Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderungen und Perspektiven aus Sicht der Vertragsärzteschaft

Sibylle Steiner, Britta Bickel und Maïke Schulz

Inhaltsverzeichnis

- 13.1 Die Rollen von Zusatznutzen und Preis bei der ärztlichen
Verordnungsentscheidung – 193**
 - 13.1.1 Zusatznutzen als evidenz-basierter
Verordnungsmaßstab – 193
 - 13.1.2 Wechsel des Therapiestandards am Beispiel Hepatitis C – 196
 - 13.1.3 Relevante Therapieoption trotz eines nicht belegten
Zusatznutzens – 198
 - 13.1.4 Einflussfaktor Preis für die ärztliche
Verordnungsentscheidung – 198
- 13.2 Informationsquellen
für Verordnungsentscheidungen – 200**
 - 13.2.1 Die Rolle von Leitlinien – 201
 - 13.2.2 Instrumente der Verordnungssteuerung
am Beispiel des KBV-Medikationskatalogs – 201
 - 13.2.3 Erweiterung des Informationsangebots
durch das Arzneimittelinformationssystem – 203

13.3 Erwartungen an die Weiterentwicklung der frühen Nutzenbewertung – 204

- 13.3.1 Anerkennung der Patientenrelevanz von Studienendpunkten – 204
- 13.3.2 Benennung von Komparatoren – 204
- 13.3.3 Umgang mit Subgruppen – 205

13.4 Fazit – 206

Literatur – 206

■ ■ Zusammenfassung

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung können das ärztliche Ordnungsverhalten bei hochpreisigen Arzneimitteln beeinflussen. Diese These soll anhand von Ordnungsdaten näher analysiert und beschrieben werden. Die Zusatznutzenbewertung kann als Maßstab für eine evidenzbasierte Ordnungsentscheidung dienen. Dennoch bleibt einschränkend festzuhalten, dass die Bewertung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgt und damit eine Momentaufnahme darstellt. Der Behandlungsstandard kann sich insbesondere bei Indikationen mit raschem Therapiefortschritt schnell ändern. In diesen Fällen ist die Berücksichtigung des Bewertungszeitpunkts zur Einschätzung der Bedeutung des Zusatznutzens erforderlich. Darüber hinaus gibt es Therapiesituationen, in denen neue Arzneimittel in Anwendungsgebieten auch ohne belegten Zusatznutzen eine relevante Therapieoption darstellen können. Anhand von Ordnungsdaten kann gezeigt werden, dass die Vertragsärztinnen und -ärzte diese differenzierte Betrachtung des Zusatznutzens bei ihren Ordnungsentscheidungen nachvollziehen. Inwiefern der Preis die ärztliche Ordnungsentscheidung – sofern damit die Qualität einer indikationsgerechten Therapie unverändert bleibt – beeinflussen kann, zeigt sich am Beispiel der Verordnung von Biosimilars. Arzneimittelinformationen und Instrumente zur evidenzbasierten Ordnungssteuerung werden über die Praxissoftware zur Verfügung gestellt. Hierzu zählt die Information über die Beschlüsse des AMNOG¹-Verfahrens, das für einen qualitätsgesicherten, frühzeitigen Zugang zu neuen Arzneimitteltherapien für Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten gleichermaßen – und dies auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – sorgt. Wichtig dabei ist, dass auch Limitationen akzeptiert werden und Weiterentwicklungsbedarf erkannt wird.

13.1 Die Rollen von Zusatznutzen und Preis bei der ärztlichen Verordnungsentscheidung

Welche Rolle die Bewertung sowohl des Zusatznutzens eines neu in den Markt eingeführten Arzneimittels als auch der Preis für die ärztliche Ordnungsentscheidung spielen kann, wird anhand von Ordnungsdaten analysiert und näher beschrieben werden. Dies wird nachfolgend an drei unterschiedlichen Fallkonstellationen vorgestellt. Ergänzend hierzu wird am Beispiel der Verordnung von Biosimilars dargestellt, inwiefern der Arzneimittelpreis bei unveränderter Qualität die ärztliche Ordnungsentscheidung beeinflussen kann.

13.1.1 Zusatznutzen als evidenz-basierter Ordnungsmaßstab

Die Bewertung des Zusatznutzens soll und kann wie die nachfolgenden beiden Beispiele zeigen als Maßstab für eine evidenzbasierte Ordnungsentscheidung dienen:

■ ■ Neue Arzneimittel in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

In der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 haben die SGLT-2-Inhibitoren (Sodium-Dependent-Glucose Transporter-2-Inhibitoren) neben den GLP-1-Analoga (Glucagon-Like-Peptid-1-Analoga) in der Kombinationstherapie mit Metformin mittlerweile einen neuen Stellenwert erhalten (äzq 2021). Hintergrund hierfür sind durchgeführte große Studien, die bei kardiovaskulären Endpunkten mehr oder weniger große Vorteile zeigten. Im September 2016 fasste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin (Jardiance®) auf Basis der EMPAREG OUTCOME-Studie (Zinman et al. 2015) den Beschluss (G-BA 2016), dass für Patientinnen und Patienten mit manifesten kar-

¹ Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz.

diovaskulären Vorerkrankungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht. In der Studie zeigte sich eine geringere Mortalitätsrate unter der Gabe von Empagliflozin plus Standardtherapie (SOC) vs. Placebo plus SOC. Darüber hinaus ergaben sich auch beim zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt MACE (englisch *major adverse cardiac event*), der kardiovaskulären Mortalität und bei der Herzinsuffizienz Vorteile zu Gunsten von Empagliflozin plus SOC vs. Placebo plus SOC. Aufgrund dieser Ergebnisse hat der G-BA Empagliflozin als weitere zVT für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen seit 2017 bestimmt. Beispielsweise wurde Empagliflozin bei den Re-Bewertungen der Wirkstoffe Dulaglutid (Trulicity®) und Semaglutid (Ozempic®/Rybelsus®) als eine weitere zweckmäßige Vergleichstherapie für die Verfahren zu Grunde gelegt.

In der frühen Nutzenbewertung eines weiteren SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin (Forxiga®) sah der G-BA aufgrund der Studienlage zunächst keinen Zusatznutzen (G-BA 2013). Grundlage für einen weiteren Beschluss des G-BA im Dezember 2019 bildete die kardiovaskuläre Endpunktstudie DECLARE-TIMI-58-Studie (Wiviott et. al 2018), aus der der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitete (G-BA 2019a). Es zeigten sich für den Wirkstoff Dapagliflozin plus SOC vs. Placebo plus SOC weder Vorteile noch Nachteile in der Mortalität und beim Endpunkt MACE. Statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Dapagliflozin plus SOC ergaben sich dagegen nur für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und schwere Herzinsuffizienz sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE). Der G-BA hat Dapagliflozin daher bislang nicht als zVT für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen aufgenommen.

Diese Unterschiede in den Bewertungen und die Aufnahme von Empagliflozin als zVT

haben Einfluss auf die Verordnungsentscheidung der Vertragsärztinnen und Vertragsärzte genommen. Dies zeigt sich an den Verordnungsdaten: So liegen die Verordnungen von Empagliflozin deutlich höher als die von Dapagliflozin (■ Abb. 13.1).

■ ■ Neue Arzneimittel in der Prophylaxe von Migräneanfällen

Im Jahr 2018 wurde mit Erenumab (Aimovig®) der erste Vertreter der CGRP-Inhibitoren zugelassen, die als monoklonale Antikörper für die Prophylaxe von Migräneanfällen eingesetzt werden. Ihre Effekte beruhen auf der Bindung an das gefäßerweiternde und entzündungsfördernde Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das bei der Auslösung von Migräneanfällen eine wichtige Rolle spielt. Die Zulassungen für die Wirkstoffe Fremanezumab (Ajovy®) und Galcanezumab (Emgality®) folgten.

Der G-BA hat für alle drei Wirkstoffe eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt und jeweils nur für die Patientengruppe (Subgruppe) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber *best supportive care* (BSC) ausgesprochen, in der der CGRP-Antikörper als Last-Line-Therapie eingesetzt wird (G-BA 2019^b, 2019^c, 2019^d). Die Subgruppe besteht aus Patientinnen und Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure²

2 Valproinsäure ist zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter nicht arzneimittelrechtlich zugelassen. Seit 2010 war es unter Ziffer V in Teil A der Anlage VI der AM-RL aufgenommen, d. h. eine regelhafte zulassungsüberschreitende Anwendung (Off-Label Use) zu Lasten der GKV war bislang anerkannt. Bei einer erneuten Bewertung wurde auf das teratogene Potenzial von Valproinsäure hingewiesen. Vor diesem Hintergrund aktualisierte der G-BA seinen Off-Label-Beschluss und knüpfte die Verordnungsfähigkeit an besondere Bedingungen. Kein pharmazeutischer Unternehmer hat jedoch bisher einem bestimmungsgemäßen Gebrauch zugestimmt (G-BA 2020b), d. h. ein regelhafter Off-Label Use ist derzeit nicht möglich, die Verordnungsfähigkeit im Einzelfall durch die Rechtsprechung des BSG bleibt jedoch hiervon unberührt.

Abb. 13.1 Entwicklung der Verordnungen von SGLT2-Inhibitoren; Datenbasis: Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V

und Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, die für diese Therapien nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. In den beiden vorherigen Therapielinien war der Zusatznutzen nicht belegt, da für diese Therapiesituationen keine oder nur unzureichende Daten vorlagen.

Die geringen Anteile der CGRP-Inhibitoren an den anderen in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffen spiegeln ein restriktives Verordnungsverhalten – im Sinne eines Last-Line-Einsatzes – wider. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der quantitativ untergeordneten Bedeutung der Prophylaxe zu betrachten: Von den durchschnittlich 3,2 Mio. gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit mindestens einer gesicherten Migränediagnose innerhalb eines Kalenderjahres (bezogen auf den Zeitraum Januar 2018 bis September 2020) erhielten nur rund 13 % min-

destens eine Verordnung eines Wirkstoffes, der auch im Rahmen der Migräneprophylaxe eingesetzt wird. Da der Großteil der zur Prophylaxe eingesetzten Wirkstoffe auch andere Indikationen hat, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Prophylaxe-Verordnung in der Realität vermutlich geringer. Mittels Sekundärdatenanalyse kann nicht sicher bestimmt werden, ob Behandelte, die z. B. an Migräne und Hypertonie leiden, Metoprolol ausschließlich zur Therapie der Hypertonie erhalten oder ob genau dieser Wirkstoff gewählt wurde, weil er gleichzeitig für die Therapie der Hypertonie und zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden kann. Unabhängig von dieser Unschärfe zeigt sich jedoch der zurückhaltende Einsatz der CGRP-Inhibitoren sehr deutlich: Im Jahr 2020 entfielen nur 4 % aller Verordnungen zur Migräneprophylaxe auf CGRP-Inhibitoren.

Beide Beispiele legen eine indikationsgerechte sowie evidenzorientierte Verordnungsentscheidung der Vertragsärztinnen und Vertragsärzte bei hochpreisigen Arzneimitteln nahe.

13.1.2 Wechsel des Therapiestandards am Beispiel Hepatitis C

Der Behandlungsstandard kann sich insbesondere bei Indikationen mit raschem Therapiefortschritt schnell ändern. In diesem Fall ist zur Einschätzung der Bedeutung des Zusatznutzens auch der Bewertungszeitpunkt zu berücksichtigen:

Seit 2014 hat sich mit Einführung einer interferonfreien Behandlung der chronischen Hepatitis C mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (*directly acting antivirals*, DAA) die Therapie der chronischen Hepatitis C grundlegend verändert. Interferonfreie Therapieregimes haben deutlich weniger Nebenwirkungen als eine Interferontherapie, deren Nebenwirkungen grippale Symptome, Autoimmunreaktionen und sogar die Entwicklung einer Depression sein können. Unter einer Therapie mit DAA erreichen deutlich mehr Patientinnen und Patienten – rund 95 bis 100 % bei Genotyp 1 – ein dauerhaftes Virusansprechen (sustained virological response, SVR). Die Behandlungsdauer wird mit dem DAA deutlich verkürzt (acht bis zwölf Wochen unter DAA vs. 52 Wochen unter Interferon bei Genotyp 1). Zudem können viele Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit Interferon aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich war, nun interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden (Rosien et al. 2017).

Im August 2015 bewertete der G-BA die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) gegenüber dem damals gültigen Therapiestandard – einer Kombination aus einem Proteaseinhibitor + Peginterferon und Ribavirin. Der G-BA stellte für therapienaive

Patienten mit Genotyp 1 ohne Leberzirrhose einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Grundlage einer deutlich höheren SVR nach zwölf Wochen (97,6 % vs. 75 %) und einer geringeren Nebenwirkungsrate fest (G-BA 2015).

Hieraus kann jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass die Kombination von Ledipasvir/Sofosbuvir anderen DAA-Therapien vorzuziehen ist. Denn mittlerweile sind die Proteaseinhibitoren nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar. Somit ist diese damals festgelegte zVT kein Therapiestandard mehr, sondern Ledipasvir/Sofosbuvir selbst wurde als zVT für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 vom G-BA benannt. Der Beschluss des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen hat jedoch nach wie vor Bestand.

Die S3-Leitlinie zur Behandlung der Hepatitis C empfiehlt eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir nur für die Genotypen 1, 4, 5 und 6. Dies entspricht auch der Fachinformation, die Dosierungsempfehlungen nur für diese Genotypen ausspricht.

Die Auswertung in ■ Abb. 13.2 zeigt, dass Verordnungen von Ledipasvir/Sofosbuvir mittlerweile eine untergeordnete Rolle spielen. Dagegen liegen die Verordnungen von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) und Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) auf einem deutlich höheren Niveau. Hierfür könnten folgende Gründe sprechen:

Für Glecaprevir/Pibrentasvir fasste der G-BA zwar im Februar 2018 den Beschluss, dass der Zusatznutzen für die Patienten mit den Genotypen 1 bis 6 gegenüber der jeweiligen zVT nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte keine Studien gegenüber einer Kontrolltherapie vorgelegt. In den einarmigen Studien zum Genotyp 1 ohne Leberzirrhose erreichten jedoch bereits nach acht Wochen unabhängig von der Ausgangsviruslast rund 98 % der Behandelten eine SVR und damit in einer vergleichbaren Größenordnung wie unter einer Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir unter einer zwölfwöchigen Gabe (G-BA 2018, 2015).

13.1 · Die Rollen von Zusatznutzen und Preis bei der Verordnungsentscheidung

Abb. 13.2 Entwicklung der Verordnungen von Wirkstoffen zur Therapie von Hepatitis C; Datenbasis: Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V

Gemäß S3-Leitlinie ist mit der Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir eine pangenotypische und damit vom Genotyp unabhängige Therapie verfügbar, die bei vielen Patienten eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf acht Wochen erlaubt und auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zum Einsatz kommen kann (Sarazin et al. 2020).

Sofosbuvir/Velpatasvir kann ebenfalls pangenotypisch eingesetzt werden. Der G-BA sah in seinem Beschluss vom Januar 2017 für den Genotyp 2 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT Sofosbuvir und Ribavirin und für den deutlich schwerer zu behandelnden Genotyp 3 sogar einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen

Zusatznutzen gegenüber derselben Therapie. Unter der Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir wurden höhere SVR-Raten erzielt als unter der Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin. Darüber hinaus verminderten sich die Nebenwirkungen (G-BA 2017a). Für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 war der Zusatznutzen nicht belegt.

Die S3-Leitlinie empfiehlt die Kombination von Sofosbuvir/Velpatasvir für alle Genotypen mit einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen (Sarazin et al. 2020).

Die Kosten einer achtwöchigen Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir liegen mit rund 30.000 € in derselben Größenordnung wie eine zwölfwöchige Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir; die Kosten für eine zwölfwöchige

Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir betragen dagegen rund 45.000 € (eigene Berechnungen, Stand Januar 2021).

Die Möglichkeit einer pangenotypischen Behandlung, die Verkürzung der Therapiedauer sowie niedrigere Kosten scheinen das Verordnungsverhalten maßgeblich zu beeinflussen (siehe ■ Abb. 13.2). Dies spiegelt sich auch in sinkenden jährlichen Kosten wider.

13.1.3 Relevante Therapieoption trotz eines nicht belegten Zusatznutzens

Bei (Teil-)Anwendungsgebieten, die nur wenige Patientinnen und Patienten betreffen, kann der G-BA in vielen Fällen aufgrund der unzureichenden Datenlage keine evidenzbasierte Aussage über einen Zusatznutzen treffen. Gleichzeitig werden diese Arzneimittel bisweilen in den Leitlinien als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Ein Beispiel hierfür ist Crizotinib beim Lungenkarzinom mit ROS1-Translokation (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC]). Dabei handelt es sich um eine seltene Mutation mit entsprechend schlechter Datenlage (nur ca. 1–2 % der NSCLC sind ROS1-positiv). Trotzdem hat Crizotinib von der europäischen Zulassungsbehörde EMA aufgrund des übergeordnet zu betrachtenden Anwendungsgebietes NSCLC keinen Orphan Drug-Status zuerkannt bekommen.

Der Zusatznutzen für Crizotinib bei ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ist nicht belegt, da keine vergleichenden Daten vorlagen (G-BA 2017b). Die Leitlinien geben basierend auf der klinischen Erfahrung und retrospektiven Vergleichen jedoch eine klare Empfehlung für Crizotinib bei ROS1. So führt die S3-Leitlinie aus: „Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.“ Es bestehe eine [...] „überragende“ Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Nach

der DGHO-Leitlinie führt Crizotinib bei über 90 % der Patientinnen und Patienten zu einer Krankheitskontrolle (Griesinger et al. 2019).

Aufgrund der Mischpreisproblematik³ könnten Krankenkassen eine Verordnung in diesem Teilanwendungsgebiet von Crizotinib als unwirtschaftlich ansehen. Vor diesem Hintergrund konnte in den Tragen den Gründen zum Beschluss des G-BA eine Öffnungsklausel verankert werden: „Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung (mit Crizotinib) in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein“ (G-BA 2017b). Auf diese Weise wird – in Analogie zur Sonderregelung für Orphan Drugs im AMNOG-Prozess – zum einen der Diskrepanz zwischen der auf klinischen Erfahrungen und Leitlinienempfehlungen basierenden Verordnungspraxis, zum anderen der aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung für die frühe Nutzenbewertung unzureichenden Evidenzlage Rechnung getragen und der medizinische Versorgungsbedarf anerkannt.

13.1.4 Einflussfaktor Preis für die ärztliche Verordnungsentscheidung

Inwiefern der Preis ein möglicher Einflussfaktor für die ärztliche Verordnungsentscheidung ist – sofern damit keine Verschlechterung der Qualität einer indikationsgerechten Therapie verbunden ist –, soll am Beispiel der Verordnung von Biosimilars beschrieben werden.

3 Mischpreise stellen sicher, dass ein zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer ausgehandelter Preis einheitlich für ein Arzneimittel gilt und zwar unabhängig davon, welchen Zusatznutzen es in einzelnen Patientengruppen ausgewiesen bekommen hat. Dies kann dazu führen, dass der ausgehandelte Preis in Patientengruppen ohne Zusatznutzen teurer als die zVT ist.

TNF-Alpha-Blocker haben u. a. in der Behandlung schwererer Verläufe der rheumatoiden Arthritis, Plaque Psoriasis Arthritis, ankylosierenden Spondylitis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa einen hohen Stellenwert. Die Kosten dieser Therapie sind hoch. Beispielsweise liegen die Jahrestherapiekosten für TNF-Alpha-Blocker in Abhängigkeit vom Wirkstoff und der Dosierung für die Therapie der rheumatoiden Arthritis bei rund 11.000 bis 25.000 € (G-BA 2021). Der Arzneiverordnungsreport 2020 führt den Wirkstoff Adalimumab als einen Vertreter der TNF-Alpha-Blocker auf Platz 3 im Ranking der umsatzstärksten Arzneimittel mit Nettokosten von 696,6 Mio. € (auf Basis der Verordnungen für 2019) an, jedoch ist im Jahr 2019 bereits ein deutlicher Rückgang der Verordnungskosten von 33,5 % gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen (Schwabe und Ludwig 2020). Diese Kosteneinsparung ist maßgeblich auf die Einführung von Biosimilars zurückzuführen. Neben Adalimumab sind auch Etanercept und Infliximab als Biosimilars auf dem deutschen Markt verfügbar. Biosimilars unterscheiden sich nicht in ihrer pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den Referenzarzneimitteln (AkdÄ 2021).

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von preisgünstigeren Nachahmerpräparaten hat der Gesetzgeber mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) den G-BA beauftragt, Hinweise zur Ordnungsweise zu geben, um damit verbundene Einsparmöglichkeiten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) besser nutzbar zu machen. Der G-BA hat im August 2020 solche Hinweise in die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgenommen (G-BA 2020a). Im Sinne einer wirtschaftlichen Ordnungsweise sollen Vertragsärztinnen und Vertragsärzte zu Beginn einer Therapie mit biotech-

nologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln wirkstoffbezogen ein preisgünstiges Produkt auswählen. Werden Patientinnen und Patienten bereits mit einem bestimmten Biologikum behandelt, soll die Umstellung auf ein preisgünstigeres Biosimilar geprüft werden. Voraussetzung bei einer bereits laufenden Arzneimitteltherapie ist insbesondere, dass keine patientenindividuellen medizinischen Gründe gegen die Umstellung sprechen. Dies können Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder eine instabile Therapiesituation sein. Sowohl bei der Erstverordnung als auch bei der Umstellung gilt: Sofern die Krankenkasse für ein Arzneimittel einen Rabattvertrag abgeschlossen hat, ist auf diesem Wege die Wirtschaftlichkeit der Verordnung sichergestellt.

Dennoch haben die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte diesen Grundsatz bereits zu einem früheren Zeitpunkt gelebt, wie folgende Abbildung verdeutlicht (■ Abb. 13.3). Hintergrund hierfür könnten auch die zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem GKV-Spitzenverband seit 2015 jährlich vereinbarten Empfehlungen sein, nach denen Biosimilars bevorzugt verordnet werden sollen (KBV 2015). Solche Ziele finden sich auch in den Arzneimittelvereinbarungen auf Landesebene wieder. Aus der Entwicklung der Anteile der Biosimilars lässt sich ableiten, dass Vertragsärztinnen und Vertragsärzte zunächst vornehmlich Neueinstellungen mit Biosimilars vorgenommen haben, zunehmend erfolgen nun aber auch Umstellungen auf Biosimilars.

Durch die Einführung von Biosimilars sind auch die Kosten für die patentfreien Originale gesunken. Die Auswertung zeigt zudem, dass der patentgeschützte und deutlich teurere Markt bei den TNF-Alpha-Blockern nur eine untergeordnete Rolle spielt.

■ **Abb. 13.3** Entwicklung der Verordnungen und Kosten von TNF-alpha-Inhibitoren (nur Fertigarzneimittel); Datenbasis: Arzneiverordnungsdaten gemäß § 300 SGB V

13

13.2 Informationsquellen für Verordnungsentscheidungen

Therapie- bzw. Verordnungsentscheidungen sind Folge eines komplexen Prozesses, an dessen Beginn die Anamnese und Befunderhebung einschließlich der Diagnosestellung stehen und in dem Ärztinnen und Ärzte gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten ein Therapieziel festlegen, das die persönlichen Lebensumstände und gegebenenfalls bestehende Vorerkrankungen berücksichtigt. Nach dem Sozialgesetzbuch V hat die Ärztin/der Arzt bei der Therapiewahl das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten und sicherzustellen, dass eine Leistung ausreichend, zweckmäßig

und wirtschaftlich ist und sie das Maß des Notwendigen nicht überschreitet; dabei hat die Qualität und Wirksamkeit der Leistung dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.

Für Verordnungsentscheidungen stehen Ärztinnen und Ärzten eine Vielzahl von Informationsquellen wie klinische (Zulassungs-) Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Fachinformationen, Vorgaben und Empfehlungen der AM-RL sowie der Arzneimittelvereinbarungen zwischen den Landesverbänden der Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen und Arzneimittelbewertungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Verfügung.

13.2.1 Die Rolle von Leitlinien

Klinische Leitlinien werden allgemein als systematisch entwickelte Hilfen für Ärztinnen und Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Versorgungssituationen, die auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren beruhen, definiert (u. a. Field und Lohr 1992; AWMF 2021). Ziel der Entwicklung und Implementierung von Leitlinien ist daher, die klinische Entscheidungsfindung mit der besten verfügbaren Evidenz zu unterstützen, um die Qualität der Versorgung, Therapieergebnisse und Kosteneffektivität zu verbessern (Van Dulmen et al. 2014).

In therapeutischen Bereichen, die von einer schnellen Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze geprägt sind, ist die Aktualität von evidenzbasierten Leitlinien von besonderer Bedeutung. Am Beispiel der Therapieempfehlungen zum metastasierten Prostatakarzinom hat Wörmann (2018) beschrieben, mit welcher Dynamik und wie grundlegend sich Therapieempfehlungen innerhalb von vier Jahren geändert haben und stellt fest, dass diese Entwicklung charakteristisch für die meisten Bereiche der Onkologie sei.

Die Dynamik der Entwicklung von neuen medikamentösen Therapieansätzen wie beispielsweise bei Orphan Drugs oder in der Onkologie ist auch an der Anzahl der pro Jahr durchgeführten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu erkennen: Bei den Orphan Drugs hat sich seit 2016 die Anzahl der Verfahren von 17 auf 46 fast verdreifacht, im Bereich Onkologie ist die Anzahl der Verfahren von 33 im Jahr 2016 auf 42 im Jahr 2020 angestiegen.

13.2.2 Instrumente der Verordnungssteuerung am Beispiel des KBV-Medikationskatalogs

Im Zuge des GKV-Versorgungsstärkungsgesetz wurde die Ablösung der Richtgrößenprüfung als Regelprüfart ab dem Jahr 2017 vorgesehen. Damit war der Weg für eine strukturelle Steuerung der Arzneimittelversorgung im Sinne einer stärkeren Ausrichtung auf eine rationale Pharmakotherapie geebnet. Die KBV und der GKV-Spitzenverband haben dazu in ihren Rahmenvorgaben für die Wirtschaftlichkeitsprüfung ärztlich verordneter Leistungen für die regionalen Vereinbarungspartner die Möglichkeit aufgenommen, einen Katalog für eine indikationsgerechte wirtschaftliche Wirkstoffauswahl in versorgungsrelevanten Indikationen heranzuziehen (KBV und GKV-Spitzenverband 2015).

Die KBV hat als ein Angebot den Medikationskatalog entwickelt, der Vertragsärztinnen und -ärzte bei einer evidenzbasierten, indikationsgerechten und sicheren Verordnungsentscheidung unterstützen soll. Dieser wurde im April 2014 in der Arzneimittelinitiative Sachsen und Thüringen (ARMIN) erprobt und darauf aufbauend seit Januar 2017 in einigen Kassenärztlichen Vereinigungen anstelle der Richtgrößenprüfung bei Wirtschaftlichkeitsprüfungen verwendet.

Für insgesamt 22 Indikationen hat die KBV die Wirkstoffe, die für die Behandlung zugelassen sind, bewertet und nach den Kategorien „Standard“, „Reserve“ oder „nachrangig“ eingestuft. Diese mindestens jährlich aktualisierte Evidenzbewertung erfolgt auf Basis (KBV 2021):

- relevanter Leitlinien (nationale Versorgungsleitlinien bzw. aktuelle S3-Leitlinien, sofern vorhanden),
- der Publikation „Arzneiverordnungen“ sowie der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),

- der Therapiehinweise, der Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung und, zu Disease-Management-Programmen (DMP),
- der Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- von Cochrane Reviews,
- der Publikation „WirkstoffAktuell“ der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

sowie ergänzend

- der Bewertungen der atd-Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm®

und unter Berücksichtigung

- der Regelungen der AM-RL, der PRISCUS-Liste und der Rote-Hand-Briefe.

Insbesondere den Beschlüssen des G-BA sowie der AM-RL und ihren Anlagen kommt dabei ein hoher Stellenwert zu, da diese für die Verordnenden verbindlich sind. Wirkstoffe, die eine gute Evidenzlage haben und für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten zur Behandlung der jeweiligen Indikation in Frage kommen, werden als „Standard“ eingruppiert. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die eine Behandlung mit den Standardwirkstoffen, z. B. aufgrund einer Unverträglichkeit des Standardwirkstoffes, nicht in Frage kommt oder bei denen für bestimmte Patientengruppen ein Vorteil im Sinne eines Zusatznutzens nachgewiesen ist.

Der Kategorie „nachrangig einzusetzende Wirkstoffe“ sind die übrigen für die jeweilige Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition „Standard“ oder „Reserve“ fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsumiert sein, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile haben und dann auch eingesetzt werden können, die aber in der Gesamtschau aufgrund der Evidenzlage als „nachrangig zu verordnen“ einzustufen sind. Ziel ist es, dass die Verordnenden den überwiegenden Anteil der Verordnungen entsprechend der Empfehlungen aus dem Medikationskatalog vornehmen. Die freie Thera-

pieentscheidung im Einzelfall soll weiterhin möglich sein.

Diese Vorgehensweise – im Sinne einer Therapiekaskade – wird am Beispiel der Therapie von Fettstoffwechselstörungen nachfolgend kurz skizziert (KBV 2021):

- Für die Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine – und hier insbesondere diejenigen Wirkstoffe, die in klinischen Endpunktstudien eine morbiditäts- und mortalitätssenkende Wirkung nachgewiesen haben – Mittel der Wahl. Simvastatin und Pravastatin sind daher als Standard sowie Atorvastatin als Reserve-Wirkstoff kategorisiert.
- Ezetimib wird aufgrund der Bewertungen in evidenzbasierten Leitlinien, des DMP KHK (Koronare Herzkrankheit) und im Zusammenhang mit den Aussagen zur zVT in der frühen Nutzenbewertung zu den PCSK9-Inhibitoren sowie des Rapid Reports des IQWiG als Reservewirkstoff (insbesondere für den Einsatz bei stark erhöhten Lipidwerten, Kontraindikationen für Statine, einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und nicht erreichbaren LDL-Zielwerten mit nur einem Statin) eingestuft.
- Die neuen und hochpreisigen PCSK-9-Hemmer sind aufgrund der Leitlinienempfehlungen, der Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung und der Verordnungseinschränkung in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie als Wirkstoffe eingestuft, die nachrangig zu verordnen und besonderen Therapiesituationen vorbehalten sind.

Die für die Verordnung verwendete Praxissoftware enthält auch die in regionalen Arzneimittelvereinbarungen nach § 84 Abs. 1 SGB V festgelegten Versorgungs- und Wirtschaftlichkeitsziele wie beispielsweise einen Hinweis auf den KBV-Medikationskatalog und damit die Information, ob es sich bei einem ausgewählten Wirkstoff um einen Standard-, Reserve- oder nachrangig zu verordnenden Wirkstoff handelt.

13.2.3 Erweiterung des Informationsangebots durch das Arzneimittelinformationssystem

Mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz und der nachfolgenden elektronischen Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) wurde die Verordnungssoftware um die Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung erweitert. Die Ärzteschaft hatte sich frühzeitig zu diesem Arzneimittel-Informationssystem (AIS) positioniert und definierte Sinn und Zweck des AIS grundsätzlich als Unterstützung für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte bei der Auswahl eines Arzneimittels im Rahmen ihrer Therapieentscheidung. Sie mahnte jedoch an, dass aus „Information“ keine „kassengesteuerte Verordnungskontrolle“ werden darf, die zu Verordnungseinschränkungen und einer Regressbedrohung für Verordnende führt (Steiner 2018). Dies wiederum setzt voraus, dass den Verordnenden die Inhalte der Beschlüsse des G-BA in praxistauglicher Form und ohne bürokratischen Mehraufwand zur Verfügung stehen. Hierfür hatte sich die KBV in den Vorbereitungen zur Umsetzung der Mindestanforderungen der EAMIV eingesetzt. Handlungsleitend war deshalb auch, keine unverhältnismäßige Informationsflut während des Verordnungsprozesses im Alltag zu erzeugen.

Seit Oktober 2020 können diese Informationen nun am Praxisrechner abgerufen werden, beispielsweise ob entweder eine frühe Nutzenbewertung zu einem bestimmten Arzneimittel oder ein Zusatznutzen im Vergleich zum bisherigen Standard vorliegen. Wichtig dabei ist, dass die Informationen auf die Verordnungssituation bezogen passgenau abgebildet sind, d.h., dass – sofern bei einem Patienten ein ICD-10-Code hinterlegt ist – nur derjenige Beschluss angezeigt wird, der zu

diesem Anwendungsgebiet des Arzneimittels passt. Gerade in der Onkologie bei mehreren zugelassenen Tumorentitäten, z. B. Nierenzellkarzinom, Lungenkarzinom, Melanom etc., ist dies sinnvoll. Außerdem sollen die zentralen Informationen (Anwendungsgebiet des Arzneimittels, Patientengruppen, Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, graphische Darstellung der klinischen Endpunkte sowie Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung) auf einen Blick erkennbar sein. Weitere Details stehen auf nachgelagerten Informationsebenen zur Verfügung.

Für die Kommunikation des AMNOG-Verfahrens, das für einen qualitätsgesicherten, frühzeitigen Zugang zu neuen Arzneimitteltherapien für Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten gleichermaßen – und dies auch im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – sorgt, ist somit die Basis geschaffen. Wichtig ist und bleibt jedoch, dass die Limitationen (wie die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Versorgungsalltag aufgrund einer in Zulassungsstudien selektierten Patientenpopulation, die Bildung von möglicherweise zu kleinen oder für den Versorgungsalltag wenig relevanten Subgruppen, fehlende Studiendaten bei der Beurteilung des Zusatznutzens oder der wie oben beschrieben nicht adäquat berücksichtigte Wechsel eines Therapiestandards) von Verordnenden berücksichtigt werden können sowie von Kostenträgern akzeptiert werden.

Zusammenfassend erscheinen evidenzbasierte und aktuelle Leitlinien aufgrund der Abbildung des therapeutischen Gesamtkontextes und der Berücksichtigung der Versorgungspraxis als eine sinnvolle Ergänzung zu den Informationen des AIS. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung wiederum sind für die Kategorisierung der Wirkstoffe im KBV-Medikationskatalog von besonderer Relevanz.

13.3 Erwartungen an die Weiterentwicklung der frühen Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung erfolgt in erster Linie mit dem Ziel, einen angemessenen Preis eines neuen Arzneimittels festzulegen. Darüber hinaus sollen Ärztinnen und Ärzte mit dem AIS besser über die Beschlüsse des G-BA informiert werden, damit diese zielgerichtet in der Versorgung umgesetzt werden. In einer Reihe von Punkten hat sich die frühe Nutzenbewertung nach den Erfahrungen, die mittlerweile seit zehn Jahren mit den AMNOG-Bewertungen gemacht wurden, aus Sicht der Ärzteschaft in positivem Sinne weiterentwickelt. Beispiele hierfür werden nachfolgend genannt, zugleich wird aufgezeigt, dass weiterhin Reformbedarf besteht.

13.3.1 Anerkennung der Patientenrelevanz von Studienendpunkten

Besonders bei Krebserkrankungen, mit langem medianem Überleben oder in frühen Krankheitsstadien ist es schwierig, in einem für das AMNOG-Verfahren realistischen Zeitrahmen ausreichend Daten für den klinischen Endpunkt Gesamtüberleben zu generieren. Charakteristische Beispiele hierfür sind die chronisch-lymphatische Leukämie (CLL) oder das Hormonrezeptor-positive Mamma-Karzinom, bei denen Todesfälle häufig erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten auftreten können. Auch aus diesem Grund wird in onkologischen Studien oft das Fortschreiten (Progress) oder das Wiederauftreten (Rezidiv) der Erkrankung, z. B. progressionsfreies oder rezidivfreies Überleben (PFS bzw. RFS), als primärer Endpunkt gewählt. Auch die Zulassungen durch die europäische Zulassungsbehörde EMA basieren meist auf diesen Endpunkten. Der G-BA hatte RFS zunächst nicht zur Bewertung herangezogen. Auf die unter-

schiedlichen Auffassungen zur Relevanz des Endpunktes wurde jedoch hingewiesen. Mittlerweile ist der G-BA – auch aufgrund der Positionierung der Ärzteschaft in dieser Fragestellung – zu der Auffassung gelangt, dass Rezidive bzw. rezidivfreies Überleben bei einem auf Heilung ausgerichteten, d. h. kurativen Therapieansatz in der Onkologie als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird. Denn das Wiederauftreten der Krebserkrankung kann lebensbedrohend sein und zeigt, dass der kurative Therapieansatz bei einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung nicht erfolgreich war.

Die Patientenrelevanz von lediglich per Bildgebung oder als Laborwert erhobenen Endpunkten wird bisher vom G-BA analog zum methodischen Vorgehen des IQWiG nicht bzw. nicht per se anerkannt. Gefordert wird vielmehr ein Nachweis, dass diese Befunde symptomatisch oder *patient-reported outcomes* (PRO) sind. Dies ist jedoch aus ärztlich klinischer Sicht für bestimmte Therapiesituationen teilweise zu kurz gegriffen. Hierzu findet eine fachlich-methodische Diskussion im G-BA statt, bei der sich die Ärzteschaft für eine differenzierte Berücksichtigung vor dem Hintergrund der unterschiedlichen klinischen Relevanz von bildgebend erhobenen Befunden und Laborwerten einsetzt.

13.3.2 Benennung von Komparatoren

In den ersten Jahren des AMNOG-Verfahrens wurden Wirkstoffe, die außerhalb ihres zugelassenen Anwendungsgebiets (Off-Label) eingesetzt wurden, regelhaft nicht als zVT benannt. Diese Vorgehensweise wurde unabhängig davon gewählt, ob für den Off-Label-Einsatz eines Wirkstoffes Evidenz vorlag, der Wirkstoff in Leitlinien empfohlen wurde sowie von seiner Rolle in der Versorgungspraxis. Der Vorrang der Zulassung galt zunächst uneingeschränkt. Allerdings wurden in bereits Jahre zurückliegenden Zulassungsverfah-

ren meist ein breites Anwendungsgebiet zugelassen (z. B. Mammakarzinom), neuere Zulassungen werden dagegen in der Regel analog zur in den pivotalen Studien untersuchten Population oft sehr begrenzt erteilt. Dies führte häufig zur Benennung von breit zugelassenen Wirkstoffen als zVT, obwohl diese ggf. gar nicht in der nunmehr relevanten und sehr spezifischen Patientengruppe untersucht wurden. Der dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechende und in der Versorgung eingesetzte Therapiestandard konnte dagegen oft nicht als zVT benannt werden, da eine Zulassung für genau diese Therapiesituation fehlte. Gab es gar keine zugelassenen Wirkstoffe, wurde teilweise best supportive care (BSC) als alleinige zVT benannt, obwohl zielgerichtete Therapien sowohl empfohlen als auch in der Versorgung eingesetzt wurden. Da jedoch der Off-Label Use in manchen Indikationsgebieten, insbesondere in der Onkologie, der Pädiatrie, der Neurologie und bei sehr seltenen Erkrankungen eher die Regel als die Ausnahme darstellte, haben vor allem die Ärzteschaft sowie die Patientenvertretung mit Unterstützung von medizinischen Fachgesellschaften sich immer wieder dafür eingesetzt, Wirkstoffe auch dann als Komparatoren anzuerkennen, wenn sie in den zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes zum Einsatz kamen oder diese Wirkstoffe bereits in den Beratungsverfahren zur frühen Nutzenbewertung als geeignete Komparatoren zu benennen. Seit geraumer Zeit findet diese Vorgehensweise nun zunehmend Anwendung. Es ist jedoch sachgerecht, dass damit nicht die Anerkennung der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV durch den G-BA erfolgt und auf die Diskrepanz zwischen Zulassung und Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, Leitlinienempfehlungen sowie Versorgungspraxis hingewiesen wird.

13.3.3 Umgang mit Subgruppen

Durch die Bildung zum Teil sehr kleiner Subgruppen bei der Festlegung der zVT durch den G-BA kann es Probleme geben, die für eine Auswertung der Daten ausreichende statistische Power zu erreichen. Da die Studien anders konzipiert waren, ist hierfür die Fallzahl zu klein. Die Subgruppen generieren sich oft aus dem Zulassungsstatus der Komparatoren oder auch aus unterschiedlichen prognostischen und prädiktiven Faktoren.

Die Existenz zahlreicher Subgruppen mit unterschiedlichen Zusatznutzenkategorien kann auch zu fehlender Akzeptanz bei der Verordnungsentscheidung führen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn sich die Subgruppen nicht nach den für die Praxis relevanten Kategorien, sondern an den Zulassungen der jeweiligen zVT orientieren. Zudem kann eine nach vielen Subgruppen aufgeteilte Bewertung für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte mitunter schwer nachvollziehbar sein und damit eine Hürde für die Umsetzung der AMNOG-Beschlüsse in der Versorgung darstellen.

Unter bestimmten methodischen Voraussetzungen können jedoch insbesondere die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (*overall survival*) aus der gesamten Studienpopulation auf der Grundlage ähnlicher Effekte datenbasiert für eine kleine Subgruppe herangezogen werden, wie dies beispielsweise beim Beschluss des G-BA zu Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant beim HR+, HER-Mammakarzinom vom 20. August 2020 der Fall war (G-BA 2020b). Zu solchen Fragestellungen hatte auch das IQWiG eine methodische Ausarbeitung vorgelegt, nach der es unter der Voraussetzung ähnlicher Effekte in den Subgruppen möglich sein kann, Effekte der Gesamtpopulation für Teilpopulationen heranzuziehen (IQWiG 2018).

13.4 Fazit

Die Bewertung des Zusatznutzens beeinflusst das Ordnungsverhalten. Da sie jedoch zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgt und damit eine Momentaufnahme darstellt, ist sie immer auch im Gesamtkontext zu betrachten. Gerade in Indikationen mit raschem Therapiefortschritt kann sich der Behandlungsstandard schnell ändern. Die Bewertungen haben aber grundsätzlich weiterhin Bestand. Die erneute Bewertung zu einem späteren Zeitpunkt ist eine Möglichkeit, aktuellere Daten und ein differenzierteres Ergebnis zum Zusatznutzen zu erhalten, was sich wiederum auf das Ordnungsverhalten auswirken kann. In Anwendungsgebieten mit nur wenigen Patientinnen und Patienten kann der G-BA zum Teil keinen Zusatznutzen für Arzneimittel aussprechen, da die Datenlage eine evidenzbasierte Aussage nicht zulässt. Dennoch kann die medikamentöse Behandlung in einem solchen Fall eine relevante Therapieoption darstellen. Anhand von Ordnungsdaten kann gezeigt werden, dass die Vertragsärztinnen und -ärzte diese differenzierte Betrachtung des Zusatznutzens bei ihren Ordnungsentscheidungen nachvollziehen. Weitere Informationsquellen wie Leitlinien und Instrumente der Ordnungssteuerung stehen ebenso für Ordnungsentscheidungen zur Verfügung. Eine Beurteilung des Einflusses des AIS allerdings ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich. Methodisch-fachliche und versorgungspraktische Diskussionen haben dazu geführt, dass sich das Verfahren der frühen Nutzenbewertung seit seiner Einführung im Jahr 2011 weiterentwickelt hat.

Literatur

- AWMF (2021) Leitlinien. <https://www.awmf.org/leitlinien.html>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- AkdÄ (2021) Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Behandlung mit Biosimilars S 2. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Biosimilars-KF.pdf>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- äzq (2021) Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung S 31. <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- Field M, Lohr KN (1992) Guidelines for clinical practice: from development to use. National Academy Press, Washington, DC
- G-BA (2013) 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 – Dapagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2015) 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/150/#beschlusse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2016) 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 – Empagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2017a) 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/251/#beschlusse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2017b) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/262/#beschlusse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2018) 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 – Glecaprevir/Pibrentasvir. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/303/#beschlusse>. Zugegriffen: 27. Mai 2021

- G-BA (2019a) 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 – Dapagliflozin. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf. Zugriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2019b) 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 – Erenumab. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/#beschluesse>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2019c) 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 – Galcenezumab. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#beschluesse>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2019d) 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 – Fremanezumab. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#beschluss>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2020a) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): § 40a (neu) – Austausch von biotechnologisch hergestellten biologischen Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4430/2020-08-20_AM-RL-Austausch-bio-Arzneimittel_BAnz.pdf. Zugriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2020b) Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). Beschluss vom 20.08.2020. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4428/>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- G-BA (2021) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis) S 14–20. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590.pdf. Zugriffen: 27. Mai 2021
- Griesinger et al (2019) Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018) Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen [GA 18-01]; Letzte Aktualisierung 18.07.2018. <https://www.iqwig.de/projekte/ga18-01.html>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- KBV (2015) Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2016. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/172841/Rahmenvorgaben-nach-84-Abs-7-SGB-V-Arzneimittel-fuer-das-Jahr-2016-vereinbart-zwischen-dem-Spitzenverband-Bundes-Krankenkassen->. Zugriffen: 27. Mai 2021
- KBV (2021) Medikationskatalog 2021. <https://www.kbv.de/html/medikationskatalog.php>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- KBV und GKV-Spitzenverband (2015) Rahmenvorgaben nach § 106b Abs. 2 SGB V für die Wirtschaftlichkeitsprüfung ärztlich verordneter Leistungen vom 30. November 2015. <https://www.kbv.de/html/2756.php>. Zugriffen: 14. Mai 2021
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL S 247. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- Rosien U, Frederking D, Grandt D (2017) Chronische Hepatitis C: Umwälzungen in der Therapie durch direkt antiviral wirkende Substanzen. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201702/070h/index.php>. Zugriffen: 27. Mai 2021 (Arzneiverordnung in der Praxis Band 44 Heft 2)
- Sarazin C, Zimmermann T, Berg T et al (2020) S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“. Addendum. AWMF-Register-No.: 021/012. <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/hepatitis-c/>. Zugriffen: 27. Mai 2021
- Schwabe U, Ludwig W (2020) Arzneiverordnungen 2019 im Überblick. In: Schwabe U, Ludwig W (Hrsg) Arzneiverordnungsreport 2020. Springer, Berlin, S 14
- Steiner S (2018) Stand der AIS-Vorbereitungen aus Sicht der Vertragsärzteschaft. Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung – Arztinformation via Software: Orientierung oder Steuerung? Heft 7, Juni 2018. Springer, Berlin
- Van Dulmen SA, Maas M, Staal JB et al (2014) Effectiveness of peer assessment for implementing a Dutch physical therapy low back pain guideline: a cluster randomized controlled trial. *Phys Ther* 94:1396–1409
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al (2018) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380(4):347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

Wörmann B (2018) Welche Informationen braucht der Arzt für seine Therapieentscheidungen? Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung – Arztinformation via Software: Orientierung oder Steuerung? Heft 7, Juni 2018. Springer, Berlin

Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.