menschlichen Chromosom 7; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; MF: Minimalfunktion; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; RF: Restfunktion | | | |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|--|---|--|---|---|--|--|
| Tafamidis | Amyloidose mit Polyneuropathie | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering | Patisiran | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Amyloidose bei Kardiomyopathie | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | beträchtlich | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | beträchtlich (Hinweis) |
| Ivacaftor | Zystische Fibrose, G551D- Mutation, ≥ 6 Jahre | | | | | |
| | 6–11 Jahre | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | ≥ 12 Jahre | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | beträchtlich | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, diverse Mutationen, ≥ 6 Jahre | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo, Cross-over-Design | gering | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo, Cross-over- Design | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, R117H- Mutation, 2–5 Jahre, > 18 Jahre | | | | | |
| 2–5 Jahre Gating- Mutation (Klasse III) | 1 1-armige Studie | nicht quantifizierbar | BSC | Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten; Berücksichtigung 2 1- armiger Studien | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) | |
| ≥ 18 Jahre, R117H- Mutation | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering (Anhaltspunkt) | |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|---|---|---|--|--|--|
| Ruxolitinib | Myelofibrose | 2 RCTs, 1-mal direkter Vergleich mit Placebo, 1-mal offen | gering | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo + BSC | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| Bosutinib | Chronische myeloische Leukämie, Ph ⁺ | 1 1-armige Studie | nicht quantifizierbar | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a |
| | Chronische myeloische Leukämie, Ph ⁺ , chronische Phase | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | Ponatinib | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | chronischer myeloische Leukämie, Ph ⁺ , akzelerierte Phase und Blastenkrise | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | Ponatinib | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Pomalidomid | Multiples Myelom, mindestens 2 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason | beträchtlich | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a |
| | Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt | nicht relevant ^a | beträchtlich ^b | patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes | 1 RCT, direkter Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason | beträchtlich (Anhaltspunkt) |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|------------|---|---|---|---|--|--|
| | Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt | nicht relevant ^a | beträchtlich ^b | patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Macitentan | Pulmonal arterielle Hypertonie | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering | patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Riociguat | Pulmonal arterielle Hypertonie | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering | Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ▪ Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren ▪ Prostazyklin-Analoga ▪ Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-----------|---|---|---|---|--|--|
| | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | gering | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Ibrutinib | Mantelzell-Lymphom | 1 1-armige Studie | nicht quantifizierbar | Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a |
| | Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | Temsirolimus | 1 RCT, direkter Vergleich mit Temsirolimus | beträchtlich (Hinweis) |
| | Für Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus. | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Chronische lymphatische Leukämie mindestens eine vorangehende Therapie | 1 RCT, direkter Vergleich mit Ofatumumab | nicht quantifizierbar | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|---|--|---|--|---|--|
| | Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Patientinnen und Patienten für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | Idelalisib oder BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Ofatumumab | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | Erstlinie; 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation; für Chemo-Immuntherapie nicht geeignet | 1 RCT, direkter Vergleich mit Ofatumumab | nicht quantifizierbar | BSC | keine verwertbaren Daten (Evidenztransfer) ^c | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| Ramucirumab | Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in Kombination mit Paclitaxel | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo + Paclitaxel | gering | Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo + Paclitaxel | gering (Anhaltspunkt) |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|------------|---|---|---|--|--|--|
| | in der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo + BSC | gering | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Nintedanib | Idiopathische pulmonale Fibrose | 2 RCTs, direkter Vergleich mit Placebo | gering | Pirfenidon (nur für Patientinnen oder Patienten mit leichter bis mittelschwerer idiopathischer Lungenfibrose entsprechend der Zulassung) oder BSC | 4 RCTs, direkter Vergleich mit Placebo | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| Olaparib | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | nicht quantifizierbar | Beobachtendes Abwarten | 2 RCTs, direkter Vergleich mit Placebo | gering (Anhaltspunkt) |
| Lenvatinib | Schilddrüsenneoplasien | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | nicht quantifizierbar | Sorafenib | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|---------------|--|--|---|---|--|--|
| Asfotase alfa | Hypophosphatasie ≤ 5 Jahre | 3 1-armige Studien, Vergleich mit 1 1- armigen retrospektiven Kontrollgruppe | nicht quantifizierbar | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a | nicht relevant ^a |
| | mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | BSC | 2 gepoolte 1-armige Studien, Vergleich mit 1 1-armigen retrospektiven Kontrollgruppe | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat) | nicht relevant ^a | nicht quantifizierbar ^b | BSC | keine Daten | nicht belegt |
| | > 5 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5–12 Jahre: 1 RCT, direkter Vergleich von 2 Dosierungsschemata ▪ > 12 Jahre: 1 RCT, direkter Vergleich mit keiner Behandlung | nicht quantifizierbar | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|--|---|---|---|---|--|
| Carfilzomib | Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit Dexamethason + Lenalidomid | nicht quantifizierbar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit Dexamethason + Lenalidomid | beträchtlich (Anhaltspunkt) |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|--|---|---|---|---|--|
| | in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben | 1 RCT, direkter Vergleich mit Dexamethason + Bortezomib | gering | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit Dexamethason + Bortezomib | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| Daratumumab | Multiples Myelom, Monotherapie | 1 1-armige Studie | nicht quantifizierbar | Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel. | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|------------|---|---|---|--|--|--|
| Venetoclax | Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie | 2 1-armige Studien | nicht quantifizierbar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Idelalisib + Rituximab oder ▪ BSC (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat) | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten | | | | | |
| | Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat | 2 1-armige Studien | nicht quantifizierbar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib oder ▪ Idelalisib + Rituximab oder ▪ BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|------------|---|--|---|---|--|--|
| Nusinersen | spinale Muskelatrophie 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 1 | 1 RCT, direkter Vergleich mit Scheinintervention | erheblich | BSC | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 RCT, direkter Vergleich mit Scheinintervention ▪ (2 1-armige Extensionsstudien) | erheblich (Hinweis) |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 2 | 1 RCT, direkter Vergleich mit Scheinintervention | beträchtlich | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Scheinintervention | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 3 | keine verwertbaren Daten | nicht quantifizierbar | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 4 | keine verwertbaren Daten | nicht quantifizierbar | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Avelumab | Merkelzellkarzinom ohne Chemotherapie- Vorbehandlung im metastasierten Stadium | 1 1-armige Studie, Vergleich mit retrospektiver Kontrollgruppe | nicht quantifizierbar | Therapie nach Maßgabe des Arztes | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium | 1 1-armige Studie, Vergleich mit 1-armiger retrospektiver Kontrollgruppe | nicht quantifizierbar | war nicht Gegenstand der regulären Nutzenbewertung ^d | | |

Tabelle 7: Primäre Analyse: Ergebnisse der eingeschränkten Bewertung im Vergleich zur regulären Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Datenbasis eingeschränkte Bewertung | Ausmaß Zusatznutzen eingeschränkte Bewertung | zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis reguläre Nutzenbewertung | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|---|--|---|--|--|---|--|
| Niraparib | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | nicht quantifizierbar | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparib oder ▪ beobachtendes Abwarten | adjustierter indirekter Vergleich von 3 RCTs über Brückenkomparator Placebo | nicht belegt |
| Tezacaftor/Ivacaftor | Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | beträchtlich | Lumacaftor/Ivacaftor | adjustierter indirekter Vergleich von 3 RCTs über Brückenkomparator Placebo | nicht belegt |
| | Zystische Fibrose, heterozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre | 1 RCT, Vergleich mit Placebo, Cross-over-Design | gering | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| <p>a. differenzierte Betrachtung mehrerer Fragestellungen in regulärer Nutzenbewertung b. ergibt sich aus der Gesamtbeurteilung des Anwendungsgebiets in der eingeschränkten Bewertung c. Laut G-BA Beschluss liegen keine Daten vor, die eine direkte Bewertung des Zusatznutzens in der Erstlinientherapie ermöglichen. In den tragenden Gründen zum G-BA Beschluss wird ein Evidenztransfer von Daten aus der Zweitlinie auf die Erstlinie beschrieben. Die Datenbasis wird der Kategorie Evidenztransfers zugeordnet. d. Die ursprünglich gebildete Subgruppe in der eingeschränkten Bewertung ist für die reguläre Nutzenbewertung entfallen.</p> <p>5q: langer Arm von Chromosom 5; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BSC: Best supportive Care; bzgl.: bezüglich; F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMN: Survival of Motor Neuron; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p> | | | | | | |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-----------|--|--|---|--|
| Ivacaftor | Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del) | Lumacaftor/Ivacaftor | adjustierter indirekter Vergleich von 3 RCTs über Brückenkomparator Placebo | nicht belegt |
| | Zystische Fibrose, heterozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten von 12 bis < 24 Monate | BSC | Evidenztransfer von Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre; Berücksichtigung 1 1-armigen Studie | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Monate | BSC | Evidenztransfer von Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre ; Berücksichtigung 1 1-armigen Studie | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten Patienten ≥ 6 Monate- < 18 Jahre (R117H) | | | |
| | Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation aufweisen Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation aufweisen | BSC BSC | Evidenztransfer von Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre; Berücksichtigung 1 Beobachtungsstudie 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo + BSC | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-----------|---|---|--|---|
| | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation) | BSC | 1 RCT, direkter Vergleich mit Placebo | erheblich (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lumacaftor/Ivacaftor oder ▪ Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor | 1 RCT, direkter Vergleich mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor | erheblich (Hinweis) |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen | BSC | Evidenztransfer von Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre; Berücksichtigung 1 1-armigen Studie; | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation | BSC | Evidenztransfer von Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | Lumacaftor/Ivacaftor | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation) | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|---|---|---|---|
| Pomalidomid | Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit Bortezomib + Dexamethason | nicht belegt |
| Ibrutinib | Morbus Waldenström | Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use) | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-----------|---|---|---|---|
| | Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie | | | |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt | Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Patientinnen und Patienten für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab | Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt. | | |
| | Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt | Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt. | 1 RCT, direkter Vergleich mit Bendamustin + Rituximab | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| | Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie und Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt | Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt. | keine Daten | nicht belegt |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-----------|--|---|---|---|
| | Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab | | | |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt | Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab | keine Daten | nicht belegt |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab | 1 RCT, direkter Vergleich mit Chlorambucil + Obinutuzumab | gering (Anhaltspunkt) |
| | Patientinnen und Patienten mit 17p- Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist | Ibrutinib | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab | Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien. | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab | | | |
| | Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit FCR infrage kommt | Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab | 1 RCT, direkter Vergleich mit FCR | beträchtlich (Anhaltspunkt) |
| | Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | ▪ Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder ▪ Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab | keine Daten | nicht belegt |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehrsseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|--|--|--|---|
| | Patientinnen und Patienten mit 17p- Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist | Ibrutinib | keine Daten | nicht belegt |
| Carfilzomib | Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit Carfilzomib + Dexamethason | nicht belegt |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|-------------|---|---|--|---|
| Daratumumab | <p>Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason</p> <p>Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <p>Eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes.</p> | <p>2 RCTs, direkter Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason bzw. Bortezomib + Dexamethason; Metaanalyse</p> <p>1 RCT, direkter Vergleich mit Bortezomib + Melphalan + Prednison</p> | <p>beträchtlich (Hinweis)</p> <p>beträchtlich (Anhaltspunkt)</p> |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|------------|--|---|--|---|
| | Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patientinnen und Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | 1 RCT, direkter Vergleich mit Lenalidomid + Dexamethason | gering (Anhaltspunkt) |
| | Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patientinnen und Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason | <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: einer Bortezomib-Dexamethason-basierten Dreifach-Kombinationstherapie nach Maßgabe des Arztes ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation | 1 RCT, direkter Vergleich mit Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |
| Nusinersen | präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie und 2 SMN2-Genkopien | BSC | Evidenztransfer von 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie Typ 1 | erheblich (Anhaltspunkt) |
| | präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie und 3 SMN2-Genkopien | BSC | Evidenztransfer von 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie Typ 2 | nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt) |

Tabelle 8: Sekundäre Analyse: Ergebnisse der regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs, für die keine eingeschränkte Bewertung durchgeführt wurde (mehrsseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA | Datenbasis | Ausmaß Zusatznutzen reguläre Nutzenbewertung (Aussagesicherheit) |
|--|---|--|--------------------------|---|
| | präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie und mehr als 3 SMN2-Genkopien | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Niraparib | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie | Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beobachtendem Abwarten (nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) ▪ Bevacizumab (nur nach einer Vortherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel und Bevacizumab) | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| Tezacaftor/Ivacaftor | zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | Lumacaftor/Ivacaftor | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| | zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation) | BSC | keine verwertbaren Daten | nicht belegt |
| <p>5q: langer Arm von Chromosom 5;17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BSC: Best supportive Care; bzgl.: bezüglich; CFTR: cystische-Fibrose-Transmembran-Regulatorprotein (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Protein); FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; RF: Restfunktion; SMN: Survival of Motor Neuron; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p> | | | | |

Tabelle 9: Primäre Analyse: Quellen (mehrsseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Beschluss + tragende Gründe eingeschränkte Bewertung | Beschluss + tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung |
|------------------|--|---|---|
| Tafamidis | Amyloidose mit Polyneuropathie | [33,34] | [35,36] |
| | Amyloidose bei Kardiomyopathie | [37,38] | [39,40] |
| Ivacaftor | Zystische Fibrose, G551D-Mutation, ≥ 6 Jahre | | |
| | 6–11 Jahre | [41,42] | [43,44] |
| | ≥ 12 Jahre | [41,42] | [43,44] |
| | Zystische Fibrose, diverse Mutationen, ≥ 6 Jahre | [45,46] | [47,48] |
| | Zystische Fibrose, R117H-Mutation, 2–5 Jahre, > 18 Jahre | | |
| | 2–5 Jahre Gating-Mutation (Klasse III) | [49,50] | [51,52] |
| | ≥ 18 Jahre, R117H-Mutation | [49,50] | [53,54] |
| Ruxolitinib | Myelofibrose | [55,56] | [57,58] |
| Bosutinib | Chronische myeloische Leukämie, Ph+ | | |
| | Chronische myeloische Leukämie, Ph+, chronische Phase | [59,60] | [61,62] |
| | chronischer myeloische Leukämie, Ph+, akzelerierte Phase und Blastenkrise | [59,60] | [61,62] |
| Pomalidomid | Multiples Myelom, mindestens 2 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason | | |
| | Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt | [63,64] | [65,66] |
| | Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt | [63,64] | [65,66] |
| Macitentan | Pulmonal arterielle Hypertonie | [67,68] | [69,70] |
| Riociguat | Pulmonal arterielle Hypertonie | [71,72] | [73,74] |
| | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie | [71,72] | [75,76] |
| Ibrutinib | Mantelzell-Lymphom | | |
| | Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt | [77,78] | [79,80] |
| | Für Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt | [77,78] | [79,80] |
| | Chronische lymphatische Leukämie mindestens eine vorangehende Therapie | | |

Tabelle 9: Primäre Analyse: Quellen (mehrsseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Beschluss + tragende Gründe eingeschränkte Bewertung | Beschluss + tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung |
|---------------|--|---|--|
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist | [77,78] | [79,80] |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist | [77,78] | [79,80] |
| | Erstlinie; 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation; für Chemo-Immuntherapie nicht geeignet | [77,78] | [79,80] |
| Ramucirumab | Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs | | |
| | in Kombination mit Paclitaxel | [81,82] | [83,84] |
| | in der Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind | [81,82] | [83,84] |
| Nintedanib | Idiopathische pulmonale Fibrose | [85,86] | [87,88] |
| Olaparib | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom | [89,90] | [91,92] |
| Lenvatinib | Schilddrüsenneoplasien | [93,94] | [95,96] |
| Asfotase alfa | Hypophosphatasie | | |
| | ≤ 5 Jahre | | |
| | mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) | [97,98] | [99,100] |
| | mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat) | [97,98] | [99,100] |
| | > 5 Jahre | [97,98] | [99,100] |
| Carfilzomib | Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | [101,102] | [103,104] |
| | in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom, die bereits mindestens 1 Therapie erhalten haben | [105,106] | [103,104] |
| Daratumumab | Multiples Myelom, Monotherapie | [107,108] | [109,110] |
| Venetoclax | Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie | | |
| | Erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten | [111,112] | [113,114] |

Tabelle 9: Primäre Analyse: Quellen (mehrsseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Beschluss + tragende Gründe eingeschränkte Bewertung | Beschluss + tragende Gründe reguläre Nutzenbewertung |
|---|---|---|--|
| | Erwachsene Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat | [111,112] | [113,114] |
| Nusinersen | spinale Muskelatrophie | | |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 1 | [115,116] | [117,118] |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 2 | [115,116] | [117,118] |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 3 | [115,116] | [117,118] |
| | 5q-assoziiertes spinale Muskelatrophie Typ 4 | [115,116] | [117,118] |
| Avelumab | Merkelzellkarzinom | | |
| | ohne Chemotherapie-Vorbehandlung im metastasierten Stadium | [119,120] | [121,122] |
| | nach mindestens einer Chemotherapie im metastasierten Stadium | [119,120] | [121,122] |
| Niraparib | Ovariakarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom | [123,124] | [125,126] |
| Tezacaftor/Ivacaftor | Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre | [127,128] | [129,130] |
| | Zystische Fibrose, heterozygot F508del-Mutation, ≥ 12 Jahre | [127,128] | [131,132] |
| <p>5q: langer Arm von Chromosom 5; 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CFTR: cystische-Fibrose-Transmembran-Regulatorprotein (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Protein); F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; G551D: Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; SMN: Survival of Motor Neuron; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p> | | | |

Tabelle 10: Sekundäre Analyse: Quellen (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Beschluss + tragende Gründe |
|---|---|-----------------------------------|
| Ivacaftor | Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del) | [133,134] |
| | Zystische Fibrose, heterozygot bzgl. F508del, ≥ 12 Jahre, Kombination mit Tezacaftor | [135,136] |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten von 12 bis < 24 Monate | [137,138] |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Monate | [139,140] |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ≥ 6 Monate- < 18 Jahre (R117H) | |
| | Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation aufweisen | [141,142] |
| | Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation aufweisen | [141,142] |
| | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation) | [143,144] |
| | Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | [145,146] |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen | [147,148] |
| | Zystische Fibrose, Patientinnen und Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation | [149,150] |
| Pomalidomid | Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | [155,156] |
| | Ibrutinib | Morbus Waldenström |
| Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie | | |
| Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt | | [157,158] |
| Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | | [157,158] |
| Patientinnen und Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen | | [157,158] |
| Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab | | |
| Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt | [159,160] | |

Tabelle 10: Sekundäre Analyse: Quellen (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Beschluss + tragende Gründe |
|-------------|---|-----------------------------------|
| | Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie und Patientinnen und Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt | [159,160] |
| | Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab | |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt | [161,162] |
| | Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | [161,162] |
| | Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist | [161,162] |
| | Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab | [163,164] |
| | chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab | |
| | Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit FCR infrage kommt | [165,166] |
| | Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt | [165,166] |
| | Patientinnen und Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist | [165,166] |
| Carfilzomib | Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason | [167,168] |
| Daratumumab | Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason | [109,110] |
| | Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison | [169,170] |
| | Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patientinnen und Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | [171,172] |
| | Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patientinnen und Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason | [173,174] |
| Nusinersen | präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie und 2 SMN2-Genkopien | [117,118] |
| | präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie und 3 SMN2-Genkopien | [117,118] |
| | präsymptomatische Patientinnen und Patienten mit spinaler Muskelatrophie und mehr als 3 SMN2-Genkopien | [117,118] |
| Niraparib | Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie | [175,176] |

Tabelle 10: Sekundäre Analyse: Quellen (mehreseitige Tabelle)

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet Fragestellung | Beschluss + tragende Gründe |
|--|---|--|
| Tezacaftor/Ivacaftor | zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) | [177,178] |
| | zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation) | [179,180] |
| <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BSC: Best supportive Care; bzgl.: bezüglich; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; F508del: Deletion der Aminosäure Phenylalanin auf Position 508 des CFTR-Proteins; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; R117H: Substitution der Aminosäure Arginin in Position 117 des CFTR-Proteins durch Histidin; RF: Restfunktion; SMN: Survival of Motor Neuron; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p> | | |