

# Persönliche PDF-Datei für Pascale Holzerny, Sebastian Werner, Jörg Ruof

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Sind G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung geeignet?

DOI 10.1055/s-0043-121590  
Gesundh ökon Qual manag; 2018: 1–9

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**  
© 2018 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 1432-2625

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags



# Sind G-BA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung geeignet?

## Are FJC appraisals suitable to guide therapeutic decisions?

### Autoren

Pascale Holzerny<sup>1</sup>, Sebastian Werner<sup>2</sup>, Jörg Ruof<sup>3</sup>

### Institut

- 1 HealthEcon Ltd, Basel, Schweiz
- 2 vfa, Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V., Berlin
- 3 Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

### Schlüsselwörter

Leitlinien, G-BA Beschluss, Zusatznutzen, Arztinformationssystem (AIS), Therapiefreiheit

### Key words

therapeutic choice, clinical guidelines, HTA appraisal, additional benefit, physicians' desk reference system

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-121590>  
Gesundh ökon Qual manag  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 1432-2625

### Korrespondenzadresse

Dr. Pascale Holzerny  
HealthEcon Ltd  
Steinentorstr. 19  
4051 Basel  
E-Mail: [pholzerny@healthecon.com](mailto:pholzerny@healthecon.com)

### ZUSAMMENFASSUNG

**Zielsetzung** Ziel dieser Übersichtsarbeit ist die Analyse der Übereinstimmung zwischen Leitlinien und G-BA Beschlüssen hinsichtlich i) Patientengruppenbildung und ii) Leitlinienempfehlung versus Zusatznutzen.

**Methoden** Alle onkologischen AMNOG Beschlüsse von 1/2011 bis 5/2017 wurden einbezogen. Bei befristeten Verfahren wurden jeweils nur die aktuellsten Beschlüsse berücksichtigt. Onkopedia wurde als die primäre Quelle für die klinisch-onkologischen Leitlinien berücksichtigt. Die Konkordanz der Patientengruppenbildung wurde angenommen, wenn Leitlinien und G-BA Beschlüsse identische Patientengruppen beinhalteten. Differierende Patientengruppen wurden als Diskordanz beschrieben. Die Konkordanz des G-BA Zusatznutzenbeschlusses zur entsprechenden Leitlinienempfehlung wurde angenommen, wenn vorhandener bzw. nicht belegter Zusatznutzen mit einer vorhandenen bzw. fehlenden Empfehlung in den Leitlinien zusammenfiel. Diskordanz waren Beschlüsse, die von der Leitlinienempfehlung divergierten.

**Ergebnisse** In die Analyse gingen 37 onkologische Medikamente mit 56 Verfahren und insgesamt 102 Patientengruppen ein. Hinsichtlich der Patientengruppenbildung weicht der G-BA in 38 % (n = 39 von 102) partiell oder komplett von den in den Leitlinien dargestellten Patientengruppen ab. Bezüglich der Übereinstimmung von Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung zeigt sich eine partielle oder komplette Diskordanz bei 60 % der Patientengruppen (n = 61 von 102).

**Schlussfolgerung** G-BA Beschlüsse und Leitlinien in der Onkologie weisen sowohl hinsichtlich Patientengruppenbildung als auch bezüglich Zusatznutzenbeschluss erhebliche Diskordanzen auf. Eine, am Patientenwohl orientierte, evidenzbasierte Steuerung der Versorgung sollte sich primär an den von den klinischen Fachgesellschaften konzipierten Leitlinien orientieren.

### ABSTRACT

**Aim** The aim of our review is to analyze the consistency between clinical guidelines and FJC appraisals with regard to i) patient subgroups and ii) guideline recommendations versus additional benefit appraisals.

**Method** Oncological AMNOG appraisals from 1'2011 to 5'2017 were included. In time-restricted procedures only the most recent appraisals were considered. Onkopedia was used as primary source of clinical oncology guidelines. Consistency of patient subgroups was assumed when guidelines and FJC appraisals included identical subgroups. Different definitions of subgroups were described as discordance. Consistency of FJC's additional benefit decisions and respective guidelines was assumed when additional/no additional benefit decisions coincided with a positive/missing recommendation in the clinical guidelines. Discordant were decisions that diverged from the guidelines.

**Results** The analysis included 37 oncological medications with 56 FJC appraisals and a total of 102 patient subgroups. Regarding patient subgroups, FJC partially or fully deviates from the guidelines in 38 % (n = 39 of 102) of the analyzed subgroups. Regarding the consistency between FJC's additional benefit decision and the guideline recommendations, partial or complete discordance is seen in 60% of the patient groups (n = 61 of 102).

**Conclusion** A comparison of FJC appraisals and clinical oncology guidelines reveals considerable differences regarding patient subgroups and additional benefit decisions. Patient-oriented, evidence-based care management should be based primarily on guidelines developed by the clinical specialists.

## Hintergrund

Bei der aktuellen Diskussion um das AIS im Rahmen der Praxissoftware ist u. a. an ein farbcodiertes System, welches unter Rückgriff auf die G-BA Beschlüsse eine einfache und sichere Orientierung bieten kann, gedacht [1, 2, 3] Insbesondere vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Mischpreisdebatte erscheinen Arzneimittel mit nicht belegtem Zusatznutzen (ggf. in einer Patientengruppe) dann als austauschbar oder auch als nicht verordnungsfähig [4, 5]. Das AMNOG würde somit in deutlicher Erweiterung der ursprünglichen Intention nicht nur zur Preisfestlegung, sondern gleichzeitig auch zur Versorgungssteuerung genutzt werden.

Dabei ergibt sich ein Zielkonflikt mit den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, die, basierend auf den Grundlagen der evidenzbasierten Medizin, genau die Optimierung der Patientenversorgung im Blick haben. Evidenzbasierte Leitlinien sind von den Fachgesellschaften in einem strukturierten Prozess erarbeitete Therapieempfehlungen. Sie sind auf die Behandlungs- und Entscheidungssituation im Praxisalltag zugeschnitten und bewerten neue Medikamente im Vergleich zu allen im Indikationsgebiet verfügbaren Alternativen. Sie stellen den Stand der medizinischen Wissenschaft dar, der auch nach dem SGB V bei der Verordnung zu berücksichtigen ist.

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.  
 AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.  
 AIS: Arzteinformationssystem  
 AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz  
 AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.  
 BRAF: Isoform B Rat Fibrosarcoma  
 CLL: Chronisch Lymphatische Leukämie  
 DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.  
 EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor  
 ESMO: European Society for Medical Oncology  
 FJC: Federal Joint Committee  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss  
 GIST: Gastrointestinale Stromatumore  
 HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  
 HTA: Health Technology Assessment  
 KRK: Kolorektales Karzinom  
 Mut: mutiert  
 NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer  
 PRO: Patient Reported Outcomes  
 RCC: Renal Cell Carcinoma  
 ROS1: Reactive Oxygen Species-Tyrosinkinase 1  
 SGB V: Sozialgesetzbuch V  
 S2k: konsensbasierte S2 Leitlinie  
 2L/3L: Zweite bzw. dritte Therapielinie

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

Die wissenschaftliche Debatte zum Thema Patientengruppen und Leitlinienempfehlungen zeigt, dass 68 % der seit Einführung des AMNOG vom Markt zurückgenommenen Medikamente in den Leitlinien spezifisch empfohlen wurden [6], seitens des G-BA die wissenschaftlichen Kriterien für eine Patientengruppenbildung nur bedingt berücksichtigt werden und die von der DGHO empfohlene Konkordanz von Patientengruppen in den klinischen Leitlinien und dem G-BA Beschluss nur partiell umgesetzt wird [7, 8]. In ihrer aktuellen Stellungnahme schlägt die AWMF deshalb die parallele Darstellung von G-BA Beschlüssen und den Therapiealgorithmen der klinischen Leitlinien im Rahmen des AIS vor [2].

## Fragestellung

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist deshalb die Analyse der Übereinstimmung zwischen Leitlinien und G-BA Beschlüssen hinsichtlich i) Patientengruppenbildung und ii) Leitlinienempfehlung versus Zusatznutzen.

## Methoden

In die vorliegende Analyse wurden alle onkologischen AMNOG Beschlüsse von 1/2011 bis 5/2017. Orphan Drugs wurden nicht in die Analyse einbezogen, da bei diesen Medikamenten ein sehr unterschiedlicher G-BA Verfahrensablauf zur Anwendung kommt. So wird beispielweise der Zusatznutzen bei diesen Medikamenten als gegeben angenommen. Bei befristeten Verfahren wurden jeweils nur die aktuellsten Beschlüsse berücksichtigt. Die G-BA Beschlüsse wurden der Homepage des G-BA entnommen ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)). Hinsichtlich Patientengruppenbildung und Zusatznutzenbeschluss wurden die G-BA Beschlüsse den Leitlinien gegenübergestellt. Die Auswahl der Leitlinien erfolgte nach einem vorab festgelegten hierarchischen Schema:

1. Onkopedia Leitlinie der DGHO ([www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com))
2. Fall Back 1: DGHO Stellungnahme ([www.dgho.de](http://www.dgho.de))
3. Fall Back 2: AWMF Leitlinie ([www.awmf.org](http://www.awmf.org))/ ESMO Leitlinie ([www.esmo.org](http://www.esmo.org))/ AGO ([www.ago-online.de](http://www.ago-online.de))/ AIO ([www.aio-portal.de](http://www.aio-portal.de)) Leitlinie

Die Onkopedia Leitlinien der DGHO wurden gewählt, da diese ein hohes Maß an Aktualität besitzen und in der Regel neue Wirkstoffe bereits zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung berücksichtigen. Das jeweilige Fall Back Szenario wurde nur aktiviert, wenn keine entsprechende Onkopedia Leitlinie existierte, die Leitlinie nicht aktuell war, oder die Empfehlungen unklar waren.

Die Fragestellung 1 (Übereinstimmung Patientengruppenbildung) wurde auf Basis eines Vergleiches der Patientengruppen im G-BA Beschluss mit den Leitlinien bearbeitet. Bei ca. der Hälfte der AMNOG Verfahren bildet der G-BA zusätzliche Patientengruppen [7].

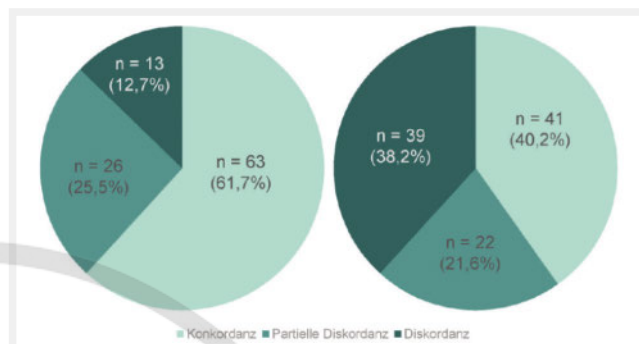
Diese können sich aus dem Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation, durch die Festlegung unterschiedlicher Vergleichstherapien oder auch durch unterschiedliche Datenlagen für einzelne Patientengruppen ergeben. In unserer Analyse wurden zunächst Verfahren bei denen der G-BA eine Differenzierung von Patientengruppen, die über die in der Fachinformation genannten Indikationsgebiete hinausging, identifiziert. Bei diesen Verfahren wurde dann in einem zweiten Schritt geprüft, ob sich diese zusätzlichen Patientengruppen auch in den klinischen Leitlinien wiederfinden.

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

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

## Ergebnisse

In die Analyse gingen 37 onkologische Medikamente mit 56 Verfahren ein. Befristete Verfahren wurden jeweils nur einmal berücksichtigt. Im Falle von Vismodegib, Regorafenib (KRK), Eribulin (Mammakarzinom), Vemurafenib, Crizotinib (2 L NSCLC), Afatinib (EGFR mut), Ceritinib (3 L NSCLC) und Idelalisib (CLL), war dies bereits die erneute Nutzenbewertung des G-BA (der „Entfristungsbeschluss“). Bei Axitinib, Cabozantinib (RCC), Lenvatinib (RCC), Nivolumab (Melanom), Osimertinib, Palbociclib, Sipuleucel-T und Trifluridin-Tipiracil waren es noch die ersten Verfahren (der „Befristungsbeschluss“). Im ersten Verfahren von Vandetanib waren die im Dossier vorgelegten Daten unzureichend. Auch hier wurde entsprechend nur das Zweitverfahren („Nachreichungsdossier“) berücksichtigt.



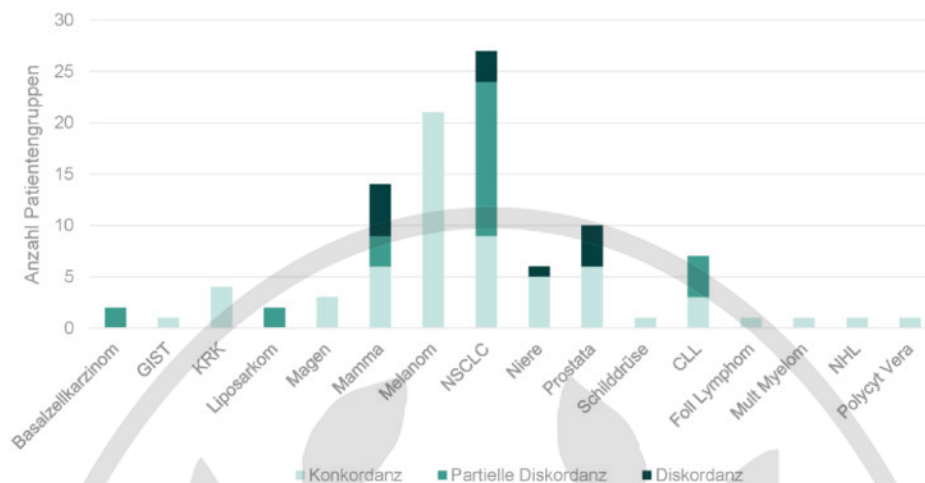
► **Abb. 1** 102 Patientengruppen aus 56 Verfahren: Konkordanz zwischen G-BA Beschluss und Leitlinien bzgl. a) Patientengruppenbildung und b) Zusatznutzen vs. Leitlinienempfehlung

## Fragestellung 1 (Übereinstimmung Patientengruppenbildung)

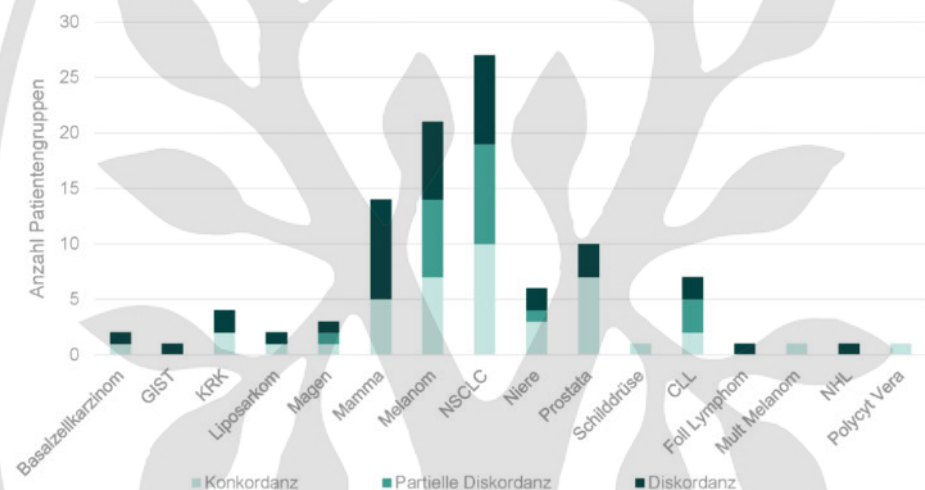
Insgesamt wurden über alle 56 Verfahren hinweg 102 Patientengruppen differenziert. Bei ca. der Hälfte der Verfahren (n = 27 von 56) bildete der G-BA zusätzliche Patientengruppen. Dabei zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen den Patientengruppen des G-BA und den Leitlinien bei n = 63 (61,8%) der Patientengruppen. In 38,2% (n = 39 von 102) weicht der G-BA partiell (n = 26) oder komplett (n = 13) von den in den Leitlinien dargestellten Patientengruppen ab (► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**).

Dabei ist festzuhalten, dass sich bei den G-BA Verfahren die Patientengruppenbildung häufig aus der Festlegung des Arzneimittels für die Vergleichstherapie ergibt, wohingegen Leitlinien häufig den klinischen Zustand des Patienten an den Ausgangspunkt des Therapiealgorithmus stellen. So unterteilt die Onkopedia Leitlinie beispielsweise bei der chronisch lymphatischen Leukämie sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie zwischen fit/ unfit/ und gebrechlichem Zustand der Patienten.

Auffällig ist weiterhin, dass die partiellen bzw. kompletten Diskordanzen nicht über alle Tumorentitäten gleichmäßig verteilt waren (► **Abb. 2**). So zeigten sich bei NSCLC und beim Mammakarzinom ausgeprägte Diskordanzen. Die Diskordanzen beim Prostatakarzinom beziehen sich auf die frühen Verfahren (Abirateronacetat und Cabazitaxel). Beim nachfolgenden Produkt in der ähnlichen Indikation (Enzalutamid) hat der G-BA seine Patientengruppenunterteilung angepasst und in Übereinstimmung mit der Leitlinie das Anwendungsgebiet von Enzalutamid nicht wieder unterteilt. Auch bei Vismodegib (Basalzellkarzinom), Eribulin (Liposarkom), Nivolumab (RCC) und Idelalisib (CLL) zeigten sich Diskordanzen bzgl. Patientengruppenbildung. Keine Diskordanzen bzgl. Patientengruppenbildung ergaben sich dagegen bei Regorafenib (GIST), bei den Verfahren zum Kolorektalen Karzinom (Aflibercept, Regorafenib, Ramucirumab, Trifluridin/Tipiracil), die allesamt keine weitere Differenzierung der Patientengruppen vorwiesen und, mit Ausnahme der CLL bei allen nicht – soliden Tumoren (Idelalisib: Follikuläres Lymphom; Elotuzumab: Multiples Myelom; Pixantron: Non-Hodgkin Lymphom und Ruxolitinib: Polycythaemia vera) mit Ausnahme der CLL. Auch bei den 8 Medikamenten im Bereich des Melanoms war die Patientengruppenbildung mit den Angaben aus den Leitlinien konsistent.



► **Abb. 2** Konkordanz zwischen G-BA Beschluss und Leitlinien bzgl. Patientengruppenbildung pro Tumorentität.



► **Abb. 3** : Konkordanz zwischen G-BA Zusatznutzen und Leitlinienempfehlung pro Tumorentität.

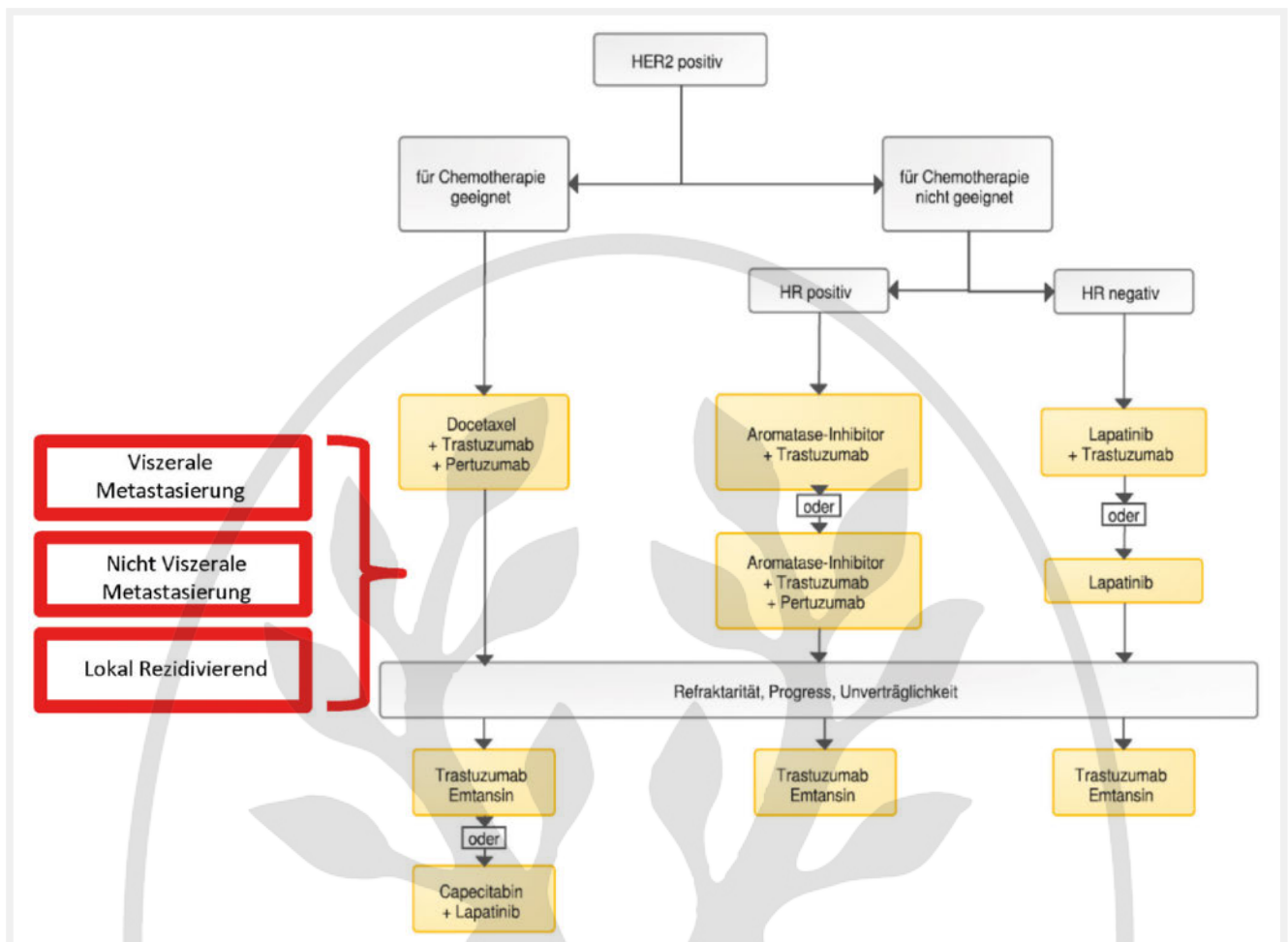
## Fragestellung 2 (Übereinstimmung G-BA Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung)

Bezüglich der Übereinstimmung von Zusatznutzenbeschluss und Leitlinienempfehlung ergab sich eine partielle oder komplette Diskordanz bei 60% der Patientengruppen ( $n = 61$  von  $102$ , ► **Abb. 1**). Diese Diskordanzen zeigten sich über alle Tumorentitäten hinweg (► **Abb. 3**). Sie sind in fast allen Fällen darauf zurückzuführen, dass der G-BA für die jeweiligen Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht erwiesen ansah, die Medikamente also in der Versorgung ersetzbar sind, jedoch in der Leitlinie spezifisch empfohlen wurden.

Sehr ausgeprägt waren diese Diskordanzen beim Mammakarzinom (► **Abb. 4** und ► **Abb. 5**), wo kein einziges Medikament bzw. kein einziger G-BA Beschluss eine komplette Übereinstimmung mit der Leitlinie zeigte und beim NSCLC (► **Abb. 6**), wo sich bei 8 von 9 Medikamenten bzw. 17 von 27 Patientengruppen Diskordanzen zwischen dem Zusatznutzenbeschluss und den Leitlinienempfeh-

lungen ergaben. Beim Melanom lag bei 14 von 21 Patientengruppen eine Diskordanz vor. Beim Prostatakarzinom ergaben sich Diskordanzen bei 3 Medikamenten (Cabazitaxel, Abirateronacetat und Radium 223-dichlorid). Die Leitlinie empfiehlt alle 3 Medikamente bei Patienten, die für eine Reexposition mit Docetaxel geeignet sind, wohingegen der G-BA in allen drei Fällen keinen Zusatznutzen sieht. Auch beim kolorektalen Karzinom zeigt sich eine ausgeprägte Diskordanz. Die DGHO empfiehlt alle vier seit 2011 eingeführten Medikamente, z. B. auch Ramucirumab und das inzwischen vom Markt genommene Regorafenib. Beim Nierenzellkarzinom ergab sich bei 3 Medikamenten (Axitinib, Nivolumab, Lenvatinib) bzw. 3 von 6 Patientengruppen eine partielle oder komplette Diskordanz.

Die Verfahren zu den weiteren soliden und nicht soliden Tumoren zeigen insgesamt ein ähnliches Bild. Ramucirumab wird in der Stellungnahme der DGHO unabhängig des Anwendungsgebietes (Monotherapie und Kombinationstherapie) für die Behandlung des Magenkarzinoms empfohlen, wohingegen der G-BA einen Zusatz-



► **Abb. 4** Beispiel Mammakarzinom HER2-positiv. Algorithmus für die anti-HER2-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom. Markierungen (rot) durch die Autorin zeigen die zusätzliche Patientengruppenbildung des G-BA im Beschluß zu Pertuzumab. – G-BA bildet drei zusätzliche Patientengruppen, die weder in der Leitlinie noch in der Fachinformation differenziert werden: Patientinnen mit viszeraler Metastasierung, mit nicht viszeraler Metastasierung und mit lokal rezidivierendem Tumor. Quelle: Wörmann B, Aebi S et al. DGHO-Leitlinie Mammakarzinom der Frau, 2017 [12] [rerif]

nutzen nur in der Kombinationstherapie sieht. Die ESMO Leitlinie von 2014 sieht Regorafenib als Therapiestandard in der Drittlinientherapie bei GIST – aus formalen Gründen (fehlende Dossiereinreichung) legte hier der G-BA keinen Zusatznutzen fest. Bei Vismodegib bewertet der G-BA die Subgruppe an symptomatisch metastasierten Patienten ohne Zusatznutzen. Die AWMF Leitlinie S2k von 2013 empfiehlt Vismodegib in beiden Patientengruppen. Auch die Beurteilung von Eribulin beim Liposarkom zeigt die Divergenzen in der Bewertung der Patientengruppen zwischen den Leitlinien und dem G-BA. Bei Idelalisib (Follikuläres Lymphom) und Pixantron (Non-Hodgkin Lymphom) steht ebenfalls eine positive Würdigung der Fachgesellschaften einer zurückhaltenden Bewertung des G-BA („Zusatznutzen nicht belegt“) gegenüber.

## Diskussion

Ziel dieser Studie war die Analyse der Übereinstimmung zwischen G-BA Beschlüssen und klinischen Leitlinien. Dabei zeigte sich, dass sowohl hinsichtlich Patientengruppenbildung (38 % Diskordanzen) als auch im Vergleich von Leitlinienempfehlung und G-BA Zusatz-

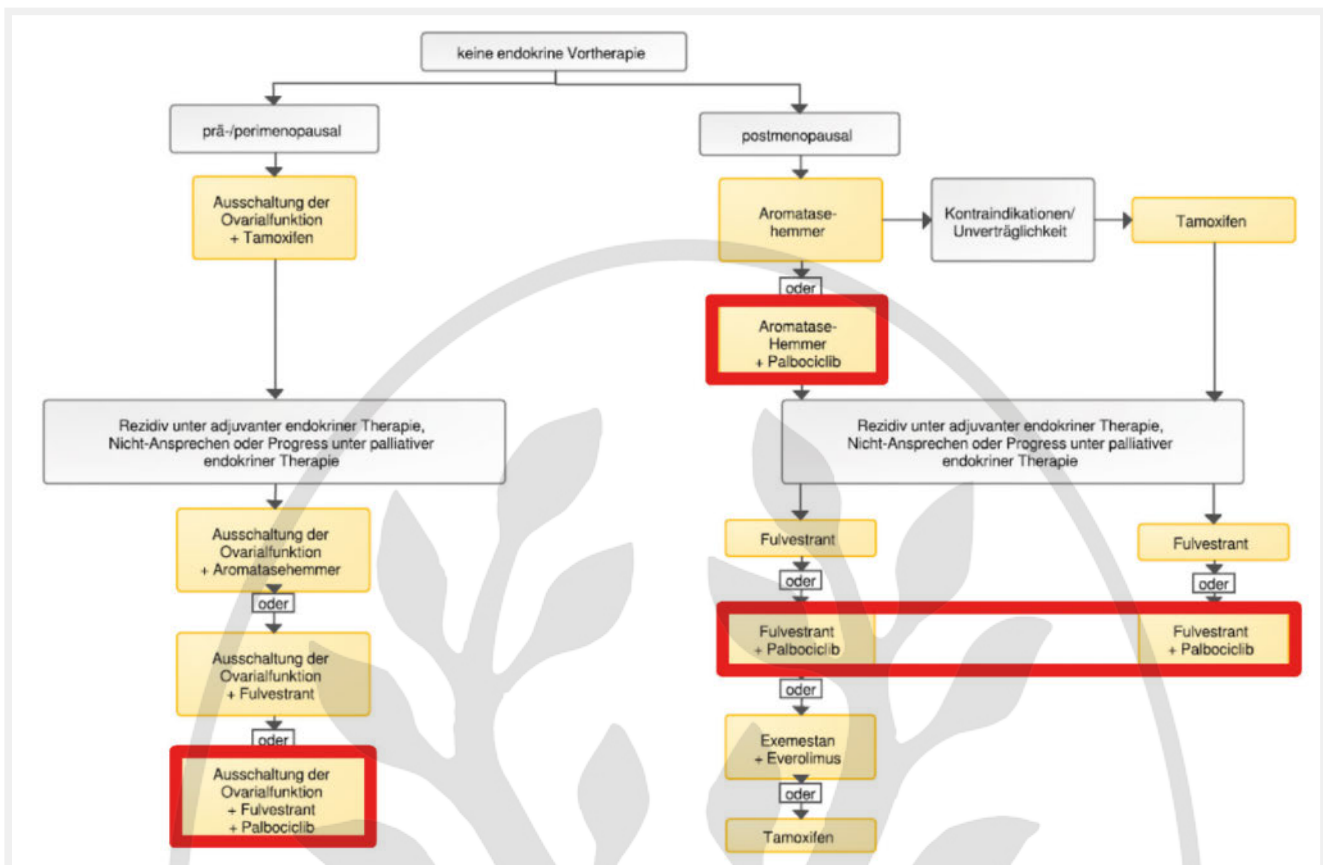
nutzenbeschluss (60 % Diskordanzen) erhebliche Divergenzen zwischen den Leitlinien und den G-BA Beschlüssen existieren. Die G-BA Beschlüsse waren ursprünglich nicht für die Versorgung konzipiert; vor dem Hintergrund dieser Analyse zeigt sich, dass sie – in nahezu allen Tumorentitäten – für die Versorgungssteuerung auch nicht geeignet sind.

Bei jeglicher Steuerung der klinischen Versorgung sollten die drei Säulen der evidenzbasierten Medizin gleichermaßen berücksichtigt werden: i) wissenschaftliche Evidenz; ii) klinische Erfahrung & Einschätzung; iii) Patientensicht und die Bedürfnisse der Patienten [9].

### I) Wissenschaftliche Evidenz

Hinsichtlich der optimalen Nutzung wissenschaftlicher Evidenz für die Versorgungssteuerung ergeben bei den G-BA Beschlüssen mehrere relevante Limitierungen:

- Die G-BA Verfahren bilden den Stand der wissenschaftlichen Evidenz jeweils nur zum Zeitpunkt der Zulassung von neuen Medikamenten bzw. von neuen Indikationen ab. Die Entwicklung der wissenschaftlichen Evidenz im Nachgang zu den



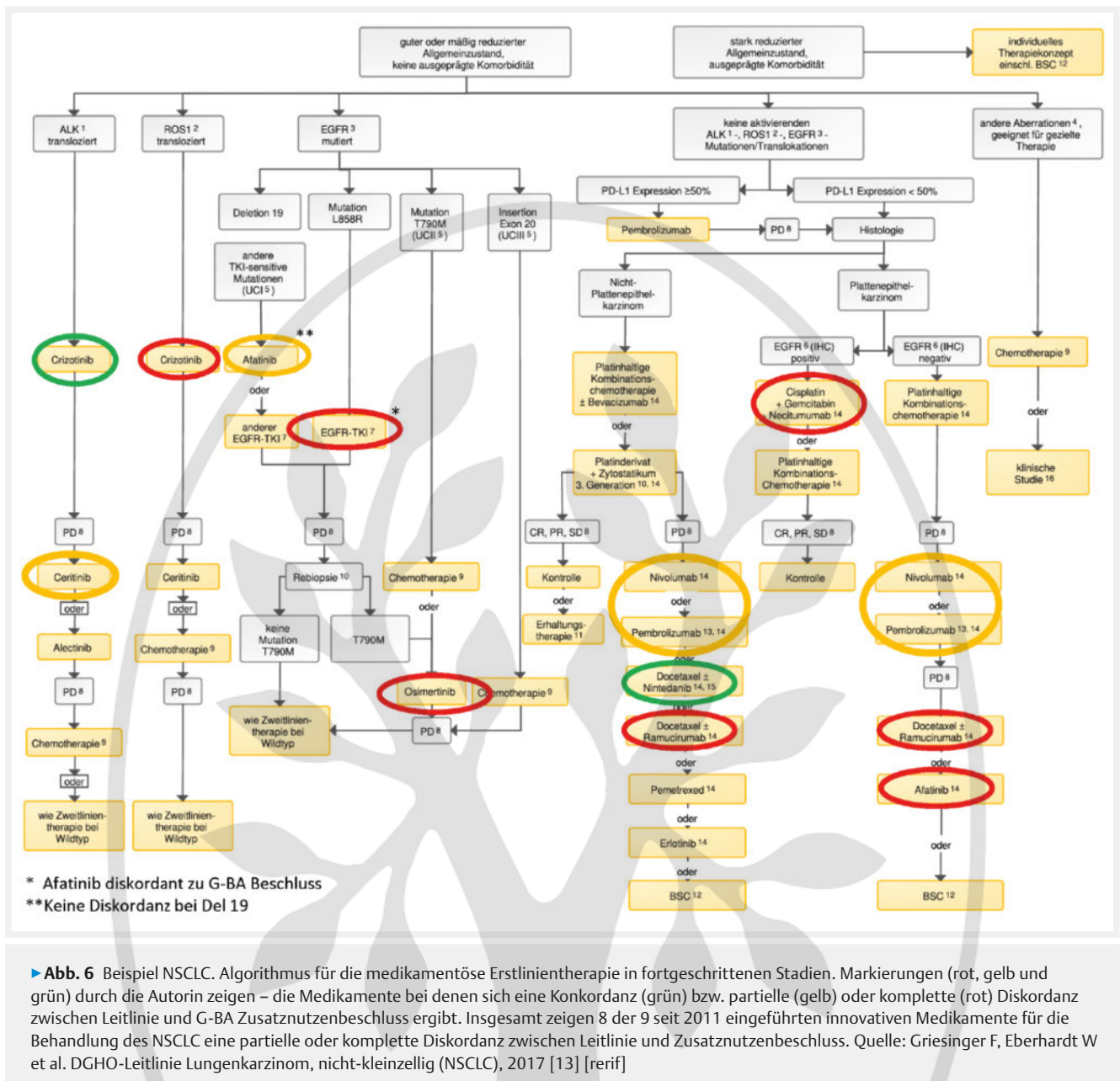
► **Abb. 5** Beispiel Mammakarzinom HR positiv. – Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Markierungen (rot) durch die Autorin zeigen die Diskordanzen zwischen Leitlinienempfehlungen und G-BA Beschluß. Leitlinie differenziert dieselben Patientengruppen wie der G-BA Beschluß: Erst- und Zweitlinie bzw. prä-/perimenopausal und postmenopausal. Palbociclib wurde jedoch vom G-BA in allen 4 Patientengruppen kein Zusatznutzen zuerkannt. In den Leitlinien wird es jedoch in 3 Patientengruppen empfohlen. Quelle: Wörmann B, Aebi S et al. DGHO-Leitlinie Mammakarzinom der Frau, 2017 [12] [rerif]

G-BA Verfahren findet in die Bewertung nur partiell z. B. im Kontext von Befristungen Eingang, die limitierte Aktualität der G-BA Beschlüsse stellt damit eine zentrale Problematik dar. Wie die DGHO in Ihrem Kommentar zum AIS bemerkt [2] kann die Therapiesituation beim Malignen Melanom hierfür als Beispiel genannt werden. Zum Zeitpunkt der entsprechenden G-BA Beschlüsse entsprach die Monotherapie mit einem BRAF Inhibitor (Vemurafenib bzw. Dabrafenib) oder die Gabe von Ipilimumab dem Stand der Wissenschaft. Zwischenzeitlich wurden Kombinationstherapien der BRAF Inhibitoren mit Cobimetinib bzw. Trametinib eingeführt und mit den neuen Immuntherapien (Nivolumab und Pembrolizumab) ergaben sich weitere Therapieoptionen. Die Nutzung der initialen G-BA Beschlüsse zur Monotherapie mit den BRAF Inhibitoren für eine Versorgungssteuerung würde in diesem Fall eklatant gegen den aktuellen Stand der Wissenschaft verstoßen. Auch beim Prostatakarzinom, wo der G-BA selbst beim Verfahren zu Enzalutamid eine Anpassung der zuvor bei Abirateronacetat und Cabazitaxel vorgenommenen Patientengruppenbildung gemacht hat, wäre es sehr problematisch die frühen Beschlüsse der Versorgungssteuerung zugrunde zu legen.

- Die Verwendung von wissenschaftlicher Evidenz jenseits von randomisierten kontrollierten Studien in den G-BA Beschlüs-

sen ist limitiert und findet kaum Eingang in die Verfahren. Das Verfahren zu Osimertinib kann hier beispielhaft genannt werden, wo ein Medikament, welches im graphischen Algorithmus der Onkopedia Leitlinie wie auch im begleitenden Text zweifelsfrei empfohlen wird, aufgrund fehlender Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien vom G-BA keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat (► **Abb. 6**). Oder auch das Verfahren zu Crizotinib bei Vorliegen der ROS1 Mutation. In der Leitlinie wird dies als primäre Therapieoption empfohlen, der G-BA betrachtet den Zusatznutzen aufgrund fehlender randomisierter kontrollierter Studien aber als nicht belegt.

- Auch der Fokus auf den direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der jeweiligen Patientengruppe engt die Betrachtung der G-BA Beschlüsse vom gesamten Therapiegebiet auf sehr begrenzte Fragestellungen ein. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA zu Beginn jedes Verfahrens basierend auf mehreren Kriterien wie Zulassungsstatus, Erstattungsfähigkeit in der Gesetzlichen Krankenversicherung, Bewertung im Rahmen bisheriger G-BA Beschlüsse und Empfehlungsgrad in den Leitlinien festgelegt wird, bildet den Ausgangspunkt für die nachfolgend durchgeführte Bewertung des Zusatznutzes der innovativen Medika-



tion. Eine Problematik ergibt sich häufig, wenn weiter zurückliegende Zulassungsdokumente nicht mehr mit den aktuellen Therapieempfehlungen korrespondieren. Beispielhaft kann hier das Verfahren zu Trastuzumab Emtansin genannt werden, wo der G-BA bei Patientinnen ohne entsprechende Vorbehandlung die Gabe von Anthrazyklinen als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Alle Leitlinien empfehlen jedoch bei HER2-positiven Patientinnen eindeutig eine HER2 spezifische Therapie. Eine Steuerung der Versorgung auf Basis der Bewertung des G-BA (kein Zusatznutzen in dieser Patientengruppe) würde zwangsläufig zu einer Verschlechterung der Versorgung dieser Gruppe an Patientinnen führen.

## II) klinische Erfahrung

Klinische Erfahrung, als Grundlage einer verantwortungsvoll umgesetzten Therapiefreiheit, ist eine weitere Säule der evidenzbasier-

ten Medizin. Auch hier zeigen sich wichtige Diskrepanzen zwischen den G-BA Beschlüssen und den klinischen Leitlinien. So muss der G-BA, aufgrund seines gesetzlichen Auftrages, notwendigerweise bei der Festlegung von Patientengruppen in der Regel von entsprechenden pharmakologischen Produkten ausgehen (z. B. geeignet für eine Rethherapie mit Chemotherapie ja vs. nein). Dagegen gehen die Leitlinien prinzipiell eher vom Patienten bzw. deren klinischem Zustand aus. Beispielhaft können hier die Untergliederung der CLL Leitlinie in 3 Patientengruppen sein (fit/ unfit/ gebrechlich) oder die Aufteilung der NSCLC Leitlinie in Patienten mit gutem bzw. mäßig reduziertem Allgemeinzustand vs. Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand. Dieser Allgemeinzustand kann, aber muss nicht mit der Eignung für z. B. eine spezifische Therapie einhergehen. Letztendlich ist die konkrete Therapiewahl bei einem komplexen Krankheitsbild, wie den onkologischen Erkrankungen, von einer Vielzahl von patientenindividuellen und kontextuellen Faktoren

abhängig. Diese sind bei jedem einzelnen Patienten zu analysieren und individuell zu gewichten. Gerade darin besteht eine zentrale Kompetenz des jeweils involvierten onkologischen Zentrums solche komplexen Therapieentscheidungen in der interdisziplinären Tumorkonferenz gemeinsam zu treffen. Dabei geht es weniger um die Implementierung starrer Therapiealgorithmen, sondern um die patientenindividuelle Optimierung der Therapiestrategie, insbesondere auch in späteren Linien der Erkrankung. Hieraus ergibt sich ein starkes Argument für die Therapiefreiheit des involvierten onkologischen Zentrums.

### III) Patientensicht

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

Mehrere Limitierungen dieser Übersichtsarbeit sind zu berücksichtigen:

- Ebenso wie die G-BA Beschlüsse haben auch die Leitlinien die Herausforderung immer den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft abzubilden. Der vorliegenden Analyse wurden primär die Onkopedia Leitlinien zugrunde gelegt. Diese nehmen sicherlich, auch im internationalen Vergleich, eine Führungsrolle hinsichtlich Aktualität ein. Trotzdem zeigt z. B. die Onkopedia Leitlinie beim Malignen Melanom die Problematik der fehlenden Aktualität und wir mussten in unserer Analyse auf die Stellungnahmen der DGHO sowie die entsprechende S3 Leitlinie der AWMF Bezug nehmen.
- Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich erhebliche Qualitätsdifferenzen und Heterogenität zwischen den verschiedenen Leitlinien zeigen. So verfügen beispielsweise auch die Onkopedia Leitlinien nicht über ein System zur Evidenzhierarchisierung, welches den Prozess bei der Entwicklung von S3 Leitlinien auszeichnet. Bei konsensorientierten Leitlinien, wie den europäischen ESMO Leitlinien, ergibt sich häufig die Problematik des ‚kleinsten gemeinsamen Nenners‘, welches konzeptionell mit einer Optimierung der Patientenversorgung nicht unbedingt vereinbar ist. Weiterhin sind Empfehlungen über die Leitlinien hinweg häufig sehr inkonsistent. So zeigt eine vergleichende Analyse von G-BA Beschlüssen und Leitlinienempfehlungen von Marktrücknahmen seit Einführung des AMNOG Verfahrens, dass zwar nahezu alle im deutschen Markt nicht mehr verfügbare Medikamente in Leitlinien empfohlen werden, aber diese Empfehlung nicht konsistent über alle Leitlinien hinweg erfolgt [6].
- Grundsätzlich könnte ein „nicht nachgewiesener Zusatznutzen“ durchaus mit einer optionalen Empfehlung in den klinischen Leitlinien konkordant sein. In der derzeitigen Diskussion, nicht zuletzt im Kontext der Mischpreisbildung, werden

jedoch Medikamente ohne nachgewiesenen Zusatznutzen bzw. in Patientengruppen ohne Zusatznutzen letztendlich als austauschbar bzw. entbehrlich in der Versorgung angesehen. Gerade hierin besteht eine der zentralen Resultate unserer Untersuchung: Medikamente ohne nachgewiesenen Zusatznutzen spielen in vielen Fällen in der Versorgung eine ganz wesentliche Rolle, die sich auch in den entsprechenden Empfehlungen in den klinischen Leitlinien widerspiegelt. Genau hier setzt die Bedeutung ärztliche Therapiefreiheit an, die nicht durch eine starre Nutzung der G-BA Beschlüsse im AIS eingeschränkt werden sollte.

Der Blick auf den Zweck von G-BA Beschlüssen und medizinischen Leitlinien zeigt, dass Differenzen zwischen diesen beiden Konzepten notwendigerweise auftreten [10]. Die Leitlinien müssen den Fokus, in voller Kenntnis der klinischen Daten und unter Berücksichtigung der eigenen klinischen Erfahrung sowie der spezifischen Patientenwünsche, auf die optimale Betreuung der erkrankten Patienten richten. Zentrale Aufgabe der G-BA Beschlüsse hingegen ist die Festlegung des Zusatznutzens zum Zwecke der nachfolgenden Preisfindung. Beide Vorgehensweisen nutzen partiell dieselben Daten und Methoden, weichen jedoch in wesentlichen Bereichen und auch in der Zielrichtung deutlich voneinander ab, wodurch die Basis von sowohl Konkordanzen als auch Diskordanzen gelegt ist. Einer der Gründungsväter der evidenzbasierten Medizin, David Sackett hat in einem vielzitierten Editorial pragmatisch formuliert [11]: „Doctors practising evidence based medicine will identify and apply the most efficacious interventions to maximise the quality and quantity of life for individual patients; this may raise rather than lower the cost of their care“. Eine am Patientenwohl orientierte Optimierung der Versorgung hat zwangsläufig einen Interessenskonflikt, wenn sie aus einem auf Preisoptimierung orientierten AMNOG System entstammt. Der G-BA Beschluss ist durch die Einbettung in das AMNOG Verfahren Teil der Preisfindung und damit anders als die Leitlinien primär zur Preisregulierung und nicht zur Therapieoptimierung gedacht. Die Aufgabe der Steuerung und Optimierung der klinischen Versorgung obliegt den medizinischen Fachgesellschaften sowie den von ihnen entwickelten Leitlinien.

### Interessenkonflikt

Diese Studie wurde vom VFA finanziert.

### Literatur

- [1] Baas J. Statement Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse, zur Vorstellung des Innovationsreports 2016 am 7. September 2016 in Berlin 2016: In: <https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/909258/Datei/3575/Innovationsreport-2016-Statement-Dr-Jens-Baas-TK-Vorstand.pdf>
- [2] Deutsche Gesellschaft Für Hämatologie Und Onkologie. Konsultation zur Verordnung nach § 73 Absatz 9 Satz 2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) zu Inhalten der Praxissoftware 2017: In: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gesetzesvorhaben-deutschland/Arztinformationssystem%20AWMF%2020170703%20News.pdf>

- [3] GKV-Spitzenverband. Industrieneutraler Wissenstransfer für Ärzte nötig – Infos über den Zusatznutzen neuer Arzneimittel auf einen Blick 2016: In: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2016/PM\\_2016-05-25\\_AMNOG\\_Wissens-transfer.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressemitteilungen/2016/PM_2016-05-25_AMNOG_Wissens-transfer.pdf)
- [4] GKV-Spitzenverband. 10 Handlungsfelder für Qualität und Finanzierbarkeit der Arzneimittelversorgung. Positionspapier des GKV-Spitzenverbandes beschlossen vom Verwaltungsrat am 10. Dezember 2014. 2014: In: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/Positionspapier\\_Arzneimittel\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/Positionspapier_Arzneimittel_barrierefrei.pdf)
- [5] GKV-Spitzenverband (2016) Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Version 10. 2016: In: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/presse\\_themen/amnog\\_verhandlungen/20160608\\_Konzeptpapier\\_NoE\\_AMNOG.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/presse_themen/amnog_verhandlungen/20160608_Konzeptpapier_NoE_AMNOG.pdf)
- [6] Staab TD C-M, Schulenburg J-M, Ruof J. Recommendations In Clinical Guidelines, 'No Benefit' Ratings, And Opt-Out Decisions In Germany Since The Introduction Of The Amnog Law In 2011: How Do The Pieces Fit Together? 2016: In: [https://www.ispor.org/research\\_pdfs/54/pdffiles/PHP156.pdf](https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdffiles/PHP156.pdf)
- [7] Ruof J, Dintsios C-M, Schwartz FW. Questioning Patient Subgroups for Benefit Assessment: Challenging the German Gemeinsamer Bundesausschuss Approach. *Value in Health* 2014; 17: 307–309
- [8] Deutsche Gesellschaft Für Hämatologie Und Onkologie. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland. Subgruppen. Definition, Analyse und Kriterienkatalog. 2016: In: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho\\_schriftenreihe\\_Bd8-2016\\_final.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf)
- [9] Schlegl E, Ducournau P, Ruof J. Different Weights of the Evidence-Based Medicine Triad in Regulatory, Health Technology Assessment, and Clinical Decision Making. *J. Pharm Med* 2017; 31: 213–216
- [10] Frick M. Das Arztinformationssystem aus Sicht der Industrie. Schwabe U, Herholz H. AMNOG 2.0 – Informationsprobleme. Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zu Nutzenbewertung. Heft 2017: 26–33. In: [https://www.aerztezeitung.de/includes/pdf/plattform\\_zur\\_nutzenbewertung/4/amnog\\_2.0\\_-\\_informationsprobleme.pdf](https://www.aerztezeitung.de/includes/pdf/plattform_zur_nutzenbewertung/4/amnog_2.0_-_informationsprobleme.pdf)
- [11] Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JaM et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–7
- [12] Wörmann B, Aebi S et al. DGHO-Leitlinie Mammakarzinom der Frau, April 2017: in: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>
- [13] Griesinger F, Eberhardt W et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), April 2017: in: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>