



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 15
September 2022
ISBN 2364-916X

Weiterentwicklung des AMNOG mit Augenmaß und Evidenz

HEFTE DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

HEFT 1

Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse

HEFT 2

Klinische Studien – welche Endpunkte zählen?

HEFT 3

Adaptive Pathways – Chancen und Risiken

HEFT 4

AMNOG 2.0 – Informationsprobleme

HEFT 5

Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten?

HEFT 6

Arztinformation via Software: Wege und Ziele

HEFT 7

Arztinformation via Software – Orientierung oder Steuerung?

HEFT 8

Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken

HEFT 9

Kontextuelle Evidenz – Wege zur gezielten Therapie

HEFT 10

Welchen (Zusatz-) Nutzen haben Registerdaten?

HEFT 11

Europäisches HTA-Verfahren: Fortschritte und Fallstricke

HEFT 12

Digitale Gesundheitsdaten: Nutzen, Kosten, Governance

HEFT 13

Patienten und Fachgesellschaften: Zusätzliche Expertise fürs AMNOG

HEFT 14

Leitlinien – ihre Rolle in AMNOG und Versorgung

HEFT 15

Weiterentwicklung des AMNOG mit Augenmaß und Evidenz

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

[HTTPS://WWW.AERZTEZEITUNG.DE/KOOPERATIONEN/PLATTFORM-ZUR-NUTZENBEWERTUNG](https://www.aerztezeitung.de/koooperationen/plattform-zur-nutzenbewertung)

Inhalt

EDITORIAL

Die Reform des AMNOG muss mehr werden als nur ein ökonomischer Notnagel 6

MARTINA STAMM-FIBICH | JONAS WOLFRAMM

AMNOG 2.0: Reformbedarf & -planung: Was bringt die neue Legislatur mit sich? 8

STEPHAN PILSINGER

Leitplanken einer evidenzbasierten Arzneimittelpolitik: Der Blick der Opposition 14

ANDREAS STORM | MARCEL FRITZ

Evidenzbasierte Arzneimitteltherapie: Schwerpunkte aus Sicht einer Krankenkasse 20

HAN STEUTEL

AMNOG 2.0 – ein Kommentar aus Sicht der Industrie 32

FRAUKE NAUMANN-WINTER | KARL BROICH

Register bei seltenen Erkrankungen 38

STEFAN LANGE

Grundlagen und Methoden einer versorgungsnahen Datenerhebung 44

BRITTA BICKEL | FLORIAN JANTSCHAK

Bedeutung der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die KBV 52

THOMAS MAYER | MARTIN HASTEDT | CHRISTINE GÖPPEL

Anwendungsbegleitende Datenerhebung – Notlösung mit Potenzial? 64

FRIEDHELM LEVERKUS | STEPHAN RAUCHENSTEINER

Der Blick der Industrie auf Registerdaten 74

KATHARINA DÖRNBRACK | ASTRID PECHMANN | JANBERND KIRSCHNER

Erfahrungen des SMArtCARE-Registers mit den Anforderungen des G-BA 88

FLORIAN STAECK

Ausgewogener Reform-Cocktail fürs AMNOG: Die Suche hat gerade erst begonnen 94

Ziele der Plattform

Seit der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 verfügt Deutschland über ein inzwischen etabliertes und weitgehend anerkanntes ‚lernendes System‘ zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens (Health Technology Assessment, HTA). Die Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist das Ergebnis einer Expertenarbeit auf der Basis eines Gesetzes (AMNOG) und von Verfahrens- und Methodenvorschriften (z. B. IQWiG-Methoden).

Die handelnden Akteure auf Seiten des G-BA und der Krankenkassen sind als Wissenschaftler, als Klinik- und Vertragsärzte, als Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) und Mitarbeiter der Kassenverwaltungen, aber auch als Patientenvertreter qualifiziert, jedoch interessengeleitet. Ebenso qualifiziert und interessengeleitet werden von den pharmazeutischen Unternehmen Nutzendossiers beim G-BA eingereicht, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dienen.

Da von der Bewertung des Zusatznutzens die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst wird, macht es Sinn, den Prozess aufmerksam und kritisch zu begleiten, um mögliche Verwerfungen aufzuzeigen und Dysbalancen entgegenzuwirken. Die interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat es sich zur Aufgabe gemacht, im kleinen Expertenkreis das Verfahren der Nutzenbewertung mit den folgenden Zielen zu begleiten:

- Verfahren von Bewertungen des Zusatznutzens auch im Verhältnis zur Zulassung zu diskutieren,
- darauf hinzuwirken, dass internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eingehalten, angewendet und weiterentwickelt werden,
- ob und inwieweit patientenrelevanter Zusatznutzen, insbesondere in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, anerkannt wird und welche methodischen Probleme dabei auftreten,

- mögliche Fehlentwicklungen insbesondere bezüglich der Versorgung der Patienten mit neuen Wirkstoffen zu identifizieren,
- einen konstruktiven Dialog mit allen Akteuren im Verfahren der Nutzenbewertung, z. B. auch bei der Weiterentwicklung der gesetzlichen Rahmenbedingungen zum AMNOG, zu ermöglichen.

Zudem verstärkt sich durch den 2018 von der Europäischen Kommission eingebrachten Verordnungsentwurf die europäische Perspektive beim Health Technology Assessment innovativer Arzneimittel. Die Begleitung des Spannungsfeldes zwischen der etablierten nationalen Bewertung und der angestrebten europäischen HTA-Harmonisierung ist ebenfalls ein zentrales Anliegen der Plattform.

Die interdisziplinäre Plattform möchte einen Beitrag dazu leisten, dass neue Wirkstoffe nachvollziehbar und fair bewertet werden. Der Beirat hält eine interdisziplinäre Diskussion über die Bewertungsergebnisse und die angewandten Methoden der Nutzenbewertung für unerlässlich. Darüber hinaus sieht er in dem Nutzenbewertungsprozess eine gute Möglichkeit, die verordnenden Ärzte früher als bislang üblich, über den zu erwartenden Zusatznutzen für Patienten zu neuen Arzneimitteln zu informieren.

Die Interdisziplinäre Plattform ist aus einem Diskussionsprozess zwischen Klinikern und Experten heraus entstanden. Der gemeinsame Wunsch, den Sachverstand in Form interdisziplinärer Tagungen zu bündeln, wird durch ein offenes Sponsorenkonsortium unterstützt. Diesem gehören AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, DAK Gesundheit, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. und die Xcenda GmbH an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Die Reform des AMNOG muss mehr werden als nur ein ökonomischer Notnagel

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen und Leser, Wandlungsfähigkeit ist ein zentrales Charakteristikum gesunder Organisationen ebenso wie funktionierender Gesundheitssysteme. Der im Business-Jargon hier für häufig verwendete Begriff „Change-Management“ geht dabei weit über die passive, reaktive Anpassungsfähigkeit an neue Rahmenbedingungen hinaus und hat die strategische, gestaltende und proaktive Perspektive im Blick.

Ganz in diesem Sinne ist auch das AMNOG ständig gefordert, sich mit ändernden Rahmenbedingungen auseinanderzusetzen. Hierzu gehören unter anderem politische Adjustierungen nach der Bundestagswahl im vergangenen Herbst oder auch der Paradigmenwechsel in der klinischen Forschung hin zu immer spezifischeren, genetisch determinierten Therapiemöglichkeiten und die damit einhergehende Aufweichung des Übergangs zwischen klinischer Forschung und der Versorgungsforschung im Therapiealltag. Strategische Leitplanken im Umgang mit diesen dynamischen Rahmenbedingungen sind Augenmaß und Evidenz:

- **Augenmaß** – denn die Interpretation der jeweils verfügbaren Evidenz erfordert eine sehr subtile Urteilsfähigkeit, gerade im Hinblick auf die hohe Relevanz der jeweiligen Entscheidungen für den Versorgungsalltag.
- **Evidenz** – denn die Grundlage der evidenzbasierten Medizin wird von allen Beteiligten der Plattform Nutzenbewertung als maßgebliche Orientierungsgröße anerkannt,

Die Frühjahrstagung 2022 der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung sowie das zugehörige Berichtsheft befassen sich sowohl mit den sich ändernden politischen Rahmenbedingungen als auch mit den dynamischen Entwicklungen rund um die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD).

Politische Überlegungen zur Weiterentwicklung des

AMNOG: Die ersten Referate betrachten die politischen Rahmenbedingungen aus verschiedenen Perspektiven. Die Überlegungen der Ampel-Koalition schildert Frau Stamm-Fibich, die Opposition vertritt Herr Pilsinger, die Sichtweise der Kassen wird von Herrn Storm – unter anderem unter Rückgriff auf den aktuellen DAK-AMNOG-Report – dargestellt. Die Perspektive der forschenden Industrie vertritt Herr Steutel.

Dabei besteht Einigkeit, dass das AMNOG als Erfolgsgeschichte zu werten ist, welches gleichermaßen einen raschen Zugang von Patienten zu innovativen Therapieverfahren sichert, notwendige Einsparungen für das deutsche Gesundheitssystem realisiert und den Wirtschafts- und Wissenschaftsstandorts Deutschland stärkt. Auch bei der Selektion der Streitpunkte, die im Rahmen der Weiterentwicklung des AMNOG anstehen, besteht weitreichende Übereinstimmung. So werden unter anderem seltene Erkrankungen (Orphan Diseases), neuartige Therapieverfahren wie z. B. einmalig zu verabreichende Gentherapien oder auch die Berücksichtigung von Daten aus der Versorgungsforschung wiederholt in den Beiträgen aufgegriffen.

Die jeweiligen Schwerpunktsetzungen und auch die sehr vielseitigen Lösungsansätze weichen jedoch deutlich ab. Einerseits wird auf das enorme, bereits realisierte Einsparungspotenzial des AMNOG verwiesen und dargestellt, dass strukturelle Probleme der GKV nicht speziell durch Einsparungen im Arzneimittelsektor gelöst werden können. Andererseits weisen Medikamente zur Therapie seltener Leiden oder auch Onkologika bzw. entsprechende Kombinationstherapien eine im Vergleich zur Verschreibungshäufigkeit sehr hohe Kostendynamik auf.

Perspektiven zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung im AMNOG: Auch beim zweiten Tagungsschwerpunkt ist es gelungen, einen Dialog der verschiede-

nen Positionen herzustellen. So werden in den einzelnen Referaten die Positionen von Zulassung (Frau Naumann-Winter & Herr Broich), IQWIG (Herr Lange), KBV (Frau Bickel & Herr Jantschak), GKV-Spitzenverband (Herr Mayer, Herr Hastedt & Frau Göppel), Register (Frau Dörnbrack, Frau Pechmann, Herr Kirschner) und Industrie (Herr Leverkus & Herr Rauchensteiner) dargestellt.

Aus Sicht der Zulassung wird hierbei zunächst einmal auf die insgesamt spärliche Datenlage bei vielen seltenen Erkrankungen hingewiesen und die dreifache Relevanz von Registern i) zur Vorbereitung klinischer Studien, ii) als externe Kontrolle und iii) nach Zulassung thematisiert.

Das IQWIG referenziert die Übersicht zu den Studiendesigns zur Generierung versorgungsnaher Daten aus dem entsprechenden IQWIG-Bericht und warnt vor einer „Lose-lose-Situation“ mit höherem Aufwand und hoher Unsicherheit bzgl. vergleichender Evidenz.

KBV und GKV-Spitzenverband sehen in der AbD jeweils eine Notlösung im Einzelfall, weisen aber auf den erheblichen prozessualen Aufwand und die Verzögerungen bei der Verfügbarkeit der Evidenz hin. Allerdings sieht der GKV-Spitzenverband gerade angesichts der Zunahme der hochspezialisierten Therapien für seltene Erkrankungen durchaus Potenzial in der AbD – letztendlich eine Förderung der wissenschaftlichen Exzellenz und Evidenzbasierung im Versorgungsalltag.

Dieses Potenzial wird – am Beispiel der zeitnahen Generierung von Versorgungsdaten im Rahmen der COVID-Pandemie – auch im Beitrag der Industrie betont. Als weiterer Schwerpunkt werden industrieseitig die Möglichkeiten der Digitalisierung aufgeführt.

Dem Beitrag des Teams des Universitätsklinikums Freiburg zum SMartCare-Register kommt sicherlich besondere Bedeutung zu. Es ist das erste Register, welches seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einer AbD betraut

wurde. Zudem umfasst SMartCARE als Krankheitsregister zwischenzeitlich mehrere innovative Therapieverfahren bei dem schweren Krankheitsbild der Spinalen Muskelatrophie – es ist also die erste praktische Erfahrungsgrundlage im Umgang mit dem neuen Instrumentarium der AbD.

Liebe Leserinnen und Leser, der 2017 gestorbene Gesundheitsökonom Uwe Reinhardt, einer der führenden Gesundheitsexperten in den USA, bezeichnete Obamacare einmal zutreffend als „unglued patch on an ugly overall system of health care financing“. Im Gegensatz hierzu haben wir – trotz aller Kritik – in Deutschland m. E. das Privileg eines insgesamt solide finanzierten und für die gesamte Bevölkerung sehr funktionsfähigen Gesundheitssystems.

Der Erfolg bei der Weiterentwicklung des AMNOG wird daran zu messen sein, ob es die Eckpfeiler i) rascher Zugang von Patienten zu evidenzbasierten innovativen Verfahren, ii) solide Finanzierung mit Augenmaß, und iii) Stärkung des Wissenschafts- und Wirtschaftsstandortes Deutschland weiter fördert und so insgesamt einen Zusatznutzen bewirkt – und eben nicht zu einem rein ökonomischen Notnagel, einem „unglued patch“, wird.

Kontakt:

joerg.ruof@r-connect.org

AMNOG 2.0: Reformbedarf & -planung: Was bringt die neue Legislatur mit sich?

Martina Stamm-Fibich (MdB) | Jonas Wolframm

Das AMNOG ist ein bewährtes System, dessen Grundprinzipien auch von der Ampel-Koalition nicht angegriffen werden sollten. Gleichzeitig muss aber auf die aktuellen Entwicklungen am Arzneimittelmarkt reagiert werden, um die vorherrschende Preisdynamik in den Griff zu bekommen. Die im Artikel aufgezeigten Reformmaßnahmen können sowohl die Sicherstellung der Versorgung mit innovativen Arzneimitteln als auch und die Dämpfung der Ausgabedynamik gut miteinander vereinen. Nichtsdestoweniger bleiben bezüglich der mittel- bis langfristigen Entwicklung des AMNOG noch einige Fragen offen. Hier sind insbesondere der Trend zu Einmaltherapien und zur personalisierten Medizin und die damit verbundene Evidenzproblematik zu nennen.

Die gute Nachricht zuerst: Die Arzneimittelversorgung der Bürgerinnen und Bürger in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist im weltweiten Vergleich auf einem Top-Niveau. Die Tatsache, dass neue Wirkstoffe direkt nach der Zulassung und dem Markteintritt von der GKV erstattet werden, ist auch im europäischen Ausland die Ausnahme. Das AMNOG stellt sicher, dass Patientinnen und Patienten sofort von neuen Wirkstoffen profitieren, weil die Nutzenbewertung und die anschließenden Preisverhandlungen erst nach dem Markteintritt erfolgen.

Die aktuelle Rechtslage gewährleistet, dass die Patientinnen und Patienten nicht aus bürokratischen Gründen auf lebenswichtige Therapien warten müssen. Während in vielen anderen Staaten eine Kosten-Nutzen-Bewertung oder „vierte Hürde“ als Voraussetzung für eine Markteinführung oder Kostenerstattung existiert, fehlt diese Hürde in Deutschland. In der Folge ist zu beobachten, dass hierzulande innovative Arzneimittel deutlich schneller verfügbar sind als anderswo. So sind neu zugelassene Arzneimittel im Mittel schon 133 Tage nach der Zulassung für kranke Menschen verfügbar.¹ Zum Vergleich: In Österreich dauert es durchschnittlich 315 Tage, in Italien 429 Tage, in Spanien 517 Tage und in Frankreich 497 Tage bis die Arzneimittel in die Versorgung gelangen. Neue Onkologika sind in Deutschland sogar durchschnittlich bereits nach 82 Tagen² verfügbar, während es im EU-Durchschnitt 445 Tage dauert, bis Versicherte mit diesen Therapien versorgt werden können.

Gleichzeitig spart die GKV durch das AMNOG jährlich etwa 3,9 Milliarden Euro³ bei den Arzneimittelausgaben. Das AMNOG ermöglicht Erstattungsbeträge, die sich an der Qualität und Performance des jeweiligen Wirkstoffs orientieren. Die Art und Weise, wie in Deutschland die Bewer-

tung und Preisbildung von Wirkstoffen erfolgt, wird bei aller Detailkritik, über zehn Jahre nach der Einführung des AMNOG nur von ganz wenigen Akteuren grundsätzlich in Frage gestellt. Neben der schnellen Verfügbarkeit von Arzneimitteln hat das AMNOG auch einen wichtigen Beitrag zur Kostendämpfung im Arzneimittelbereich geleistet.

Trotz all dieser Erfolge gibt es dennoch Handlungsbedarf. In der Diskussion um das AMNOG wird häufig davon gesprochen, dass es sich um ein „lernendes System“ handelt. Diese Lernfähigkeit ist wichtig, denn neue Innovationen in den Bereichen ATMP, Onkologie und bei den Orphan-Drugs stellen das AMNOG durch ihre hohe Ausgabedynamik vor große Herausforderungen. Ein Blick auf die Zahlen verdeutlicht den zwingenden Reformbedarf. Die Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel sind in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen. Im Durchschnitt belaufen sich die Jahrestherapiekosten für ein zwischen

2011 und 2020 neu eingeführtes Arzneimittel auf ca. 126.000 Euro⁴. Für den Bereich der im selben Zeitraum neu zugelassenen Orphan Drugs liegen die Jahrestherapiekosten sogar durchschnittlich bei 295.000 Euro⁵.

Werden die Kosten im Verhältnis zum Verordnungsvolumen betrachtet, ergibt sich folgendes Bild. Im Jahr 2020 fielen auf Orphan Drugs lediglich 0,06 Prozent⁶ des Verordnungsvolumens. Gleichzeitig haben diese geringen Verordnungszahlen aber 11,6 Prozent⁷ des Bruttoumsatzes des GKV-Arzneimittelmarktes generiert. Auf Onkologika sind im selben Jahr nur 1,2 Prozent des Verordnungsvolumens entfallen, die hierdurch entstehenden Ausgaben liegen aber bei 20,5 Prozent⁸ der Gesamtarzneimittelausgaben. Das bedeutet, dass 1,26 Prozent der Verordnungen 32,1 Prozent der Arzneimittelausgaben verursachen.

Die beschriebene Preisentwicklung spielt sich im Kontext einer strukturell bedingten finanziellen Schieflage der



Martina Stamm-Fibich ist Vorsitzende des Petitionsausschusses im Deutschen Bundestag, ordentliches Mitglied des Gesundheitsausschusses und Patientenbeauftragte der SPD-Bundestagsfraktion. Ihre Berichterstattungsthemen im Gesundheitsausschuss sind Arzneimittel, Medizinprodukte, Heil- und Hilfsmittel, Patientenrechte sowie die G-BA-Reform. Vor ihrem Einzug in den Bundestag war sie freigestellte Betriebsrätin bei der Siemens AG Healthcare Sector. Sie vertritt den Wahlkreis Erlangen (242).



Jonas Wolframm hat Politik- und Japanwissenschaften in Tübingen, Kyoto und Trier studiert. Nach einer Station in der Politikberatung ist er seit 2019 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Büro der Bundestagsabgeordneten Martina Stamm-Fibich (SPD). Dort ist er für die inhaltliche Betreuung der Themen Arzneimittel, Medizinprodukte, Heil- und Hilfsmittel, Patientenrechte sowie für die Reform des G-BA zuständig.

GKV ab. Die finanzielle Situation der GKV wird auf Jahre hin problematisch bleiben. Einerseits hat die Pandemie die Kassen schwer belastet und andererseits wird der demografische Wandel die Schieflage zwischen den Einnahmen aus Beiträgen und den Ausgaben der GKV in den nächsten Jahren weiter verstärken. Diese Entwicklung zwingt die Politik dazu, überall in der GKV nach Einsparpotenzialen zu suchen. Das AMNOG bildet hier keine Ausnahme. Im Gegenteil – das AMNOG ist einer der Bereiche, in denen Einsparungen möglich sind, ohne dass die Versorgungsqualität leidet.

Ziel der Reformen muss neben der Eingrenzung der beschriebenen Ausgabendynamik sein, dass sich Zugang und Verfügbarkeit von medizinischen Wirkstoffen durch neue Reformen des AMNOG nicht verschlechtern. Die Einführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung, wie von einigen Experten gefordert, wird deshalb an dieser Stelle abgelehnt. Vielmehr gibt es punktuellen Reformbedarf, der jetzt angegangen werden muss.

Geltung des Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V ab dem siebten Monat nach Markteintritt

Anders als in vielen anderen Ländern existiert in Deutschland keine „vierte Hürde“, die noch vor dem Markteintritt des Arzneimittels die Preisgestaltung reguliert. Diese umgangssprachlich als „erstes Jahr der freien Preisbildung“ bekannte Ausnahme hat zur Folge, dass für neue Wirkstoffe, die noch vor der Nutzenbewertung und den anschließenden Preisverhandlungen in den Markt kommen, häufig ohne einen belegten Zusatznutzen sehr hohe Preise gezahlt werden. Die Anpassung des Erstattungspreises anhand der vorliegenden Evidenz erfolgt erst ein Jahr nach dem Markteintritt. Das ist zu spät und widerspricht dem Grundsatz der evidenzbasierten Preisbildung.

War die Regelung bei der Einführung des AMNOG noch

zielführend, da es erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und die zu erwartenden Ergebnisse der Nutzenbewertung gab, so ist sie heute überholt. Inzwischen hat sich im G-BA eine gefestigte Spruchpraxis etabliert und in der Regel kann auch die ZVT relativ sicher bestimmt werden. Die Problematik der Rückstellungen zur Deckung von möglichen zu gewährenden Rabatten beim rückwirkenden Erstattungsbetrag hat sich damit erledigt. Der Koalitionsvertrag sieht zur teilweisen Berichtigung dieses Umstandes die Einschränkung des „ersten Jahres der freien Preisbildung“ vor. Konkret sprechen wir über einen rückwirkenden Erstattungsbetrag, der ab dem siebten Monat nach Markteintritt gilt.

Reform der Orphan-Drug-Regelung

Wie bereits weiter oben im Text aufgezeigt, stellen wir aktuell fest, dass im Bereich der Orphan-Drugs eine wachsende Ausgabendynamik existiert, die oftmals abgekoppelt von der tatsächlichen vorliegenden Evidenz stattfindet. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) differenziert bei der Zuerkennung des Orphan-Drug-Status nicht, ob es bereits andere Therapien mit Orphan-Drug-Status im identischen Anwendungsgebiet (AWG) gibt. Diese Praxis hat zur Folge, dass für dasselbe AWG mehrere Wirkstoffe zur Verfügung stehen, für die vom G-BA jeweils ein fiktiver Zusatznutzen angenommen werden muss. Die aktuellen gesetzlichen Regelungen haben also zu einer Situation geführt, die nicht mehr mit den ursprünglichen Zielen der Orphan-Drug-Regelung im Einklang liegt. Anstatt die Forschung und Entwicklung von echten „Solisten“ zur Adressierung von bislang ungedeckten Medical Needs zu forcieren, finden stattdessen vermehrt Zweit- und Drittwirkstoffe den Weg in den Markt. Es ist in diesem Kontext nicht zu begründen, weshalb für diese Wirkstoffe unabhängig von der Marktsituation im Rahmen der Privilegierung nach Para-

graf 35a SGB V einfach ein Zusatznutzen angenommen werden sollte.

Sobald Therapiealternativen verfügbar sind, müssen neue Wirkstoffe im selben AWG auch in Relation zu den bereits vorhandenen Therapien bewertet werden. Eine reine Absenkung der 50-Millionen-Grenze erscheint vor diesem Hintergrund nicht zielführend, da lediglich die Senkung der Kosten im Vordergrund steht und keine weiteren Steuerungseffekte zu erwarten sind. Die Regelung sollte deshalb dahingehend ergänzt werden, dass künftig auch Zweit- und Drittwirkstoffe eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen müssen.

Einführung von Kombinationsabschlägen

Für den Fall, dass ein Wirkstoff zusätzlich, statt ersetzend, angewandt wird, enthält der Paragraph 130b SGB V bislang keine funktionierende Regelung zur Aushandlung eines Erstattungsbetrags. Die Folge sind enorme Kostensteigerungen, die häufig in keinem Verhältnis zum tatsächlichen Zusatznutzen der Kombination gegenüber dem jeweiligen einzelnen Wirkstoff stehen. Eine Aufgabe wird es also sein, die Möglichkeit zu schaffen, neue Erstattungsbeträge für solche Kombinationen auszuhandeln, die dann einen vernünftigen Preis für die gesamte Kombination ermöglichen. Die Einführung eines Kombinationsabschlags erscheint hierfür ein geeignetes Mittel zu sein.

Vermeidbarer Verwurf bei Fertigarzneimitteln

In der Vergangenheit war mehrfach zu beobachten, dass einige pharmazeutische Unternehmen Strategien zur Gewinnmaximierung nutzen, die darauf basieren, dass insbesondere bei Orphan Drugs nur zu große Packungsgrößen angeboten werden. Im Gegensatz zum stationären Sektor, wo nur die tatsächlich genutzte Wirkstoffmenge bezahlt wird, muss die GKV im ambulanten Bereich die komplette

Packung finanzieren. Betroffen sind beispielsweise die Wirkstoffe Patisiran, Givosiran, und Lumasiran. Die genannten Wirkstoffe werden gewichtsadaptiert eingesetzt, was dazu führt, dass teilweise bis zu zwei Drittel der Wirkstoffmenge verworfen werden. Dieser vermeidbare Verwurf und die dadurch entstehenden Mehrkosten in drei- bis vierfacher Höhe sollten unterbunden werden. Die Packungsgröße muss deshalb verpflichtend an die tatsächlich genutzte Dosis angepasst werden.

Senkung der Mehrwertsteuer

Ein Punkt, der nur indirekt mit der Reform des AMNOG zu tun hat, sich jedoch positiv auf die Senkung der GKV-Arzneimittelausgaben auswirkt, ist die Senkung der Mehrwertsteuer auf Arzneimittel. Es wird als nicht sinnvoll erachtet, dass die GKV im Rahmen der Arzneimittelausgaben den Bundeshaushalt finanziell stützt. Berechnungen ergeben, dass die Senkung Mehrwertsteuer auf Arzneimittel auf sieben Prozent ein Einsparvolumen von ca. sechs Milliarden Euro zur Folge hätte⁹. Diese Entlastung ist nachhaltiger als die Refinanzierung über den Bundeszuschuss, da an dieser Stelle durch eine einmalige Entscheidung eine dauerhafte Entlastung eintreten würde. Auch mit Blick auf unsere Nachbarländer wäre die Maßnahme vertretbar: Der überwiegende Teil der EU-Mitgliedsstaaten privilegiert Arzneimittel bei der Umsatzsteuer.

Trend zu Einmaltherapien und damit verbundene Evidenzprobleme

Der Trend zur stratifizierten Medizin stellt das AMNOG in seiner jetzigen Gestalt vor große Probleme. Das gilt insbesondere für die Nutzenbewertung und die anschließende Preisverhandlung bei teuren Zell- und Gentherapien. Weil solche Therapien häufig als Einmaltherapien mit einer schwachen Evidenzbasis auf den Markt kommen, sind al-

ternative Erstattungsmodelle notwendig, die auch die Langzeitwirkung der Wirkstoffe im Blick haben. Es muss sich in der Erstattungspraxis widerspiegeln, dass Daten über die Wirksamkeit solcher Therapien zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung mit großen Unsicherheiten behaftet sind. An dieser Stelle ist die Diskussion allerdings noch nicht abgeschlossen. Fest steht aber, dass die Politik auch hier über kurz oder lang handeln muss.

Fazit

Das AMNOG ist ein bewährtes System, dessen Grundprinzipien auch von der Ampel-Koalition nicht angegriffen werden sollten. Gleichzeitig muss aber auf die aktuellen Entwicklungen am Arzneimittelmarkt reagiert werden, um die vorherrschende Preisdynamik in den Griff zu bekommen. Die im Artikel aufgezeigten Reformmaßnahmen können sowohl die Sicherstellung der Versorgung mit innovativen Arzneimitteln als auch und die Dämpfung der Ausgabendynamik gut miteinander vereinen. Nichtsdestoweniger bleiben bezüglich der mittel- bis langfristigen Entwicklung des AMNOG noch einige Fragen offen. Hier sind insbesondere der Trend zu Einmaltherapien und zur personalisierten Medizin und die damit verbundene Evidenzproblematik zu nennen.

Literatur

¹ IQVIA (2022): EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey.

² Devora Yordanova, Frank Wild (2020): Zugang zu onkologischen Medikamenten – ein europäischer Vergleich. In: WIP-Analyse 1/2020; Wissenschaftliches Institut der PKV.

³ Manuel Batram, Dr. Julian Witte, Prof. Dr Wolfgang Greiner, Daniel Gensorowsky (2022): AMNOG-Report 2022; Orphan Drugs – Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen. In: Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 38). DAK Gesundheit, Bielefeld u. Hamburg.

⁴ Vgl. Batram et al. (2022): AMNOG Report 2022.

⁵ Vgl. Batram et al. (2022): AMNOG Report 2022

⁶ Vgl. Batram et al. (2022): AMNOG Report 2022

⁷ Vgl. Batram et al. (2022): AMNOG Report 2022

⁸ Wolf-Dieter Ludwig, Kerstin Noelle Vokinger (2021): Hochpreisigkeit bei Onkologika: In: Arzneimittel-Kompass 2021 – Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderung und Perspektiven. Springer, Berlin u. Heidelberg.

⁹ Pharmazeutische Zeitung (2022, 19. April): GKV fordert Mehrwertsteuersenkung.

Leitplanken einer evidenzbasierten Arzneimittelpolitik: Der Blick der Opposition

Stephan Pilsinger, MdB | Fachpolitischer Sprecher der CSU-Landesgruppe für Gesundheitspolitik

Das AMNOG ist nach Überzeugung des fachpolitischen Sprechers der CSU-Landesgruppe für Gesundheitspolitik, Stephan Pilsinger, MdB, eine über zehn Jahre währende Erfolgsgeschichte. Es stärke nicht nur den Wirtschafts- und Wissenschaftsstandort Deutschland, sondern Sorge vor allem dafür, dass alle Patienten verhältnismäßig schnell an innovative, hochwirksame Arzneimittel kommen, so der CSU-Politiker. Darüber hinaus brächten die Modalitäten des AMNOG jährliche Einsparungen in Milliardenhöhe zugunsten des deutschen Gesundheitssystems mit sich. Warum und an welchen Stellschrauben das AMNOG „mit Augenmaß“ und „evidenzbasiert“ weiterentwickelt werden sollte, beschreibt der CSU-Gesundheitsexperte in seinem Beitrag.

Der „Blick der Opposition“ scheint in der Erwartung der Medien und des Politikbetriebs Begriffe wie „Augenmaß“ oder „evidenzbasiert“ nicht zu kennen oder nicht kennen zu wollen. Schnell und laut wird von der Opposition in der Regel der große und schnelle Wurf gefordert; es müssen „weitgehende Reformen“ her, alles muss auf den Kopf gestellt werden, auf Evidenz und Effizienz kommt es nicht so an, wenn nur der mediale Effekt erreicht wird. Dieses Spiel spiele ich nicht und spielt die Unionsfraktion als größte Oppositionsfraktion der 20. Wahlperiode des Deutschen Bundestages nicht mit. „Augenmaß“ und „Evidenz“ bleiben verlässliche Parameter unserer Gesundheitspolitik und damit auch – und noch viel mehr – in der Arzneimittelpolitik.

Das 2011 in Kraft getretene Arzneimittelneuordnungsgesetz, das AMNOG, ist und bleibt eine Erfolgsgeschichte, die es „mit Augenmaß“ und „evidenzbasiert“ weiterzuentwickeln, aber nicht zu revolutionieren gilt. Mit dem AMNOG-Verfahren haben Politik, Pharmawirtschaft und die Selbstverwaltung viel Gutes für die Versichertengemeinschaft sowie für den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Deutschland getan: Mit dem AMNOG haben wir Transparenz und Sicherheit sowohl für Patienten als auch für die Verordnenden dahingehend geschaffen, welchen tatsächlichen Mehrwert neue Wirkstoffe haben. Dieser Mehrwert bildet eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für die Preisverhandlungen zwischen Hersteller und den Krankenkassen.

In der Konsequenz wurden durch das AMNOG in den Jahren 2019, 2020 und 2021 jeweils über drei Milliarden Euro zugunsten der GKV eingespart – etwa zwei Milliarden Euro an jährlichen Einsparungen hatte der Gesetzgeber 2010 prognostiziert. Allein 2021 waren es 5,9 Milliarden Euro an AMNOG-basierten Einsparungen. Für 2022 wird vom

IGES-Institut eine Rekord-Einsparsumme von sogar 8,4 Milliarden Euro prognostiziert. Und das alles ohne die Bestandsmarktbeurteilung, die ja seinerzeit noch diskutiert worden war. Somit trägt das AMNOG wesentlich zur Stabilität bei den Arzneimittel-Ausgaben bei – Jahr für Jahr.

Ein großer Dank gebührt in diesem Zusammenhang dem Gemeinsamen Bundesausschuss, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut. Nach Aussage des DAK-AMNOG-Reports 2022 wurden bis Ende 2020 291 Arzneimittel in 527 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung unterzogen; in 58 Prozent aller Verfahren konnte dabei ein Zusatznutzen belegt werden. Das ist – trotz der Corona-Pandemie – nochmals eine deutliche Steigerung gegenüber 2019, als 265 neue Wirkstoffe in 439 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA unterzogen werden konnten. Dazu kommen die zahlreichen, auf wis-



Stephan Pilsinger, Jahrgang 1987, Studium der Humanmedizin an der LMU München 2007-2015, anschließend Tätigkeit als Arzt in der Inneren Medizin eines kommunalen Krankenhauses. 2017 Wahl in den Deutschen Bundestag als direkt gewählter Abgeordneter. Berufsbegleitendes betriebswirtschaftliches Fernstudium, Abschluss als Master of Health Business Administration (MHBA). 2021 Wiederwahl in den Deutschen Bundestag.

senschaftlich höchstem Niveau abgehaltenen Beratungsgespräche für pharmazeutische Unternehmen.

Die genannten Institutionen sorgen mit ihrer genauen, engagierten und evidenzbasierten Arbeit dafür, dass das deutsche AMNOG-Verfahren international als „Goldstandard“ angesehen wird und dass das AMNOG-Verfahren – auch bei den sich hier qua natura entgegengesetzten Interessen – von allen beteiligten Akteuren nicht nur akzeptiert, sondern hoch anerkannt wird. Repräsentative Befragungen der relevanten Stakeholder zeigen, dass das Verfahren als wissenschaftlich fundiert, transparent, fair, planbar und schnell empfunden wird. Damit haben wir erreicht, dass Deutschland der Staat in Europa ist, in dem neue Wirkstoffe am schnellsten auf dem Markt und damit für die Patienten verfügbar sind. Das gilt sowohl bei den regulär zugelassenen Arzneimitteln als auch bei den hochpreisigen Orphan Drugs.

Bei fast allen Verfahren in den letzten elf Jahren war es gelungen, diese gemäß den Vorgaben des Paragraphen 35a SGB V fristgerecht binnen von sechs Monaten abzuschließen. Durchschnittlich vergehen nur 50 Tage, bis ein neues Medikament nach der Zulassung in Deutschland den Patienten zur Verfügung steht. Das ist Platz 1 in Europa! Zum Vergleich: In der Schweiz sind es 87 Tage, in England 297 Tage und in Frankreich sogar 474 Tage. Das beweist die exzellente Arbeit des G-BA und der beteiligten, vorhin genannten Institute.

Das exzellente System der Arzneimittelversorgung in Deutschland, dessen gewichtiger Teil das AMNOG-Verfahren ist, dürfen wir nicht gefährden. Mit Blick auf innovative Arzneimitteltherapien, die oft nur für verhältnismäßig kleine Patientengruppen vorgesehen, aber sehr hochpreisig sind – Stichworte Orphan Drugs, Biopharmazeutika oder Gentherapien –, aber auch, um die Kosten im Gesundheitssystem an sich zu deckeln, ist es von politischer Seite oft

der Arzneimittelbereich, an den das gesundheitskostendämpfende Messer zuerst angelegt wird.

Der kürzlich bekannt gewordene, nach Aussage von Bundesgesundheitsminister Lauterbach „aus den Untiefen“ seines Ministeriums kommende Referentenentwurf „zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung“ mit „Bearbeitungsstand“ vom 4. März 2022 zeigt, dass SPD-Minister Lauterbach Kosten im GKV-System vor allem durch Einsparungen im Arzneimittelbereich dämpfen will.

Um das vom GKV-Spitzenverband prognostizierte Defizit von 17 Milliarden Euro im Jahr 2023 aufzufangen und um einen Anstieg der Zusatzbeiträge zu verhindern, sowie um den Bundeszuschuss in erträglicher Höhe zu halten, wird in dem Gesetzentwurf des BMG vor allem die pharmazeutische Industrie zur Kasse gebeten.

Das alles sind keine strukturellen, durchdachten Maßnahmen. Die Ampel-Koalition will mehr Fortschritt wagen, aber stellt genau diesem Fortschritt ein Bein. Statt mit dem Rasierer über unsere innovative Pharma-Branche zu gehen und statt nur kurzfristige Sparmaßnahmen vorzulegen, müssen wir uns Gedanken machen, wie wir die Arzneimittelkosten mit intelligenten, langfristigen Maßnahmen im Zaum halten und wie wir dabei das AMNOG evidenzbasiert und mit Augenmaß weiterentwickeln.

Nur so sichern wir den innovativen Pharma- und Wirtschaftsstandort Deutschland, sorgen für einen weiterhin schnellen Zugang zu hochwertigen Arzneimitteln und halten gleichzeitig die Kosten im Lot.

Die in dem genannten Referentenentwurf zugrunde liegende Annahme, dass mit einem singulären Blick auf die Ausgaben im Jahr 2021 überproportional steigende Arzneimittelausgaben an den GKV-Defiziten zentral verantwortlich seien, ist im Übrigen auch aus folgenden Gründen falsch:

- In der längerfristigen Perspektive ist der Anteil der Arzneimittelausgaben an den gesamten Gesundheitsausgaben mit circa 16 Prozent konstant.
- Der Anstieg der GKV-Ausgaben geht zu 75 Prozent auf Ausgabensteigerungen im Bereich Krankenhaus und ärztliche Leistungen zurück. Absolut steigende Arzneimittelausgaben werden in der Regel durch Mehrverschreibungen verursacht. Die durchschnittlichen Preise für Medikamente sinken hingegen seit Jahren, was auch auf die Wirksamkeit des AMNOG zurückzuführen ist.
- Die umfangreiche Regulierung des Arzneimittelmarktes sowie die gesetzlichen und vertraglichen Rabatte tragen heute zu erheblichen Einsparungen bei und sicher europaweit den schnellsten Zugang zu Innovationen.
- Über gesetzliche und individuelle Rabatte, das AMNOG, das Festbetragssystem etc. trägt die pharmazeutische Industrie schon jetzt erheblich zur Stabilität der GKV-Finanzen bei. Insgesamt lagen die Einsparungen für die Kassen im Jahr 2021 bei etwa 21 Milliarden Euro. 2022 dürfte der Betrag noch höher ausfallen.

Der Politik, aber auch der Unternehmenseite muss klar sein:

- Gentherapien als Einmaltherapien werden in der Versorgung an Bedeutung gewinnen. Als personalisierte Medizin stellen sie neue Anforderungen an die Nutzenbewertung und Erstattung.
- Antibiotikaresistenzen nehmen zu. Wir brauchen in der Erstattung neue Modelle für eine sichere Finanzierung von Reserveantibiotika und Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika.
- In einer älter werdenden Gesellschaft nimmt der Bedarf an Arzneimitteltherapien in der Innovation und in der Menge zu. Der einseitige Fokus auf die Preisbildung verkennt die Ausgabensteigerungen infolge von wachsenden Verordnungszahlen.

Um den wachsenden Bedarf der Patienten abzusichern, um Patienten mit seltenen Erkrankungen nicht von lebensnotwendigen, wenn auch teuren Medikamenten abzuschneiden, um den schnellen Zugang zu neuen Wirkstoffen weiterhin zu garantieren und um Innovation und Wirtschaftskraft in Deutschland zu halten, muss es politisch zentral darum gehen, das AMNOG evidenzbasiert und mit Augenmaß weiterzuentwickeln, nicht darum, der Pharmabranche die Luft abzudrücken. Wie könnte diese Weiterentwicklung konkret aussehen?

Dazu sollen folgende Ideen zur Diskussion gestellt werden:

1) Die Stärkung von neuen Finanzierungsmodellen wie Pay-for-Performance Verträgen: Gerade neue Gentherapien als letzte Hoffnung für Patienten ermöglichen als erfolgsbasierte Bezahlmodelle eine faire Risikoverteilung. Die Voraussetzungen sind mit kollektiv-(Paragraf 130b SGB V) oder selektivvertraglichen (Paragraf 130a Absatz 8 und Paragraf 130v SGB V) Regelungen möglich. Um diese Vertragsmodelle für Kassen attraktiv zu machen, braucht es eine Anpassung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs. Bei diesem vom Verfasser favorisierten Modell wären zum Beispiel vier Abschlagszahlungen bei entsprechend nachgewiesenem Nutzen beim Patienten denkbar.

2) Eine nachhaltige Finanzierung von ATMP und Reserveantibiotika im stationären Sektor: Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, kurz: ATMP) oder auch Reserveantibiotika werden überwiegend im stationären Bereich angewandt. Es braucht für diese praktische Anwendung Finanzierungssicherheit der Kliniken. Der am Ende der letzten Legislaturperiode noch von der unionsgeführten Bundesregierung eingeschlagene Weg im Rahmen des Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetzes sollte mit einer Weiter-

entwicklung des AMNOG durch das Schließen der NUB-Lücke (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) zu Ende gebracht werden.

3) Die Hersteller werden aufgefordert oder verpflichtet, mehr an seltenen und bisher nicht therapierbaren Erkrankungen zu forschen: Statt über Sinn und Zweck der Ausgaben für relativ wenige Patienten zu diskutieren, sollten wir die Frage in den Mittelpunkt stellen, wie wir private Forschung zu mehr Forschung an bisher nicht therapierbaren Krankheiten bewegen können. Wo sind die Bedarfe der Zukunft? Welche Rolle spielen dabei z. B. der demographische Wandel, der Klimawandel oder die Globalisierung? Wo müssen wir heute ansetzen, um bei Therapien die Antworten für die Versorgungsfragen in 10 oder 20 Jahren zu haben?

4) Sehr interessant und diskussionswürdig ist das Konzept des „Dynamischen Evidenzpreises“, das die Techniker Krankenkasse entwickelt hat: Wie in Fachkreisen bekannt, nimmt dieses Konzept Gentherapien mit wenig Evidenz bei Markteintritt und einmalig hohen Kosten ins Visier, die durch das AMNOG nach Überzeugung des Verfassers nicht adäquat erfasst werden können. Gentherapien sind nun mal keine typischen Arzneimittel. Das Konzept des Dynamischen Evidenzpreises will die Techniker Krankenkasse ergänzend zum AMNOG-Prozess sehen. Dieses Modell sollte ernsthaft diskutiert und schlussendlich ins SGB V übernommen werden.

5) Verlässlichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sicherstellen: Zu Problemen beim Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) kann es kommen, wenn aufgrund eines Wandels der medizinischen Erkenntnis die zVT im Laufe der wenige Monate dauernden Be-

wertungsverfahrens durch den G-BA einseitig geändert wird. Zu einem solchen Wechsel kommt es mittlerweile in jedem sechsten Verfahren.

Der Wechsel der zVT kann im schlimmsten Fall dazu führen, dass die Studien, die das Unternehmen zum Nachweis des Zusatznutzens erhoben hat, plötzlich wertlos sind. In der Vergangenheit erhielten verschiedene Medikamente, u.a. zur Behandlung von Melanomen und Schuppenflechte, deshalb eine schlechtere Nutzenbewertung. Da die Durchführung der Studien mehrere Jahre dauert (allein die letzte Phase III-Studie nimmt ca. 2,5 Jahre in Anspruch), kostenintensiv ist und das Studiendesign häufig in Absprache mit dem G-BA entwickelt wird, sollte auch Verlass auf die spätere Akzeptanz der Ergebnisse sein. Ansonsten gleiche das Verfahren einem „Hase und Igel-Spiel“.

Der plötzliche Wechsel der zVT sendet ein falsches Signal an behandelnde Ärzte – innovativen Medikamenten haftet schließlich der Makel eines vermeintlich geringen Zusatznutzens an. Am Ende sind die Patienten die Leidtragenden: Sie erhalten unter Umständen bestimmte Medikamente nicht. Die im Vertrauen auf die G-BA-Beratung getätigten Investitionen des Herstellers in eine geeignete Studienlage werden durch den Wechsel der zVT weder in der Bewertung noch in der Erstattungssituation angemessen honoriert.

Ein Kompromiss zwischen dem Problem der Notwendigkeit eines planbaren Studiendesigns und der Berücksichtigung neuer medizinischer Erkenntnisse ist geboten: Die anfängliche Vergleichstherapie, für die eine klinische Studie generiert wurde, darf nicht mehr vollständig aus der Bewertung fallen, sondern muss zusammen mit der neuen, geänderten zVT berücksichtigt werden.

6) Anwendungsbegleitende Datenerhebungen verbessern: Für den Nachweis eines Zusatznutzens finden be-

kanntermaßen aufwändige klinische Studien mit vielen Probanden statt. Es gibt allerdings seltene Erkrankungen, für die eine große Probandenzahl kaum zu ermitteln ist. Dementsprechend schwierig ist es auch, eine ausreichende Datenlage zur Bestimmung des Zusatznutzens zu generieren. Für diese und ähnliche Fälle, wie zum Beispiel Medikamente mit besonderer Zulassung, gibt es das Instrument der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD). Es ermöglicht, Daten zu erheben, während sich ein zugelassenes Arzneimittel bereits in der Anwendung befindet. Auf diese Weise lässt sich schließlich ein evidenzbasierter Zusatznutzen ermitteln, der auch ein guter Indikator für den Nutzen bei Patienten ist.

Um den Nachweis eines Zusatznutzens vor allem bei seltenen Erkrankungen erbringen zu können und um die Vorteile des Instruments der AbD voll ausschöpfen zu können, muss es allerdings praxistauglicher ausgestaltet und erweitert werden. Die Anforderungen des G-BA an die zu erhebenden Daten und die Studiendurchführung sind nach glaubhaften Berichten aus der Pharmabranche praktisch oftmals nicht zu erfüllen und gehen über die Praxis anderer Versorgungsstudien hinaus.

Aus diesem Grund wäre ein früher kooperativer Austausch zwischen G-BA und pharmazeutischen Hersteller anzustreben, in dessen Verlauf nicht nur grundsätzlich frühzeitig über die Notwendigkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung informiert wird, sondern auch etwaige Probleme ausgeräumt werden können. Außerdem sollte von Beginn an eine enge Abstimmung zwischen den Zulassungsbehörden und dem G-BA stattfinden, um Studienanforderungen aufeinander abzustimmen.

Obwohl Versorgungsdaten („Real World Data“) mit Vorschreiten der Digitalisierung und der elektronischen Vernetzung in der Medizin eine immer größere Rolle spielen,

werden sie derzeit bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Um Datenlücken zu schließen und um für mehr Evidenz zu sorgen, sollte dies in Zukunft geschehen.

7) Einbeziehung von Fachgesellschaften bei der Festlegung der Endpunkte: Bekanntermaßen ist der zentrale Ausgangspunkt für die Zusatznutzenbewertung die Festlegung von Endpunkten, das heißt von Zielen, anhand derer in klinischen Studien ein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden soll (z. B. Überleben, Heilung, Verbesserung des Zustands, unerwünschte Arzneimittelwirkung). Derzeit werden die Hersteller bei der Wahl der Endpunkte vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beraten. In der späteren Nutzenbewertung sind die empfohlenen Endpunkte in aller Regel maßgeblich, auch wenn sie in ärztlichen Fachkreisen oftmals bezweifelt werden.

Um den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis adäquat abzubilden und Patienten den Zugang zu neuen Therapien zu ermöglichen, sollten künftig medizinische Fachgesellschaften bei der Festlegung der Endpunkte stärker berücksichtigt werden, so wie dies auch schon bei der Festlegung von zweckmäßigen Vergleichstherapien geschieht.

Obwohl Fachgesellschaften die Experten eines Fachgebiets versammeln und die Ärzte, die sie vertreten, täglich im Kontakt mit Patienten stehen, bleibt ihre Expertise derzeit bei der Beratung des pharmazeutischen Unternehmens zu den Endpunkten unbeachtet.

Insbesondere im Bereich chronischer Erkrankungen und der Krebsmedizin führt dies dazu, dass Endpunkte, die Fachgesellschaften für patientenrelevant halten, nicht berücksichtigt werden und innovative Medikamente dadurch eine schlechte Nutzenbewertung erhalten. Dieses Vorgehen sorgt gegenwärtig in der Onkologie in 60 Prozent der Fälle für einen Widerspruch zwischen Zusatznutzen und

Therapieempfehlung und forciert insgesamt ein Auseinanderdriften von Nutzenbewertung und evidenzbasierten Leitlinien.

So musste kürzlich beispielsweise ein Medikament zur Behandlung von seltenem Brustkrebs vom Markt genommen werden, weil die Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit im Gegensatz zur Einschätzung der Fachgesellschaften vom G-BA nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet wurde. Ähnliches geschah in der Vergangenheit bei Diabetes-Medikamenten, deren Verbesserungen bei der Blutzucker-Senkung nicht anerkannt wurden. Das ist ineffizient, ja im Sinne des Patienten schädlich.

All diese Überlegungen zeigen: Es gilt, das AMNOG an den genannten und eventuell an weiteren Stellschrauben evidenzbasiert und mit Augenmaß weiterzuentwickeln – das ist der richtige Weg, um den Patienten weiterhin einen schnellen Zugang zu neuen Wirkstoffen oder Gentherapien zu ermöglichen, um den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Deutschland zu stärken und um gleichzeitig die Kosten im Zaum zu halten.

Im Gegensatz zu den vom Bundesgesundheitsministerium vorgesehenen, nur kurzfristig wirkenden Rasenmäher-Methoden können so langfristige Weichen gestellt werden für die Ziele, denen sich alle Akteure des Gesundheitswesens schlussendlich verschrieben haben.

Evidenzbasierte Arzneimitteltherapie: Schwerpunkte aus Sicht einer Krankenkasse

Andreas Storm | Vorsitzender des Vorstands | DAK-Gesundheit
Marcel Fritz, LL.M., MBA | Bereichsleiter Arzneimittel | DAK-Gesundheit

Arzneimittel, die durch das sogenannte beschleunigte Zulassungsverfahren den Marktzugang erhalten, stehen zunehmend im Fokus. Diese weisen wegen einer zumeist unzureichenden Datenlage eine besonders schwache Evidenz auf. Die Systematik des auf Evidenz basierenden AMNOG-Verfahrens ist bei diesen Therapien ineffektiv, was zu Unsicherheiten bei Verordnern und Behandelten führt und für die Solidargemeinschaft exorbitante Ausgaben für Arzneimittel ohne evidenzbasierten Zusatznutzen bedeutet. Anlehnend daran existiert ebenfalls noch keine zufriedenstellende Lösung für die Bewertung von Kombinationstherapien. Gemeinsames Ziel von Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten sowie der Krankenkassen sollte es daher sein, die Evidenzlage dieser Therapien auf das Möglichste zu erhöhen.

Einer der großen Vorteile des Solidarsystems der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) liegt in der Übernahme von Therapiekosten für jeden erkrankten oder zu erkranken drohenden Versicherten, unabhängig von Alter, Wohlstand, Status, Therapiekosten oder sonstigen Kriterien.

Dank des medizinischen Fortschritts steigt die Lebenserwartung in Deutschland stets weiter an und viele Krankheiten, die vor noch nicht allzu langer Zeit als unheilbar galten, können therapiert werden. Dies zeigt sich unter anderem an der immer größer werdenden Anzahl neu zugelassener Arzneimittel. In der Zeit von 2020 bis 2023 sind 434 neue Arzneimittelzulassungen oder Zulassungserweiterungen geplant.¹ Zum Vergleich: In der Zeit von 2016 bis 2019 waren es 244.² Für sich genommen sind dies erfreuliche Nachrichten für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Allerdings sind über die rein quantitative Zunahme an Neuzulassungen hinaus zwei Faktoren von Bedeutung, die sowohl für Betroffene als auch für die GKV als Solidargemeinschaft mit der Erstattung von Arzneimitteln Berücksichtigung finden müssen. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für die Versicherten einerseits sowie einen Nutzen, möglichst als evidenzbasierter Mehrwert zu bereits bestehenden Therapien, andererseits.³

Während Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels, neben Qualitätskriterien, in den Markt-Zulassungsverfahren seit den 1970er Jahren als Voraussetzungen für einen Markteintritt geprüft werden, waren die Arzneimittelhersteller bis Ende des Jahres 2010 in der Preissetzung für ihre Produkte auf dem deutschen Markt unabhängig von einem Mehrwert zu bestehenden Therapien. Da die Mechanismen eines sich selbst regulierenden freien Marktes im deutschen Gesundheitswesen nicht greifen, führte dieser Umstand zu erheblichen Ausgabensteigerungen. Um letztgenannten Umstand bei neuen Arzneimitteln

zu regulieren, hat der Gesetzgeber im Jahre 2011 mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ein Instrument geschaffen, welches mittels Erstattungsbetragsverhandlung zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und dem jeweiligen Arzneimittelhersteller ein Preis in Relation zum nachgewiesenen Nutzen eines Arzneimittels im Vergleich zu bisher existierenden Therapien als Regulativ vorsieht.

I. AMNOG-Wirkungen

Das AMNOG ermöglichte damit erstmals die für die Solidargemeinschaft wertvolle evidenzbasierte Nutzenbewertung als Ausgangspunkt für eine anschließende Preissetzung. Das AMNOG-Verfahren schuf somit die ordnungspolitische Wende zum nutzenbasierten Preis.

Für die Patientinnen und Patienten blieb dabei ein uneingeschränkter und schneller Zugang zu neuen Arzneimitteln und Therapien bestehen, welcher bis heute das deutsche Arzneimittelsystem auszeichnet. So sind in der GKV neue Arzneimittel weniger als drei Monate nach deren Zulassung für unsere Versicherten verfügbar.

Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass es in Deutschland weiterhin nach der Arzneimittel-Zulassung keine sogenannte „4. Hürde“ in Form einer Preisverhandlung vor Markteintritt, wie in fast allen anderen europäischen Ländern, gibt (siehe Abbildung 1).

Für die pharmazeutische Industrie bedeutet dies, eine in Europa unvergleichbar schnelle Möglichkeit, ihre Produkte auf den Markt zu bringen. Zusätzlich ist die freie Preisfestsetzung für die Hersteller im ersten Jahr nach Markteinfüh-

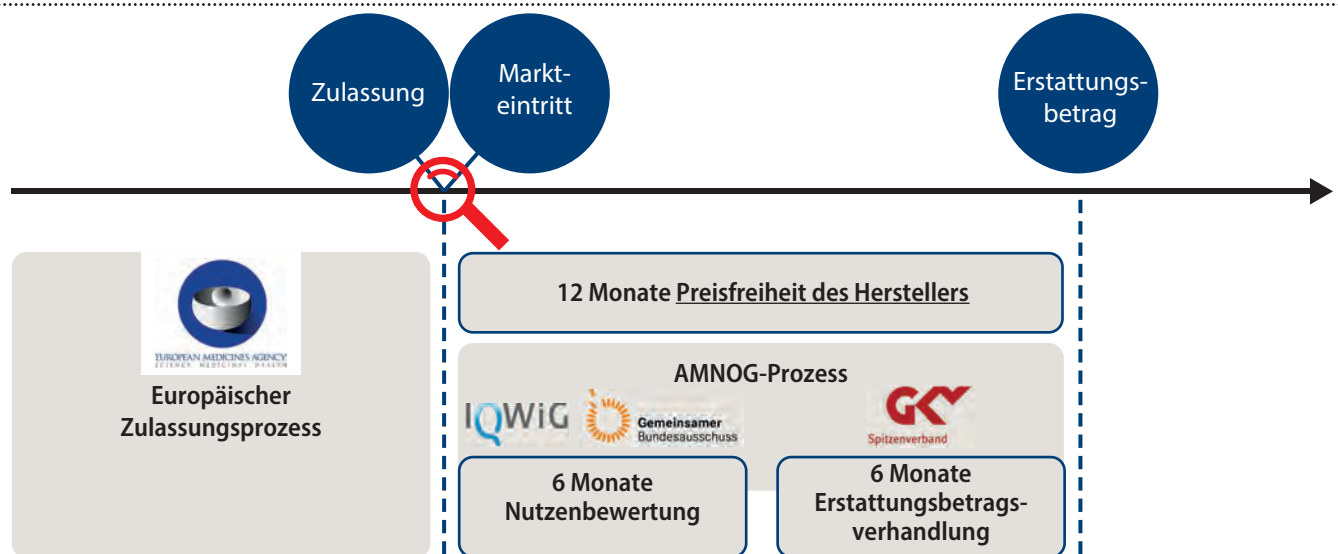


Andreas Storm ist Vorstandsvorsitzender der DAK-Gesundheit. Zuvor gehörte er 15 Jahre lang dem Deutschen Bundestag an und war zwischen 2005 und 2009 parlamentarischer Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung. Von 2009 bis 2011 war er beamteter Staatssekretär im Bundesministerium für Arbeit und Soziales, anschließend Chef der saarländischen Staatskanzlei und danach bis 2014 Gesundheitsminister im Saarland. Seit dem 1. Juli 2016 ist er Mitglied im Vorstand der gesetzlichen Krankenkasse DAK-Gesundheit, dem er seit 2017 als Vorsitzender vorsteht.



Marcel Fritz ist Bereichsleiter Arzneimittel der DAK-Gesundheit. Als Rechtsanwalt mit einem Master im Pharmarecht sowie im Gesundheitsmanagement koordiniert er die Fachbereiche Arzneimittelsteuerung, Rabattverträge und Arzneimittelversorgung der drittgrößten deutschen Krankenkasse. Herr Fritz nimmt zudem an den Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmen teil.

Von der Zulassung bis zum Erstattungsbetrag eines Arzneimittels



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1: Anders als in vielen anderen europäischen Ländern gibt es in Deutschland keine „4. Hürde“.

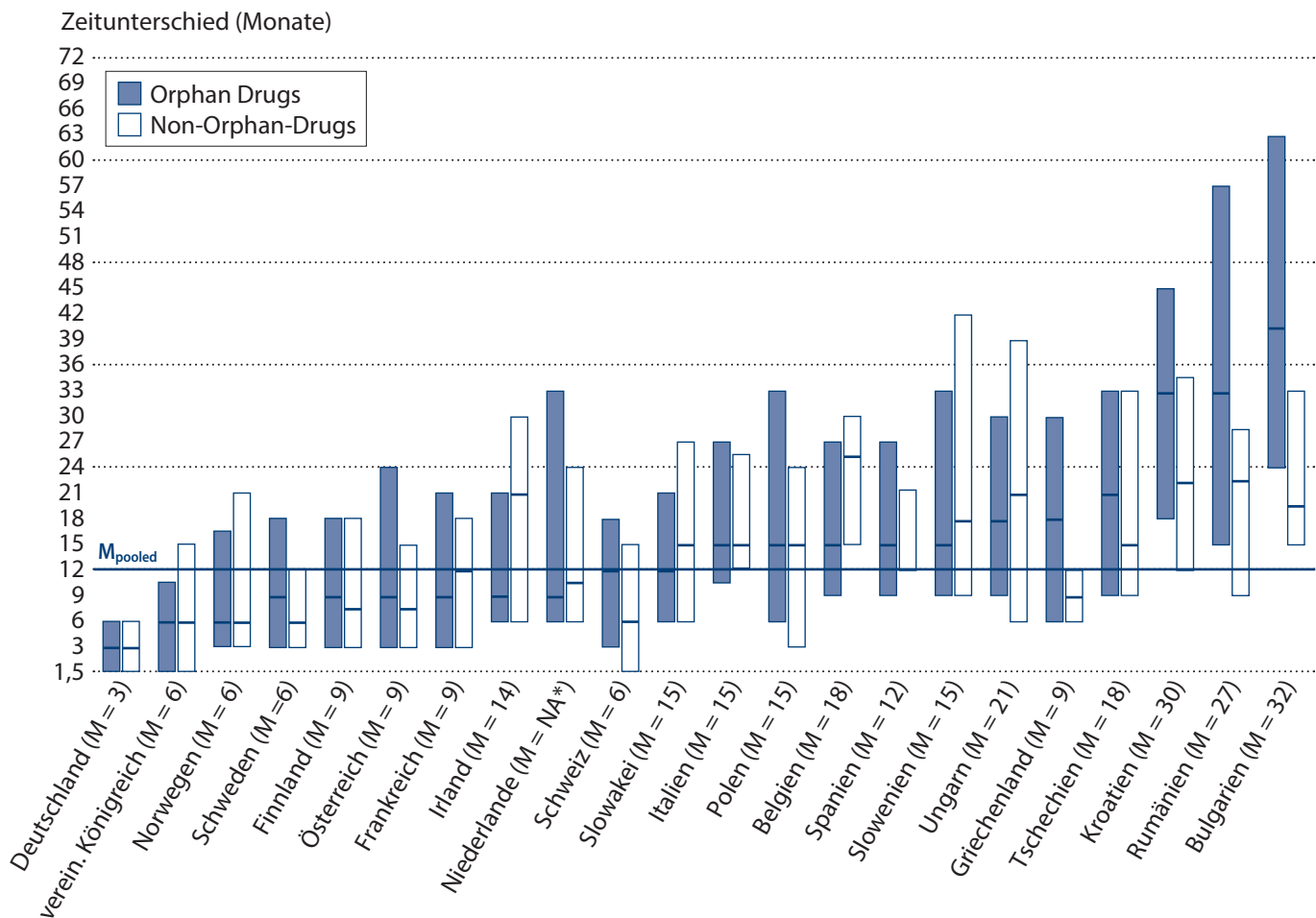
zung bestehen geblieben. Der durch das AMNOG-Verfahren vereinbarte oder durch ein Schiedsgericht festgesetzte Erstattungspreis gilt erst ab dem 13. Monat nach Markteinführung, was den Unternehmen zusätzlich den Vorteil des Setzens eines Preisankers für die nachfolgenden Erstattungsbetragsverhandlungen erlaubt.

Die Einsparungen für die Solidargemeinschaft durch das AMNOG werden bis 2020 auf ungefähr 3,4 Milliarden Euro beziffert.⁴ Diese Summe sollte freilich vor dem Hintergrund der freien Preissetzung der Arzneimittelhersteller bei Markteintritt betrachtet werden. Je nach strategisch festgesetzter Eintrittspreishöhe kann also von mehr oder weniger Einsparungen durch das AMNOG gesprochen werden, unabhängig davon, ob der Preis bei Markteintritt überhaupt einem Nutzen folgt.

II. Anpassungserfordernisse

Trotz des AMNOG entwickeln sich die Preise für neue Arzneimittel, insbesondere während der letzten Jahre, rasant (siehe Abbildung 3). Im Jahr 2021 wurden bereits über 46,7 Milliarden Euro durch die GKV für Arzneimittel ausgegeben.⁵ Dies entspricht einer Steigerung von ca. 7,8 Prozent zum Vorjahr.⁶ Hierbei sind gesetzliche Rabatte sowie vertraglich zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen vereinbarte Rabattzahlungen bereits berücksichtigt. Der Kostenblock für Arzneimittel ist erstmals 2019 der zweitgrößte in der GKV nach den Kosten für Krankenhausbehandlungen und hat damit die Ausgaben für die ambulante vertragsärztliche Versorgung überholt.⁷ Zudem stieg auch die Anzahl der Neuzulassungen, wobei nur bei einem Drittel der neuen Arzneimittel ein hoher thera-

Mittlere Zeit bis zur Marktverfügbarkeit nach Zulassung neuer Arzneimittel in Europa



Quelle: AMNOG-Report 2022 *Angaben in der Originalquelle fehlerhaft

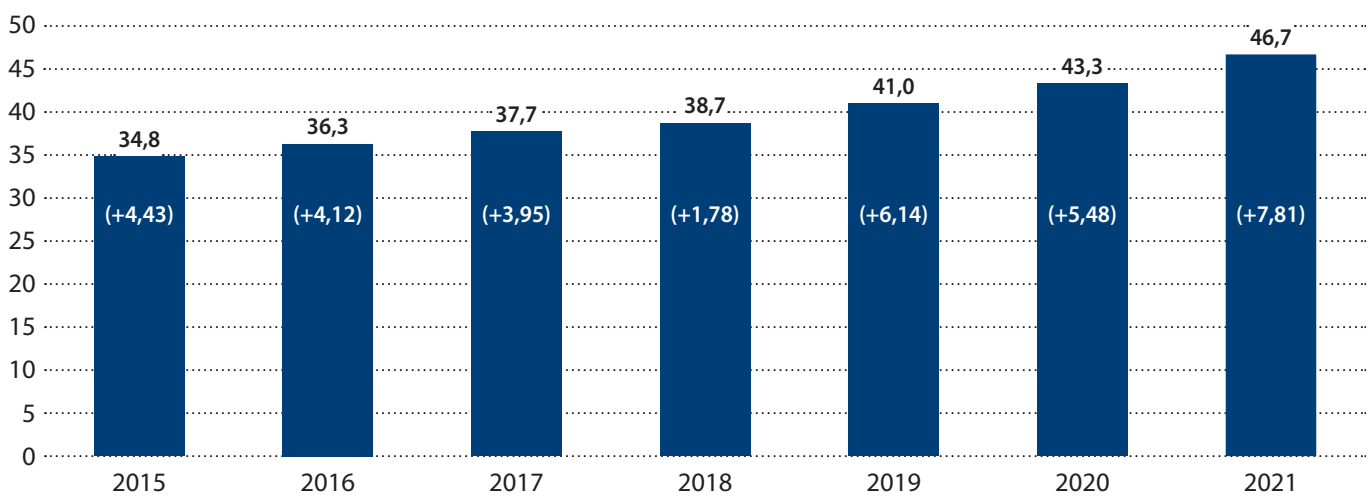
Abbildung 2: Neue Arzneimittel sind in Deutschland drei Monate nach deren Zulassung verfügbar. In der Mehrheit der europäischen Länder ist dies erst nach zwei bis Jahren der Fall.

peutischer Nutzen nachgewiesen werden konnte.⁸ Die Diskussion um die Zahlungsbereitschaft für neue Arzneimittel ist inzwischen einer Diskussion um die Zahlungsfähigkeit gewichen.⁹

Im AMNOG-Report 2022 der DAK-Gesundheit wird aufgezeigt, dass vor allem bei Arzneimitteln, die einerseits durch das sog. beschleunigte Zulassungsverfahren auf den Markt gelangen, wie z. B. Orphan Drugs, andererseits aber

Entwicklung der Arzneimittelausgaben der GKV exklusive Zuzahlungen durch Versicherte

in Milliarden € und Veränderungen zum Vorjahr (%)



Quelle: Eigene Darstellung nach BMG; Daten für das Jahr 2021 aus KV45

Abbildung 3: Der Kostenblock für Arzneimittel ist erstmals 2019 der zweitgrößte in der GKV nach den Kosten für Krankenhausbehandlungen und hat damit die Ausgaben für die ambulante vertragsärztliche Versorgung überholt.

auch bei Einmal- und Kombinationstherapien der aktuelle AMNOG-Prozess zur Herstellung der Ausgewogenheit zwischen evidenzbasiertem Patientennutzen und Erstattungspreis an seine Grenzen gerät.

1. Arzneimittel gegen seltene Leiden (Orphan Drugs)

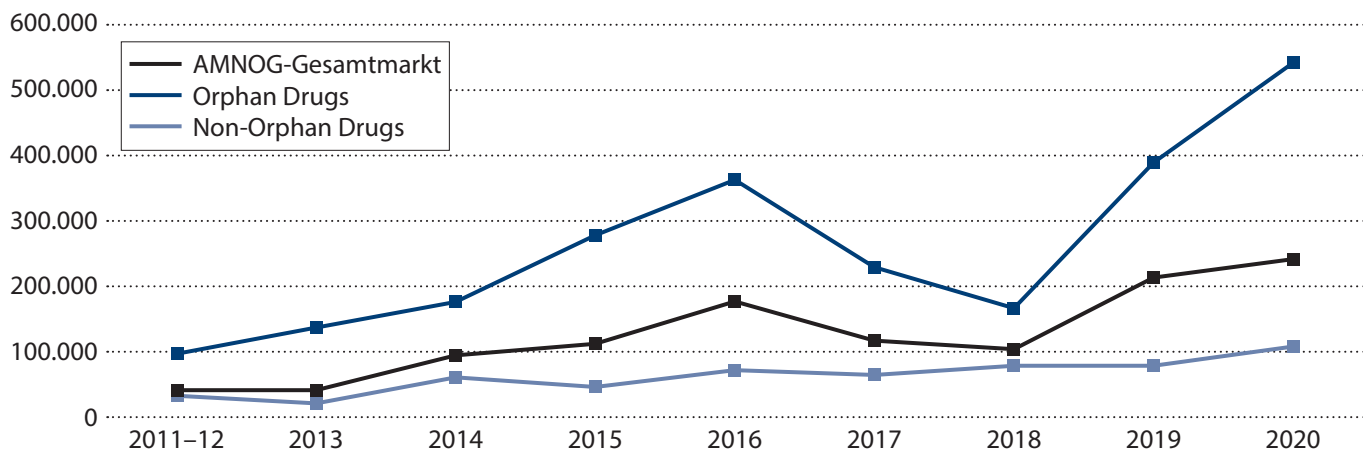
Die mit europäischer Verordnung (EG) Nr. 141/2000 im Jahre 2000 erlassenen ökonomischen und regulatorischen Anreize für die pharmazeutische Industrie haben bewirkt, dass bis heute über 180 Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen wurden, wobei es in der Zeit davor lediglich acht waren.¹⁰ Zusätzlich sorgten die unter anderem für Orphan Drugs zur Verfügung stehenden und stets weiter ausgebauten beschleunigten Zulassungsverfahren

ren¹¹ bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für einen erheblichen Zuwachs an Gesamtverfahren. Die ökonomischen Anreize auf europäischer Ebene führen somit erfolgreich dafür, dass die Entwicklung eigener Arzneimittel für seltene Leiden oder der Zukauf kleiner Arzneimittelhersteller auf diesem Gebiet durch große internationale Konzerne zunehmen. Der ökonomische Erfolg lässt sich zudem durch die exorbitanten Preise für Orphan Drugs begründen (siehe Abbildung 4).

Diese Anreize bergen ein gewisses Missbrauchspotenzial, da zunehmend folgender Trend der pharmazeutischen Industrie erkennbar wird. Häufige Krankheitsbilder, wie in der Onkologie, werden durch zunehmende Präzisionsmedizin in immer kleinere Krankheitsbilder „orphansiert“

Entwicklung der Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt in Abhängigkeit des Zulassungsstatus

Durchschnittliche Jahrestherapiekosten (€)



AMNOG-Report 2022, Daten 2011–2020; Datenquelle: G-BA)

Abbildung 4: Die Jahrestherapiekosten von Orphan Drugs, die 2019 und 2020 zugelassen wurden, haben mit im Schnitt 390.000 Euro (2019) und 540.000 Euro (2020) neue Höchstwerte erreicht.

(sog. Slicing durch Biomarker).¹² Auf deutscher Ebene wird gesetzlich nach Paragraph 35a des Sozialgesetzbuches Fünf (SGB V) der Zusatznutzen eines als Orphan Drug zugelassenen Arzneimittels per se unterstellt. Im Nutzenbewertungsverfahren wird lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens festgestellt. Sofern der Arzneimittelhersteller innerhalb von zwölf Monaten über 50 Millionen Euro mit dem Orphan Drug umsetzt, entfällt das „Orphan-Privileg“ aus Paragraph 35a SGB V und das Arzneimittel wird einem vollen Nutzenbewertungsverfahren unterzogen. 60 Prozent der im Nutzenverfahren bewerteten Orphan Drugs wiesen keinen quantifizierbaren Zusatznutzen auf, da u.a. die medizinische Relevanz oder die Auswirkungen einer Behandlung für die Patientinnen und Patienten unklar geblieben sind.¹³

Bezüglich der reinen Zulassungszahlen von neuen Arzneimitteln für seltene Leiden mögen die Anreize ihre Wirkung nicht verfehlt haben. Dies zeigt sich allerdings auch in einer Preisentwicklung, die die Solidargemeinschaft vor erhebliche finanzielle Herausforderungen stellt. So erreichen die Jahrestherapiekosten der Orphan Drugs, die 2019 und 2020 zugelassen wurden mit im Schnitt 390.000 Euro in 2019, bzw. 540.000 Euro in 2020 neue Rekorde. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für Arzneimittel gegen seltene Leiden stiegen damit innerhalb der letzten zehn Jahre auf durchschnittlich 295.000 Euro.¹⁴ Im Jahr 2010 lag der Anteil von Orphan Drugs an den Nettokosten des Gesamtmarktes der gesetzlichen Krankenversicherungen bei weniger als 5 Prozent; bis 2024 wird der Anteil der

Ausgaben für Orphan Drugs an den Arzneimittelgesamt- ausgaben der GKV auf 18 Prozent prognostiziert.¹⁵

Neben den dargestellten, stets zunehmenden finanziellen Herausforderungen liegt aufgrund der unzureichenden Daten bei Zulassung ein erhebliches Informationsdefizit für Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten bei Orphan Drugs vor. Schwache Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit führen zu Unsicherheiten bei der Therapieentscheidung.¹⁶ Auch die Nutzenbewertung hilft hier nicht weiter. Diese soll ebenfalls für Erkrankte sowie deren Behandlerinnen und Behandler der Transparenz über den therapeutischen Nutzen dienen.¹⁷ Wie beschrieben, wird dieser jedoch durch gesetzliche Fiktion bestimmt, ohne dass hierzu tatsächliche Hinweise vorliegen müssen. Zusammenfassend lässt sich für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden daher festhalten, dass die Systematik des auf Evidenz basierenden AMNOG-Verfahrens für deren Bewertung nicht wirkt, was einerseits zu Unsicherheiten bezüglich dieser Arzneimittel bei Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten führt und andererseits für die Solidargemeinschaft in den überwiegenden Fällen exorbitante Ausgaben für Arzneimittel ohne evidenzbasierten Zusatznutzen bedeutet.

2. Einmaltherapien

Eine weitere systembedingte Schwachstelle im AMNOG-Verfahren stellen Arzneimittel dar, deren Heilungsversprechung sich auf eine Einmalgabe statt einer Dauertherapie beziehen. Hierbei handelt es sich in der Regel um Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, die als neuartige Therapien, sog. ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) derzeit noch Indikationen umfassen, die zu den seltenen Leiden zählen. Damit bestehen die aufgezeigten Herausforderungen bezüglich der Evidenz zu Wirksamkeit und Si-

cherheit für Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten sowie bezüglich des Grundsatzes „Keine Mehrkosten ohne Mehrnutzen“¹⁸ für die GKV hier ebenso. Durch den kurativen Ansatz für bislang chronische Erkrankungen verdichten die Hersteller die Therapiekosten, die sonst in einem längeren Behandlungszyklus angefallen wären, auf eine Einmalzahlung und geben der Preissetzung völlig neue Dimensionen.¹⁹ Zusätzlich bildet der aktuelle Prozess der Nutzenbewertung und der Erstattungspreissystematik die Heilung nach Einmalgabe einer geringen Anzahl an Erkrankten nicht ab, da eine Preisfestsetzung nach Nutzen für die GKV erst ab dem 13. Monat nach Markteintritt greift (siehe Abbildung 1).²⁰ Bei einer allzu kleinen Patientenzahl kann es daher sein, dass der überwiegende Teil der Erkrankten nach zwölf Monaten durchtherapiert ist und eine Preissetzung nach Nutzen ab dem 13. Monat nicht oder nur noch in seltenen Fällen greifen wird.

3. Kombinationstherapien

Eine dritte anzugehende Herausforderung ist die Anwendung von patentgeschützten Arzneimitteln in Form von Kombinationstherapien, welche insbesondere auf dem Gebiet der Onkologie weit verbreitet sind. Arzneimittelzulassungen, die eine Kombination mit anderen Therapeutika explizit vorsehen, unabhängig davon, ob es sich hierbei um zwei oder mehr Arzneimittel nebeneinander (simultan) oder nacheinander (sequenziell) handelt, sind allein im ambulanten Bereich von 2019 auf 2020 um 32 Prozent gestiegen.²¹ Die zugelassenen Kombinationsmöglichkeiten bei Orphan Drugs zuletzt sogar um 50 Prozent.²² Für Patientinnen und Patienten sowie für deren behandelnde Ärztinnen und Ärzten stellen diese Kombinationsmöglichkeiten eine Vervielfältigung von Therapieoptionen dar. Für die Solidargemeinschaft bedeuten diese auch eine zunehmende Finanzierungsherausforderung, da sich bei der Kombi-

nation von Arzneimitteln die Einzelpreise von hochpreisigen Mono- oder Add-on-Therapien summieren, während der Zusatznutzen eine vergleichsweise geringere Steigerung erfährt. Dies liegt unter anderem daran, dass aktuell nur dasjenige Arzneimittel einer entsprechenden Zusatznutzenbewertung auf Kombination unterzogen wird, welches die Kombinationsschemata in seiner Zulassung umfasst. Das oder die anderen Arzneimittel der Kombination nicht. Nutzenbasierte Preise für gesamte Kombinationstherapie lassen sich somit nicht erreichen. Dies führt in der ohnehin hochpreisigen Onkologie zu enormen Preissteigerungen, wie am Beispiel²³ einer Kombinationstherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms oder – in extremen Fällen – bei Kombinationen von ATMP mit einem Heilungsversprechen nach Einmalgabe mit einer Dauertherapie wie im Bereich der Therapie bei Spinaler Muskelatrophie (SMA).²⁴

III. Lösungsansätze

Die im AMNOG-Report 2022 der DAK-Gesundheit beschriebenen und hier kurz umrissenen Herausforderungen zeigen auf, dass „Innovation“ nicht mit einem zusätzlichen Nutzen für Erkrankte einhergehen muss. Hersteller für patentgeschützte Arzneimittel haben in Deutschland durch die Trennung von Therapieentscheidung und Kostentragung im Vergleich zu anderen Industriezweigen einen Marktvorteil. Zusätzlich wird durch das Anreizsystem der beschleunigten Zulassung für den Markteintritt sowie den fiktiven Zusatznutzen bei der Erstattungspreisermittlung weiteres unternehmerisches Risiko auf die kostentragende Solidargemeinschaft verlagert.²⁵ Aufgrund schwacher Evidenz bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit oder in Hinblick auf einen Zusatznutzen ist das Risiko für ein Therapieversagen bei einigen Arzneimitteltherapien für die Versicherten deutlich erhöht. Es macht keinen Sinn, dass ausgerechnet

Medikamente für seltene und oft schwere Erkrankungen keine ausreichende Nutzenbewertung erfahren und somit für besonders vulnerable Personengruppen keine Transparenz besteht.²⁶ Darüber hinaus ist es grotesk, dass das finanzielle Risiko eines Versagens von Arzneimitteltherapien mit schwacher evidenzbasierter Datenlage, jedoch absurder Weise exorbitant hohen Preisen, durch die Krankenkassen allein getragen wird.

Das AMNOG hat sich in den letzten Jahren als lernendes und flexibles System bewährt und etliche Anpassungen erfahren. Durch den Wandel der Therapien ist dringender denn je eine Anpassung für eine zukunftsfähige und finanzierbare Gesundheitsversorgung notwendig. Die Bindung des Preises an den Nutzen der Therapie muss dafür wieder stärker in den Fokus gesetzt werden, ohne dass ein Konstrukt für eine vierte Hürde erschaffen wird.

1. Maßnahmen zur Evidenzsteigerung

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen bei seltenen Leiden ist es zwar nachzuvollziehen, dass der sogenannte „Goldstandard“ während klinischer Zulassungsstudien im Rahmen der Entwicklung von Orphan Drugs eine Herausforderung für Arzneimittelhersteller darstellen. Umso notwendiger ist es, dass Zulassungsbehörden die Hersteller verpflichten, breite internationale Studien zu gestalten, um eine möglichst große Patientenzahl zur Datengenerierung zu erhalten.²⁷ Um nach beschleunigter Zulassung weitere Ergebnisse für die Evidenzsteigerung über Wirkung und Sicherheit zu erhalten, sollten die zuständigen Behörden Zulassungen mit strengen Auflagen zur weiteren Datenerhebung verpflichten und diese Auflagen auch eng begleiten sowie zur Not empfindlich zu sanktionieren.²⁸

Auf Ebene der Nutzenbewertung in Deutschland kann die bereits mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arz-

neimittelversorgung (GSAV) 2019 geschaffene Möglichkeit für den G-BA, Arzneimittelhersteller zu einer sogenannten „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ (AbD) zu verpflichten, als Fortschritt für eine weitere Evidenzgenerierung gesehen werden. Auch die dadurch frühzeitige Einbeziehung und Beratung des G-BA ist sicher nicht von Nachteil. Um eine Zusatznutzenbewertung auf Basis einer vergleichenden Bewertung durchführen zu können, sind jedoch zusätzlich Indikationsregister wichtig. In einem Register können Daten aus dem klinischen Alltag strukturiert und standardisiert gesammelt werden. Die Auswertung dieser Daten kann nicht nur epidemiologisch, sondern auch in der klinischen Forschung zur Generierung von Evidenz eines Arzneimittels genutzt werden, in welchen eine randomisiert kontrollierte Interventionsstudie (RCT) nicht angezeigt ist.

Dennoch werden mit diesem Mitteln nicht jegliche Evidenzprobleme in den Griff zu bekommen sein.²⁹ Die Arzneimittelhersteller sollten daher schon bei der Entwicklung eines Arzneimittels für die beschleunigte Zulassung mit den Registern arbeiten, in denen später die Ergebnisse einfließen³⁰, bzw. darauf achten, beim üblichen Aufkauf kleinerer Arzneimittelhersteller, die für die Entwicklung sorgten, auf dieses Kriterium zu achten. Da gerade die Preise für Orphan Drugs und ATMP mit geringer Evidenz intransparent sind und willkürlich wirken, könnte die Verpflichtung zu mehr Evidenz gleichzeitig für mehr Preistransparenz sorgen.

2. Einführung eines Interimspreises und Abschaffung des Orphan-Privilegs

Patientinnen und Patienten mit seltenen Leiden haben denselben Anspruch auf Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität sowie Aufklärung über den therapeutischen Nutzen ihrer Arzneimittel wie andere Patienten auch. Um

zusätzlich zu den oben empfohlenen regulatorischen Maßnahmen für eine Steigerung der Evidenz zu sorgen, sollte der mit Zulassung als Orphan Drug fiktive Zusatznutzen nach Paragraph 35a SGB V ersatzlos entfallen und damit den Weg für eine umfassende Nutzenbewertung nicht nur ab einem Umsatz von über 50 Millionen Euro freigemacht werden. Aufgrund oben genannter Herausforderung bei der Evidenzgenerierung werden für eine Nutzenbewertung, die dem Anspruch eines der Bewertung eines Zusatznutzens gerecht wird, wahrscheinlich nicht immer ausreichend Daten zur Verfügung stehen. Für diesen Fall wird, in unterschiedlichen Ausprägungen, ein Interimspreis vorgeschlagen, der ab Markteintritt bis Ende eines Nutzenbewertungsverfahrens, also bei Vorlage ausreichender Datenmengen, durch einen evidenzbasierten Erstattungspreis abgelöst wird.

Damit der Interimspreis ein Ansporn für den Arzneimittelhersteller zur möglichst zügigen Evidenzgenerierung darstellt, aber auch einen Markteintritt nicht großartig verzögert, sollte dieser zwei Mindestanforderungen erfüllen. Einerseits sollte dieser mit möglichst deutlichem Abstand unterhalb des Zielpreises des Herstellers liegen. Andererseits sollte der Interimspreis kein Gegenstand von Verhandlungen sein, sondern eine möglichst nachvollziehbare Rechengröße darstellen.³¹ Ob die Berechnung auf einem Vergleich von Arzneimitteln innerhalb betreffender Indikation, einem Modell unter Berücksichtigung von Forschungskosten oder anderen Kriterien³² beruht, soll hier nicht abschließend erörtert werden.

Wichtig erscheint jedoch, dass der Interimspreis für evidenzschwache Arzneimittel einen Ansporn für den pharmazeutischen Unternehmer bietet, Studien durchzuführen, Daten zu erheben sowie eine Teilung und Verringerung des Risikos des Versicherten und der Solidargemeinschaft bewirkt. Anders als der ebenfalls erwähnenswerte

Vorschlag³³ eines Interimspreises für regulär zugelassene Arzneimittel, könnte diskutiert werden, den Interimspreis für Arzneimittel, die mittels beschleunigter Zulassung auf den Markt gekommen sind, nicht rückwirkend durch den Erstattungspreis zu ersetzen. Wichtig ist die Diskussion aufgrund der Rückstellungsproblematiken, die sich für die GKV anderenfalls ergeben.³⁴ Zumindest jedoch sollte ein maximaler Zeitraum für eine rückwirkende Erstattung des Interimspreises für evidenzschwache Arzneimittel gelten, beispielsweise 24 Monate, damit Rückstellungen im GKV-System händelbar sind und der Arzneimittelhersteller dennoch angehalten wird, innerhalb dieses Zeitraums möglichst Nutzensnachweise zu liefern. Zudem würde der Preis damit stets der jeweils aktuell vorhandenen Evidenz folgen.³⁵

3. Einführung eines Erfolgspreises für Einmaltherapien

Für ATMP, deren Einmalgabe mit einer Hoffnung auf anschließende Heilung einhergeht, könnte ebenfalls ein Interimspreis bis zum Nachweis des tatsächlichen Erfolgsversprechens vereinbart werden. Zur Ermittlung des Interimspreises bietet sich bei Einmaltherapien das Erstattungsverfahren bezüglich des Arzneimittels Zynteglo (Betibeglogene Autotemcel), welches zur Gruppe der ATMP sowie der Orphan Drugs gehört und mittels beschleunigtem Zulassungsverfahren auf den Markt gekommen ist, als Beispiel an.

Nachdem sich GKV-SV und Hersteller in den Erstattungsbetragsverhandlungen nicht einigen konnten, setzte die Schiedsstelle einen Erstattungspreis fest, der bei 100prozentig nachgewiesener Wirksamkeit von Zynteglo gelten sollte. Dieser Erfolgspreis setzte sich aus den eingesparten Kosten für die Dauertherapie sowie weiteren Faktoren zusammen. Solange dieser Erfolg durch den Hersteller nicht nachgewiesen werden konnte, sollte ein Interimspreis gel-

ten, der sich an der aus Studien bis zum Zeitpunkt des Schiedsverfahrens nachgewiesenen Wirksamkeit (in diesem Falle 80 Prozent) orientierte.

Ergänzend zu diesem Beispiel sollte der Interimspreis bei Einmaltherapien nicht rückwirkend gelten, sondern einmalig am Stand des Erfolgsnachweises durch die jeweilige Kasse als Einmalzahlung geleistet werden. Damit ist der Erstattungspreis prospektiv in die Zukunft gerichtet und kann je nach Evidenz nach oben oder nach unten für zukünftige Fälle angepasst werden, wobei es keine Rückzahlungen an Hersteller oder Kasse geben sollte.³⁶ Dieses Modell bietet sich lediglich als Ausgangspunkt für die Gestaltung eines innovativen Erstattungswegs von Einmaltherapien an. Für eine generelle Übertragbarkeit bedarf es noch weiterer Klärungen im Detail, die hier nicht erfolgen können.³⁷

4. Herstellerabschläge bei Kombinationstherapien³⁸

Neue hochpreisige Arzneimittel, insbesondere in onkologischen Indikationen, aber auch für die Behandlung seltener Erkrankungen, werden zunehmend für eine kombinierte Anwendung zugelassen. Die Herausforderungen liegen hier insbesondere darin, dass verschiedene Arten von Kombinationstherapien existieren, die es zu unterscheiden gilt. Für die Verwendung von Monotherapien ohne entsprechende Kombinations-Zulassung oder zugelassene Kombinationen derselben oder unterschiedlicher Hersteller gelten jeweils andere Regelungsbedarfe. Der einheitliche, indikationsübergreifende Erstattungsbetrag ist jeweils auf einen einzelnen Wirkstoff bezogen. Einmal- oder Dauertherapien mit nur einem Arzneimittel sollten deshalb anders bewertet werden als deren Anwendung in Kombinationen. Ein Erstattungsbetrag für simultane oder sequenzielle Kombinationen kann bis dato weder vom GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmen in den Er-

stattungsbetragsverhandlungen vereinbart, noch von der AMNOG-Schiedsstelle festgesetzt werden. Hierzu bedarf es eines entsprechenden gesetzlichen Verhandlungsauftrags. Wichtig ist hier, dass für die Patientinnen und Patienten je nach Kombination der entsprechende Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen erkennbar wird und sich die Bepreisung aller einzelnen Arzneimittel der Kombination nicht summiert, sondern entsprechend am Zusatznutzen orientiert.

Zumindest für die Eindämmung der extrem ansteigenden Kosten für Kombinationstherapien kann eine einfache Steuerung durch die Schaffung eines speziellen „Kombi-Herstellerabschlages“ zügig erreicht werden. Dieser sollte immer dann zusätzlich zum Tragen kommen, wenn Arzneimittel in Kombinationen eingesetzt werden. Solche Kombinationstherapien müssten dann allerdings auch zweifelsfrei in den GKV-Abrechnungsdaten identifizierbar sein.

5. Erfolgsorientierte Verträge als Lösungsmöglichkeit?

Vermeehrt werden Stimmen lauter, die in sogenannten Pay-for-Performance- (P4P) oder Risk-Share-Verträgen einen Lösungsansatz für die Finanzierung von Therapien sehen, bei denen aus dem AMNOG-Prozess aufgrund aufgezeigter Evidenzlücken oder Therapiedauern kein adäquater Preis in Relation zum nachgewiesenen Zusatznutzen zu erwarten ist. Bei diesen erfolgsabhängigen Verträgen handelt es sich um komplexe Vertragswerke, die auf die jeweiligen Rahmenbedingungen der Arzneimitteltherapie zugeschnitten werden müssen. Zudem bedarf es einer klaren Definition sowie messbarer Kriterien zum Therapieerfolg bzw. -misserfolg. Besonders wichtig hierbei ist die Verfügbarkeit von entsprechenden Daten, welche dazu datenschutzkonform verarbeitet werden müssen. Den Kostenträgern bieten sich durch diese Verträge nur theoretisch die Möglichkeit einer Risikoteilung bei Therapieversagen

mit dem Hersteller. Aufgrund der Komplexität, der Datenproblematiken und des fehlenden Kontrahierungszwangs sind effektive Verträge in der Breite nicht zu erwarten. Abschließend kann selbst ein optimal konzipierter erfolgsabhängiger Vertrag nicht die exorbitanten Preise abfangen, die derzeit aufgerufen werden und selten in Relation zum evidenzbasierten Nutzen des Arzneimittels stehen.

Vor allem aber haben die Patientinnen und Patienten keine Vorteile durch diese Verträge. Ihnen sowie den Ärztinnen und Ärzten bleibt, ohne Anpassung des AMNOG, der therapeutischer Zusatznutzen sowie das Bemühen um weitere Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit einiger Therapien weiterhin verborgen.

Literatur

- ¹ VFA: Perspektive 2023 – Neue Medikamente in Sicht.
- ² Eigene Auswertung: EMA-Daten bis 2019.
- ³ Vokinger, Noelle in: Arzneiverordnungs-Report (AVR) 2021, Kapitel 3.2.2, S. 59.
- ⁴ DAK-Gesundheit, AMNOG-Report (DAK AMNOG-Report) 2022, Kap. 1.3.1, S. 19.
- ⁵ Bundesministerium der Gesundheit (BMG), KV 45 Quartale I bis IV 2021, Arzneimittel: Summe mit Zuzahlungen der Versicherten.
- ⁶ BMG, KV45 Quartale I bis IV 2020 sowie 2021, Summe der Arzneimittel-Konten ohne Zuzahlungen.
- ⁷ Ludwig, Wolf-Dieter, Mühlbauer, Bernd in: AVR 2021, Kapitel 1, S. 3; AVR 2020, Kapitel 1, S. 3.
- ⁸ Vokinger, Kerstin Noelle in: AVR 2021, Kapitel 3, S. 57.
- ⁹ DAK AMNOG-Report 2022, S. 75.
- ¹⁰ Ludwig, Wolf-Dieter, Mühlbauer, Bernd in: AVR 2021, Kapitel 1.7, S. 28.
- ¹¹ Eine Übersicht, im Speziellen für Orphan Drugs, findet sich bei: Ludwig, Wolf-Dieter in: AVR 2019, Kapitel 2, S. 36-50.
- ¹² Ludwig, Wolf-Dieter, Schwabe, Ulrich in: AVR 2019, Kapitel 5.3, S. 223.
- ¹³ Ludwig, Wolf-Dieter, Schwabe, Ulrich in: Arzneiverordnungs-Report 2019, Kapitel 5.4, S. 225.
- ¹⁴ DAK-AMNOG-Report 2022, S. 64.

¹⁵ Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Der GKV-Arzneimittelmarkt – Bericht 2020, Kapitel 4.1, S. 54.

¹⁶ Ludwig, Wolf-Dieter in DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 4.1.2, S. 89-90.

¹⁷ Vokinger, Noelle in: AVR 2021, Kapitel 3.4, S. 64.

¹⁸ Haas, Antje, Tebinka-Olbrich, Anja, Erdmann, Daniel, Henck, Susanne, Kuhn, Maximilian, Nickel, Andreas in: DAK AMNOG-Report 2020 (Haas et al.), Kapitel 3.4.3, S. 90.

¹⁹ Vgl. am Beispiel der spinalen Muskelatrophie: Haas et al., Kapitel 3.4.5, S. 93.

²⁰ Im Koalitionsvertrag zwischen SPD, Bündnis 90/die Grünen und FDP ist für die aktuelle Legislatur eine Verkürzung von zwölf auf sechs Monate Preisfreiheit vorgesehen. Dieses Vorhaben ist jedoch bei Erstellung dieses Beitrags noch nicht umgesetzt worden.

²¹ Parow et al. in: DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 4.3.1, S. 99.

²² Parow et al., ebenda.

²³ Siehe hierzu: Parow et al., DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 4.3.2, S. 101.

²⁴ Siehe hierzu: Parow et al., DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 4.3.4, S. 105-106.

²⁵ Richard, Sabine, Jablonka, Sabine, Bogum, Jana, Opitz, Gina, Wolf, Constanze (Richard et al.) in: Arzneimittel-Kompass 2021 (AK 2021), Kapitel 12.2.6, S. 186.

²⁶ Lauterbach, Karl in: DAK AMNOG-Report 2020, Kapitel 3.2.4, S. 72.

²⁷ Ludwig, Wolf-Dieter, DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 4.1.2, S. 91.

²⁸ Ludwig, ebenda.

²⁹ Vgl. auch: Hecken, Josef in: DAK AMNOG-Report 2020, Kapitel 3.3.4, S. 84; Haas et al. in: DAK AMNOG-Report 2020, Kapitel 3.4.4, S. 94.

³⁰ Hecken, ebenda.

³¹ Vgl. auch: Richard et al. AK 2021, Kapitel 12.2.3, S. 183.

³² DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 1.2.3, S. 15.

³³ Richard et al. ebenda, mit dem auch das Problem des Setzens von Ankerpreisen gelöst wäre.

³⁴ DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 1.2.3, S. 14.

³⁵ BKK-Dachverband, Ansätze für eine patientenorientierte und wirtschaftliche Versorgung 2022 (BKK-DV 2022), S. 2.

³⁶ Siehe zum prospektiv geltenden Erstattungsbetrag gesamt: BKK-DV, S. 4-5; zum Fall Zynteglo der Firma Bluebird bio: DAK AMNOG-Report 2022, Kapitel 1.2.3, S. 16.

³⁷ Wasem, Jürgen, Hüer, Theresa, Abels, Carina in: AK 2021, Kapitel 2.2, S. 25-26.

³⁸ Siehe zu allem: Parow et al. in: DAK-AMNOG-Report 2022, Kapitel 4.3, S. 99-106; BKK-DV 2022, S. 5.

AMNOG 2.0 – ein Kommentar aus Sicht der Industrie

Han Steutel | Präsident des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)

Mit dem AMNOG ist es gelungen, ein ausbalanciertes System zu implementieren, das eine gute Patientenversorgung und positive Anreize für die Forschung sowie eine schnelle Verfügbarkeit von Arzneimitteln gewährleistet. Durch Milliardeneinsparungen trägt das AMNOG dazu bei, dass der Anteil der Arzneimittelausgaben an den GKV-Ausgaben stabil geblieben ist. Das AMNOG sollte gestärkt werden, um Deutschland im globalen Wettbewerb als Pharma-Standort mit Technologieführerschaft attraktiv zu gestalten. Zusätzliche gesetzliche Preisregulierungsmaßnahmen sind weder erforderlich noch zielführend. Eher bestehen Optimierungspotenziale des AMNOG-Verfahrensprozesses, um die Rahmenbedingungen für Innovationen zu verbessern.

Das vor 11 Jahren in Kraft getretene Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ist inzwischen ein fester Bestandteil der Arzneimittelregulierung in Deutschland. Es ist mit dem Ziel gesetzlich verankert worden, dass die gesetzliche Krankenversicherung für ein Medikament nur so viel zahlt, wie es dem ermittelten Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie entspricht. Damit ist der Rahmen für eine faire, wertbasierte Preisbildung geschaffen worden.

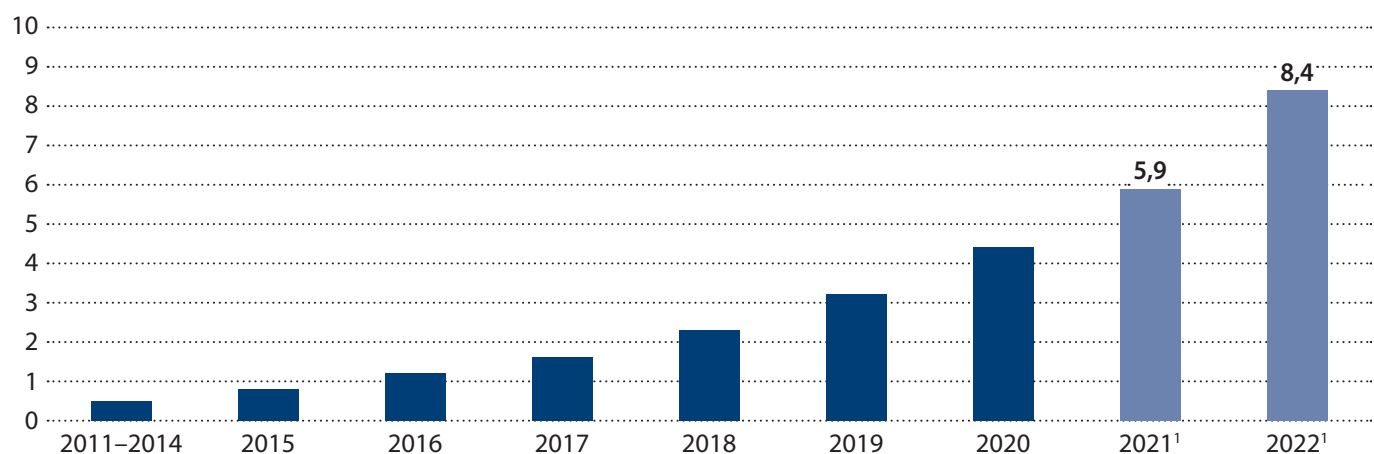
Nach anfänglichen Startschwierigkeiten hat sich das AMNOG in den letzten Jahren eingespielt. Damit ist es in Deutschland gelungen, ein gut ausbalanciertes System aus Nutzenbewertung mit einer anschließenden Verhandlungslösung zu implementieren. Es gewährleistet insgesamt eine gute Patientenversorgung und setzt weiterhin positive Anreize für die Forschung und Entwicklung von innovativen Arzneimitteln. Zugleich wird aber auch das Interesse der Kostenträger berücksichtigt, die Arzneimittelausgaben stabil und Innovationen bezahlbar zu halten.

Das AMNOG leistet inzwischen einen signifikanten Beitrag zur Stabilisierung der Arzneimittelausgaben. Die Einsparungen durch verhandelte Erstattungsbeträge werden voraussichtlich im Jahr 2022 8,4 Mrd. Euro erreichen (vgl. Abb. 1). Der Anteil der Arzneimittelausgaben an den GKV-Ausgaben lag in den letzten zehn Jahren immer stabil bei 16 Prozent. Bemerkenswert ist auch, dass auf dem Verhandlungsweg in den meisten Fällen einzelfallgerechte Lösungen gefunden wurden, so dass auch die Zahl der Marktrücknahmen bis heute gering geblieben ist. Insofern sichert das AMNOG eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung in Deutschland.

Umso verwunderlicher erscheint vor diesem Hintergrund, dass erneut sehr weitreichende gesetzliche Preisregulierungsmaßnahmen diskutiert werden, wie zusätzliche

Geschätzte Einsparungen durch AMNOG-Erstattungsbeträge

Mrd. Euro



¹Schätzung

Quelle: IGES, interne Prognose für „Arzneimittel-Atlas“ für Jahre 2021/22

Das AMNOG hat in den vergangenen Jahren im wachsenden Maße Einsparungen generiert. Im Vorjahr waren es 5,9 Milliarden Euro, im laufenden Jahr werden es Schätzungen zu Folge 8,4 Milliarden Euro sein.



Han Steutel ist seit 2019 Präsident des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).

Seit 2009 war er in dessen Vorstand und seit 2016 Vorsitzender dieses Gremiums.

Davor war er Vorsitzender Senior Vice President & General Manager Germany bei dem forschenden Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb.

Herstellerabschläge oder Eingriffe in das AMNOG-Regelwerk selbst. Diese Maßnahmen schaden dem Pharma-standort massiv und sind, wie dies in der Vergangenheit bereits zu beobachten war, ein verheerendes Signal an die internationale Investorenszene. Der deutsche Pharma-standort hat durch die Technologieführerschaft z. B. beim mRNA-Ansatz weltweit Aufmerksamkeit erfahren und sich im globalen Wettbewerb an die Spitze gesetzt. Der Politik müsste klar sein, dass Länder wie die USA, Frankreich oder China gerade massiv auf die Pharmaindustrie als Leitbranche setzen – ein volkswirtschaftlich nachvollziehbarer Schritt, denn die forschende Industrie gehört zu den wichtigsten privaten Investoren in Forschung und Entwicklung. Dadurch wird nicht nur eine medizinische Spitzenversor-

gung ermöglicht, sondern es entstehen auch starke Exporte, gutbezahlte Arbeitsplätze, industrielle Infrastruktur und schließlich hohe Steuereinnahmen für den Staat.

Es ist nicht nachzuvollziehen, dass in Deutschland die strukturellen Finanzierungsprobleme der GKV speziell durch Einsparungen im Bereich der Arzneimittel gelöst werden sollen, der nur ein Sechstel der Ausgaben bei stabilen Anteilen darstellt. Vielmehr braucht es nachhaltige strukturelle Maßnahmen auf der Einnahmen- und Ausgabe-seite und keine kurzfristigen, innovationsfeindlichen Ad hoc-Maßnahmen, die einseitig zu Lasten der forschenden Pharmaindustrie gehen.

Besonders die sofortige Verfügbarkeit von Medikamenten für Patientinnen und Patienten ist ein hohes Gut des deutschen Gesundheitssystems. Mit den derzeitigen Erstattungsregeln werden positive Anreize für eine schnelle Markteinführung und Versorgung mit innovativen Arzneimitteln gesetzt. Deutschland ist für forschende Pharmaunternehmen bislang ein „First launch country“ in Europa. Nach erteilter europäischer Zulassung können sie ihre neuen Arzneimittel direkt in Deutschland in Verkehr bringen, weil hier die Erstattung von Beginn an gesichert ist. Diese Ausgestaltung des AMNOG wird in den Konzernzentralen als wichtiger Faktor wahrgenommen. Im Mittel erreichen neue Medikamente bereits 50 Tage nach EU-Zulassung die Versorgung in Deutschland, in Frankreich beispielsweise müssen Patienten 472 Tage warten. Auch bei der Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel liegt Deutschland europaweit auf Platz eins.

Mögliche Reformen sollten sich auf die Verfahrensprozesse des AMNOG richten, um die Rahmenbedingungen für Innovationen und deren Bewertung zu verbessern. So ist die Planungssicherheit für forschende Unternehmen ein zentraler Erfolgsfaktor und im AMNOG noch verbesserungsbedürftig. Für die Studiendurchführung, die Dossier-

erstellung wie auch für die Nutzenbewertung selbst müssen die G-BA-Vorgaben verlässlich sein. Unabdingbar ist dabei die Möglichkeit einer Beratung beim G-BA. Hier wurde zwar in der Vergangenheit nachgebessert, dennoch können Beratungen nicht regelhaft zeitnah stattfinden. Für den höchst schnelllebigen Prozess der Studienplanung ist dies nicht förderlich.

Weiterer Optimierungsbedarf besteht z. B. bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den letzten Jahren kam es in jedem sechsten Verfahren zu kurzfristigen Änderungen, weil der G-BA einen Wandel beim Stand der medizinischen Erkenntnisse feststellte. In bestimmten Fällen wurden dabei die klinischen Studien der pharmazeutischen Unternehmen, die nach den Vorgaben der G-BA-Beratungen konzipiert wurden, für die Nutzenbewertung entwertet, und ein Zusatznutzen konnte nicht mehr belegt werden. Die im Vertrauen auf die G-BA-Beratung getätigten Investitionen des Herstellers in eine geeignete Studienlage, sogar im Falle einer eigens für das deutsche Bewertungssystem aufgesetzten Sonderstudie, werden so nicht honoriert.

Bei der Festlegung der Vergleichstherapie sollte daher die Studienlage des Herstellers besser berücksichtigt werden, wenn diese auf Grundlage einer G-BA-Beratung generiert wurde. Die zuvor beratene Vergleichstherapie, für die eine klinische Studie generiert wurde, ist im Korb der Vergleichstherapien zusätzlich zu berücksichtigen, wenn der G-BA Änderungen der Vergleichstherapie für angebracht hält. Dieser Lösungsansatz kann als eine Art Überbrückungsregelung für die Studienlage des Herstellers dienen, in Situationen, in denen sich der Stand der medizinischen Erkenntnisse graduell ändert.

Wichtig ist zudem, dass die Expertise der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften bereits bei den G-BA-Beratungen zur Nutzenbewertung berücksichtigt

wird. Hier hat es in den letzten zwei Jahren wichtige Fortschritte in der Zusammenarbeit gegeben. Die Kooperation sollte noch weiter zu einem frühzeitigen strukturierten Dialog ausgebaut werden.

Seit Einführung des AMNOG ist die Erstellung von Dossiers für die Hersteller mit enormem Aufwand verbunden. Denn der G-BA setzte von Beginn an hohe Datenstandards, so dass die Dossiers eine zuvor nicht erreichte Transparenz von Studiendaten erreichten. Zuletzt hat der G-BA seine Anforderungen nochmals deutlich ausgeweitet. Die Erweiterung der Pflichten führte zu einer extremen Zunahme der Auswertungen, die den mittleren Dossier-Umfang um das 4- bis 5-Fache von ca. 750 auf nunmehr ca. 3500 Seiten nach oben schnellen ließ. In Einzelfällen sind so schon 20.000 bis 40.000 Seiten notwendig, um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen. Die Analysen zeigen zuletzt, dass lediglich 23 Prozent der darin vorgelegten Auswertungen im Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA oder IQWiG berücksichtigt werden. Dies legt nahe, dass große Teile der Anforderungen nicht erkennbar erforderlich sind und eine Anpassung der aktuellen Dossievorlagen geboten erscheint.

Angesichts der aktuellen Diskussionen ist es auch wichtig zu erwähnen, dass die Förderung der Forschung und Entwicklung der Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) eine gemeinsame Erfolgsgeschichte ist. Seit dem Inkrafttreten der EU-Verordnung zur Förderung von Orphan Drugs wurden inzwischen 200 Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Rund ein Viertel der Arzneimittel im AMNOG sind Orphan Drugs. Der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen ist jedoch weiterhin sehr hoch, da es noch immer für ca. 98 Prozent solcher Erkrankungen keine zugelassenen Medikamente gibt. Auch bei der Verfügbarkeit von Orphan Drugs liegt Deutschland europaweit auf Platz eins. Dies ist kein Zufall, denn bei der Nut-

zenbewertung in Deutschland wurde von Beginn an vom Gesetzgeber die Notwendigkeit gesehen, den besonderen Status von Orphan Drugs zu würdigen. Der Zusatznutzen gilt dabei zunächst als belegt und der G-BA bestimmt anhand der vorzulegenden Unterlagen, wie hoch der Zusatznutzen ist. Dies ist eine logische Umsetzung der EU-Regelung und stellt zugleich einen reibungslosen und schnellen Zugang der Patientinnen und Patienten zu den wichtigen Arzneimitteln, häufig zu der einzigen Behandlungsoption, sicher.

Wichtig anzumerken ist, dass die Evidenzgenerierung bei seltenen Erkrankungen für alle Beteiligten eine große Herausforderung darstellt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind klinische Studien häufig nicht im gleichen Umfang möglich wie in anderen Krankheitsgebieten. Die methodischen Anforderungen der Zusatznutzenbewertung sollten also den besonderen Therapiesituationen angemessen sein. Bislang sind sie eher auf häufigere Krankheiten mit größeren Studien ausgerichtet. Dabei gilt es, eine Balance zwischen dem Ziel eines schnellen Zugangs der Patientinnen und Patienten zu dringend benötigten Therapien einerseits und der Formulierung sinnvoller Bewertungsmaßstäbe und ggf. der Akzeptanz eines höheren Maßes an Datenunsicherheit aufgrund der Besonderheiten von Orphan Drugs und der Seltenheit der Erkrankungen andererseits zu halten. Zudem können innovative Erstattungsmodelle (z. B. „Pay-for-Performance“-Ansätze) im Einzelfall passende Lösungen sein, um Patientinnen und Patienten wichtige Therapien schnell zugänglich zu machen und gleichzeitig die wirtschaftliche Stabilität der Krankenkassen sicherzustellen.

Neue Chancen für die Nutzenbewertung bestehen schließlich bei der besseren Berücksichtigung von Versorgungsdaten. So wurden zuletzt die ersten Verfahren zur sog. anwendungsbegleitenden Datenerhebung eingelei-

tet. Erstmals sollen so systematisch Versorgungsdaten zum Zweck der Nutzenbewertung erhoben werden. Die ersten Erfahrungswerte sind noch etwas ernüchternd. Zum einen sind die derzeitigen methodischen Vorgaben teilweise überhöht und praxisfern. Zugleich sind die Aufgreifkriterien des G-BA unscharf und eine Verfahrenseinleitung kaum zu antizipieren. Dieser fehlenden Planungssicherheit kann vor allem durch frühzeitige und verbindliche Beratungen des G-BA entgegengewirkt werden.

Um die Potenziale aus Versorgungsdaten bestmöglich auszuschöpfen, wäre grundsätzlich eine höhere Akzeptanz von Real World Evidence wichtig. Die Potenziale von Versorgungsdaten wurden gerade in den letzten zwei Jahren der COVID-19-Pandemie sichtbar, wo solche Daten und vorhandene Strukturen (wie z. B. in Israel) schnelle Analysen ermöglichen. Ein Erfolgsfaktor aus Sicht der forschenden Unternehmen wäre dabei ein gleichberechtigter Zugang zu diesen Daten.

Das etablierte AMNOG-System darf nicht in eine Schiefelage gebracht werden, sondern sollte mit Augenmaß von allen Beteiligten weiterentwickelt werden. Es gilt vor allem, die Innovationskraft und die Versorgungsorientierung zu stärken und die Prozesse weiter zu verbessern.

Register bei seltenen Erkrankungen

Dr. Frauke Naumann-Winter, Prof. Dr. Karl Broich | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, vor allem für sehr seltene und unverstandene Erkrankungen, stellt eine große Herausforderung dar. Forschungsorientierte Register mit einer systematischen und vollständigen Begleitung des Behandlungsalltages von Patienten mit seltenen Erkrankungen könnten zur Steigerung der Effizienz von Arzneimittelentwicklungen gleich auf mehreren Ebenen beitragen: als Vorbereitung zur Studienplanung, als externe Kontrolle und nach der Zulassung, um noch bestehende Unsicherheiten zu adressieren. Es bleibt eine Einzelfallentscheidung, wofür sich ein bestimmtes Register genau eignet. Hierfür ist neben der Natur der Erkrankungen, der Qualität der Datenerhebung auch die erhobene Detailtiefe hinsichtlich der Grundinformationen und des Krankheitsverlaufs wesentlich. Gerade bei sehr seltenen Erkrankungen mit komplexen Behandlungen oder pharmakodynamischen Endpunkten in der Zulassungsstudie empfiehlt es sich, ein Register frühzeitig – und in Abstimmung mit Patienten, Entwicklern, Regulatoren und HTA-Organisationen – zu planen.

International wird die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gefördert, da derartige Entwicklungen vor besonderen Herausforderungen stehen.^{1,2} Neben der Seltenheit ist die wahrscheinlich größere Hürde für erfolgreiche Arzneimittelentwicklungen ein fehlendes Verständnis der Erkrankung. Wird erst ein Arzneimittel zugelassen, folgen häufig noch weitere Arzneimittel für dieselbe Grunderkrankung.³ Vielen seltenen Erkrankungen ist gemeinsam, dass klinische Ereignisse im Krankheitsverlauf erst spät bzw. selten auftreten. Die geografische Verteilung der wenigen Patienten stellt eine zusätzliche Herausforderung bei ihrer Erforschung dar. Die Population kann weiter fragmentiert werden, wenn sich der Krankheitsverlauf in verschiedenen Untergruppen (z. B. verschiedene Altersgruppen im Kindesalter) so relevant unterscheidet, dass für verschiedene Untergruppen separate klinische Studien aufgesetzt werden müssen.

Für die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan-Arzneimittel) gelten dieselben Regeln wie für Arzneimittel für häufige Erkrankungen.⁴ Ein Großteil der Orphan-Zulassungen in der EU beruht auf Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien.⁵ Es können aber auch Studiendesigns akzeptiert werden, wie z. B. einarmige Studien ggf. mit externer Kontrolle oder intraindividuell-kontrollierte Studien. Das Abweichen vom Goldstandard erfordert meist eine gute Kenntnis der Pathophysiologie und des Wirkprinzips der beantragten Substanz und kann durch die Seltenheit der Erkrankung oder der schlechten Prognose gerechtfertigt sein.⁶ Bei Orphan-Arzneimitteln muss bei Zulassung oft eine größere Unsicherheit in Kauf genommen werden, gerade seltene Nebenwirkungen sind bei Entwicklungsprogrammen mit wenigen Patienten schlicht nicht ermittelbar.

Der große ungedeckte medizinische Bedarf bei einer

Vielzahl von Erkrankungen noch ganz ohne Behandlungsmöglichkeit erfordert es, die Effizienz von Arzneimittelentwicklungen zu erhöhen. Hier können forschungsorientierte Register mit einer systematischen und vollständigen Begleitung des Behandlungsalltages von Patienten mit seltenen Erkrankungen gleich auf mehreren Ebenen beitragen: als Vorbereitung zur Studienplanung, (im Einzelfall) als externe Kontrolle und nach der Zulassung, um noch bestehende Unsicherheiten zu adressieren.

Das Spektrum an Registern mit Gesundheitsdaten ist sehr breit und erstreckt sich von rein epidemiologischen bis zu klinischen Registern.⁷ Grundsätzlich zu nennen sind Krankheits- bzw. Expositionsregister, wobei Krankheitsregister auch Aussagen über den natürlichen Krankheitsverlauf erlauben, während Expositionsregister nur über ausgewählte Behandlungen (z. B. Stammzelltransplantationsregister, Produktregister) oder bestimmte Zustände (Schwangerschaft) sammeln. Die Detailtiefe hinsichtlich

der Grundinformationen und des Krankheitsverlaufs von mehr oder weniger selektiv eingeschlossenen Patienten kann sich hierbei erheblich unterscheiden, so dass es immer eine Einzelfallentscheidung bleiben muss, ob sich Register zur Beantwortung einer bestimmten Fragestellung eignen.

Register sollten generell modular erweiterbar sein, damit einem Wissenszuwachs Rechnung getragen werden kann. Auch die mögliche Verknüpfung von verschiedenen Datenquellen mit Krankheitsregistern (Gewebebank, molekulare Charakterisierung) könnte das Verständnis für eine Erkrankung wesentlich verfeinern. Die Qualitätsanforderungen für ein für den Wissensgewinn geeignetes Register sind allerdings sehr hoch, vor allem der Vergleich von Therapiealternativen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit ist mit einer Vielzahl von methodischen Unsicherheiten behaftet.^{8,9}



Professor Dr. Karl Broich, *Humanmediziner* (Approbation 1985, Promotion 1986); Arzt für Neurologie und Psychiatrie (Nervenheilkunde 1993); Zusatztitel Psychotherapie mit Schwerpunkt Verhaltenstherapie (1999). 2000 bis 2009 zunächst Fachgebietsleiter Neurologie/Psychiatrie, dann Abteilungsleiter Zulassung 4 im BfArM; ab 2009 Vizepräsident, seit 2014 Präsident des BfArM.



Dr. Frauke Naumann-Winter, *Studium der Biologie und Epidemiologie*. Bis 2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der universitären Forschung in Köln und Paris. Von 2007 bis 2012 im Fachgebiet Onkologie in der Zulassungsabteilung 2 des BfArM tätig, seit 2013 deutsches Mitglied im Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden und Leiterin der Stabstelle Arzneimittel für Kinder und seltene Erkrankungen.

Register zur Vorbereitung von effizienten klinischen Studien

Aus Sicht der Zulassung können Informationen über den natürlichen Krankheitsverlauf dazu genutzt werden, operationalisierbare Endpunkte zu definieren und geeignete Erhebungszeitpunkte zu bestimmen. Patienten mit seltenen Erkrankungen bzw. ihre Familien sind sehr engagiert und sollten dringend bei der Auswahl oder Priorisierung von Endpunkten involviert werden, damit alltagsrelevante Ereignisse in den Registern bzw. Studien abgebildet werden.¹⁰ Aufbauend auf den Erfahrungen aus Registern können auch die Fallzahl oder die notwendige Studiendauer besser geplant werden.¹¹ Gängige Verschreibungsmuster können die Planung von Studien zu Kombinationsbehandlungen bewirken, wenn unbehandelte Patienten nur eine Minderheit der Patientenpopulation ausmachen. Kritische Begleitmedikation könnte vorab identifiziert und ggf. mit Interaktionsstudien vorbereitet oder priorisiert werden.

Wie in klinischen Studien kann in longitudinalen Registern die medizinische Vorgeschichte erfasst und ggf. relevante Einflussfaktoren für den Krankheitsverlauf bestimmt werden. Kenntnisse über den Krankheitsverlauf in verschiedenen Gruppen können entweder eine geeignete Studienpopulation definieren oder als Grundlage für Extrapolation von Ergebnissen dienen. Es können auch die Auswirkungen von bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien auf die Repräsentativität einer (geplanten) Patientenpopulation getestet werden.

Vor der Zulassung können Erfahrungen aus der Behandlung einer bestimmten Erkrankung systematisch in die Planung von klinischen Studien einfließen, ggf. auch was zu erwartende Behandlungseffekte in der Routineversorgung angeht. Dies muss ggf. auf sogenannte harte Endpunkte begrenzt werden, da im Versorgungsalltag häufig viele Endpunkten zur Bestimmung der Wirksamkeit, die ein An-

sprechen auf eine Therapie quantifizieren, z. B. Volumenreduktion von Tumoren, Muskelfunktionstest o. Ä. aufgrund der fehlenden Standardisierung bzgl. der Erhebungsmethodik nicht oder nicht ausreichend valide erhoben werden.

Neben Endpunkten zur Mortalität und Morbidität werden bei seltenen Erkrankungen teilweise auch intermediäre Endpunkte, die z. B. pharmakodynamische Effekte aufzeigen, herangezogen, wenn klinische Endpunkte, z. B. aufgrund niedriger Ereignisraten gekoppelt mit der Seltenheit der Erkrankung im Rahmen von zeitlich begrenzten Studien nicht ausreichend robust erhoben werden. Register können auch dazu beitragen, den Surrogatcharakter solcher Endpunkte zu beleuchten.

Wenn es die Eigenschaften einer Erkrankung erlauben, kann es auch möglich sein, Patienten direkt aus einem Register für eine klinische Studie zu rekrutieren, und die dort erhobenen Daten analog einer Run-in-Phase in eine Studie zu übernehmen. Nicht immer eignen sich jedoch alle prävalenten Patienten für einen zu untersuchenden Behandlungsansatz, bzw. können alle Fragestellungen mit einem intraindividuell kontrollierten Studiendesign adressiert werden.

Register als externe Kontrolle

Externe Kontrollen sind nur in gut begründeten Ausnahmefällen regulatorisch akzeptiert.¹² Die Möglichkeit beschränkt sich in der Regel auf als deterministisch verlaufende, schwere Erkrankungen und ist Substanzen vorbehalten, die bereits besonders vielversprechende (und biologisch plausible) Behandlungseffekte gezeigt haben. Der Ansatz erfordert eine hohe Transparenz und Stabilität hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Kriterien bzw. der Definition von bevorzugt harten Endpunkten. Falls für die Studienpopulation kein Behandlungsstandard festge-

legt werden kann, aber trotzdem therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen, sind externen Kontrollen, i. d. R. aktiv kontrollierte Studien mit Investigators' Best Choice, vorzuziehen. Es werden außerdem eine hohe Qualität der Datenerhebung und eine valide statistische Methodik bei einer Adjustierung hinsichtlich bekannter prognostischer Faktoren vorausgesetzt.

Register nach Zulassung

Wird in einer seltenen Erkrankung ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis gesehen, die vorgelegte Evidenz jedoch als nicht vollständig eingeschätzt, kann eine weitere Datenerhebung im Rahmen von Registern gefordert bzw. empfohlen werden.¹³ Orphan-Arzneimittel sind im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimitteln besonders häufig bei den Sonderformen der Zulassung vertreten, die grundsätzlich mit Bedingungen verbunden sind. Generell bestimmt die konkrete Fragestellung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis, welches Design zur Datenerhebung nach Zulassung gewählt wird.¹⁴ Prinzipiell sind interventionelle Studien und/oder nicht-interventionelle Studien, auch in Form eines Registers möglich. Offene Fragen zum Zeitpunkt der Zulassung gehen oft um Sicherheitsaspekte, können aber auch die (Dauerhaftigkeit der) Wirksamkeit einer Substanz betreffen.

Der Aufwand für die Gründung eines Registers oder auch nur die Planung einer effizienten Register-Studie, die die bestehende Unsicherheit adressieren soll, sollte hierbei nicht unterschätzt werden, da viele Aspekte von Datenschutz über Qualitätssicherung bis zu grundlegenden Verantwortlichkeiten und einzuhaltenden Fristen bedacht werden müssen. Aktuell geht die an sich wertvolle Zeit zwischen Veröffentlichung von Studienergebnissen und der Vermarktung mit der Planung von Datensammlungen verloren, während bei einer schon bestehenden Infrastruk-

tur neue Daten kontinuierlich gesammelt und direkt zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten verwendet werden könnten.

Ausblick

Patienten mit seltenen und in der Regel komplexen Erkrankungen werden oft in universitär angebundenen Spezialambulanzen versorgt, wo häufig auch die Voraussetzungen für innovative Arzneimittel geschaffen werden.¹⁵ Die häufig noch unverstandenen Erkrankungen werden von Experten genau untersucht, auch bevor es Behandlungsstandards oder -leitlinien gibt. Die Gründung der European Reference Networks, in denen die Expertise für bestimmte Therapiegebiete gebündelt werden, beinhaltet auch die Schaffung von Datenplattformen, die den langfristigen Zugang zu sorgfältig gesammelten Daten ermöglichen sollen.¹¹

Zukünftig ist gerade bei den aktuell bekannten Problemkonstellationen zwischen Zulassung und HTA (kleine, ein-armige Studien, externe Kontrollen, pharmakodynamische Endpunkte) ratsam, die Interaktion mit Regulatoren und HTA-Institutionen in Rahmen von Parallel Consultations frühzeitig zu beginnen.¹⁶ Eine prospektiv geplante Datensammlung aus dem Versorgungsalltag kann auch studienbegleitend durchgeführt werden und kann so die nachfolgenden regulatorischen Entscheidungen sinnvoll unterstützen.¹⁷ Das Potenzial von qualitativ hochwertigen und standardisiert erhobenen Daten für den Erkenntnisgewinn und die effiziente Entwicklung von Orphan-Arzneimitteln ist enorm.

Literatur

- ¹ O'Connor DJ (2013) Orphan drug designation – Europe, the USA and Japan. Expert Opinion on Orphan Drugs 1:255-259. 10.1517/21678707.2013.769876
- ² Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP et al. (2020) Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nat Rev Drug Discov 19:93-111. 10.1038/s41573-019-0049-9
- ³ Agency EM (2021) Orphan Medicinal Product Designation - Overview 2000-2021. In: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2021_en.pdf. Zugegriffen: 23.06.2022
- ⁴ Das Europäische Parlament, Rat der Europäischen Union (2000) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. In: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>. Zugegriffen: 23.06.2022
- ⁵ Hofer MP, Hedman H, Mavris M et al. (2018) Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. Drug Discov Today 23:424-433. 10.1016/j.drudis.2017.10.012
- ⁶ European Medicines Agency (2006) Guideline on clinical trials in small populations. In: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf. Zugegriffen: 23.06.2022
- ⁷ Parums DV (2021) Editorial: Registries and Population Databases in Clinical Research and Practice. Med Sci Monit 27:e933554. 10.12659/MSM.933554
- ⁸ European Medicines Agency (2021) Guideline on registry-based studies (EMA/426389/2021). In: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf. Zugegriffen: 10.05.2022
- ⁹ Slattery J, Kurz X (2020) Assessing strength of evidence for regulatory decision making in licensing: What proof do we need for observational studies of effectiveness? Pharmacoepidemiol Drug Saf 29:1336-1340. 10.1002/pds.5005
- ¹⁰ Murphy A, Bere N, Vamvakas S, Mavris M (2021) The Added Value of Patient Engagement in Early Dialogue at EMA: Scientific Advice as a Case Study. Front Med (Lausanne) 8:811855. 10.3389/fmed.2021.811855
- ¹¹ Kolker S, Gleich F, Mutze U, Opladen T (2022) Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. Front Endocrinol (Lausanne) 13:832063. 10.3389/fendo.2022.832063
- ¹² Burger HU, Gerlinger C, Harbron C et al. (2021) The use of external controls: To what extent can it currently be recommended? Pharm Stat 20:1002-1016. 10.1002/pst.2120
- ¹³ Pacurariu A, Plueschke K, Olmo CA, Kurz X (2018) Imposed registries within the European postmarketing surveillance system: Extended analysis and lessons learned for regulators. Pharmacoepidemiol Drug Saf 27:823-826. 10.1002/pds.4449
- ¹⁴ Agency EM (2015) Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies. In: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/scientific-guidance-post-authorisation-efficacy-studies-first-version_en.pdf. Zugegriffen: 23.06.2022
- ¹⁵ Agency EM (2020) Workshop on regulatory support for development of orphan medicines. In: <https://www.ema.europa.eu/en/news/workshop-regulatory-support-development-orphan-medicines>. Zugegriffen: 23.06.2022
- ¹⁶ European Medicines Agency (2019) Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies. In: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies>. Zugegriffen: 23.06.2022
- ¹⁷ Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E (2022) Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. Clin Pharmacol Ther 111:21-23. 10.1002/cpt.2479

Grundlagen und Methoden einer versorgungsnahen Datenerhebung

Dr. Stefan Lange, Stellvertretender Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Eine Datenerhebung im Zuge einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) kann nach den gleichen Prinzipien erfolgen wie eine übliche klinische Studie. Das bedeutet auch, dass sich im Hinblick auf die Studienplanung an die etablierten wissenschaftlichen Standards gehalten wird. Grundsätzlich gilt: Eine Datenerhebung ohne die Intention eines Vergleichs ist für die Nutzenbewertung sinnlos. Datenerhebungen können studienindividuell oder auf Basis von Routinedaten oder Registern vorgenommen werden. Nicht randomisierte Studien bedürfen besonderer Anstrengungen, um das inhärente Potenzial für Verzerrungen zu verringern. Dies betrifft in erster Linie die Identifikation der relevanten Störgrößen, deren vollständige Erhebung sowie statistische Methoden, um deren Einfluss auf das Studienergebnis so weit als möglich zu kontrollieren. Darüber hinaus müssen die Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stehen. Eine versorgungsnaher Datenerhebung sollte nicht in eine Studie „light“ münden. Eine versorgungsnaher Datenerhebung kann eine sinnvolle Ergänzung zu eher streng kontrollierten klinischen Studien sein, die z. B. häufig durch sehr eng definierte Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert sind. Aus nicht unmittelbar nachvollziehbaren Gründen hat der Gesetzgeber randomisierte Studien für eine AbD ausgeschlossen. Daraus ergeben sich eine intrinsisch erhöhte Unsicherheit bei der Interpretation von Studienergebnissen als auch ein erhöhter Aufwand bei der Studiendurchführung, also eine „Lose-lose-Situation“.

Einleitung

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 9. August 2019¹ hat der Gesetzgeber dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) das Recht eingeräumt, bei bestimmten Arzneimitteln (und für die zum Zeitpunkt des Markteintritts nur eine begrenzte Evidenzbasis vorliegt) eine sogenannte anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) durch den pharmazeutischen Unternehmer zu fordern, um die Datengrundlage für die Nutzenbewertung zu verbessern. Diese im Grundsatz sinnvolle Regelung wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass eine solche Datenerhebung nicht im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erfolgen darf. Der Gesetzgeber hat das damit begründet, dass die Anwendung anwendungsbegleitend sein soll², dabei jedoch offengelassen, warum das gegen eine RCT spricht.

Der G-BA hat seinerseits nach dem Inkrafttreten des Gesetzes das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Paragraph 35a SGB V beauftragt. Der diesbezügliche Bericht A19-43 wurde im Januar 2020 fertiggestellt und dem G-BA übermittelt.³ In dem Bericht werden zunächst grundlegende Prinzipien erläutert, aus denen sich die weiteren methodischen Überlegungen ableiten. Wengleich der Bericht primär nicht randomisierte Studien entsprechend der gesetzlichen Grundlagen für eine AbD adressiert, werden RCT ebenfalls als Option für eine versorgungsnaher Datenerhebung thematisiert.

Vergleich

Es kann nicht oft genug betont werden, dass es eines Vergleichs bedarf, um Effekte einer (medizinischen) Interventi-

on zu ermitteln. Dabei ist es unerheblich, ob in diesem Zusammenhang von Wirksamkeit, (Zusatz-)Nutzen, Nebenwirkungen oder Schaden gesprochen wird. Stephen Senn hat das so formuliert: „The effect of any treatment for a given patient is the difference between what happened to the patient as a result of giving him the treatment and what would have happened had treatment been denied.“⁴

Da „would have happened“ nicht erfahrbar ist, bedeutet das, dass neben einer Gruppe von Personen, die eine bestimmte Intervention erhalten, eine Kontrollgruppe beobachtet werden muss, die eine andere oder keine Intervention erhält. Es bedarf also eines Vergleichs von Gruppen im Hinblick auf interessierende Zielgrößen (auch Endpunkte oder Outcomes genannt) im zeitlichen Verlauf.⁵ Spezialsitua-

tionen, in denen nicht unterschiedlich behandelte Gruppen von Personen verglichen werden, sondern unterschiedliche Behandlungsphasen bei derselben Person, seien hier einmal außen vorgelassen.

Insofern sind einarmige Studien, wie sie als vorgebliche Alternative zu einer RCT in der Gesetzesbegründung zum GSAV unter anderem aufgeführt werden – dort ist von „Anwendungsbeobachtungen“ die Rede –, obsolet, jedenfalls solange nicht ein Vergleich mit einer Erwartung explizit gemacht wird. Die berühmte Fallschirmsituation wäre dafür ein Beispiel: Der freie Fall aus sehr großer Höhe bedeutet den sicheren Tod, das also ist die explizite Erwartung. Wenn nun ein Mensch beim Sprung aus dem Flugzeug in sehr großer Höhe einen Fallschirm benutzt und damit sicher zur Erde gleitet, dann ist der Nutzen bewiesen. Solche Fallschirmsituationen oder auch nur Annäherungen daran sind in der Medizin allerdings sehr selten.⁶ Und sobald ein neuer Fallschirm auf den Markt drängt, muss er sich selbstverständlich in einer angemessenen Studie mit dem alten messen und nicht wieder nur mit der Erwartung.⁷

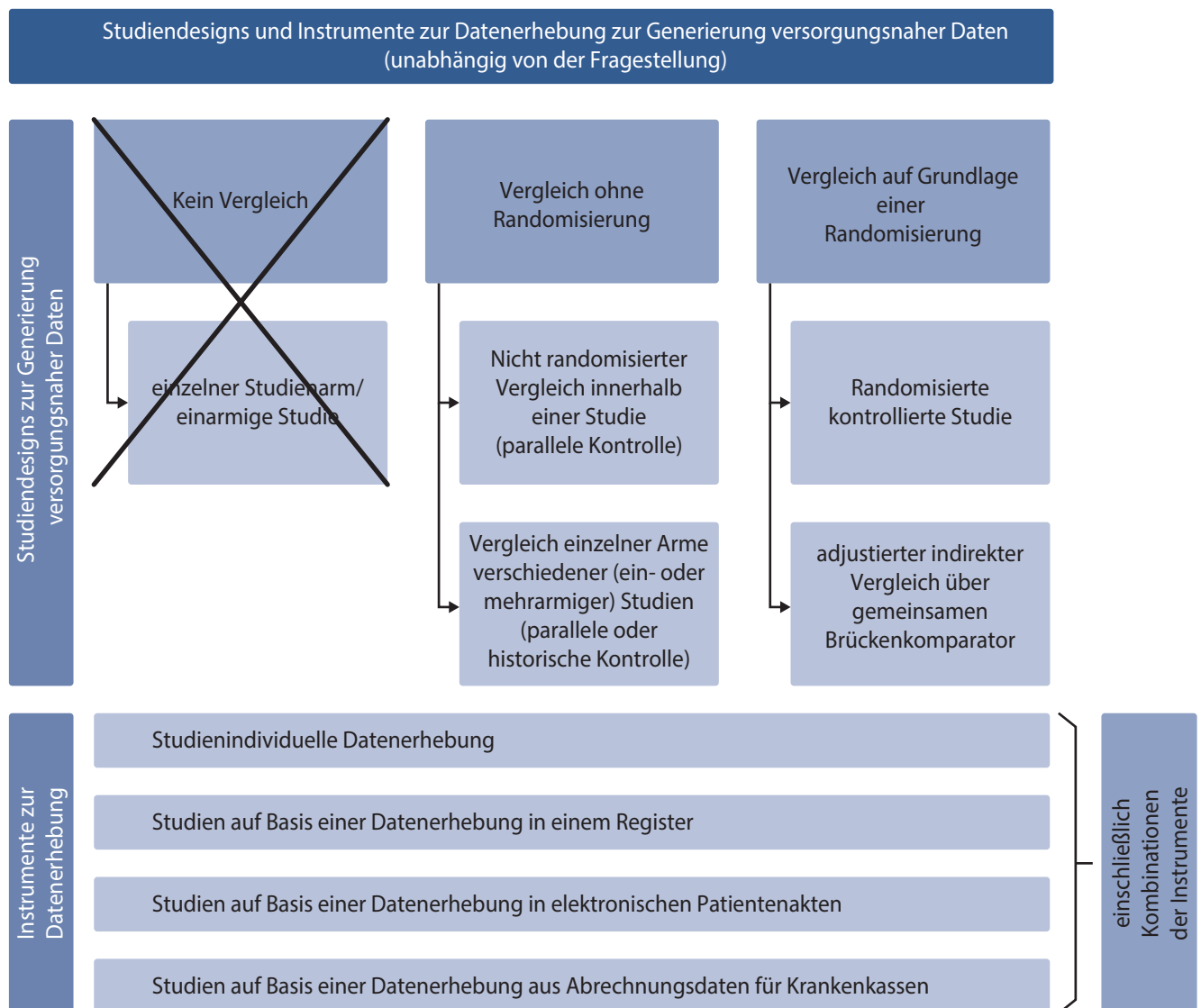


Dr. Stefan Lange, 1982 bis 1989 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf; 1989 bis 1993 Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums in Wuppertal. 1993 bis 2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Wissenschaftlicher Assistent an der Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum. 1994 Promotion; 2003 Habilitation und Venia legendi für „Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie“. Seit 2004 bis heute IQWiG, seit 2005 Stellvertretender Institutsleiter.

Methoden und Instrumente

Im ersten Schritt sind Designs für eine vergleichende Studie zu betrachten. Dabei kann generell zwischen Designs mit und ohne randomisierte Gruppenzuteilung unterschieden werden und weiter zwischen direkt vergleichenden Studien und indirekten Vergleichen (siehe Abbildung 1). Zu den Studien ohne Randomisierung gehören auch solche, bei denen einzelne Arme verschiedener Studien miteinander verglichen werden; Letztere wurden dabei entweder zeitlich (mehr oder weniger) parallel durchgeführt, oder es erfolgt ein sogenannter historischer Vergleich. Wenn nur Studien zum Vergleich A vs. B und B vs. C vorliegen, die Fragestellung sich aber auf den Vergleich A vs. C bezieht, dann kann dieser Vergleich ohne neue Studie

Studiendesigns und Instrumente zur Datenerhebung zur Generierung versorgungsnaher Daten



Quelle: Adaptiert aus Bericht A19-43 [3]

Abbildung 1: Neben einer studienindividuellen Datenerhebung ist unter den gegebenen Rahmenbedingungen gegenwärtig die Datenerhebung im Rahmen eines Registers einzig nutzbare Option für eine AbD.

auch „indirekt“ über den Brückenkomparator B erfolgen.⁸ Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die beiden Studien (A vs. B bzw. B vs. C) ausreichend ähnlich sind.

Als nächstes muss das Instrument zur Datenerhebung ausgewählt werden. Sollen die Daten studienindividuell, auf Basis eines Registers, unter Nutzung von elektronischen Patientenakten oder von Abrechnungsdaten oder anhand einer Kombination dieser Instrumente erhoben werden? Im Bericht A19-43 ist sehr klar formuliert und begründet, dass neben einer studienindividuellen Datenerhebung unter den gegebenen Rahmenbedingungen die gegenwärtig einzig nutzbare Option für eine AbD die Datenerhebung im Rahmen eines Registers darstellt, also eine registerbasierte Studie.³ Die Unterscheidung zwischen Register als Infrastruktur und registerbasierter Studie ist dabei bedeutsam.⁹

Ausgangspunkt und damit zentral für eine Nutzenbewertung ist die möglichst eindeutige Festlegung eines sogenannten PICO-Schemas, also die Definition der zu untersuchenden Population (im Sinne einer Indikation), der Prüf- und Vergleichsintervention sowie der interessierenden Endpunkte (Outcomes). Das bedeutet, dass Informationen dazu in einem Register verfügbar sein müssen, um für eine AbD nutzbar zu sein. Das betrifft auch und im Besonderen patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes – PRO) zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der umgekehrte Weg – nämlich die Fragestellung den verfügbaren Daten anzupassen – ist keine Option.

Darüber hinaus müssen die Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stehen. Eine versorgungsnahe Datenerhebung sollte nicht in eine Studie „light“ münden. Dies gilt umso mehr für eine AbD nach dem GSAV, da die Ergebnisse aus den entsprechenden Studien unmittelbare Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA

haben (Paragraf 7 Abs. 1 AM-NutzenV).¹⁰ Die Konsequenz ist, dass in einem Register z. B. ein Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der erhobenen Daten vorgehalten wird. Dazu zählen u. a. eine Quelldatenprüfung, die Durchführung von Audits und IT-gestützte Prüfungen (Cross-Reference-Checks). Es müssen zudem detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie vorliegen, um eine zulassungskonforme Anwendung beurteilen zu können. Im Hinblick auf Endpunkte müssen Standardklassifikationen und valide Standarderhebungsinstrumente zum Einsatz kommen.

Weiter müssen Maßnahmen getroffen werden, um einen fairen Vergleich zu ermöglichen.⁵ Ein Vergleich ist dann fair, wenn die Ausgangsbedingungen für Patientinnen und Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe gleich sind, und auch im Verlauf der Studie die Patientinnen und Patienten gleichen Bedingungen unterworfen sind. Nur so lassen sich beobachtete Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe als durch die Intervention verursacht (kausal) interpretieren. Die üblichen und zugleich einfachsten Instrumente für die Gewährleistung von gleichen Ausgangs- und Verlaufsbedingungen sind Randomisierung (für Strukturgleichheit), Verblindung (für Beobachtungsgleichheit) und das Intention-to-treat-(ITT-)Prinzip, das besagt, dass alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, auch ausgewertet werden, und zwar entsprechend der ursprünglichen Gruppenzuteilung.

Sofern auf Randomisierung verzichtet wird beziehungsweise verzichtet werden muss (-> GSAV), kann Strukturgleichheit mit den gegenwärtig verfügbaren Methoden nur angenähert erreicht werden, da alle diese Methoden auf Annahmen basieren, von denen die wesentlichen nicht überprüfbar sind. Sie sind zudem darauf ausgerichtet, die Strukturgleichheit bzw. Strukturähnlichkeit im Nachhinein im Zuge der statistischen Auswertung zu erzielen. Im Übr-

gen lassen sich Verblindung und ITT-Prinzip bei nicht randomisierten Studien entweder gar nicht oder allenfalls eingeschränkt realisieren. Hier empfiehlt sich, eine nicht randomisierte Studie in allen wesentlichen Facetten wie eine randomisierte zu planen, nur eben ohne Randomisierung. Diese Idee ist als „Emulation einer Zielstudie“ beschrieben.¹¹ An dieser Stelle sei betont, dass vielleicht aus pragmatischen Gründen naheliegende, zur Randomisierung alternative, deterministische Zuteilungsmechanismen wie z. B. eine nach Wochentagen alternierende Zuteilung im Zusammenhang mit der gesetzlichen Regelung zur AbD aus den gleichen Gründen wie eine Randomisierung ausfallen.

Bei den statistischen Methoden zur nachträglichen Erzielung von Strukturgleichheit bzw. Strukturähnlichkeit spielen Störgrößen eine relevante Rolle. Störgrößen sind solche Merkmale – typischerweise Patientenmerkmale, aber nicht ausschließlich –, die sowohl mit der Therapie als auch dem Outcome assoziiert sind. Beispielsweise ist vorstellbar, dass aufgrund des Alters einer Person diese aufgrund von Sicherheitsüberlegungen mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine aggressivere Intervention erhält (-> Assoziation mit der Therapie). Gleichzeitig erhöht zunehmendes Alter die Sterbewahrscheinlichkeit (-> Assoziation mit dem Outcome). Der Vergleich einer aggressiveren mit einer weniger aggressiven Intervention wäre somit verzerrt, wenn diesem Umstand nicht adäquat Rechnung getragen würde.

Es lassen sich hauptsächlich drei Ansätze unterscheiden:

- Die direkte Adjustierung nach den relevanten Störgrößen (Confoundern) mithilfe von geeigneten Regressionsmodellen. Diese Methode hat den Nachteil, dass nur eine eher eng begrenzte Anzahl von Störgrößen in die entsprechenden Modelle aufgenommen werden können. Anderenfalls sind die Ergebnisse unzuverlässig.
- Die Propensity-Score-Methode: Dabei wird auf Basis der relevanten Störgrößen wiederum anhand eines geeigneten Regressionsmodells die Wahrscheinlichkeit geschätzt, dass eine Patientin bzw. ein Patient Therapie A (und nicht Alternative B) erhält. Bei einer 1:1-Randomisierung betrüge diese Wahrscheinlichkeit genau 0,5. Aus den Parameterschätzungen anhand des Modells für die einzelnen Störgrößen lässt sich dann ein Score berechnen, eben der Propensity Score (PS). Die eigentliche statistische Auswertung für die Gruppenvergleiche wird schließlich so gestaltet, dass die Therapiegruppen hinsichtlich des PS-Scores angeglichen werden, hauptsächlich durch Matching, Gewichtung, Stratifizierung oder Adjustierung. Bei der PS-Methode können mehr Confounder einbezogen werden als bei der direkten Adjustierung. Außerdem kann (und sollte) die Auswertung auf solche Patientinnen und Patienten begrenzt werden, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für die zu vergleichenden Therapieverfahren infrage kommen. Allerdings kann das wiederum mit einer ggf. stark eingeschränkten Generalisierbarkeit einhergehen.
- Bei der Instrumentenvariablen-(IV-)-Methode wird nach einem Merkmal bzw. mehreren Merkmalen gesucht, die zwar mit der Therapie assoziiert sind, aber nicht mit dem Outcome (außer über die Assoziation zur Therapie). Bei der Randomisierung bestünde aus naheliegenden Gründen eine „perfekte“ Assoziation (Korrelation = 1); das gilt auch für deterministische Zuteilungsmechanismen wie die bereits zuvor angesprochene alternierende Zuteilung. Die zunächst sehr elegant und attraktiv anmutende IV-Methode – theoretisch sollten mit ihrer Hilfe ähnlich der Randomisierung auch unbekannte Störgrößen berücksichtigt werden können – hat leider einen entscheidenden praktischen Nachteil: Die Annahme der Nicht-Assoziation mit dem Outcome wird in der

Regel nicht ausreichend sicher begründbar sein. Darüber hinaus wird bei IV mit einer nur mäßigen oder gar schwachen Assoziation die Population, über die Aussagen getroffen werden können, ebenfalls stark eingeschränkt sein.¹²

Aus den genannten Vor- und Nachteilen kann begründet werden, dass für eine AbD zum Zwecke der Nutzenbewertung gemäß GSAV am ehesten die PS-Methode zur Anwendung kommen kann. Dabei sind drei zentrale Anforderungen zu erfüllen: Positivität, ausreichende Überlappung und Balanciertheit. Positivität bedeutet, dass die zu vergleichenden Interventionen eine realistische Behandlungsoption für die Patientinnen und Patienten darstellen. So dürfen in der betrachteten Population keine Kontraindikationen für eine der zu vergleichenden Interventionen bestehen. Die PS-Scores müssen zwischen den Behandlungsgruppen ausreichend überlappen. Ist das nicht der Fall, dann kann nur noch für eine sehr eingeschränkte Population eine Aussage getroffen werden, was das eigentliche Ziel einer AbD konterkariert. Und zuletzt muss sichergestellt sein, dass trotz vergleichbarer PS-Scores auch eine ausreichende Ähnlichkeit bei den einzelnen relevanten Störgrößen besteht (Balanciertheit).

Studien, die für eine AbD zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführt werden, müssen sich auch im Hinblick auf die Studienplanung an die etablierten wissenschaftlichen Standards halten. Das heißt, es muss ein Studienprotokoll erstellt werden, das u. a. die Fragestellung (PICO) in ausreichender Klarheit abbildet. Es müssen vorab alle relevanten Störgrößen in einer systematischen Weise identifiziert und im Protokoll spezifiziert werden. Dabei gilt erneut der Grundsatz, dass nicht nur solche Störgrößen, die z. B. im Rahmen eines Registers routinemäßig erhoben werden, berücksichtigt werden dürfen, sondern tatsächlich alle relevanten Störgrößen. Das bedeutet, dass die Daten-

erhebung in einem Register ggf. um diese Störgrößen erweitert werden muss.

Das PS-Modell ist im Studienprotokoll genauso zu beschreiben wie eventuelle Entscheidungskriterien (z. B. der Matchingalgorithmus oder Grenzwerte für eine [nicht] ausreichende Balanciertheit). Zudem sind geplante Sensitivitätsanalysen zu spezifizieren. Letztere sind für die Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse von besonderer Bedeutung. Neben dem Studienprotokoll muss im Vorhinein auch ein statistischer Analyseplan (SAP) verfasst werden. Last but not least sollte es einen Publikationsplan geben, der auch das Protokoll und den SAP umfasst. Die Registrierung der Studie ist ebenfalls obligat.

Fazit

Eine versorgungsnahe Datenerhebung kann eine sinnvolle Ergänzung zu eher streng kontrollierten klinischen Studien sein, die z. B. häufig durch sehr eng definierte Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert sind.¹³ Als „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ wurde sie vor dem Hintergrund einer schwachen Evidenzbasis zum Zeitpunkt der Zulassung bestimmter Arzneimittel mit einem somit etwas anderen Fokus unlängst im SGB V implementiert. Aus nicht unmittelbar nachvollziehbaren Gründen hat der Gesetzgeber randomisierte Studien für eine AbD ausgeschlossen. Dieser Ausschluss bedeutet einen erhöhten Aufwand für die Durchführung einer AbD. Da die AbD Erkenntnisse zum Zwecke der Nutzenbewertung generieren soll, darf sie keine mindere wissenschaftliche Qualität im Vergleich zu den sonst üblichen zulassungsbegründenden klinischen Studien aufweisen.

Zusammenfassend ergeben sich aus dem Ausschluss von randomisierten Studien für eine AbD sowohl eine intrinsisch erhöhte Unsicherheit bei der Interpretation von Studienergebnissen als auch ein erhöhter Aufwand bei der

Studiendurchführung, also eine „Lose-lose-Situation“. Ein in diesem Zusammenhang methodisch-interpretatorisch noch nicht wirklich zufriedenstellend gelöstes Problem ist der Umgang mit Ergebnissen, die keinen Unterschied erkennen lassen. Während bei Beobachtung eines deutlichen Unterschieds vom Nulleffekt mit guter Präzision auch aus einer methodisch unsichereren Studie die Schlussfolgerung, dass irgendeinen Unterschied existiert, möglich ist (z. B. sogenannter dramatischer Effekt¹⁴), kann das für den umgekehrten Fall so nicht gelten.

Ausblick

Aktuelle Umsetzungsschwierigkeiten bei den ersten Forderungen nach einer AbD durch den G-BA deuten zudem darauf hin, dass die Initiierung einer entsprechenden Studie nach der Zulassung bzw. nach dem Markteintritt eigentlich zu spät ist. Sinnvoller wäre es, wenn pharmazeutische Hersteller bei den dafür infrage kommenden Produkten bereits sehr frühzeitig in der klinischen Entwicklungsphase die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Rahmen von indikationsbezogenen Registern dokumentierten. Entsprechende gesetzliche Grundlagen müssten allerdings auf europäischer Ebene initiiert und geschaffen werden.

Literatur

- ¹ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). Bundesgesetzblatt 2019; Teil 1(30): 1202-1220.
- ² Bundesministerium für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung [online]. 2019 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_Bundestag.pdf.
- ³ 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 – Version 1.1 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 19.05.2022]. (IQWiG-Berichte; Band 863). URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
- ⁴ Senn S. Statistical Issues in Drug Development, 2nd edition. West Sussex, England: John Wiley & Sons, LTD., 2007.
- ⁵ Lange S, Thomas S. Anforderungen an die Evidenz für Systementscheidungen zur Aufnahme medizinischer Maßnahmen in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2010; 104: 642-7.
- ⁶ Hayes MJ, Kaestner V, Mailankody S, Prasad V. Most medical practices are not parachutes: a citation analysis of practices felt by biomedical authors to be analogous to parachutes. CMAJ Open 2018; 6: E31 E38.
- ⁷ Braced for impact: reducing military paratroopers' ankle sprains using outside the boot braces. Amoroso PJ, Ryan JB, Bickley B, Leitschuh P, Taylor DC, Jones BH. J Trauma. 1998; 45: 575-80.
- ⁸ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50: 683-691.
- ⁹ European Medicines Agency. Discussion paper: use of patient disease registries for regulatory purposes; methodological and operational considerations [online]. 05.11.2018 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx.
- ¹⁰ Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
- ¹¹ Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.
- ¹² Newhouse JP, McClellan M. Econometrics in outcomes research: The use of instrumental variables. Annu Rev Public Health 1998; 19: 17-34.
- ¹³ Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. N Engl J Med 2016; 375(5): 454-463.
- ¹⁴ Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334: 349-351.

Bedeutung der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die KBV

Britta Bickel und Dr. Florian Jantschak | Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Mit dem GSAV wurde dem G-BA ein weiteres Instrument im Rahmen der frühen Nutzenbewertung an die Hand gegeben. Um insbesondere die Evidenz zu Orphan Drugs zu verbessern, können nun AbD gefordert werden. Neben der Evidenzgenerierung zielen die Änderungen im SGB V auch auf die hohen Therapiekosten ab. Der G-BA kann die Versorgung auf die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte beschränken, die an einer AbD mitwirken. Da eine AbD mit einem hohen administrativen Aufwand und Regressrisiken verbunden ist, kann eine Verzerrung im Ordnungsverhalten nicht ausgeschlossen werden, insbesondere wenn eine bestehende Therapiealternative keiner Einschränkung unterliegt. Unter den gegebenen methodischen Vorbedingungen wird die AbD nicht sensitiv genug sein, um geringe Effektunterschiede im Rahmen einer Nutzenbewertung nachweisen zu können. Für Wirkstoffe ohne Therapiealternativen oder Ultra-Orphans stellt die AbD kein geeignetes Instrument dar. Aus Sicht der KBV kann die AbD nur eine Notlösung im Einzelfall sein.

Einleitung

Am 16. August 2019 trat das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) in Kraft. Es wurden Anpassungen in Paragraf 35a und Paragraf 130b SGB V vorgenommen, die das Instrumentarium des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), das ihm im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zur Verfügung steht, erweitern.

Dem G-BA wurde es ermöglicht, bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), Arzneimitteln mit einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen (Conditional Marketing Authorisation, CMA) sowie Arzneimitteln mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (Marketing Authorisation Under Exceptional Circumstances, MAEC) die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen (AbD) und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu fordern.¹

Der Fokus liegt auf Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien und Registerstudien. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind ausgenommen.² Erstmals wird somit im Rahmen des etablierten AMNOG-Verfahrens eine neue Bewertungssituation geschaffen, welche regelhaft die Berücksichtigung von Daten einer Evidenzstufe unterhalb des Goldstandards RCT vorschreibt.

Orphan Drugs als primäres Ziel der neuen Regelungen zur AbD

Im Fokus der AbD liegen Arzneimittel, die auf Basis von schwacher Evidenz zugelassen und in Deutschland auf den Markt gebracht wurden. Bei Orphan Drugs gilt der Zusatznutzen bereits per Gesetz als belegt (Paragraf 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V). Anders als bei den regulären Nutzenbewertungen nach Paragraf 35a SGB V muss der pU bei einem Orphan Drug nicht den Zusatznutzen gegenüber einer

zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachweisen. Auf Basis dieser gesetzlichen Zusatznutzenfiktion wird damit häufig auch ohne Nachweis einer medizinischen Verbesserung ein Zusatznutzen festgestellt. Dieser wird dann regelhaft als nicht quantifizierbar eingestuft, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (Paragraf 5 Abs. 8 AM-NutzenV). Dieser „fiktive“ Zusatznutzen kann sich, wenn die 50 Millionen Euro Umsatzschwelle nicht überschritten wird, nach Ablauf des Unterlagenschutzes verstetigen.

Im Arbeitspapier des IQWiG „Evidenz zu Orphan Drugs“ wurde gezeigt, 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

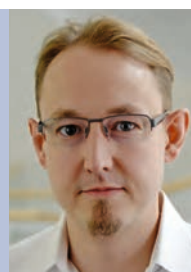
Zusatznutzen ergibt (siehe Abbildung 1). Basis für diese Feststellungen waren Analysen zu Orphan Drugs, die sowohl eine Nutzenbewertung unter erleichterten Bedingungen als auch nach Überschreiten der Umsatzschwelle, eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen hatten.³

Von den Neuregelungen in Paragraf 35a Absatz 3b SGB V zur AbD werden primär Orphan Drugs erfasst. Arzneimittel mit einer alleinigen CMA oder MAEC spielen nur eine untergeordnete Rolle, da diese beiden Zulassungsarten häufig mit einem Orphan-Drug-Status vergesellschaftet sind.⁴

Da es sich bei Orphan Drugs um Arzneimittel mit einer relativ geringen Zielpopulation handelt, kann der G-BA die Befugnis zur Verordnung eines solchen Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung auf solche

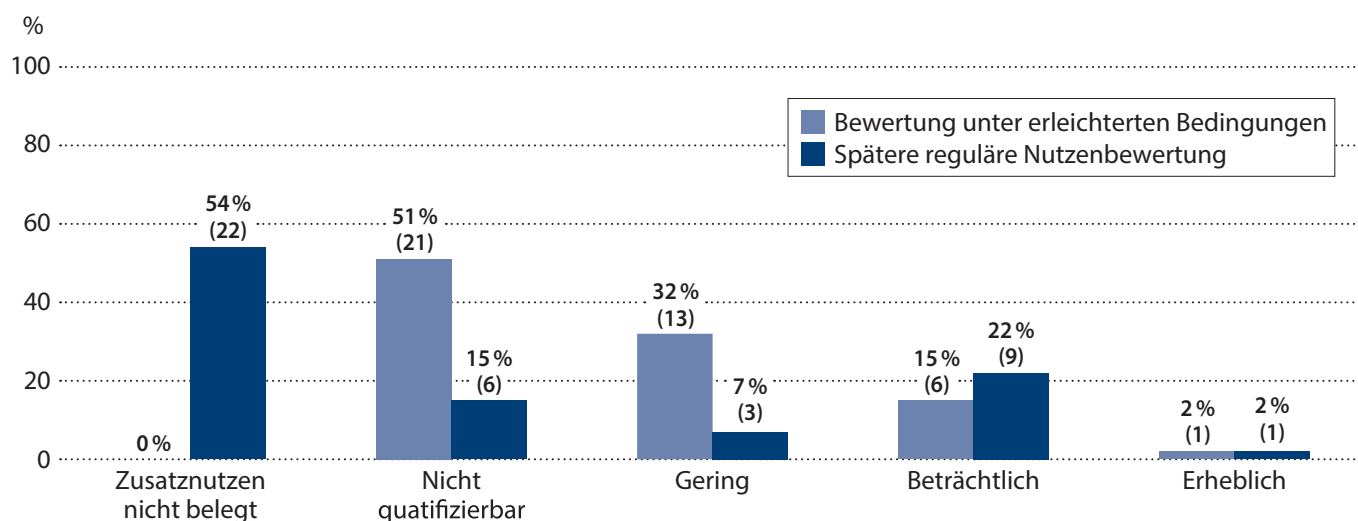


Britta Bickel, Studium der Pharmazie in Marburg (1992-1997), Approbation zur Apothekerin (1998). Postgraduierter Studiengang Public Health an der TU Berlin (1999-2002). Apothekerin in der Apotheke am Südstern, Berlin. Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Büro des MdB. Dr. Wolfgang Wodarg. Teamleiterin für Arzneimittelinformation bei der AOK Berlin. Referentin in der Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Berlin (2007-2014). Experte für die frühe Nutzenbewertung in der Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Berlin (seit 2014)



Dr. Florian Jantschak, Apotheker, Studium der Pharmazie an der FU Berlin (10/2002 – 03/2007), Approbation als Apotheker (01/2008), Doktorand am Institut für Pharmazie der FU Berlin (03/2008 – 03/2012), Promotion (06/2013). Filialleitung einer öffentlichen Apotheke (06/2012 – 02/2013), Referent in der Abteilung Arzneimittel des G-BA (09/2013 – 08/2018), Senior Referent in der Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (seit 09/2018). Schwerpunkte: AMNOG-Verfahren, Onkologie, anwendungsbegleitende Datenerhebungen).

Ergebnisse der Nutzenbewertungen von Orphan Drugs



Quelle: Evidenz zu Orphan Drugs – Arbeitspapier, IQWiG-Berichte – Nr. 1269

Abbildung 1: Die Feststellung eines „fiktiven“ Zusatznutzens bei Marktzugang von Orphan Drugs ist in mehr als der Hälfte der Fälle irreführend, da sich in späteren regulären Nutzenbewertungen kein Nachweis für einen Zusatznutzen ergibt.

Vertragsärztinnen und Vertragsärzte oder zugelassene Krankenhäuser beschränken, die an der geforderten AbD mitwirken. Damit soll die Erhebung vollständiger und valider Daten aus der Versorgung von Versicherten gewährleistet und eine nur fragmentarische Datenerhebung verhindert werden (Paragraf 60 Abs. 2 VerfO G-BA).

Die AbD als Instrument der Evidenzgenerierung und Kostendämpfung

Mit dem GSAV wurde ebenfalls eine mit der in Paragraf 35a Absatz 3b SGB V korrespondierende Regelung in Paragraf 130b SGB V geschaffen. Sollte sich nach der Durchführung einer AbD der Zusatznutzen eines Orphan Drugs aufgrund der Datenlage weiterhin nicht quantifizieren lassen, ist vom Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV)

ein Abschlag auf den im Rahmen der Erstbewertung verhandelten Erstattungsbetrag zu vereinbaren.

Arzneimittel mit einer CMA oder MAEC ohne Orphan-Drug-Status würden ebenfalls einer umfangreichen Neubewertung unterzogen werden. Diese wurden jedoch im Rahmen der Erstbewertung nach Marktzugang bereits gegenüber einer zVT bewertet und hätten auf von Basis nicht aussagekräftiger Evidenz keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Der Erstattungsbetrag soll in diesen Fällen nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen als die zVT.

Der Gesetzgeber formuliert folgende konkrete Ziele, die er mit dieser Gesetzesänderung erreichen will: Arzneimittel, die eine Zulassung auf Basis von schwacher Evidenz zugesprochen bekommen haben, insbesondere Orphan

Drugs, sollen den Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (weiterhin) zügig zur Verfügung stehen und gleichzeitig soll eine bessere Datenbasis zur (erneuten) Bewertung des Zusatznutzens geschaffen werden. Es soll ein Anreiz geschaffen werden, AbD durchzuführen und gleichzeitig vermieden werden, dass der Erstattungsbetrag dauerhaft gleich hoch bleibt, obwohl keine hinreichenden Belege für einen Zusatznutzen vorhanden sind.² Somit ist die AbD sowohl als Instrument zur Schaffung einer besseren Evidenzgrundlage als auch als Instrument zur Preisregulierung aufzufassen. Zielkonflikte zwischen einzelnen Stakeholdern können nicht ausgeschlossen werden.

Betroffenheit der Vertragsärztinnen und Vertragsärzte

Aufgrund der vorgesehenen Einschränkung der Versorgungsbefugnis können Vertragsärztinnen und Vertragsärzte direkt von einem Beschluss zur Forderung einer AbD betroffen sein. Bisher (Stand: April 2022) hat der G-BA nur den Beschluss zur Forderung einer AbD für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) gefasst.⁵ Hierbei handelt es sich um eine Gentherapie zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA). Von der ebenfalls beschlossenen Einschränkung der Versorgungsbefugnis und der damit einhergehenden verpflichtenden Teilnahme an der AbD sind allerdings Vertragsärztinnen und Vertragsärzte nicht direkt betroffen.⁶

Zolgensma® wird im Rahmen eines stationären Aufenthaltes einmalig infundiert. Aufgrund eines Beschlusses des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) und den damit verbunden hohen Anforderungen, ist die Durchführung dieser Gentherapie nur an spezialisierten Behandlungszentren möglich.⁷ Auch die im Anschluss an den stationären Aufenthalt vorgesehene Nachsorge findet hauptsächlich an diesen Zentren statt.

Unklare Regressrisiken

Für eine zukünftige AbD eines auch ambulant anwendbaren Wirkstoffes ist im Rahmen des Beschlusses zur Einschränkung der Versorgungsbefugnis klarzustellen, wie die vorgesehene Mitwirkung an einer AbD nachgewiesen werden soll. Im Gesetz finden sich hierzu keine Ausführungen.

Für den Nachweis einer Mitwirkung sind unterschiedliche Intensitätsstufen denkbar. Eine schriftlich nachgewiesene Teilnahme an einem entsprechenden Indikationsregister wird nach Auffassung der KBV grundsätzlich als sachgerecht und ausreichend angesehen. Kritisch sieht die KBV hingegen den Nachweis einer vollständigen Datenerhebung auf Einzelpatientenebene. Hier ist ein Regressrisiko für Vertragsärztinnen und Vertragsärzte nicht auszuschließen, beispielsweise wenn auch nur einzelne Datensätze nicht vollständig für die Datenauswertung vorliegen sollten.

Bei den für eine AbD infrage kommenden Wirkstoffen wird es sich überwiegend um hochpreisige Arzneimittel handeln, so dass die Verordnenden vor Rückzahlungen geschützt werden müssen. Bei hohen Hürden und Verfahrensrisiken ist in bestimmten Konstellationen mit negativen Auswirkungen auf die Durchführung einer AbD zu rechnen.

Hoher administrativer Aufwand

Der administrative Aufwand, der mit einer AbD einhergeht, ist als hoch einzuschätzen. Zwar wird vom Gesetzgeber klargestellt, dass die Datenerhebung anwendungsbegleitend gestaltet sein soll und keine Einschränkungen für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Versorgung mit Arzneimitteln (beispielsweise keine Randomisierung oder Studienvorgaben) vorgesehen sind, allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die AbD „zum Zweck der Nutzenbewertung“ durchzuführen ist.² Eine AbD kann somit

von einer Dokumentation im Rahmen der Routineversorgung und sogar auch von einer reinen Anwendungsbeobachtung abgegrenzt werden.

Um einen Zusatznutzen im Rahmen einer Nutzenbewertung nach Paragraf 35a SGB V nachzuweisen, ist eine Verbesserung der Beeinflussung von akzeptierten patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard zu zeigen (Paragraf 5 Abs. 5 AM-NutzenV). Dafür ist insbesondere für die sachgerechte Erfassung von Daten zur Lebensqualität oder der Krankheitssymptomatik die Verwendung komplexer Messinstrumente notwendig. Obschon die Erfassung der Daten wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgt, ist vorab eine intensive Schulung notwendig, um diese in die korrekte Durchführung und Verwendung der Instrumente einzuweisen. Erforderlich ist ebenfalls eine kontinuierliche Motivation der Patientinnen und Patienten sowie letztendlich auch die Koordination der Datenlieferungen an das Register.

Sollte für einen Wirkstoff eine AbD beschlossen worden sein, für den eine Therapiealternative zur Verfügung steht, deren Verordnung jedoch nicht eingeschränkt ist, könnte dies Einfluss auf das Ordnungsverhalten haben. Aufgrund des hohen administrativen Aufwands bei der Erhebung der Daten im Rahmen der AbD ist ein Ausweichen auf diese Therapiealternative nicht auszuschließen. Daten für den Zielwirkstoff würden somit in geringerem Ausmaß erfasst. Dies könnte sich insbesondere negativ auf die Laufzeit und Umsetzbarkeit der Datenerhebung auswirken.

Verträge und Vergütung

Unklar ist bisher auch die Vergütung der mit einer AbD in Zusammenhang stehenden Leistungen. „Adressat [...] ist der pharmazeutische Unternehmer, der die anwendungs-

begleitende Datenerhebung [...] entweder selbst durchführt oder durch Dritte auf seine Kosten durchführen lassen muss“.² Wie dies im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung konkret umgesetzt wird, bleibt abzuwarten.

Es sind sowohl Meldepauschalen vom Register als auch die Vergütung von Einzelleistungen direkt vom pU an die Ärztinnen und Ärzte denkbar. Unklar ist dabei insbesondere die Höhe der Vergütung. Relevante Anteile der zu erbringenden Leistungen sind wahrscheinlich bisher nicht im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) oder der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgebildet. Die Höhe der Leistungen sollte sich am tatsächlichen Aufwand orientieren.

Um an einer AbD mitzuwirken, sind spezifische Vertragsabschlüsse zwischen Registern, pU, Krankenhäusern und Vertragsärztinnen und Vertragsärzten notwendig. Uneinigkeiten zu den Vertragsinhalten hätten unmittelbare Auswirkung auf die Versorgung. Kernfrage ist somit, wer diese Verträge und die Vergütung der davon umfassten Leistungen für den vertragsärztlichen Bereich verhandelt und fair ausgestaltet. Ob ein solcher Vertrag auch verpflichtende Regelungen zur Datenlieferung von Vergleichsdaten umfassen kann, ist ebenfalls noch ungeklärt.

Schwer umsetzbar ohne bestehendes Indikationsregister

Für die Durchführung einer AbD ist ein bestehendes indikationsspezifisches Register wünschenswert, welches bereits patientenrelevante Endpunkte erhebt und einen wesentlichen Anteil der Patientinnen und Patienten der jeweiligen Zielpopulation erfasst. Je weiter ein Register von den hohen Anforderungen des IQWiG abweicht, desto schwieriger ist die mögliche Umsetzung einer AbD. Ein verwertbarer Datenbestand, der als möglicher historischer Vergleich genutzt werden kann, ist dabei von hohem Wert.

Es ist unrealistisch, in einer für die AbD vertretbaren Zeitspanne ein Indikationsregister vollkommen neu aufzusetzen. Ohne ein bereits bestehendes Register könnte zum Zeitpunkt des erfolgreichen Abschlusses einer AbD der Unterlagenschutz bereits fast abgelaufen sein.

Produktregister kommen nicht für eine AbD infrage, da vergleichende Daten zu Therapiealternativen im Anwendungsgebiet notwendig sind. Die Erhebung der Kontrolldaten muss also faktisch vom pU querfinanziert werden, oder ein etabliertes Register verfügt bereits über einen verwertbaren retrospektiven Datenbestand. Denkbar ist auch, dass die Erfassung von Vergleichsdaten über parallel zu beantwortende Forschungsfragen des Registers erfolgt.

Letztendlich ist zu klären, in welchem Ausmaß pU Zugriff auf Fremddaten erhalten oder wer diese Datensätze zusammenführt. Idealerweise werden zwei oder mehr Wirkstoffe einer AbD unterworfen und die Daten in einem Indikationsregister erhoben. Jeder Wirkstoff ist dann sowohl Fragestellung als auch Vergleichstherapie.

Schwer umsetzbar bei fehlenden

Therapiealternativen

Ein Orphan-Drug-Status wird von der EMA insbesondere Arzneimitteln zur Behandlung einer seltenen lebensbedrohlichen oder schweren chronischen Erkrankung mit hohem medizinischem Bedarf zugesprochen.⁸ Nach den Entscheidungskriterien der Zulassungsbehörde besteht somit ein Mangel an therapeutischen Alternativen im Anwendungsgebiet und nur wenige Patientinnen und Patienten sind von einer solchen Erkrankung betroffen.

Allerdings hat die Verfahrenspraxis der EMA gezeigt, dass ein Orphan-Drug-Status auch ausgesprochen wird, wenn bereits aktuelle Wirkstoffe zugelassen sind und therapeutische Alternativen bestehen. Für die Behandlung des Multiplen Myeloms oder der Chronischen Lymphati-

schen Leukämie stehen heute eine Vielzahl von neuen Wirkstoffen zur Verfügung. Der hohe medizinische Bedarf kann sich allerdings auch auf Teilbereiche des Anwendungsgebietes erstrecken.

Die Umsetzbarkeit einer AbD ist insbesondere bei fehlenden Therapiealternativen im Anwendungsgebiet fraglich. Es erscheint wenig realistisch, dass Patientinnen und Patienten mit einer schwerwiegenden oder sogar lebensbedrohlichen Erkrankung freiwillig auf eine Behandlung mit einem aussichtsreichen neuen Wirkstoff verzichten würden, nur, weil der Nachweis von Vorteilen auf Grundlage der vom G-BA berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte nicht erbracht ist.

Je höher der medizinische Bedarf im Anwendungsgebiet, desto schwieriger wird es, nach der allgemeinen Marktverfügbarkeit eines Wirkstoffes Daten zu einem früheren Therapiestandard zu erheben. In solchen Situationen könnte auf retrospektive Daten vor der Zulassung des neuen Wirkstoffes zurückgegriffen werden. Dies setzt allerdings ein etabliertes Register voraus, das über einen verwertbaren Datenbestand verfügt.

Schwer umsetzbar bei Ultra-Orphans

Bei Ultra-Orphans oder Indikationen mit kleinen heterogenen Patientenkollektiven ist eine AbD nach Auffassung der KBV praktisch schwer umsetzbar, da die für eine methodisch adäquate Confounder-Adjustierung notwendige Patientenzahl nicht in einem vertretbaren Zeitraum rekrutiert werden kann.

Bei sehr großen Therapieeffekten, die nicht allein durch mögliche Verzerrungen erklärt werden können, ist es möglich, auf eine Confounder-Adjustierung zu verzichten. In einer solchen Situation kann allerdings die Notwendigkeit einer AbD grundsätzlich infrage gestellt werden und ein Zusatznutzen entweder auf Basis eines bekannten deter-

ministischen Verlaufs oder vorhandener historischer Daten abgeleitet werden.

Ebenfalls ist zu diskutieren, ob es bei Ultra-Orphans nicht zielführender wäre, die Datenerhebung auf europäischer Ebene zu organisieren. Eine verpflichtende vollständige und nicht nur fragmentarische Datenerhebung ist allerdings nur im deutschen Rechtsrahmen umsetzbar, da hier die Versorgungsbefugnis für Ärztinnen und Ärzte beschränkt werden kann. Fraglich ist zudem, ob der Behandlungsstandard im europäischen Ausland mit dem in Deutschland vergleichbar ist und überhaupt geeignete europäische Register existieren, die eine zunächst ausschließlich für den deutschen GKV-Kontext relevante Fragestellung beantworten können. Realistischer erscheint daher eine Datenerhebung im deutschsprachigen Ausland (DACH-Region).

Zweckmäßigkeit und Verhältnismäßigkeit

Die EMA hat in der Vergangenheit das Prinzip von adaptiven Zulassungen verstärkt verfolgt. Ein Wirkstoff wird zunächst für ein begrenztes Patientenkollektiv mit hohem medizinischem Bedarf auf Basis erster klinischer Daten bedingt zugelassen. Die Phase-III-RCT in einer früheren Therapielinie läuft bereits und der Wirkstoff wird sich in absehbarer Zeit in dieser neuen Therapiesituation positionieren.⁹ Somit stellt sich die Frage der Versorgungsrelevanz von Daten aus einer AbD, die das zunächst „adaptiv“ zugelassene Anwendungsgebiet adressiert. Diese Frage muss umso kritischer gestellt werden, wenn die AbD erst absehbar nach der Verfügbarkeit höherwertigerer Evidenz in dieser früheren Therapielinie beendet werden kann.

Bei methodisch adäquat durchgeführten vergleichenden Studien ohne Randomisierung setzt das IQWiG voraus, dass Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Intervention erst dann möglich sind, wenn das Konfidenzintervall für

einen beobachteten Effekt bei Endpunkten der Kategorie schwerwiegende/schwere Folgekomplikationen einen Schwellenwert von 2-5 für das relative Risiko überschreitet.¹⁰ Die AbD ist unter den gegebenen methodischen Vorbedingungen nicht sensitiv genug, um geringe Effektunterschiede auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Nutzenbewertung nachweisen zu können. Der zu erwartende Erkenntnisgewinn einer AbD für einen Vergleich von zwei Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse (Parallelentwicklungen) ist somit unklar.

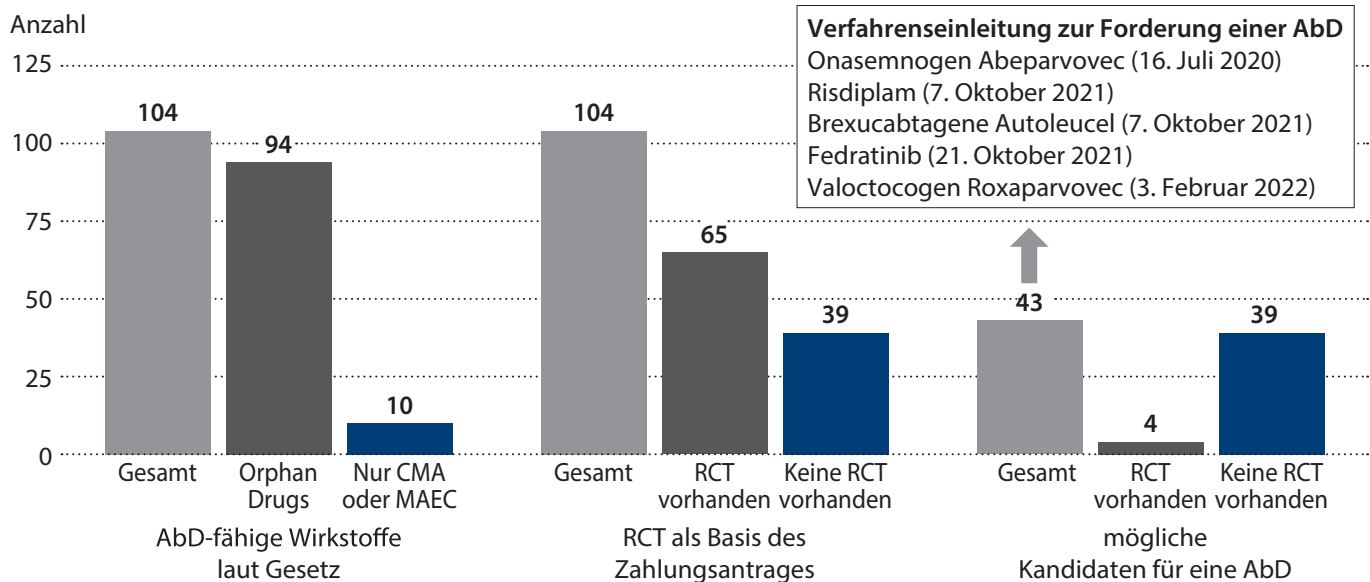
Lange Verfahrensdauern

Es ist zudem mit langen Verfahrensdauern zu rechnen, die deutlich über die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bisher ausgesprochenen Befristungen hinausgehen. Bei der AbD für Zolgensma[®] sind Daten für die erreichbare motorische Entwicklung bis Monat 36 gefordert worden. Um die Nachhaltigkeit der erreichten Entwicklung abschätzen zu können, sind Daten bis Monat 60 notwendig. Die Auswertungen sollen bis zum 1. Juli 2027 für eine erneute Nutzenbewertung vorgelegt werden.¹¹ Bei Zolgensma[®] wurde die 50 Millionen Euro Umsatzschwelle bereits während der laufenden Nutzenbewertung überschritten. Das Verfahren unter erleichterten Bedingungen wurde zunächst ausgesetzt und anschließend eine reguläre Nutzenbewertung durchgeführt. Für keine der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen konnte ein Zusatznutzen abgeleitet werden.¹² Ein Abbruch der AbD war nicht vorgesehen, da die identifizierten Evidenzlücken weiterhin existieren und der Orphan-Drug-Status ebenfalls Bestand hat.

Monitoring von Zulassungsverfahren (Januar 2020-März 2022)

Der G-BA hat alle seit Januar 2020 gestarteten Zulassungsverfahren hinsichtlich der Eignung der betreffenden Wirk-

Monitoring von AbD-fähigen Zulassungsverfahren (Januar 2020-März 2022)



Quelle: Eigene Auswertungen

Abbildung 2: Alle 39 Wirkstoffe mit Zulassungsevidenz ohne RCT wurden grundsätzlich als Kandidaten für eine AbD angesehen. Hinzu kamen vier weitere Kandidaten mit RCT in ungeeigneten Therapiesituationen.

stoffe für eine AbD unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben überprüft. Grundsätzlich wird bei einem Zulassungsverfahren ohne Daten aus einer RCT von einem Mangel an aussagekräftiger Evidenz für die Nutzenbewertung ausgegangen. Für das erste Screening wurde auf Daten aus öffentlich verfügbaren Quellen zurückgegriffen.

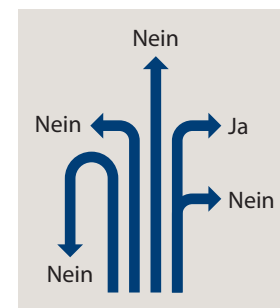
Insgesamt 104 AbD-fähige Wirkstoffe wurden identifiziert, davon 94 Orphan Drugs. Bei 10 Wirkstoffen lag ausschließlich eine CMA oder MAEC vor. Bei 65 dieser 104 Wirkstoffe bildete eine RCT die Basis für den jeweiligen Zulassungsantrag. Alle 39 Wirkstoffe mit Zulassungsevidenz ohne RCT wurden grundsätzlich als mögliche Kandidaten für eine AbD angesehen. Hinzu kamen vier weitere Kandi-

daten mit RCT, allerdings in Therapiesituationen, die bezogen auf den zu erwartenden Anwendungskontext als ungeeignet angesehen wurden (siehe Abbildung 2).

Die Ergebnisse dieses Screenings bestätigen das Arbeitspapier des IQWiG „Evidenz zu Orphan Drugs“ und schreiben dessen Kernaussage sogar fort. Bei einem relevanten Anteil der Orphan Drugs im Zulassungsverfahren ist die Evidenzbasis als ungenügend für eine zukünftige Nutzenbewertung anzusehen. Für lediglich fünf Wirkstoffe wurde bisher die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer AbD beschlossen und das IQWiG mit der Erstellung eines Konzeptes beauftragt. Die AbD für den Wirkstoff Zolgensma® wurde am 1. Februar 2022 gestartet.

Die AbD ist eine Notlösung im Einzelfall

- Komplexes Verfahren mit hohem administrativem Aufwand und Regressrisiko für Vertragsärzte
- Schaffung versorgungsrelevanter Evidenz oft fraglich
- Schwer umsetzbar: bei fehlenden Therapiealternativen, bei Ultra-Orphans, ohne bestehendes Indikationsregister
- Nur geringes Einsparpotential in Bezug auf das Gesamtverfahren zu erwarten (AMNOG)



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3: Aufgrund der langen Verfahrensdauern und der relativ geringen Anzahl geeigneter Kandidaten ist das Einsparpotenzial durch AbD in Bezug auf das AMNOG-Gesamtverfahren als gering einzuschätzen.

Eine AbD als Notlösung im Einzelfall

Bestehende Evidenzlücken nach der Zulassung mit einer AbD zu schließen, ist grundsätzlich mit hohen Hürden verbunden. In den meisten Fällen ist es wahrscheinlich nach der Marktverfügbarkeit eines neuen Wirkstoffs nicht mehr möglich, die notwendige Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens oder insbesondere zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der weiterhin bestehenden Zusatznutzenfiktion zu erreichen.

Der Gesetzgeber ging davon aus, dass rund neun bis zehn AbD pro Jahr vom G-BA gefordert werden.² Erste praktische Erfahrungen zeigen allerdings, dass mit deutlich weniger Verfahren zu rechnen ist, da die Umsetzbarkeit einer AbD in einer Vielzahl der Fälle bereits vorab infrage gestellt werden kann. Es handelt sich insgesamt um ein komplexes Verfahren mit hohem administrativem und personellem Aufwand, sowohl beim G-BA als auch im Rahmen der Konzepterstellung sowie Abnahme von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan seitens des IQWiG. Da

die vom pU generierten Daten berücksichtigt werden müssen, ist vorab ein hoher Prüfaufwand notwendig, um Fehlentscheidungen zu vermeiden.

Aufgrund der langen Verfahrensdauern und der relativ geringen Anzahl geeigneter Kandidaten ist das Einsparpotenzial durch AbD in Bezug auf das AMNOG-Gesamtverfahren als gering einzuschätzen. Vor dem Hintergrund der schnellen Innovationszyklen der pharmazeutischen Industrie ist zudem die Schaffung versorgungsrelevanter Evidenz in vielen Fällen fraglich. Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung ist letztendlich nur eine Notlösung im Einzelfall.

Ausblick

Aus Sicht der KBV bleiben RCT der Goldstandard im Rahmen der Nutzenbewertung. Zahlreiche Bewertungsverfahren haben in der Vergangenheit die Machbarkeit von RCT auch bei Orphan Drugs gezeigt. Als Beispiel sind hier exemplarisch die Wirkstoffe Nusinersen (Spinraza®) und Blnatumomab (Blincyto®) zu nennen, die auf Basis von klei-

nen, gut geplanten RCT in pädiatrischen Indikationen im Rahmen der Nutzenbewertung jeweils einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen bekommen haben.^{13,14}

Vorteile einer RCT können in Orphan-Indikationen auch darin bestehen, dass die Anzahl benötigter Patienten geringer sein kann, als bei einer AbD, da keine Confounder-Adjustierung erforderlich ist. Zudem ist eine RCT bei zu erwartenden geringen bis moderaten Effektstärken das möglicherweise geeignetere Instrument. Die Durchführung einer RCT im Rahmen des Zulassungsprogramms erscheint unter Umständen kostengünstiger und einfacher als eine aufwendige AbD nach der Zulassung mit ungewissem Ausgang.

Wenn RCT nicht durchgeführt werden können, ist es anzuraten, Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung oder zum bisherigen Therapiestandard parallel zur Durchführung der Zulassungsstudie mit dem neuen Wirkstoff zu erheben, um im Rahmen der Nutzenbewertung bereits einen indirekten Vergleich vorlegen zu können. Für den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel (Libmeldy®) zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie, einer seltenen Stoffwechselerkrankung, konnte auf Basis eines indirekten Vergleichs mit historischen Geschwisterdaten ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden.¹⁵

Um die bisher schlechte Evidenzbasis bei einem relevanten Teil der zugelassenen Orphan Drugs unter Berücksichtigung der verursachten Kosten zu adressieren, ist eine Weiterentwicklung der gesetzlichen Grundlagen in Paragraph 35a SGB V in Erwägung zu ziehen. Insbesondere da die mit dem GSAV neu geschaffenen Regelungen zur AbD das vorliegende Problem nur ungenügend adressieren können.

Im Einzelfall sollte es dem G-BA zum Beispiel gesetzlich ermöglicht werden, eine RCT als sanktionsbewehrte Befristungsaufgabe im Rahmen der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs zu beschließen. Bei der Verfügbarkeit von

wirksamen Therapiealternativen kann eine RCT auch nach der Zulassung eines Wirkstoffes ethisch vertretbar sein. Fedratinib (Inrebic®) zur Behandlung der Myelofibrose wurde auf Basis einer RCT gegenüber Best-Supportive-Care zugelassen. Seit dem Zeitpunkt des Studienbeginns hat sich jedoch der Therapiestandard gewandelt. Ruxolitinib (Jakavi®), ebenfalls ein JAK-Inhibitor, steht mittlerweile für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als Therapiealternative zur Verfügung.¹⁶ Eine RCT, die Ruxolitinib versus Fedratinib untersucht, könnte offene Fragestellungen hinsichtlich der Verträglichkeit oder auch der besseren Wirksamkeit besser als eine AbD beantworten.

Zudem wäre es aus Sicht der KBV sinnvoll, die Zusatznutzenfiktion nur noch für Ultra-Orphans aufrecht zu erhalten. Auf Basis der aktuellen Orphan-Drug-Verordnung gelten in der EU Erkrankungen als selten, an denen nicht mehr als 5 von 10.000 Einwohnern leiden. Allein in Deutschland könnten davon pro Orphan Drug theoretisch bis zu 40.000 Patienten umfasst sein. Bei einem großen Patientenkollektiv ist jedoch grundsätzlich auch die Durchführung einer RCT denkbar, insbesondere im Rahmen von internationalen Studienprogrammen. Der Orphan-Drug-Status in den Indikationen Chronische Lymphatische Leukämie und Multiples Myelom wurde in der Vergangenheit bereits häufiger kritisch diskutiert. Als Definition für ein Ultra Orphan wird vom Scottish Medicines Consortium eine Grenze von 1 auf 50.000 diskutiert.¹⁷

Eine alleinige Absenkung der Umsatzschwelle von Orphan Drugs von 50 Millionen Euro auf 20 Millionen Euro, wie von der Politik diskutiert¹⁸, ist wenig zielführend. Zunächst würde, wie bisher üblich, eine Nutzenbewertung unter erleichterten Bedingungen beginnen. Bei einem schnellen Überschreiten einer niedrigeren Umsatzschwelle besteht dann allerdings das Risiko, bereits laufende Verfahren häufig aussetzen zu müssen, um diese dann nach Be-

stimmung einer zVT und Neueinreichung eines vollständigen Dossiers durch den pU weiterzuführen.

Literatur

¹ Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2019 Teil I Nr. 30: 1202 – 1220.

² Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Drucksache 19/8753.

³ Evidenz zu Orphan Drugs – Arbeitspapier, Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1269.

⁴ European Medicines Agency. Eigene Auswertungen auf Basis des Table of all EPARs for human and veterinary medicines. https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/Medicines_output_european_public_assessment_reports.xlsx. Zugriffen am 29.04.2022.

⁵ Beschluss des G-BA über die Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Beschlussdatum: 04.02.2021.

⁶ Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Beschränkung der Versorgungsbezugnis. Beschlussdatum: 06.05.2021.

⁷ Anlage II der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL): Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. Beschlussdatum: 04.11.2021.

⁸ European Medicines Agency. Orphan designation: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>. Zugriffen am 28.04.2022.

⁹ European Medicines Agency. Final report on the adaptive pathways pilot. EMA/276376/2016.

¹⁰ Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report, Version 1.1. IQWiG-Berichte – Nr. 863.

¹¹ Beschluss des G-BA über die Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Beschlussdatum: 04.02.2021.

¹² Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). Beschlussdatum: 04.11.2021.

¹³ Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie). Beschlussdatum:

20.05.2021.

¹⁴ Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blnatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥1 und <18 Jahre). Beschlussdatum: 20.01.2022.

¹⁵ Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen). Beschlussdatum: 04.11.2021.

¹⁶ Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fedratinib (Myelofibrose). Beschlussdatum: 02.09.2021.

¹⁷ Scottish Medium Consortium (2021): Ultra-orphan medicine definition. <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>. Zugriffen am 28.04.2022.

¹⁸ Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit vom 04.03.2022. Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKV-FinStG).

Anwendungsbegleitende Datenerhebung – Notlösung mit Potenzial?

Dr. med. Thomas Mayer | Leiter des Referats AMNOG G-BA im GKV-Spitzenverband | Dr. rer. nat. Martin Hastedt | Dr. rer. medic. Christine Göppel, M.Sc. | FachreferentInnen im Referat AMNOG G-BA im GKV-Spitzenverband

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber die Grundlage für die „Anwendungsbegleitende Datenerhebung“ (AbD) geschaffen und dem G-BA die Möglichkeit eröffnet, im Falle relevanter Evidenzlücken, vergleichende, meist registerbasierte Datenerhebungen nach Zulassung zu beauftragen. Es besteht jedoch gesetzlich-struktureller Weiterentwicklungsbedarf, insbesondere im Bereich der Registerkultur, um die AbD zu einem wirksamen Instrument zur Verbesserung der Evidenzlage bei beschleunigten Zulassungen zu machen. Eine Registeragentur sollte aufgebaut werden, die einerseits Kommunikationsschnittstelle ist, andererseits wirksame Anreize zur Qualitätssicherung schafft und die Harmonisierung in Bereichen wie Datenschutz, -erhebung und -nutzung voranzutreiben vermag.

Bedeutungszuwachs von Arzneimitteln mit einer beschleunigten Zulassung

Mit beschleunigten Zulassungen ist weltweit ein Wandel in der Regulierung des Marktzugangs von Arzneimitteln zu beobachten, der die Nutzenbewertung und Erstattung von Arzneimitteln vor eine schwere Aufgabe stellt.¹

Ein entscheidender Teil der Evidenzgenerierung wird dabei von der Phase vor der Zulassung auf die Phase nach der Zulassung verlagert – für mehr als die Hälfte aller Arzneimittel fehlen zum Zeitpunkt der Zulassung vergleichende Daten gegenüber Therapiealternativen.² Beschleunigte Zulassungen betreffen insbesondere Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (im Folgenden: Orphan Drugs)³, die generell weitreichende Privilegien im Zulassungs- und Bewertungsprozess genießen, aber auch Arzneimittel für häufigere Erkrankungen, die eine bedingte Zulassung (Conditional Approval)⁴ oder eine Zulassung unter besonderen Bedingungen (Exceptional Approval)⁵ erhalten. Unter der Voraussetzung eines hohen „unmet medical need“ – zu Deutsch ungedeckten medizinischen Bedarf – zielen beschleunigte Zulassungen darauf ab, den Patientinnen und Patienten möglichst schnellen Zugang zu neuen medikamentösen Therapieoptionen zu ermöglichen.

Spielten noch zur Jahrtausendwende beschleunigte Zulassungen in der EU praktisch keine Rolle, so kann man im Jahr 2021 mit ca. 31 Prozent Anteil an allen Zulassungen für neue Arzneimittel einen neuen Höchststand feststellen.⁶

Damit müssen beschleunigte Zulassungen schon allein unter den Aspekten der ärztlichen Entscheidungssicherheit und der Behandlungsqualität mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht werden. Die pivotalen Studien weisen nicht selten erhebliche Evidenzlücken auf. Wo früher

regelhaft die Zulassung erst nach Abschluss der Phase III erfolgt ist, stellt heute eine Zulassung basierend nur auf Phase-II-Studien keine Seltenheit mehr dar. In diesen Studien sind vergleichsweise wenige Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Studienpopulationen in Phase-II-Studien sind teils „speziell“ zugeschnitten und bilden in vielen Fällen die per Zulassung definierte Zielpopulation nur teilweise ab. Oftmals handelt es sich um einarmige Studien, also Studien ohne Vergleichsgruppe. Das Risiko aus diesen Studiendefiziten trägt letztendlich die Patientin, der Patient, aber auch die Versichertengemeinschaft.

Und als Risiken sind hier nicht nur bisher unbekannt Nebenwirkungen der Wirkstoffe zu sehen, sondern auch Defizite in der Wirksamkeit. Die Einnahme eines ungenügend wirksamen Arzneimittels kann indirekten Schaden

anrichten – z. B. in der Krebstherapie, weil es dadurch zu einem ungebremsen Tumorwachstum kommt, oder weil irreparable Schäden durch das Fortschreiten einer Erkrankung entstehen. Aufgrund der großen Evidenzlücken bei beschleunigt zugelassenen Arzneimitteln steht oftmals das „Prinzip Hoffnung“ – Hoffnung auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit – im Vordergrund.

Orphan Drugs

Das Ausmaß der Evidenzlücken zeigt sich insbesondere bei näherer Betrachtung der Arzneimittelgruppe der Orphan Drugs. Orphan Drugs bzw. deren Hersteller genießen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung das gesetzliche Privileg der unwiderlegbaren Fiktion des Zusatznutzens ohne Verpflichtung einer vergleichenden Nutzenbewertung ge-



Dr. med. Thomas Mayer ist Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Nach berufsbegleitendem Studium erwarb er 2013 den Bachelor of Law mit Schwerpunkt Arbeits- und Sozialrecht. Seit 2015 leitet er das Referat AMNOG G-BA im GKV-Spitzenverband. Von 2013 bis 2015 war er als Fachreferent und Teamleiter im Referat AMNOG im GKV-Spitzenverband tätig. Davor arbeitete er langjährig klinisch im Bereich der traumatologischen Intensiv- und Verbrennungsmedizin und von 1996 bis 2001 in der klinischen Arzneimittelforschung.



Dr. rer. nat. Martin Hastedt ist Fachapotheker für Toxikologie. Seit 2015 ist er als Fachreferent für das Referat AMNOG G-BA in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands tätig.



Dr. rer. medic. Christine Göppel, M.Sc. ist Apothekerin. Seit 2018 ist sie als Fachreferentin für das Referat AMNOG G-BA in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands tätig. Sie absolvierte ein Masterstudium in der Epidemiologie und promovierte in Globale Gesundheitswissenschaften an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

genüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit profitieren diese auch bei den Erstattungsbetragsverhandlungen, mit der Möglichkeit, höhere Preise zu erzielen.¹

Erst bei Überschreitung einer Jahresumsatzgrenze von 50 Millionen Euro innerhalb von zwölf Kalendermonaten in Deutschland kommt es zu einer Vollbewertung. Im Jahr 2021 konnte bei den Orphan Drugs lediglich in 23 Prozent der Nutzenbewertungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)⁷ eine Evidenzgrundlage festgestellt werden, auf der sich der Zusatznutzen quantifizieren ließ (n=75 Patientengruppen/bewertete Anwendungsgebiete). In 37 Prozent der Fälle wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt und in 40 Prozent der Fälle führten Vollbewertungen zu einem nicht belegten Zusatznutzen. D.h. in mehr als drei Viertel der untersuchten Anwendungsgebiete bestanden relevante Evidenzlücken oder keine Möglichkeit einen Zusatznutzen festzustellen.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat sich mit der Frage beschäftigt, ob die Evidenzlücken, die bei Orphan Drugs zum Zeitpunkt der Zulassung bestehen, in der Zeit nach der Zulassung geschlossen werden. Dazu hat das Institut alle Vollbewertungen vom 01.01. 2011 bis 30.09.2021, die auf eine initiale Bewertung mit Orphanprivileg gefolgt sind, untersucht. Das Ergebnis ist ernüchternd – in mehr als der Hälfte der Fälle konnte in der Vollbewertung kein Zusatznutzen festgestellt werden (54 Prozent). Das IQWiG kommt zu dem Schluss: *„Zehn Jahre nach Inkrafttreten des Gesetzes zur frühen Nutzenbewertung ist es Zeit, das Privileg des Zusatznutzens für Orphan Drugs abzuschaffen.“*⁸ Für die stetig wachsende Zahl der Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung werden somit häufig wesentliche Evidenzlücken zur Zulassung auch in der Phase nach Zulassung nicht geschlossen. HTA-Berichte anhand qualitativer Studiendaten erfüllen weder einen Selbstzweck noch dienen sie lediglich zur Be-

stimmung eines angemessenen Preises. Insbesondere unterstützen sie Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzte, eine individuelle, informierte Entscheidung zwischen alternativen Therapien zu treffen. Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzte, HTA-Institute und damit auch die gesamte Gesellschaft stehen vor der Herausforderung, diese für sie notwendigen Informationen schnellstmöglich zu erlangen.^{2,10}

Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Lange Zeit fehlten Anreize für die Industrie, Evidenzlücken nach erfolgter Zulassung zu schließen. Am 15.08.2019 wurde das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) im Bundesgesetzblatt veröffentlicht.¹¹ Der Gesetzgeber hat damit die Grundlage für die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) geschaffen und dem G-BA die Möglichkeit eröffnet, Evidenzlücken zu schließen, indem er eine vergleichende, meist registerbasierte Datenerhebung nach Zulassung beauftragt. Nach Paragraph 35a Abs. 3b SGB V kann der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet werden eine vergleichende (z. B. registerbasierte) Studie zu planen und durchzuführen. Der G-BA selbst ist an der Planung der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie sollen dann im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung nach Paragraph 35a Abs. 3 SGB V bewertet werden.¹² Leider hat der Gesetzgeber die Möglichkeit zur Forderung von randomisierten (Register-)Studien explizit nicht vorgesehen, womit deren Vorteile hinsichtlich der besseren Datenqualität und geringeren Zahl an benötigten Studienprobandinnen und Probanden nicht nutzbar sind.

Das Ziel der AbD besteht somit darin, Evidenzlücken zu schließen und Daten zu generieren, die eine adäquate Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen. Je nach Ergebnis der sich an die AbD anschließenden

den Nutzenbewertung sind Ab- oder Zuschläge zum initial festgelegten Erstattungsbetrag vorgesehen.¹³

Hindernisse bei der Umsetzung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen

Im Februar 2021 hat der G-BA zum ersten Mal einen pharmazeutischen Unternehmer verpflichtet, durch eine AbD und Auswertungen die Grundlage für eine erneute Nutzenbewertung zu schaffen. Für Zolgensma® (Wirkstoff: Onasemnogen-Abeparvovec), eine Gentherapie zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie bei Kindern, soll eine Registerstudie durchgeführt werden, anhand derer Aussagen zum therapeutischen Stand im Vergleich zu Behandlungsalternativen getroffen werden können. Dafür werden alle Ärztinnen und Ärzte, die Zolgensma® einsetzen wollen, verpflichtet, an der Datenerhebung mitzuwirken.

Für die AbD bei Zolgensma® hat das IQWiG im Auftrag des G-BA die Vorgaben für die Studienplanung entwickelt. Darauf aufbauend und unter Einbeziehung von Experten – zum Beispiel der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) – hat der G-BA mit Forderungsbeschluss vom 4. Februar 2021 die Anforderungen an Art, Dauer und Umfang der Datenerhebung sowie an die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer (Novartis Gene Therapies) definiert. Nach diesen Vorgaben sollte der Hersteller das genaue Studienprotokoll inklusive statistischen Analyseplan (SAP) erstellen und dem G-BA zur Prüfung vorlegen. Aufgrund mehrfachen Anpassungsbedarfs an Studienprotokoll und SAP konnte erst im Februar 2021 mit der Datenerhebung im Rahmen der Registerstudie begonnen werden. Nicht ganz überraschend hat das Arzneimittel noch vor Start der AbD die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten. Dies hat zu einer Vollbewertung (Nutzenbewertung ohne Orphanprivileg) mit dem Ergebnis eines nicht belegten Zusatznutzens geführt.

Die erneute Nutzenbewertung nach AbD ist im Jahr 2027 geplant.¹⁴

Das erste Verfahren illustriert eine Reihe von Problemen bei der Beauftragung und Umsetzung von AbD. So sind etwa die Zeitläufe bis zum tatsächlichen Beginn der Datenerhebung im Rahmen der AbD sehr lang. Neben der entsprechend späten Nutzenbewertung nach Ablauf der AbD ergeben sich daraus oft Probleme hinsichtlich der Fallzahlplanung und Rekrutierbarkeit für die (Register-)Studie. Gerade bei Gentherapien für seltene Erkrankungen mit hohem medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen kommt es häufig zu einem breiten Einsatz *unmittelbar* nach der Zulassung. Ist die Datenerhebung zu diesem Zeitpunkt noch nicht gestartet, sind die Daten gegebenenfalls verloren. Dies kann relevant sein, wenn es darum geht gerade bei seltenen Erkrankungen eine hinreichende Zahl an Probandinnen und Probanden für die Registerstudie einzuschließen.

Auch fehlende geeignete Register können ein limitierender Faktor sein. Zur zeitnahen Durchführung einer AbD ist ein Indikationsregister nötig, das die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann.¹⁵ Allerdings sind diese nicht für alle Anwendungsgebiete vorhanden oder nicht ohne Modifikationen geeignet, um die für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte zu erheben. Entsprechende Prüfungen, Modifikationen und vertragliche Regelungen zur Datennutzung kosten Zeit und sind von Seiten des G-BA nur teilweise beeinflussbar.

Vollständigkeit und Vollzähligkeit der Datenerhebung sind gerade bei der AbD für Orphan Drugs ein wichtiger Faktor. Es muss sichergestellt sein, dass die Leistungserbringer die Daten von jeder Patientin und jedem Patienten, der einwilligt, vollständig, d.h. vollumfänglich, in das Register und damit die AbD einbringen. Der G-BA hat zwar die Möglichkeit, die Versorgungsbefugnis auf diejenigen

Leistungserbringer einzuschränken, die an der Datenerhebung teilnehmen, wirksame Kontrollmechanismen fehlen aber.¹⁶ An dieser Stelle sind insbesondere die Bereitschaft und das Interesse an einer Mitwirkung durch die Leistungserbringer maßgeblich. Daher sollte die Datenerhebung und -bereitstellung so aufwandsarm und standardisiert wie möglich erfolgen.

Ein übergeordnetes Problem ist die Kandidatenauswahl, also die Entscheidung für welches Arzneimittel eine AbD als notwendig erachtet wird und für welches nicht. Als wesentliche Kriterien zur Prüfung der Erforderlichkeit einer AbD nennt die Verfahrensordnung des G-BA neben dem Hauptkriterium, einer aktuell ungenügenden Evidenzlage, auch die Gesichtspunkte a) Aussagekraft von vorhandenen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, b) die Berücksichtigung von laufenden Studien, sowie c) die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung.¹⁷

Evidenzlücken äußern sich in der frühen Nutzenbewertung insbesondere in den Ergebniskategorien „Zusatznutzen ist nicht belegt“ oder „nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen“. Gesetzlich vorgegebene Automatismen, die im Falle von beschleunigt zugelassenen Arzneimitteln mit offensichtlichen Evidenzlücken und/oder den genannten Bewertungsergebnissen bei Erstbewertung zu einer AbD-Konzepterstellung (Prüfung der Durchführbarkeit durch das IQWiG; bzw. entsprechende Ausarbeitung/Prüfung durch den pharmazeutischen Unternehmer) inklusive Stellungnahmeverfahren führen würden, könnten den Prozess der Kandidatenauswahl beschleunigen, fairer gestalten und standardisieren.

Die ersten AbD zeigen somit, dass das Verfahren derzeit aufwändig ist, viele formal-technische Hürden beinhaltet und unter den bisherigen Rahmenbedingungen auf Einzelfälle beschränkt bleiben wird. Neben einer Vereinfachung des Verfahrens zu AbD durch strukturelle Anpassungen

muss auch die Registerkultur im Gesundheitswesen systematisch verbessert werden, um die wissenschaftlichen Potenziale von Registern bestmöglich ausschöpfen und damit die Generierung von nachlaufender Evidenz schnellstmöglich gewährleisten zu können. Initiativen auf europäischer Ebene zur Ausgestaltung eines EU-Gesundheitsdatenraums müssen durch nationale Bestrebungen aufgegriffen und komplementiert werden. Dafür sollte die flüchtige Registerlandschaft harmonisiert werden und verpflichtende qualitätsgesicherte Indikationsregister unter dem Dach einer nationalen (perspektivisch europäischen) Registeragentur etabliert und vernetzt werden.

Ausblick und Handlungsbedarf

Am 29.10.2021 wurde das im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erstellte „Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit“ vom BQS – Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH und dem TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. vorgestellt.¹⁸ Es ist im Lichte des im Koalitionsvertrags der aktuellen Bundesregierung geplanten Register- und Gesundheitsdatennutzungsgesetzes zu sehen.¹⁹ Dieses Gutachten zeigt eine Reihe zentraler Weiterentwicklungsmöglichkeiten im Bereich der Erhebung, Qualitätssicherung und Nutzung von Registerdaten auf:

Schaffung einer Registeragentur

Im Zentrum der Empfehlungen des Gutachtens steht die Einrichtung einer Registeragentur unter der Aufsicht des BMG oder einer beauftragten Stelle (siehe Abbildung 1). Registerbetreiber könnten die Aufnahme ihrer Register ins Verzeichnis der Agentur beantragen. Über einen unabhängigen wissenschaftlichen Beirat würde eine Auditierung

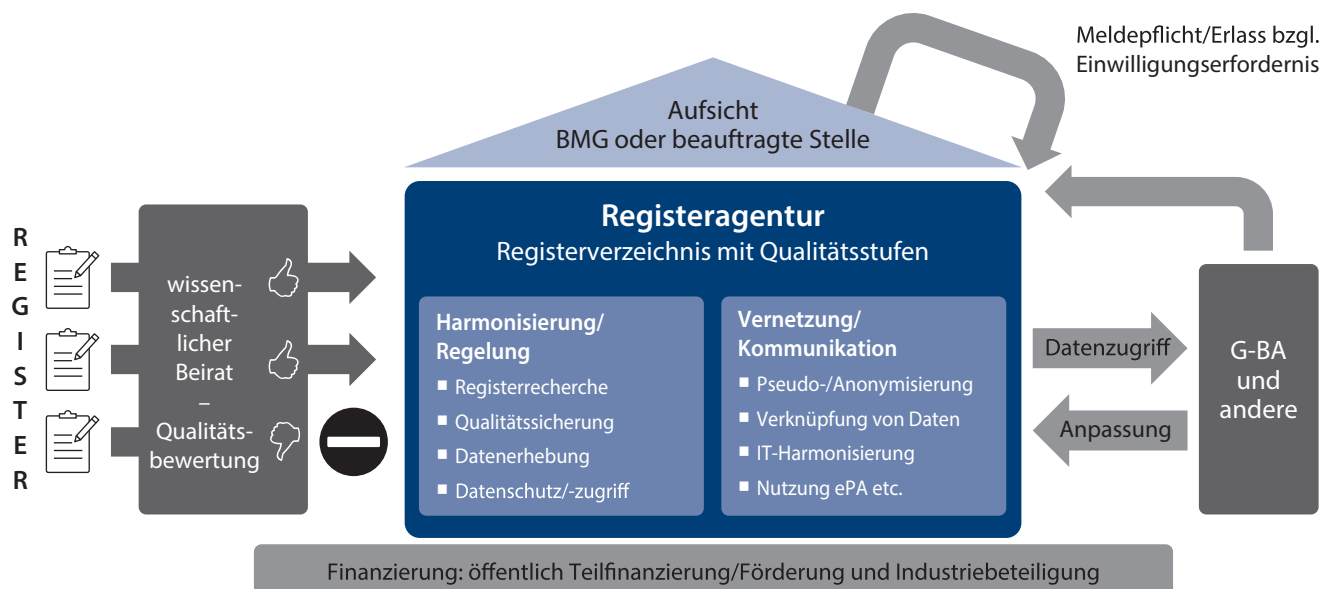
und Bewertung anhand von Qualitätsstufen erfolgen und dadurch Anreize für eine Qualitätssicherung und –verbesserung geschaffen. Über im Rahmen der Registeragentur festgelegte Anforderungen und gesetzliche Regelungen wären weitere Harmonisierungen denkbar, z. B. in den Bereichen des Datenschutzes, der Datenerhebung, der IT-Systeme, des Qualitätsmanagements und der Datenzugriffsrechte/-nutzung. Derzeit gleicht die rechtliche Grundlage für Betrieb, Ausgestaltung, Nutzung, etc. der deutschen Register einem Flickenteppich, nicht zuletzt, weil der Datenschutz sowie weitere Regelungsbereiche in erster Linie Ländersache sind.

Über die Harmonisierung hinaus sollte eine solche Re-

gisteragentur auch als Kommunikationsschnittstelle zwischen Registerbetreibern, der wissenschaftlichen Gemeinschaft, der Industrie und den staatlichen Institutionen sowie den Institutionen der Selbstverwaltung fungieren. Daten sollten über Register bzw. Studien hinweg verknüpfbar gemacht werden. Institutionen wie der G-BA, oder von ihm beauftragte pharmazeutische Unternehmen sollten die nötigen Datenzugriffsrechte erhalten.

Der G-BA sollte entsprechend dem Bedarf, insbesondere für die AbD, auch die Möglichkeit erhalten die Initiierung neuer Register oder die Anpassung bestehender Register anzuregen, um auch einen regulatorischen Nutzen aus der deutschen Registerlandschaft ziehen zu können.¹⁸

Schaffung einer nationalen Registeragentur



Quelle: Eigene Abbildung

Abbildung 1: Überblick über mögliche Aufgaben und Funktionen einer Registeragentur – angelehnt an „Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit“¹⁸

„Research Readiness“

Ziel muss sein, im Rahmen der AbD schneller auf Registerdaten zugreifen zu können als bisher. Die Einteilung in Qualitätsstufen durch die Registeragentur sollte die Anforderungen an eine AbD berücksichtigen und abbilden. Die aufwendige Anpassung von Registern vor dem Start der Datenerhebung muss wegfallen. Außerdem könnten bei Registern der entsprechenden Qualitätsstufe auch ohne aufwendige Prüfung und Anpassung retrospektive Daten für eine Registerstudie im Rahmen der AbD genutzt werden. Durch die Vernetzung von Registern untereinander könnte die Fallzahl der Studienteilnehmenden gesteigert werden. Wenn eine Registeragentur als Kommunikationsschnittstelle fungiert, könnten Absprachen, Auflagen, Nutzungsverträge etc. auf einem standardisierten Weg erfolgen und Zeit und Aufwand eingespart werden.

Eine Registeragentur kann auch IT-Standards unterstützen, die nicht nur die Verknüpfbarkeit von Daten aus verschiedenen Quellen ermöglichen, sondern ggf. auch eine direkte Dateneinspeisung aus z. B. der elektronischen Patientenakte (ePA) oder Praxissoftware möglich machen.

Die Registerzentrale böte einen Bezugspunkt, um gesetzliche (länderübergreifende) Regelungen hinsichtlich insbesondere Datenschutz, -erhebung und -zugriff zu treffen. Die „Research Readiness“ ist ein zentrales Thema für den Erfolg der AbD – die strukturellen Voraussetzungen hinsichtlich der Registerlandschaft und der Registerdatennutzung müssen gegeben sein, um überhaupt in einem sinnvollen Zeitrahmen AbD durchführen zu können.

Realisierbarkeit

Ein Großteil der beschleunigten Zulassungen entfällt auf Orphan Drugs, die eine geringe Prävalenz der behandelten Erkrankung aufweisen. Je seltener eine Erkrankung ist, umso schwieriger ist es, eine ausreichende Zahl an Probandin-

nen und Probanden für eine Registerstudie zu rekrutieren. Zur Sicherstellung eines für die AbD zureichenden Datenbestandes ist es erforderlich, dass aus dem Bereich der Versorgung von Versicherten eine valide und vollständige Datenerfassung erfolgt. Entsprechend wichtig ist die Vollständigkeit der Datenerfassung. Möglichst zu jeder behandelten Patientin und jedem behandelten Patienten sollten die Daten erfasst und ins Register eingespeist werden. Durchführbarkeit und Dauer der AbD hängen direkt von diesem Faktor ab. Unter Abwägung der datenschutzseitigen Interessen der Patientinnen und Patienten und den für sie zu erwartenden therapeutischen Fortschritten durch die Datennutzung, muss über eine Ausweitung/gesetzliche Öffnung hin zur einwilligungsfreien Nutzung von (Versorgungs-)Daten – z. B. direkt aus IT-Primärsystemen wie der ePA – diskutiert werden – wo sinnvoll und angemessen.

Außerdem ist eine flächendeckende Registerlandschaft eine Grundvoraussetzung für die Realisierbarkeit von AbD. Derzeit ist die deutsche Registerlandschaft äußerst inhomogen – es gibt zahlreiche Indikationen, für die Register in ausreichender Qualität fehlen. Andererseits gibt es in bestimmten Bereichen eine Clusterung von Registern, die ggf. mit einer Konkurrenz um Daten oder Doppelerfassungen einhergeht und die Vollständigkeit der einzelnen Register unter Umständen gefährdet. Schließlich sollten dem G-BA gesetzlich weitergehende Befugnisse zur Anpassung und Initiierung von essenziellen Indikationsregistern übertragen werden.

Interimspreismodell

Um das Problem der mangelhaften Datenlage bei beschleunigten Zulassungen wirksam anzugehen, schlägt der GKV-Spitzenverband die Einführung eines Interimspreises vor (siehe Abbildung 2). Lediglich für Arzneimittel mit unsicherer Datenlage würde anstelle des Erstattungs-

betrags zunächst ein niedrigerer Interimspreis anhand evidenzunabhängiger Kriterien bestimmt.

Erst wenn die Datenlage ausreichend gut ist für eine vollständige Nutzenbewertung, könnte ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der dann den (niedrigeren) Interimspreis ablöst. Durch das vorgeschlagene Interimspreismodell werden Preis und Evidenz in ein angemessenes Verhältnis gesetzt. Hersteller mit frühen aussagekräftigen Daten werden belohnt. Somit werden Anreize maximiert, früh Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens zu generieren.

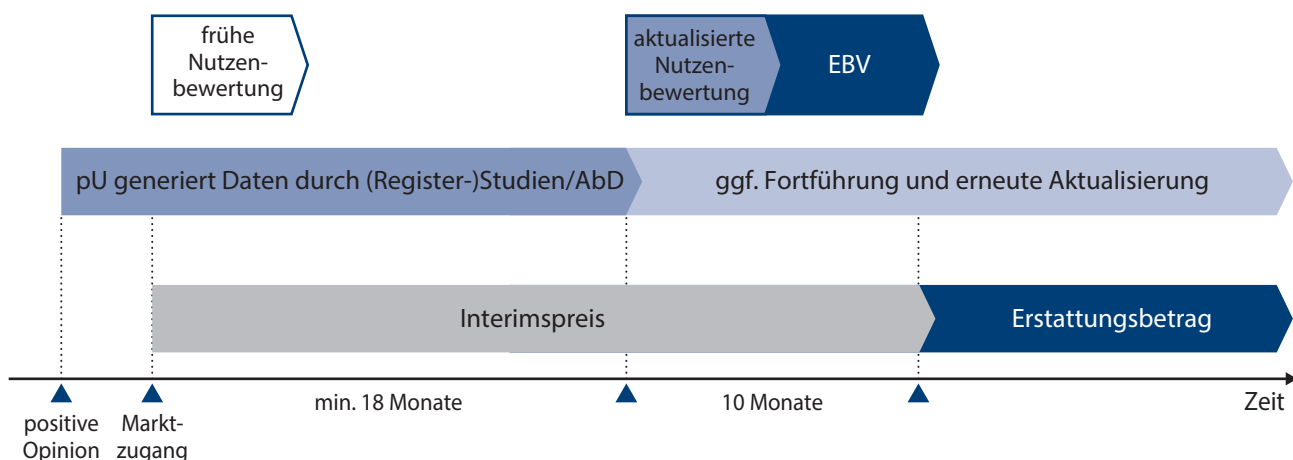
Fazit

Das vom Gesetzgeber auf den Weg gebrachte Verfahren der AbD ist eine Notlösung mit Potenzial. In der gegenwärtigen Form und unter den gegebenen Voraussetzungen ist das Verfahren zu aufwändig und wird auf Einzelfälle be-

schränkt bleiben. Durch strukturell-gesetzliche Anpassungen (kriterienbasierte Kandidatenauswahl, vorgegebene Zeitläufe, Aufwandsarmut durch direkte IT-gestützte Versorgungsdatennutzung) sowie eine systematische Verbesserung der Registerkultur (Registeragentur, „Research Readiness“, Realisierbarkeit) kann die AbD ein geschmeidig wirksames Instrument werden, welches hilft, zum Wohle der Patientinnen und Patienten, die Evidenzlücken und damit einhergehenden Patientenrisiken bei beschleunigten Zulassungen zumindest im Nachgang zu minimieren.

Eine aufwandsarme Generierung der Evidenz nach der Zulassung über die AbD kann dazu beitragen, die dauerhafte Aufrechterhaltung des direkten Marktzugangs ohne 4. Hürde zu sichern. Angesichts eines Trends zu mehr hochpreisigen medikamentösen Therapien, wie Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) nicht mehr nur bei sel-

Interimspreis-Modell: Vom kleinen zum großen Preis



EBV = Erstattungsbetragsverhandlung, pU=pharmazeutischer Unternehmer; AbD = Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Quelle: GKV-Spitzenverband, Positionspapier „Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken“²⁰

Abbildung 2: Interimspreis-Modell des GKV-Spitzenverbandes für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung.

tenen Erkrankungen oder auch Kombinationstherapien mit patentgeschützten Arzneimitteln mit insgesamt zunehmend schwächerer Evidenz, ist es gleichzeitig nötig zu einem Preismodell zu kommen, das einen entsprechend hohen Erstattungsbetrag auch an die vorherige Vorlage aussagekräftiger Evidenz knüpft.

Literatur

¹ Haas, A., Mayer, T., Tebinka-Olbrich, A., Blindzellner, M., Beggerow, E., Nickel, A. (2021). Beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Herausforderungen für Patient:innen, Datenqualität und faire Preise. In: Schröder, H., Thürmann, P., Telschow, C., Schröder, M., Busse, R. (eds) *Arzneimittel-Kompass 2021*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63929-0_8

² Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS et al (2020) Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet* 395(10228):986–997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33178-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33178-2)

³ Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

⁴ Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

⁵ Artikel 14 Absatz 8 der VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24)

⁶ https://www.ema.europa.eu/sites/default/files/Medicines_output_european_public_assessment_reports.xlsx; Zugriff Februar 2022

⁷ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>; Zugriff Februar 2022

⁸ https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_58496.html; Zugriff Februar 2022; siehe auch: https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf; Zugriff April 2022

⁹ Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM et al (2020) Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet* 395(10228):998–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33177-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33177-0)

¹⁰ Singh I, Naci H, Miller J et al (2020) Ethical implications of poor comparative effectiveness evidence: obligations in industry-research partnerships. *Lancet* 395(10228):926–928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30413-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30413-X)

¹¹ Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung vom 9. August 2019; Bundesgesetzblatt Jahrgang 2019 Teil I Nr. 30, ausgegeben zu Bonn am 15. August 2019; siehe auch §35a Abs. 3b SGB V

¹² §35a Abs. 3 SGB V

¹³ §130b Abs. 3 SGB V

¹⁴ <https://www.g-ba.de/studien/abd/zolgensma/>; Zugriff April 2022

¹⁵ Rapid Report A19-43 Version 1.1 Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung 13.05.2020 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

¹⁶ § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V

¹⁷ Verfahrensordnung des G-BA, Kapitel 5 §54 Abs. 2; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf; Zugriff April 2022

¹⁸ https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf; Zugriff April 2022

¹⁹ <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1990812/04221173eef9a6720059cc353d759a2b/2021-12-10-koav-2021-data.pdf?download=1>; Zugriff April 2022

²⁰ GKV-Spitzenverband Positionspapier „Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken“; https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/service_1/publikationen/20210716_Positionspapier_Arzneimittelinnovationen_barrierefrei.pdf

Der Blick der Industrie auf Registerdaten

Friedhelm Leverkus | Leiter der Abteilung Health Technology Assessment & Outcomes Research (HTAOR) und Dr. Stephan Rauchensteiner | Senior Manager in der Abteilung Health Technology Assessment & Outcomes Research (HTAOR) der Pfizer Pharma GmbH, Berlin

COVID-19 hat mit Vehemenz gezeigt, wie benachteiligt Deutschland im Bereich der Dokumentation von versorgungsnahen Daten für wichtige Entscheidungen im Gesundheitssystem ist. Mehrere Initiativen haben jedoch aufgezeigt, dass versorgungsnaher Daten aus Registern durchaus Potenzial für z. B. Zulassungsprozesse oder HTA-Bewertungen hätten. Mit dem Konzept der „Anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ (AbD) beschäftigt sich nun auch Deutschland für den AMNOG-Nutzenbewertungsprozess mit der Thematik. Die Idealvorstellungen zur Erhebung und Analyse solcher Daten für Therapievergleiche aus vorwiegend Indikationsregistern scheinen jedoch in der Realität sehr schwer umsetzbar. Außerhalb der Nutzenbewertung ergeben sich aber bereits interessante Möglichkeiten zur Generierung und Analyse von Versorgungsdaten für andere Zwecke, die durch die Digitalisierung vorangetrieben werden und mit interoperablen Registern und anderen Systemen verbunden werden könnten (z. B. ePA, Forschungsdatenzentrum, KIS, Kassendaten, Wearables etc.).

C OVID-19 und die Datenkrise: Wir brauchen eine bessere Dateninfrastruktur

Die Digitalisierung und Menge an strukturiert erhobenen Daten im Gesundheitswesen liegt in Deutschland weit hinter anderen Ländern zurück. So hat die Covid-19-Pandemie in Deutschland gravierende Defizite der Dateninfrastruktur in Versorgung und Forschung offengelegt. Standardisierte Daten von Patient:Innen in der Versorgung werden hierzulande noch nicht überall strukturiert erhoben. Diese als „Missing Data“-Krise verstandene Situation hat schmerzhaft gezeigt, dass Deutschland über zu wenig Infrastruktur verfügt, um während einer Pandemie wichtige Daten zum Test- und Infektionsgeschehen und zur Wirksamkeit von Eindämmungs- und Therapiemaßnahmen zu akquirieren und zeitnah verfügbar zu machen.

Welche positiven Auswirkungen die Erhebung und Bereitstellung großer Datenmengen auf die Gesundheitsversorgung haben kann, ließ sich im Zuge der Covid-19-Pandemie eindrucksvoll am Beispiel Israel verfolgen. Die Weitergabe der gesammelten Informationen in anonymisierter Form empfinden dort viele sogar als Pflicht und Ehre und halten es für eine Selbstverständlichkeit, dass die ganze Welt so von dem gesammelten Wissen profitieren kann.¹

Mehrere Expertengruppen, wie der deutsche Wissenschaftsrat, die deutsche Arbeitsgemeinschaft Statistik, und der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR), sehen Handlungsbedarf bei der Etablierung vernetzter Strukturen in der Gesundheitsforschung für einen Krisenfall, empfehlen eine nationale Strategie zur Erhebung und Verarbeitung von Daten und eine Errichtung einer angemessenen Forschungsdateninfrastruktur hin zu einem digitalen, systematisch lernenden Gesundheitssystem.²⁻⁴ Der Koalitionsvertrag

macht Hoffnung. Digitale Infrastruktur und digitale Innovationen haben eine starke Bedeutung in dem Papier. Im Abschnitt „Digitalisierung im Gesundheitswesen“ wird eine beschleunigte Einführung der elektronischen Patientenakte (ePA) und eRezept in Aussicht gestellt. Ein Registergesetz und ein Gesundheitsdatennutzungsgesetz zur besseren wissenschaftlichen Nutzung soll auf den Weg gebracht werden. Die dezentrale Forschungsdaten-Infrastruktur soll ausgebaut werden.⁵

Trends in der Nutzung von Routine Daten:

Real World Evidence (RWE) im Zulassungsprozess

In zunehmendem Maß beziehen regulatorische Behörden RWE zum Nachweis der Wirksamkeit für Zulassungen oder Zulassungserweiterungen mit ein.

Die Verabschiedung des Gesetzespakets „21st Century Cures Act“ durch den US-Kongress im Jahr 2016 beinhaltet u.a. die Prüfung zur Nutzbarkeit von RWE mit dem Ziel, die Medikamentenentwicklung sowie die Zulassung innovativer Produkte voranzutreiben.⁶ Nachfolgend legte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2018 ein Programm zur Bewertung der potenziellen



Friedhelm Leverkus absolvierte das Studium der Statistik und arbeitete ab 1988 an der Sozialforschungsstelle in Dortmund. Im Jahr 1991 begann er seine Karriere bei der Pfizer Pharma GmbH als Biometriker. Im Jahr 1995 wurde er Leiter der Biometrie und war für die biometrische Unterstützung von klinischen Studien und NIS-Studien zuständig. Seit 2010 leitet er die Health Technology Assessment (HTA) Group bei Pfizer Deutschland, die für HTA und Outcomes Research zuständig ist. Sein Team ist unter anderem verantwortlich für die Entwicklung von AMNOG-Dossiers. Seit vielen Jahren arbeitet er aktiv in einem Unterausschuss des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) mit und ist Sprecher des Unterausschusses Nutzenbewertung beim vfa.

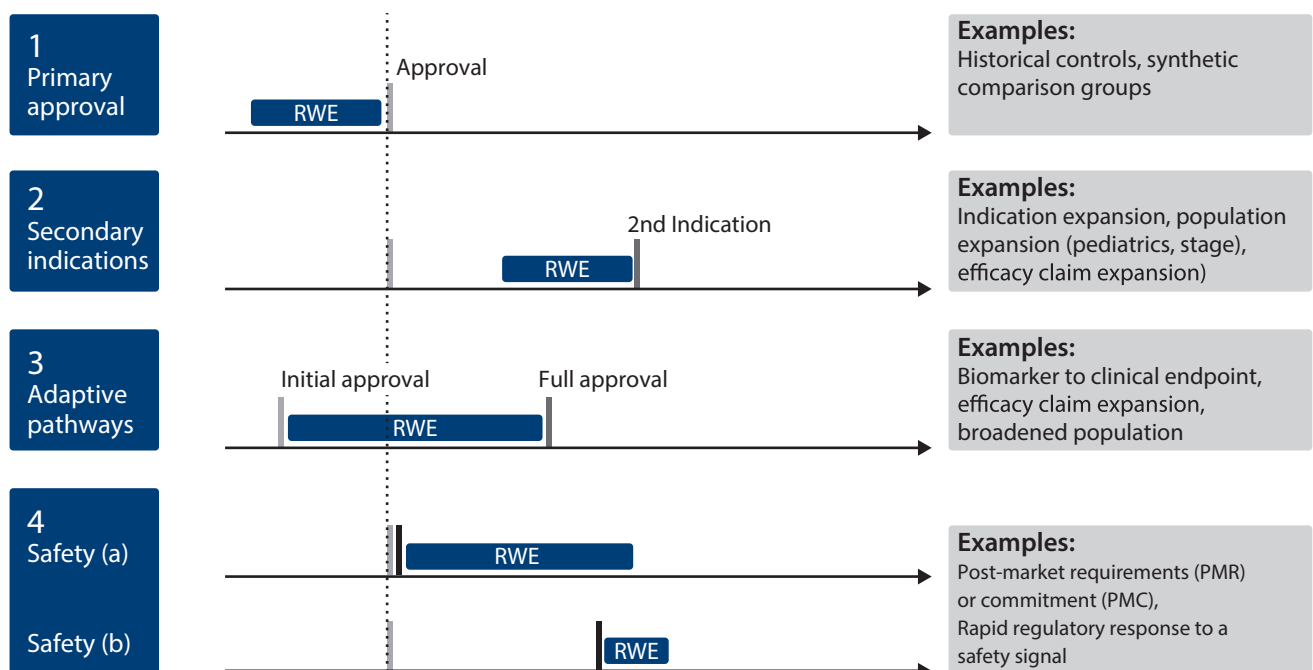


Dr. Stephan Rauchensteiner hat einen Abschluss in Diplom-Psychologie (2004) und promovierte als Stipendiat der Schering Stiftung im Bereich Global HEOR bei Bayer während eines postgradualen Studienprogramms namens Consumer-Health-Care an der Charité (2008). Ab 2007 arbeitete er als klinischer Studienmanager bei PAREXEL in Berlin und ab 2010 in der Global Medical Affairs Hämophilie Abteilung Region Europa bei der Firma Bayer in Berlin und Basel mit Schwerpunkten in Registern, NIS, investigator-initiierte Forschung und Phase IV Studien. Seit 2019 ist er bei der Pfizer Pharma GmbH in Berlin in der Abteilung Health Technology Assessment & Outcomes Research angestellt, mit Fokus u.a. auf den Themen anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Register.

Verwendung von RWE gemäß den im 21st Century Cures Act formulierten Vorgaben vor, um damit unter anderem Indikationserweiterungen bereits zugelassener Arzneimittel oder Nachmarktbeobachtungen zu unterstützen.⁷ In ähnlicher Weise nimmt sich die europäische Zulassungsbehörde (EMA) dieser Thematik zu RWE an. Die seit über einem Jahrzehnt bestehende Patient Registry-Initiative und deren Workshops befassten sich mit dem Thema der Nutzung von Daten aus Registern für den regulatorischen Prozess, besonders bei seltenen Erkrankungen, die im Oktober

2021 in einer finalen Version der EMA-Guideline for Registry-Based Study⁸ mündete. Hier wird u.a. deutlicher denn je die Abgrenzung von Registern und register-basierten Studien beschrieben und Vorgaben mit Feasibility Assessments und Checklisten gemacht, wie die Qualität von Registern anhand von einzelnen Kriterien vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingeschätzt werden kann, wie Beratung durch EMA gegenüber den Firmen erfolgen kann, und weitere Elemente zur Zusammenarbeit von Registern mit pU für Zulassungsstudien und Pharmakovigi-

Real World Evidence im Entscheidungsprozess von Zulassungsbehörden – hauptsächlich Anwendungsfälle



Quelle: Adaptiert nach Franklin et al. 2019¹⁰

Abbildung 1: Die Verwendung von Real World Evidence im regulatorischen Entscheidungsprozess konzentriert sich auf vier Anwendungsfälle. Neben der Erstzulassung sind das Indikationserweiterungen, Adaptive Pathways und Pharmakovigilanz.

lanz mittels register-basierter Studien genauer skizziert. Eine weitere Initiative um Arlett et al. beschreibt, dass die EMA die Vision hat, die RWE in ihre Zulassungsprozesse mit dem DARWIN-Projekt weiter zu integrieren.⁹

Franklin et al.¹⁰ verdeutlichen den möglichen Einsatz von RWE bei der regulatorischen Entscheidungsfindung anhand einiger Anwendungsfälle (siehe Abb. 1). Im ersten Fall wird RWE zur Unterstützung der Erstzulassung eines neuen Medikaments verwendet. Insbesondere bei Orphan Drugs oder Zulassungen bei außergewöhnlichen Umständen kann die Situation eintreten, dass eine RCT nicht durchgeführt werden kann. Hier kann die Evidenz von einarmigen Studien mit RWE angereichert werden, indem zum Beispiel indirekte Vergleiche mit historischen Kontrollen oder synthetischen Kontrollarmen (External Control Arms, ECA) aus einem anderen Register durchgeführt werden.

Zweites Beispiel sind Indikationserweiterungen. Man kann das Wissen aus der bisherigen RCT verwenden und möchte dieses erweitern mit RWD, z. B. durch ECA oder auch Beobachtungsstudien könnten in manchen Fällen ausreichen. Drittes Beispiel sind Adaptive Pathways. Das ist ein Zulassungsweg, den Herr Eichler von der EMA beschrieben hat, wo man ausgehend von einer Kernindikation mit einer RCT eine schrittweise Erweiterung mit RWE zur Ausweitung der Indikation durchführt. Viertes Anwendungsgebiet ist in der Pharmakovigilanz, z. B. als häufig genutzte Methode als Auflage nach einer bedingten Zulassung oder zur Überprüfung von gewissen Sicherheitssignalen; schön gesehen bei einem der COVID-19-Impfstoffe, wie ein Signal nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)

Jedes neue Medikament in Deutschland muss den Nutzenbewertungsprozess durchlaufen, im Zuge dessen der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) festlegt. Seit 2020 kann der G-BA der pU zur Erhebung und Auswertung von AbD zum Zwecke der Nutzenbewertung auffordern.¹¹⁻¹⁴ Hier stehen Orphan Drugs und Arzneimittel mit bedingter oder unter außergewöhnlichen Umständen erteilter Zulassung im Fokus. Der G-BA kann eine AbD veranlassen, wenn nach seiner Ansicht Evidenzlücken vorliegen. Es kann auch eine Einschränkung der Versorgungsbezugnis erfolgen, dadurch werden nur an der AbD mitwirkende Zentren befugt, das zu untersuchende Medikament zu verordnen.¹³

Nach der europäischen Gesetzgebung sind Orphan Drugs Medikamente, die bei einer seltenen, lebensbedrohenden Erkrankung angewandt werden, oder einer Krankheit, die eine chronische Invalidität zur Folge haben kann. Weitere Kriterien der europäischen Zulassungsbehörde EMA für einen Orphan Drug-Status ist einerseits die Seltenheit der Krankheit (5 von 10.000 Personen in Europa sind erkrankt), keine zufriedenstellende Therapie ist vorhanden, oder sofern doch eine Therapie vorhanden ist, muss die neue Therapie einen erheblichen Nutzen darstellen.¹⁵

Ein weiteres wichtiges Verfahren ist die bedingte Marktzulassung.¹⁶ Aufgrund eines erheblichen medizinischen Bedarfs kann eine solche bedingte Zulassung erfolgen, bevor umfassende klinische Daten vorhanden sind, diese Daten müssen nachgeliefert werden. In einem Verfahren unter außergewöhnlichen Umständen ist es nicht möglich vollständige Daten für die Sicherheit oder Wirksamkeit zu generieren, z. B. weil die Erkrankung extrem selten ist, oder eine Datengenerierung unethisch.¹⁷

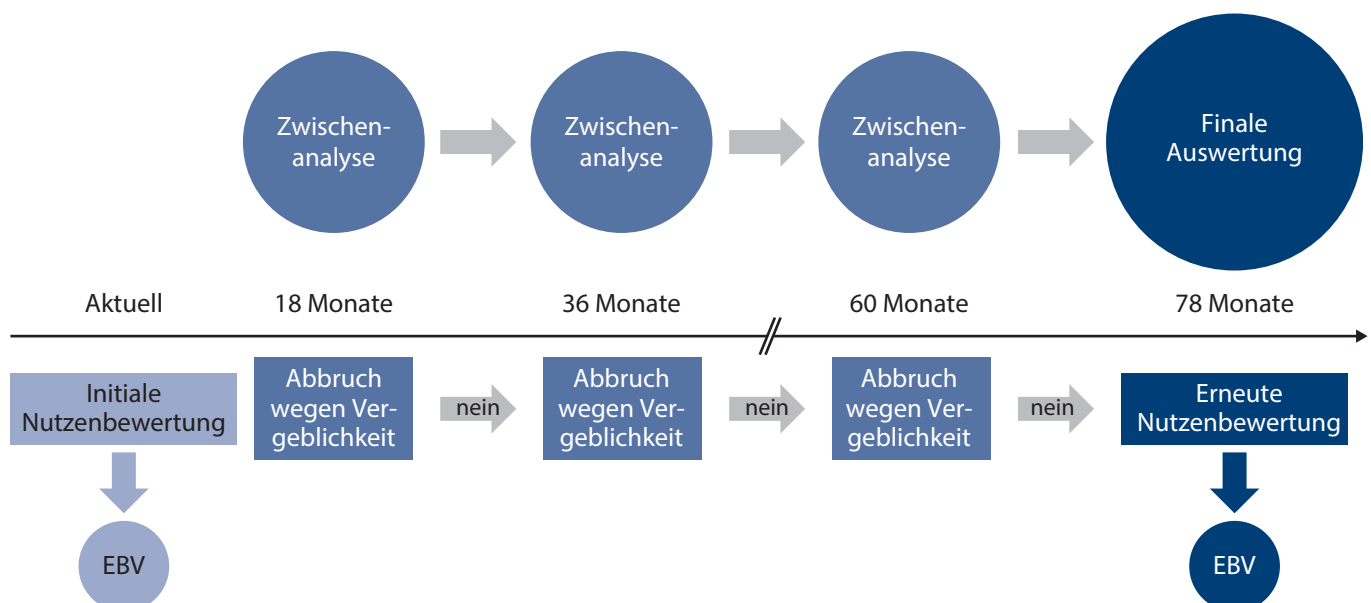
In seinem Rapid Report aus dem Januar 2020, „Konzept

zur Generierung versorgungsnaher Daten und dessen Auswertung zur Nutzenbewertung¹⁴, hat das IQWiG Anforderungen an die Art und Methodik der Datenerhebung definiert. Das IQWiG fordert u.a. ein Indikationsregister, auf dem mittels einer registerbasierten Studie eine AbD aufgesetzt werden soll, und legt die Anforderungen an Qualitätskriterien fest. Außerdem werden die Bedingungen an die Datenqualität definiert. Zudem werden Ein- und Ausschlusskriterien, Anforderungen an die Confounder-Identifizierung definiert, die u.a. in einer systematischen Literaturrecherche stattfinden soll. In einem ausführlichen statis-

tischen Analyseplan (SAP) soll die Analyse-Methodik, einschließlich Confounder-Kontrolle und Sensitivitätsanalysen präspezifiziert werden.

Das erste Verfahren einer AbD ist bei der Gentherapie onasemnogen-abeparvovec für die Spinale Muskelatrophie (SMA)^{18,19} angewendet worden. Der G-BA gibt die Anforderungen für die PICO-Kriterien vor, z. B. welche Population muss betrachtet werden, was ist eine geeignete Interventionsgruppe, was ein geeigneter Komparator, welche Endpunkte werden gemessen? Relevante Punkte zur Erhebung und Analyse der Daten, wie die Art und Dauer der Er-

Schematische Darstellung des voraussichtlichen AbD-Prozesses zur Gentherapie onasemnogen-abeparvovec bei Spinaler Muskelatrophie (SMA)



Quelle: Angelehnt an Informationen aus dem G-BA-Beschluss zur AbD für onasemnogen-abeparvovec¹⁹

Abbildung 2: Schematische Darstellung des voraussichtlichen AbD-Prozesses zur Gentherapie onasemnogen-abeparvovec bei Spinaler Muskelatrophie (SMA)

hebung, Fragestellungen, Endpunkte, Methodik der Erhebung und Auswertung wurden vom G-BA festgelegt. Um vollständige und geeignete Daten zu erlangen, wurde das Verfahren mit Einschränkung der Versorgungsbefugnis durchgeführt.²⁰

Es soll alle 18 Monate Statusberichte geben, mit Zwischenanalysen erstmalig nach 36 Monaten. Bei diesen Zwischenanalysen kann die AbD wegen Vergeblichkeit abgebrochen werden, wenn z. B. die erforderliche Fallzahl oder Effekte nicht erreicht werden können. Die finale Auswertung sollte nach 78 Monaten stattfinden. Danach sollte eine erneute Nutzenbewertung mit einer Erstattungsverhandlung folgen (siehe Abb. 2).

Aus dem Thema AbD ergeben sich einige Herausforderungen

Die erste Herausforderung ist, dass die geforderte Datenqualität schwer zu erreichen ist. Dies liegt daran, dass die Register andere Ziele als die Nutzenbewertung verfolgen und nur praxistaugliche Anforderungen einhalten können. Eine vom IGES-Institut für den vfa durchgeführte Studie kommt zu dem Schluss, dass nur ein einzelnes Register die IQWiG-Anforderungen voll erfüllt.²¹ Die anderen zwölf untersuchten Register erfüllen die Anforderungen gar nicht, oder nur zum Teil. Zu einem ähnlichen Urteil kommt das für das BMG von TMF e.V. durchgeführte Registergutachten²², welches 365 Register erfasste.

Es zeigt eine sehr heterogene Landschaft. Während einige modellhafte Register gut sind, gibt es bei vielen anderen große Schwierigkeiten. Diese Register sind aber natürlich nicht für die Nutzenbewertung aufgesetzt worden, sondern sollen andere Zwecke bedienen. Dies zeigt, dass die Weiterentwicklung bestehender Register Voraussetzung ist für die weitere Arbeit im AMNOG mit diesen Registern. Wir sind als Industrie in unseren stark nach Good-Cli-

nical Practice (GCP) reglementierten Studien gewohnt, eine hohe Datenqualität und Interpretierbarkeit sicherzustellen. Dies ist auch bei der AbD für uns ein zentraler Punkt, um Unterschiede überhaupt robust und valide aufzeigen zu können. Es stellt sich aber hier bei Registern die Frage, ob für die AbD nicht auf solch hohen Anforderungen verzichtet werden kann.

Eine weitere Herausforderung sind die Governance-Strukturen der Register, die neu gedacht werden müssen. Zum jetzigen Zeitpunkt arbeiten wir noch in vielen Fällen mit einem Modell, in dem nur der Registerbetreiber über die Registerdaten verfügt. In diesem Modell bekommt ein pU lediglich eine Auswertung der Daten, d.h. beispielsweise einen Bericht zu der Zahl der eingeschlossenen Patient:Innen. Der pU kann einen Antrag auf eine Spezialauswertung stellen, über welchen der Registerbetreiber final entscheidet. Der Antrag kann abgelehnt werden, oder es können zusätzliche statistische Tabellen geliefert werden.

Nach den Anforderungen des IQWiG und des G-BA muss der pU vorab ein Studienprotokoll und Analyseplan einreichen und mit IQWiG und G-BA abstimmen. Wichtig ist hier die Unterscheidung zwischen einem Register, was die Plattform bildet, auf der die Daten gesammelt werden, und einer Registerstudie oder register-basierter Studie. In einer Registerstudie können andere Parameter erhoben werden, die nicht im Register vorhanden sind. Außerdem kann eine Registerstudie andere Qualitätskriterien haben und ein eigenes Protokoll und einen Analyseplan,

Es muss sichergestellt sein, dass der pU die Analysen wie im Protokoll und SAP dargelegt auch zu den vorgegebenen Zeitpunkten im AbD-Prozess und AMNOG rechtzeitig durchführen kann, wozu er die konstruktive Mitwirkung des Registerbetreibers braucht.

Das Wissen der Registerbetreiber über die eigenen Daten ist hier sehr wertvoll und muss auf alle Fälle berück-

sichtigt werden. Eine Möglichkeit wäre z. B. eine Art Advisory Board, bestehend aus Behandlern, Statistikern und Data Scientists des Registerbetreibers. Der Input dieses Boards kann sowohl für die Planung des Protokolls und Analyseplans, als auch für Publikation und Ergebnisse wichtig sein. Dies könnte ein Ansatz sein, der die Form der Kooperation neu definiert, und die Möglichkeit eröffnet auf essenzielle Daten zur Durchführung der Studien zugreifen zu können (siehe Abb. 3).

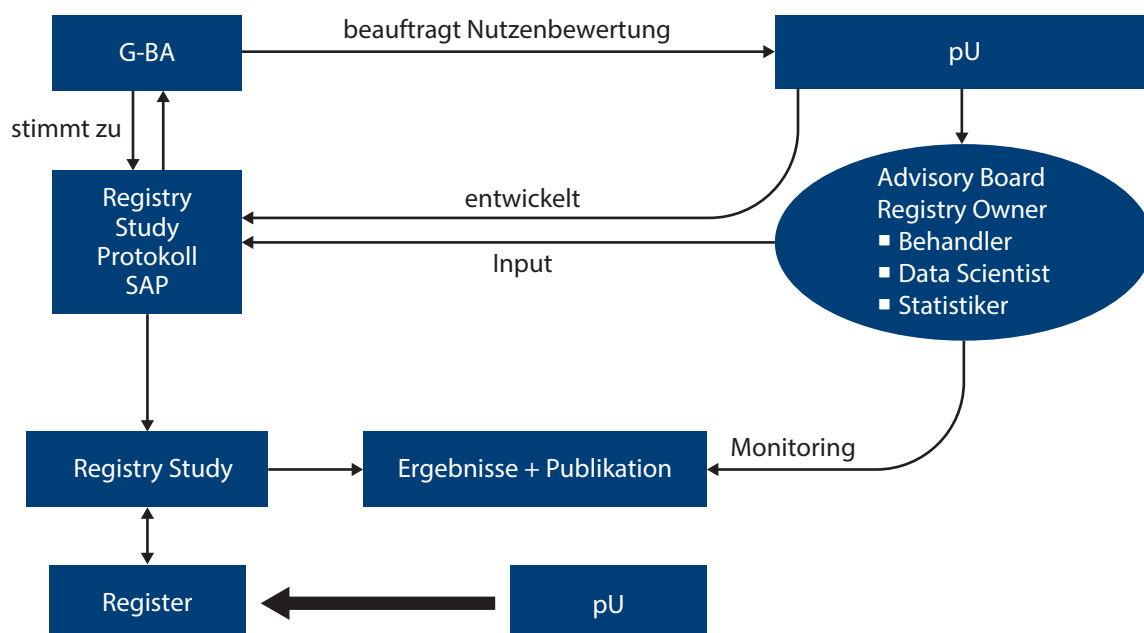
Eine zusätzliche Herausforderung ist die Frage nach ei-

ner ähnlichen Vergleichskohorte bei Beobachtungsstudien als Voraussetzung, um kausale Inferenzschlüsse durchführen zu können. In der epidemiologischen Forschung sind hier Propensity-Scores der Standard, um den Einfluss möglicher Confounder zu adjustieren²³, trotzdem sollten aber beide Gruppen noch hinreichend ähnlich sein.^{24,25}

In Situationen, in denen aus ethischen Gründen eine Randomisierung nicht möglich ist, kann häufig auch eine Beobachtungsstudie keinen validen Vergleich erbringen. Im Extremfall handelt es sich dann nämlich um zwei unter-

Nutzenbewertung mit Register

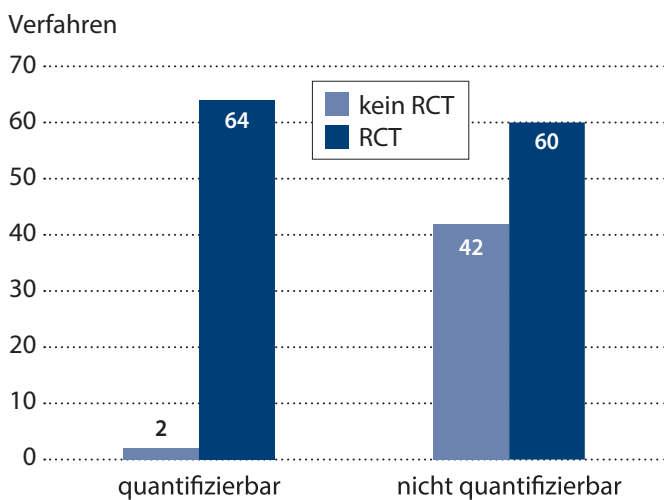
AbDE: Der pU hat vorab ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3: Zukünftig nötige Governance-Strukturen von medizinisch-wissenschaftlichen Registern, um register-basierte Studien für Zulassung und Nutzenbewertung zu ermöglichen.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzen bei Orphan Drug war ohne RCT bisher sehr selten



Quelle: vfa-Datenbank, Stand März 2022

Abbildung 4a: Anteil von Orphans mit und ohne RCT-Studien und deren Ausprägungsgrad des Zusatznutzens „quantifizierbar“ oder „nicht-quantifizierbar“ im deutschen AMNOG-Nutzenbewertungsverfahren.

schiedliche deterministische Populationen, die nicht überlappen.²⁵ Am besten funktioniert auch ein Vergleich, wenn die Ärzte die Therapieoptionen als gleichwertig ansehen. Oder die Therapieoption aufgrund eines Kriteriums zugeteilt werden, die nicht mit einer möglichen Outcome-Variablen assoziiert ist (Instrumenten-Variablen).

Im Falle der Orphan Drugs und insbesondere der „Solisten“, bei denen es zum gegebenen Zeitpunkt nur eine symptomatisch-wirkende Therapie gibt, wird ein neues Medikament, welches eine ursächliche Therapiemöglichkeit bietet, einen entscheidenden Unterschied in der Therapielandschaft ausmachen. Wenn das Medikament zuge-

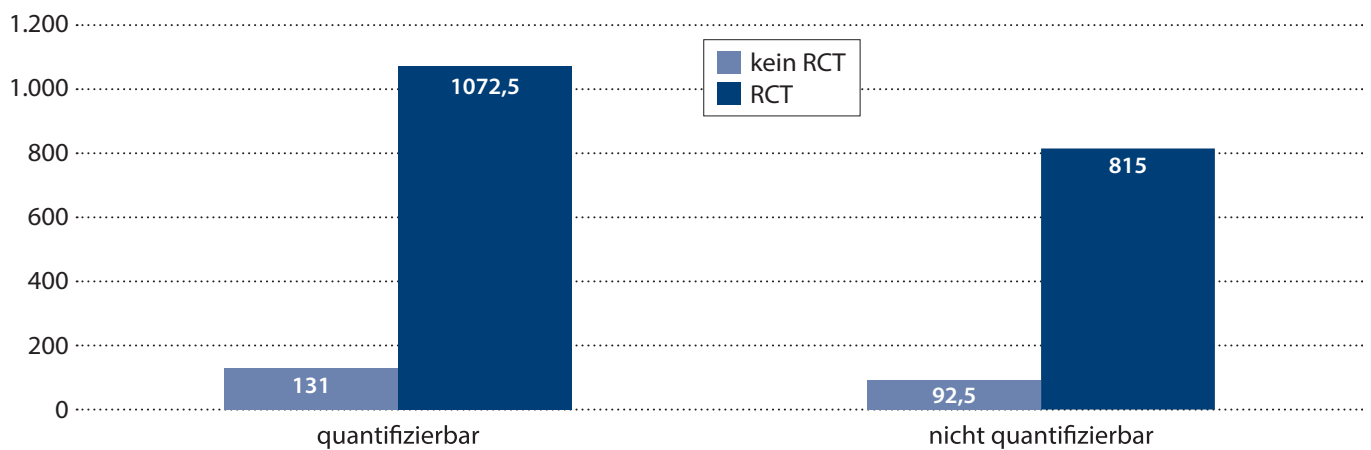
lassen ist, werden die meisten Ärzte und Patient:Innen dann das neue Medikament einsetzen. Patient:Innen, die die neue Therapie nicht bekommen können, wollen oder sollen, sind sicher andere Patient:Innen, als die diese Therapie bekommen. Gerade bei den Medikamenten, die in den AbD-Anwendungsbereich fallen würden, kann es schwierig werden, eine adäquate, hinreichend ähnliche Vergleichsgruppe zu finden.

Wie oben beschreiben, kann bei der Zulassung in Situationen, in denen eine randomisierte Studie (Randomised Controlled Trial, RCT) nicht möglich ist, ein ECA verwendet werden. Vor der Zulassung ist das Medikament noch nicht verfügbar, d.h. es gibt noch ähnliche Patient:Innen wie in der Verum-Gruppe, die die alten Therapien ja in der klinischen Praxis sogar erhalten, daher könnten diese prospektiv, parallel erhoben werden oder aus historischen Datenerhebungen genommen werden. Diese ECA sind auch Beobachtungsstudien und sollten ähnliche Messintervalle und Endpunkte wie die einarmige Studie aufweisen. Wir sollten versuchen, diesen Teil der Evidenz aus der Zulassung fit für die Nutzenbewertung zu machen, da einige Probleme nicht oder nicht in der Intensität auftreten, wie bei der späten AbD nach der Zulassung.

Die Forderung nach „dramatischen Effekten“ des IQWiG mit einem relativen Risiko (RR) des Therapieeffekts bei $RR > 10$ stellt eine sehr große Herausforderung dar. „Dramatische Effekte“ sind bei kleinen Fallzahlen grundsätzlich kaum abzusichern. Grundsätzlich hat eine Beobachtungsstudie ein höheres Verzerrungspotenzial als eine RCT. Diese Feststellung kommt von Glasziou et al.²⁶, in welchen Fällen auf ein RCT verzichtet werden kann. Er ermittelt dies aber basierend auf Indikationen eher aus dem Medizinproduktebereich. Im Rapid Report zu versorgungsnahen Daten¹⁴ wird geäußert, dass eine Aussage zum Nutzen oder Schaden sich dann ergäbe, wenn das Konfidenzintervall

Evidenzgrundlage (RCT/kein RCT)

Anzahl von Patienten in GKV-Zielpopulation (Median) nach Orphan Drug-Zusatznutzen und Evidenzgrundlage (RCT/kein RCT)
N GKV-Zielpopulation (Median)



Quelle: vfa-Datenbank, Stand März 2022

Abbildung 4b: Der Median der Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation bei RCT mit quantifizierbaren Zusatznutzen liegt bei 1072. Wenn eine RCT vorliegt, aber der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist, liegt der Median bei 815. Die Patientenzahlen sind dagegen deutlich niedriger mit einem Median von 92,5, wenn keine RCT vorlag und ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar war.

für den beobachteten Effekt oberhalb einer zu definierenden Schwelle liege. Der Mindesttherapieeffekt von RR wird daraufhin auf $RR = 2$ bis 5 herabgesetzt, die konkrete Schwelle ergäbe sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall. Dann müsste aber die untere Grenze des Konfidenzintervalls diese Schwelle überschreiten, damit ein Zusatznutzen anerkannt wird. Nach Recherche des vfa bleiben die meisten Verfahren dann trotzdem bei einem nötigen Punktschätzer von $RR \geq 10$, weil bei kleinen Fallzahlen die Konfidenzintervalle sehr groß sind. Somit ist auch eine Herabsetzung der Grenze so keine Erleichterung. Wir befinden uns mit der AbD im Bereich der seltenen Erkrankungen, das war bei Glasziou et al. nicht der Fall. Nach dem IQ-

WiG-Papier¹⁴ soll eine Confounder-Adjustierung nach den höchsten wissenschaftlichen Standards stattfinden. In den Beispielen von Glasziou et al. musste keine Confounder-Adjustierung stattfinden.

Es handelt sich bei der AbD um Orphan Drugs mit Conditional Approvals und Verfahren bei außergewöhnlichen Umständen. Daher nimmt die EMA aufgrund des großen medizinischen Bedarfs und der kleinen Fallzahlen hier eine größere Unsicherheit in Kauf und verzichtet manchmal gerade deswegen auch auf vergleichende Daten. Wenn man nun die „dramatischen Effekte“ verlangt, wird diese Vorgehen der EMA für diese Art von Produkten ausgehebelt. Es werden in Deutschland die gleichen Bedingungen ver-

langt wie bei jeder anderen Erkrankung mit viel größeren Patientenzahlen. Es scheint daher eher sinnvoll, an die vorgeschlagenen Methoden des InSPiRE-Projekts von 2017 zu neuen Methoden für klinische Prüfungen bei seltenen Erkrankungen anzuknüpfen.²⁷

Die kleinen Fallzahlen sind aber auch generell eine Herausforderung. Für ungefähr zwei Drittel der Orphan Drugs sind klinische Prüfungen mit Randomisierung durchgeführt worden (siehe Abb. 4), d.h. die Problematik ist gar nicht so extrem, wie häufig beschrieben. Ungefähr die Hälfte der Orphan Drugs mit RCT bekommen einen quantifizierbaren Zusatznutzen, die andere Hälfte einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil möglicherweise Anforderungen der G-BA-Verfahrensordnung nicht erfüllt werden, z. B. es möglicherweise keine patienten-relevanten Endpunkte gibt, die Studiendauer zu kurz war, keine angemessene Kontrollgruppe vorhanden war oder die Daten nicht auf die deutsche Versorgungspraxis übertragbar waren.

Die weiteren 42 Verfahren, ungefähr ein Drittel aller Verfahren, die keine Vergleichsgruppe haben, erhalten in der Regel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, vorwiegend aufgrund der Orphan-Regelung im AMNOG. Schaut man sich hier aber die Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation an, zeigt sich Folgendes: Der Median der GKV-Zielpopulation bei RCT mit quantifizierbaren Zusatznutzen liegt bei 1072. Wenn eine RCT vorliegt, aber der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist, liegt der Median bei 815. Die Patientenzahlen sind dahingegen deutlich niedriger mit einem Median von 92,5 Patient:Innen p.a. bei solchen Verfahren, bei denen nur eine einarmige Studie vorliegt (siehe Abb. 4b). Diese kleinen Fallzahlen (auch noch aufgeteilt in Verum- vs. Kontrollgruppe) machen es sehr schwierig, überhaupt einen Effekt statistisch zu zeigen, selbst wenn ein Effekt vorhanden ist. Ein ungleiches Verhältnis von

Kontrolle und Verum kann hier zu einer weiteren Reduktion der Power führen.

In diesen Situationen von kleinen Fallzahlen könnten Pay-for-Performance-Ansätze angemessener sein. Herr Professor Hecken hat in einem „Tagesspiegel“-Interview erwähnt, dass Pay-for-Performance die Verträge der Zukunft seien, zumindest bei Gentherapien, um einen Indikations- und diagnosegerechten Einsatz zu gewährleisten.²⁹ Das wäre unseres Erachtens vernünftig, vor allem bei Verfahren mit wenigen Patient:Innen. Hier kann man diese wenigen Patient:Innen verfolgen und abzählen, was mit weniger Aufwand und Kosten verbunden ist, als aufwändige Umwege mit neu konstruierten Studien mit nicht für die Nutzenbewertung aufgesetzten externen Registern zu betreiben.

Ein Schritt weiter: Nutzung digitaler Möglichkeiten. Medizinischer Fortschritt basiert auch auf Versorgungsdaten aus Prävention, Screening, Diagnostik und Therapie

Neben der sehr reglementierten Nutzung von Versorgungsdaten mittels Register im Zulassungs- und HTA-Prozess, bietet die zunehmende Digitalisierung weitere Möglichkeiten für die unseres Erachtens sinnvollere Nutzung von Registern und Versorgungsdaten als für die Preisfindung im AMNOG-Prozess. Der Bundesverband der Deutschen Industrie (BDI) hat das Konzept der „Digital Patient Journey“ dargestellt (siehe Abb. 5).³⁰ Ausgehend vom Patienten als zentralem Akteur werden Daten nicht nur einmalig erhoben und dann an die Forschung und Entwicklung weitergeleitet, sondern können, wie nachfolgend veranschaulicht werden soll, auch zirkulär wieder zu anderen Stationen zurückfließen.

Medizinische KIS-Daten o.ä. könnten neben Registern, der elektronischen Patientenakte, eRezepten, Kassendaten,

dem Forschungsdatenzentrum auch mit Wearables über z. B. Smartwatches etc. unterstützt und vernetzt werden und der Anpassung von Präventionsmaßnahmen, Qualitätssicherungsmaßnahmen oder Leitlinien etc. dienen. Zum Beispiel bieten Screening-Daten zu Blutdruck, Blutzucker und Herzfrequenz die Möglichkeit der Einordnung in Risikoklassen zur Prävention. Mit künstlicher Intelligenz (KI) lassen sich Auffälligkeiten zuverlässiger feststellen. Digitale RWD-Auswertungen bieten für die Therapien von Patient:Innen ein großes Potenzial für eine personalisierte Medizin. Im Rahmen der Nachsorge generierte RWD können zudem in der Prävention oder in der Therapie bei Rezidiven von großer Bedeutung sein. Kombiniert man Versorgungsdaten aus Prävention, Screening, Diagnostik und Therapie mit guten digitalen Anwendungen miteinander und gewährt einen geregelten Zugang für sinnvolle Forschungsauswertungen, könnte man redundante, manuelle Mehrfacheingaben in unterschiedliche Systeme und Register vermeiden und es würde jeder Bereich in besonderem Maße von der Nutzung von RWD und der Verbesserung der Therapielandschaft profitieren.³⁰

Schlussfolgerung

Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD): Wichtig für die Unternehmen ist Planungssicherheit, d.h. wir brauchen eine sehr frühzeitige Einbindung und frühzeitige Information zur AbD. Schon bei der frühen Beratung, wenn wir unsere Phase III-Programme dem G-BA vorstellen, sollte über die AbD gesprochen werden, wenn nicht sogar die ersten Planungsschritte dafür ins Auge gefasst werden. Wir brauchen eine praxisnahe Gestaltung und Flexibilität, um überhaupt die Chance zu haben, einen Zusatznutzen zu zeigen. Die wissenschaftlichen Kriterien sind sicherlich hilfreich. In der Realität kann aber nicht alles so umgesetzt werden, wie es sinnvoll ist, und daher muss eine flexible

Ausgestaltung möglich sein.

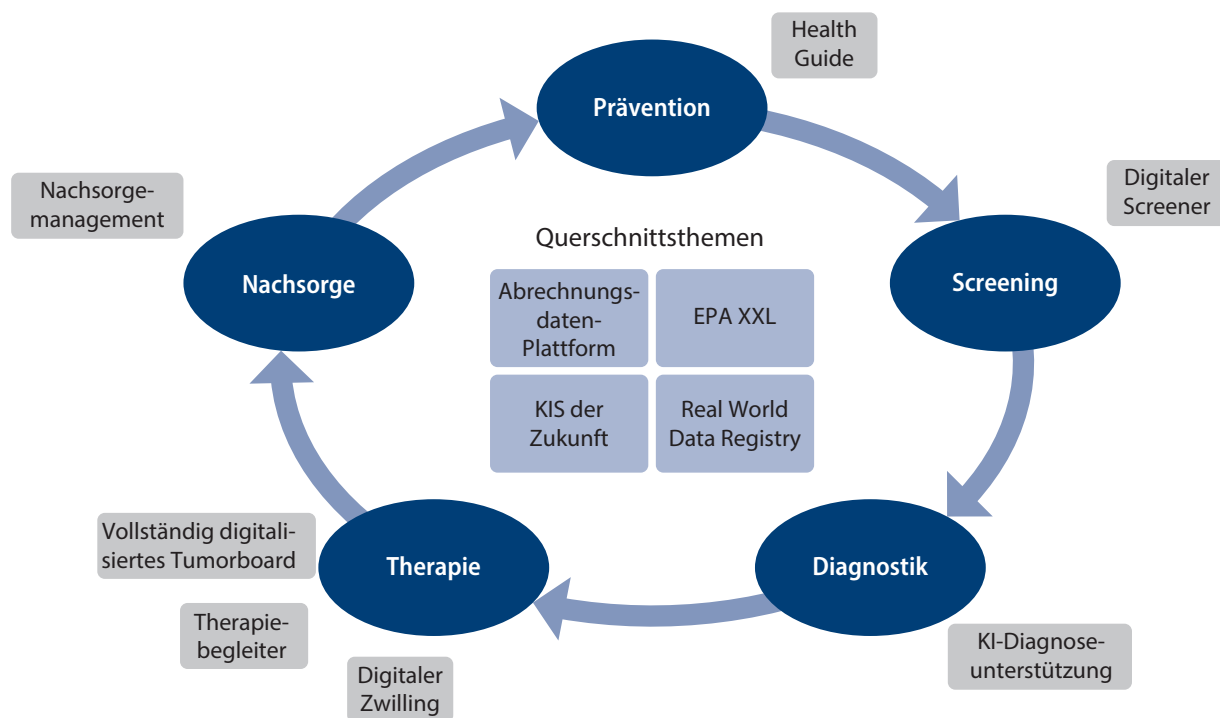
Es gibt einige methodische Herausforderungen bei der AbD: Wir haben es mit kleinen Fallzahlen zu tun. Im Median beträgt bei der Gruppe von Medikamenten, die in den Anwendungskreis einer AbD fallen würden, die GKV-Zielpopulation nur ca. 100 Patient:Innen p.a. – das ist sehr wenig. Zudem gibt es die Forderung nach „dramatischen“ Effekten, was bei diesen kleinen Fallzahlen schwierig ist. Andererseits sind wir angehalten, mit Adjustierung wie Propensity-Score-Methoden Confounder auszuschalten. Ist es in der Situation aber überhaupt noch notwendig, Effekte über so strengen Schwellenwerten zu zeigen?

Bei Solisten haben wir das Problem, wenn das Medikament zugelassen ist, eine vergleichbare Vergleichsgruppe in der Versorgung zu finden. Denn die Patienten, die das Medikament nicht bekommen, unterscheiden sich in der Regel von denen, die das neue Medikament bekommen. Wenn aus ethischen Gründen keine Randomisierung möglich ist, ist fraglich, ob man überhaupt einen Vergleich, der kausale Schlüsse ermöglicht, durchführen kann. Was wären Vorschläge, diesen Herausforderungen zu begegnen?

Zum Beispiel könnte man vor der Zulassung schon eine ECA, z. B. auch aus einem Register, definieren, und dann einen Vergleich der einarmigen Studie mit der ECA durchführen. Dies kann nach der gleichen Methodik erfolgen, wie im IQWiG-Papier¹⁴ beschrieben. Schließlich bleibt aber die Frage, ob die AbD das richtige Modell ist, um hier eine Preisfindung durchzuführen. Wir machen ja die Nutzenbewertung, um einen Anker für die Preisfindung zu haben. Gerade bei den kleinen Fallzahlen mit Vollerhebung in einer evtl. AbD sind eventuell Pay-for-Performance-Modelle sinnvoller und angemessener als eine AbD.

Versorgungsdaten – mehr Fortschritt wagen: Mit dem neuen Koalitionsvertrag haben wir eine gute Chance, dass die Dateninfrastruktur ausgebaut wird und wir auf ein Ni-

Digitale Lösungsansätze in den Etappen der Patient Journey Onkologie – eine Übersicht



KIS = Krankenhausinformationssystem

Quelle: BDI-Initiative Gesundheit-Digital. Digital Patient Journey Oncology³⁰

Abbildung 5: Beim „Digital Patient Journey“ werden Daten nur einmalig erhoben, dann an die Forschung weitergeleitet und können zirkulär auch wieder zu den anderen Stationen zurückfließen.

veau kommen, wie es in anderen europäischen Ländern bereits üblich ist. Versorgungsnahe Daten können zum einen die Versorgung der Patient:Innen verbessern, weil der behandelnde Arzt die relevante Information für die Therapieentscheidung unmittelbar zur Verfügung hat. Man kann auch relevante Forschungsfragen mit den versorgungsnahen Daten beantworten. Wir kommen der Vision der evidenzbasierten Medizin ein bisschen näher; d.h. dass

Arzt und Patient aufgrund von Daten die Therapie entscheiden, kann durch Nutzung von versorgungsrelevanten Daten Realität werden.

Den wesentlichen Nutzen sehen wir jedoch außerhalb des AMNOG, nicht in der Preisfindung, sondern gerade, um die Versorgung zu verbessern und relevante Forschungsfragen zu bearbeiten. Wichtige Punkte der derzeitigen Diskussion, die wir von der Industrie unterstützen, ist die Schaf-

fung einer Zentralstelle für Register, im Sinne eines Meta-Registers, in der alle Register in Deutschland mit deren Informationen aufgeführt werden. Wir brauchen verbesserte Schnittstellen und Qualitätsstandards für Register. Hier haben DNVF und die TMF e.V. schon Vorarbeit geleistet. Als Industrie ist uns wichtig, dass wir als Versorgungsforscher wahrgenommen werden und es eine Regelung unter Einhaltung aller Datenschutz- und Compliance-Standards gibt, wie wir auf Daten für sinnvolle Auswertungszwecke zugreifen können. In anderen Ländern ist es üblich, dass die forschende Pharmaindustrie auf diese Daten zugreifen kann, und damit relevante Forschung betreiben kann.

Literatur

¹ Böhme C. Das Datensammeln des Impfweltmeisters - Israel sei gedankt! 2021 09.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.tagesspiegel.de/politik/das-datensammeln-des-impfweltmeisters-israel-sei-gedankt/26939372.html__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHijqw_mw\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.tagesspiegel.de/politik/das-datensammeln-des-impfweltmeisters-israel-sei-gedankt/26939372.html__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHijqw_mw$).

calieb et al, ärzteblatt

² Deutscher Wissenschaftsrat. Impulse aus der COVID-19-Krise für die Weiterentwicklung des Wissenschaftssystems in Deutschland Positionspapier (Drs. 8834-21). Stand: Januar. 2021 05.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.wissenschaftsrat.de/download/2021/8834-21.pdf?__blob=publicationFile&v=15__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHijqw_mw\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.wissenschaftsrat.de/download/2021/8834-21.pdf?__blob=publicationFile&v=15__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHijqw_mw$).

³ Deutsche Arbeitsgemeinschaft Statistik. COVID-19: Statistiker empfehlen nationale Strategie zur Erhebung und Verarbeitung von Daten, Stand: März. 2021 10.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.dagstat.de/fileadmin/dagstat/documents/DAGStat_PI.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHijPCFuBTA\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.dagstat.de/fileadmin/dagstat/documents/DAGStat_PI.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHijPCFuBTA$).

⁴ Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Digitalisierung für Gesundheit - Ziele und Rahmenbedingungen eines dynamisch lernenden Gesundheitssystems, Stand: März. 2021 08.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Gutachten_2021/SVR_Gutachten_2021.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHgmPpNEUQ\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Gutachten_2021/SVR_Gutachten_2021.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHgmPpNEUQ$).

⁵ SPD, Bündnis_90_Die_Grünen, FDP. Koalitionsvertrag: Mehr Fortschritt wagen. Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. 2021 26.04.2022. Available from: https://www.spd.de/fileadmin/Dokumente/Koalitionsvertrag/Koalitionsvertrag_2021-2025.pdf.

⁶ United_States_Congress. 21st Century Cures Act. 2016 10.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHj39plFAw\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHj39plFAw$).

⁷ Food Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018 19.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHh17Q1DZQ\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHh17Q1DZQ$).

⁸ European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf.

⁹ Arlett P, Kjær J, Broich K, Cooke E. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;111(1):21-3.

¹⁰ Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(4):867-77.

¹¹ Bundesgesundheitsministerium. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. 2019 17.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_b_gbl119_S.1202_150819.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHgt9VfsWA\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_b_gbl119_S.1202_150819.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHgt9VfsWA$).

¹² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anwendungsbegleitende Datenerhebung bei neuen Arzneimitteln. 2021 18.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/anwendungsbegleitende-datenerhebung/_!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHhvK8HALw\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/anwendungsbegleitende-datenerhebung/_!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHhvK8HALw$).

¹³ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung im fünften Kapitel – Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). 2020 25.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4402/20-20-07-16_2020-11-20_Verfo_Kapitel-5_konsolidiert_BAnz.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHjwNWMsQ\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4402/20-20-07-16_2020-11-20_Verfo_Kapitel-5_konsolidiert_BAnz.pdf__!H9nueQsQ!_yLdnfYftOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXS-rwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHjwNWMsQ$).

¹⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A19-43] Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung ver-

sorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report 2020 [Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>].

¹⁵ European Medicines Agency. Orphan designation: Overview 2000 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>].

¹⁶ European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation 2006 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>].

¹⁷ European Medicines Agency. Guidelines on procedures for the granting of a marketing authorization under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) NO 726/2004 2004 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf].

¹⁸ European Medicines Agency. Zolgensma - onasemnogene abeparvec - summary of product characteristics 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>].

¹⁹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Onasemnogen-Abeparvec (spinale Muskelatrophie) – Feststellung zum Beschluss der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5246/>].

²⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Onasemnogen-Abeparvec (spinale Muskelatrophie) – Beschränkung der Versorgungsbefugnis. 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4812/>].

²¹ Berkemeier F, Gothe, H., Kurepkat, M. Können anwendungsbegleitende Datenerhebungen überhaupt realisiert werden? Monitor Versorgungsforschung [Internet]. 2020 26.04.2022; 02. Available from: https://www.monitor-versorgungsforschung.de/Abstracts/Abstract2020/MVF-0-2-20/Status-quo_Registerlandschaft_2020.

²² Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit 2021 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/gutachten-zur-weiterentwicklung-medizinischer-register-zur-verbesserung-der-dateneinspeisung-und-anchlussfaehigkeit-2.html>].

²³ Rosenbaum P, Rubin, DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*.70(1):1-55.

²⁴ Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *bmj*. 2019;367.

²⁵ Didelez V. Prinzipien und Methoden der kausalen Inferenz. 2019 [Available from: https://www.iqwig.de/veranstaltungen/iqwig_im_dialog_2019_vanessa_didelez.pdf?rev=187778].

²⁶ Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Bmj*. 2007;334(7589):349-51.

²⁷ European Commission. Innovative methodology for small populations research: Fighting rare diseases with new methods for clinical trials. 2017 [Available from: <https://cordis.europa.eu/article/id/206127-fighting-rare-diseases-with-new-methods-for-clinical-trials>].

²⁸ Behnke J. Lassen sich Signifikanztests auf Vollerhebungen anwenden? Einige essayistische Anmerkungen. *Politische Vierteljahresschrift*. 2005;46(1):O1-O15.

²⁹ Hecken J. AMNOG: Pay-for-Performance ist die Zukunft. *Tagesspiegel* [Internet]. 2022 27.04.2022. Available from: <https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/pay-for-performance-ist-die-zukunft>.

³⁰ BDI-Initiative Gesundheit-Digital. Digital Patient Journey Oncology. 2019. Available from: https://urldefense.com/v3/__https://bdi.eu/publikation/news/digital-patient-journey-oncology/__;!!H9nueQsQ!_yLdnfYfitOxBmFdNbZOdabrUKEvk8Bdx2hyPL-K1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXsrwp9sTQOQz5VWQl7fCPwoKrw-Sor1TJHgAixF4LQ5.

Erfahrungen des SMArtCARE-Registers mit den Anforderungen des G-BA

Dr. Katharina Dörnbrack | Klinik Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen | Zentrum Klinische Studien | PD Dr. Astrid Pechmann | Prof. Dr. Janbernd Kirschner | Klinik Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitätsklinikum Freiburg |

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, progrediente Motoneuron-Erkrankung mit einem breiten Spektrum des Schweregrads. Inzwischen gibt es mit Nusinersen, Risdiplam und der Gentherapie Onasemnogen-Abepravovec drei zugelassene Medikamente zur Behandlung der SMA. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die vorliegende Evidenz zu diesen Therapien noch sehr begrenzt und es liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. 2017 wurde das krankheitsspezifische SMArtCARE Register gegründet mit dem Ziel, klinische Routedaten von Patientinnen und Patienten mit SMA aus dem deutschsprachigen Raum möglichst umfassend und systematisch über einen langen Zeitraum zu sammeln. Weit über 15.000 medizinische und physiotherapeutische Visiten von Patientinnen und Patienten mit SMA wurden seitdem dokumentiert. Die Datenhoheit obliegt dem SMArtCARE-Netzwerk und Datenanalysen erfolgen unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen unter Aufsicht eines Lenkungsgremiums. Als erstes deutsches Register wird die SMArtCARE-Datenbank nun für eine vom G-BA beauftragte Anwendungsbegleitende Datenerhebung für den Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec genutzt.

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung mit den Leitsymptomen einer progredienten muskulären Schwäche und Hypotonie. Die klinische Symptomatik umfasst ein weites Spektrum reichend von einem Symptombeginn in der Säuglingszeit mit ausgeprägter muskulärer Schwäche und Beteiligung der bulbären und respiratorischen Muskulatur (SMA Typ 1) bis hin zu mildereren Manifestationen mit Symptombeginn im Adoleszentenalter (SMA Typ 3). Die Lebenserwartung der sehr schwer betroffenen Säuglinge mit SMA Typ 1 liegt ohne medikamentöse Behandlung und ohne Atemunterstützung unter zwei Jahren.

Mit einer Inzidenz von 1:10.000 gehört die SMA zu der Gruppe der seltenen Erkrankungen. Verursacht wird die SMA durch Mutationen im Survival Motor Neuron (*SMN*) 1 Gen auf Chromosom 5, sodass die Erkrankung auch als 5q-SMA bezeichnet wird. *SMN2* ist ein weitgehend homologes Gen in unmittelbarer Nachbarschaft des *SMN1*-Gens. Es liegt in unterschiedlicher Kopienzahl vor und die Anzahl der *SMN2*-Kopien ist der wichtigste Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung.

Die Versorgung von Patienten mit SMA hat sich in den letzten Jahren durch die Entwicklung von medikamentösen Therapien entscheidend verändert. Mittlerweile stehen in Deutschland drei verschiedene Medikamente (Nusinersen, Onasemnogen-Abepravovec und Risdiplam) zur Behandlung der SMA zur Verfügung. Onasemnogen-Abepravovec wurde im Mai 2020 als erste Gentherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit klinischer SMA Typ 1 oder mit bis zu drei *SMN2*-Kopien zugelassen. Für alle drei Therapien gilt nach jetzigem Wissensstand, dass ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn entscheidend für das Therapieansprechen ist. Säuglinge, die direkt nach der Geburt behandelt werden, zeigen oft eine annä-

hernd altersentsprechende motorische Entwicklung, was in starkem Kontrast mit dem frühen Versterben im natürlichen Krankheitsverlauf steht. Die SMA ist folgerichtig seit Oktober 2021 in Deutschland in das allgemeine Neugeborenencreening aufgenommen worden.

Bislang liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien mit vorwiegend pädiatrischen Patientinnen und Patienten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Medikamente vor. Um Therapieeffekte in einer großen Kohorte sowie das Therapieansprechen über einen längeren Zeitraum zu beurteilen, ist es notwendig Real-World-Daten von unbehandelten und behandelten Patientinnen und Patienten systematisch zu sammeln und auszuwerten. Unter Leitung von Prof. Dr. Janbernd Kirschner (Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Universitätsklinikum Freiburg) wur-

de SMArtCARE^{1,2} bereits 2017 als krankheitsspezifisches Register im deutschsprachigen Raum etabliert. SMArtCARE ist eine gemeinsame Initiative von Neuropädiatern, Neurologen und der Patientenorganisation „Initiative SMA“ der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM). Das Register zählt mittlerweile mehr als 60 teilnehmende Zentren und beinhaltet die Daten von mehr als 1500 Patienten mit einer Beobachtungszeit von bis zu vier Jahren. Zum aktuellen Zeitpunkt stellt das SMArtCARE-Register weltweit die größte Datensammlung für SMA-Patienten dar.

Aktuell ist SMArtCARE auf die finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie (Biogen, Novartis Gene Therapie) angewiesen, dennoch obliegt die volle Datenhoheit dem SMArtCARE-Netzwerk. Die Industrie nimmt keinen Einfluss auf die Gestaltung des Registers oder auf



Dr. Katharina Dörnbrack, *Biologiestudium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Promotion und Forschung bis 2019 am Universitätsklinikum Freiburg zum Thema „Replikationsmechanismus des Hepatitis B Virus“. Seit 2020 Projektmanagerin des SMArtCARE-Registers.*

PD Dr. Astrid Pechmann *ist Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie. Sie leitet als Oberärztin das Muskelzentrum am Universitätsklinikum Freiburg. Sowohl klinische als auch wissenschaftliche Schwerpunkte liegen im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen.*



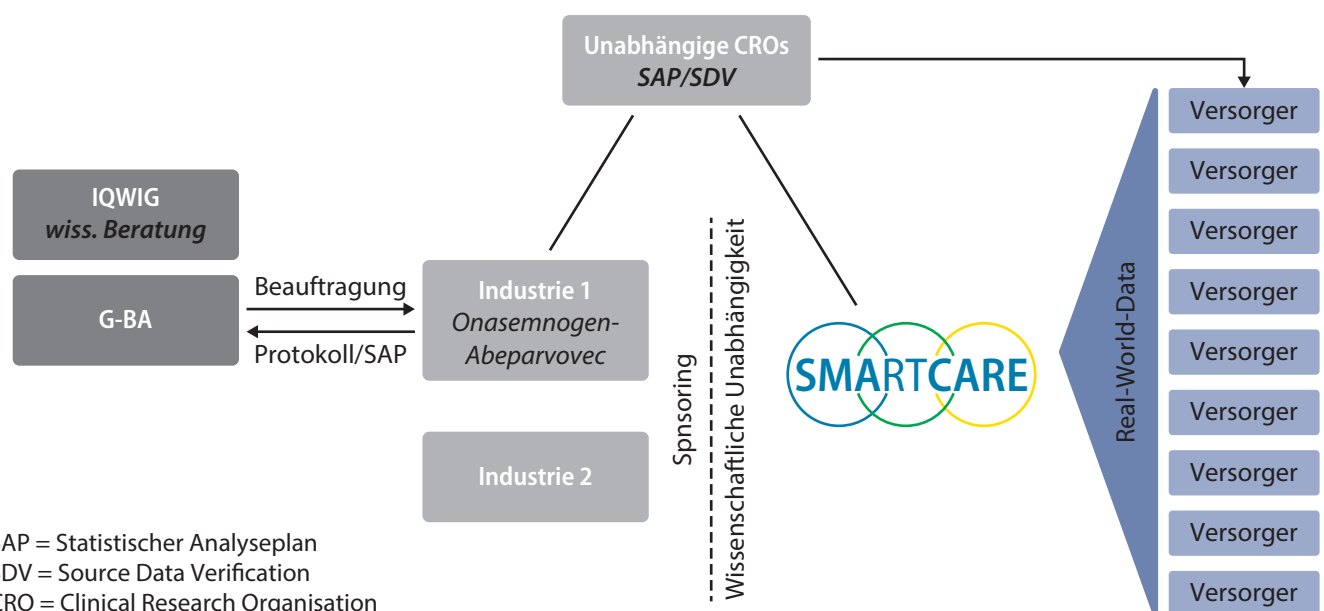
Prof. Dr. Janbernd Kirschner *ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie. Seit 2022 ist er Ärztlicher Direktor der Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen am Universitätsklinikum Freiburg. Schwerpunkte seiner Arbeit sind neuromuskuläre Erkrankungen. Er ist Mitinitiator und Leiter des SMArtCARE-Registers für Menschen mit Spinaler Muskelatrophie.*

die Analyse und Interpretation der Daten. Um die wissenschaftliche Unabhängigkeit des SMARTCARE-Registers zu gewährleisten, werden bei regulatorischen Anforderungen keine Daten direkt mit den pharmazeutischen Unternehmen geteilt, sondern diese an unabhängige Institutionen mit Sitz in der EU gesendet, die die Auswertung der im Vorfeld durch den Leiter der Datensammlung und das Lenkungsgremium bewerteten statistischen Analyseplans (SAP) übernehmen.

Durchführung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) mit dem SMARTCARE-Register

Erstmalig hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Therapie mit Onasemnogen-Abeparvovec ein pharmazeutisches Unternehmen verpflichtet, Real-World-Daten in Kooperation mit Indikationsregistern zu erheben und für eine Zusatznutzenbewertung auszuwerten (G-BA-Beschluss vom 04.02.2021). Über einen Zeitraum von fünf Jahren sollen im Rahmen der sog. anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) nach Paragraph 35a Absatz 3b SGB V Daten aus der klinischen Routine gesammelt werden, um in einer erneuten Begutachtung den langfristigen

Zusammenarbeit des SMARTCARE Registers mit den verschiedenen Kooperationspartnern während der AbD



SAP = Statistischer Analyseplan
 SDV = Source Data Verification
 CRO = Clinical Research Organisation

Quelle: Prof. Dr. Kirschner

Abb. 1: Die AbD ist als Sub-Studie innerhalb des SMARTCARE-Registers angelegt. Es sollen alle neuropädiatrischen Zentren aus Deutschland und Österreich teilnehmen, die u.a. die Qualitätsrichtlinien zur Durchführung der Gentherapie erfüllen.

Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Nusinersen bewerten zu können. Da die bisher durchgeführten interventionellen Studien und die zugehörigen Extensionsstudien zu Onasemnogen-Abeparvovec jeweils nur einen Teil der für die AbD relevanten Patientenpopulationen abdecken und damit per se nicht als Datenquelle geeignet sind, hat sich das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Rapid Report vom 01.10.2020³ für das SMARtCARE-Register als primäre Datenquelle ausgesprochen.

Die AbD ist als Sub-Studie innerhalb des SMARtCARE-Registers angelegt. Es sollen alle neuropädiatrischen Zentren aus Deutschland und Österreich teilnehmen, die die Qualitätsrichtlinien (s.u) zur Durchführung der Gentherapie erfüllen oder eine ausreichende Zahl von Patientinnen und Patienten mit Nusinersen behandelt haben und am SMARtCARE-Register teilnehmen. Aktuell sind dies 22 Zentren in Deutschland und Österreich.

Seit dem 01.02.2022 läuft die vom G-BA beauftragte fünf Jahre andauernde AbD für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec. Als primäre Datenquelle wurde das wissenschaftlich unabhängige SMARtCARE-Register vom IQWiG vorgeschlagen. Das unter Auflage vom G-BA bestätigte Protokoll sowie der statistische Analyseplan (SAP) wurden anhand patientenrelevanter Endpunkte verfasst, die sich aus den Datenerhebungsbögen von SMARtCARE ergeben. Die von den Versorgern (Neuropädiatrische Zentren aus Deutschland und Österreich) im SMARtCARE-Register dokumentierten SMA-Routinedaten werden für die AbD pseudonymisiert an eine beauftragte unabhängige Institution (CRO) mit Sitz in Deutschland anhand eines SAP übermittelt. Die Source Data Verification (SDV) an den Zentren wird ebenfalls von einer unabhängigen CRO (Clinical Research Organisation) durchgeführt. Der G-BA hat mit seinem Beschluss vom 20.11.2020 festgelegt, dass der Einsatz

von Onasemnogen-Abeparvovec mit hohen Qualitätsstandards (Paragraf 136a Absatz 5 SGB V, Update 4.11.2021) verbunden sein muss. Diese beziehen sich unter anderem auf die Infrastruktur der medizinischen Einrichtung sowie deren pflegerische und fachliche Kompetenz. Onasemnogen-Abeparvovec darf ausschließlich von Fachärzten der Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Neuropädiatrie angewendet werden. Die Einrichtungen müssen ihre Erfahrung in der Behandlung von SMA anhand von Fallzahlen belegen. Einrichtungen, die Säuglinge und Kleinkinder mit einer 5q assoziierten SMA mit Onasemnogen-Abeparvovec therapieren möchten, sind verpflichtet, an der Registerstudie teilzunehmen und die geforderten Routinedaten im SMARtCARE-Register zu erfassen.

Was bedeutet die Vorgaben des G-BA für das SMARtCARE-Register?

Aus regulatorischer wie auch aus organisatorischer Sicht stellen die Anforderungen des G-BA zum Teil große Herausforderungen an das SMARtCARE-Register. Trotz des Real-World-Daten-Ansatzes des SMARtCARE-Registers, bestehen im Rahmen der AbD hohe Qualitätsansprüche. So wird unter anderem vom G-BA eine Source Data Verification gefordert, die von einer unabhängigen CRO durchgeführt wird. Zusätzlich musste die AbD innerhalb des Registers als nicht-interventionelle (NIS) Anwendungsbeobachtung (AWB) bei den Ethikkommissionen gemeldet werden. Die Vorgaben des G-BA zur Erfassung der Nebenwirkungen machten Anpassungen und Erweiterungen in den Dokumentationsbögen der Datenbank notwendig. Viel diskutiert wurde auch der erhebliche organisatorische Aufwand für die teilnehmenden Zentren für die Dokumentation der Daten im Rahmen der AbD, der bislang nicht adäquat vergütet werden kann.

Fazit

Das SMArtCARE-Register für Patientinnen und Patienten mit Spinaler Muskelatrophie bietet als Indikationsregister einen guten Rahmen für die Sammlung vergleichender Real-World-Evidenz. Die beauftragte anwendungsbegleitende Datenerhebung zur Bewertung des Zusatznutzens der Gentherapie stellt hohe Qualitätsansprüche, die das Register mit Unterstützung von unabhängigen CROs sicherstellen muss. Für die beteiligten Behandlungszentren ist die Teilnahme an der Studie mit erheblichem Aufwand sowohl für die Patientenversorgung wie auch die Dokumentation verbunden, für die adäquate Vergütungsmodelle etabliert werden müssen. Da das SMArtCARE-Register bereits 2017 gegründet wurde, konnte für die anwendungsbegleitende Datenerhebung auf bestehende Strukturen zurückgegriffen werden und somit der Zeitraum von Protokollfestlegung bis zum Studienstart erheblich verkürzt werden.

Literatur

¹ Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, Schwesenz I, Stein S, Tassoni A, Vogt S, Walter MC, Lochmüller H, Kirschner J (2019) SMArtCARE – A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 14: 18. doi: 10.1186/s13023-019-0998-4

² Kirschner J (2020) – Registerdaten bei neuromuskulären Erkrankungen: Das SMArtCARE-Register. *Schriftenreihe Springer Medizin Heft 10* ISBN 2364-916X

³ Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec – (2020) IQWiG-Berichte – Nr. 977.

Ausgewogener Reform-Cocktail fürs AMNOG: Die Suche hat gerade erst begonnen

Dr. Florian Staeck

Rund elf Jahre nach seinem Inkrafttreten haben die Partner der Ampel-Koalition Ende 2021 eine Weiterentwicklung des AMNOG angekündigt. Doch im Frühjahr 2022 sind Schwerpunkte und Ausrichtung dieses Reformvorhabens erst vage erkennbar gewesen. Einerseits sind einzelne geplante Reformschritte von dem Bemühen getrieben, kurzfristig die Dynamik der Arzneimittelausgaben in der GKV einzuhegen, um das sich für 2023 abzeichnende zweistellige Milliardendefizit in der GKV zu vermindern. Dies hat seit März 2022 heftige Gegenreaktionen von den primär Betroffenen – der forschenden Pharmaindustrie – ausgelöst.

Andererseits wird versucht, als systemisch erkannte Schwächen des bisherigen AMNOG zu adressieren. Insbesondere wird hier eine stärker evidenzbasierte Preisbildung für neue Arzneimittel angemahnt, um eine rationale Balance zwischen dem Zusatznutzen eines Arzneimittels und der Preisbildung herzustellen. Doch das 2019 im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) geschaffene Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) wird von vielen Seiten als zu aufwändig, langwierig und mit hohen methodischen Herausforderungen behaftet angesehen.

In diesem Spannungsfeld haben die Teilnehmer der 15. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung am 1./2. April in Berlin Perspektiven einer Weiterentwicklung des AMNOG diskutiert. Die Tagung widmete sich im ersten Teil der politischen Debatte, welchen Anteil der Arzneimittelsektor bei der als nötig erachteten Kostendämpfung in der GKV tragen soll. Am zweiten Tag verhandelten die Teilnehmer Möglichkeiten und Grenzen von Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen (AbD). Was aber genau – wie im Veranstaltungstitel festgehalten – dabei eine Reform „mit Augenmaß und evidenzbasiert“ bedeuten sollte, war Gegenstand kontroverser Debatten.

Dies gilt auch für die Ausrichtung der Reformschritte, wie sie im – koalitionsintern unabgestimmten und mittlerweile zurückgezogenen – Referentenentwurf für ein GKV-Finanzierungsgesetz offenbar geworden sind.

Seitens der Koalition wird Handlungsbedarf unter anderem mit Blick auf die Erstattungsbeiträge für Orphan Drugs gesehen. Angesichts der sich abzeichnenden Milliarden-Defizite in der GKV sei Abwarten keine Option, hieß es. Dagegen betonten Oppositionspolitiker, ein einseitiger Fokus auf die Preisbildung gehe fehl. So generiere das AMNOG Jahr für Jahr fortlaufend höhere Einsparsummen – allein im Jahr 2022 würden Einsparungen in Höhe von 8,4 Milliarden Euro realisiert – ein Plus von 2,5 Milliarden Euro im Vergleich zu 2021.

Dem wurde entgegengehalten, die Einsparungen würden deutlich niedriger ausfallen, wenn die Neuzulassungen mit Preisen in den Markt kommen würden, bei denen das Prinzip der einnahmen-orientierten Ausgabenpolitik in der GKV berücksichtigt würde. Von anderen Teilnehmern wiederum wurde betont, der Anteil der Arzneimittelausgaben sei gemessen an den GKV-Gesamtausgaben in den vergangenen zehn Jahren bei rund 16 Prozent weitgehend konstant geblieben. Nötig seien daher strukturelle Reformen, die das AMNOG, das in anderen Ländern als HTA-„Goldstandard“ angesehen werde, klug weiterentwickeln, wurde argumentiert.

Die Tagungsteilnehmer erörterten insbesondere diese Aspekte oder Reformvorhaben kontrovers:

- **Kosten-Nutzen-Bewertung:** Die seit Inkrafttreten des AMNOG vorhandene Möglichkeit, in bestimmten Konstellationen zusätzlich zur frühen Nutzenbewertung eine Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) zu veranlassen, wurde sehr heterogen beurteilt. Einerseits wurde bei der Tagung dieses Instrument mit der Begründung abgelehnt, man wolle

die Zugänglichkeit der Patienten zu neuen Arzneimitteln nicht verschlechtern. Der AMNOG-Prozess funktioniere doch, so dass es gar keinen Bedarf gebe, eine KNB zu veranlassen, die eine vierte Hürde mit sich bringe, hieß es zur Begründung. Dem wurde entgegengehalten, eine KNB bedeutet keineswegs automatisch eine zusätzliche Erstattungshürde.

Vielmehr könne dieses Instrument durch die zusätzlichen Informationen, die im Zuge einer KNB generiert werden, hilfreich bei der Preisfindung sein. Verwiesen wurde zudem darauf, dass in mehreren EU-Ländern – genannt wurden Frankreich, Spanien oder die Niederlande – bei jedem neuen Impfstoff eine Kosten-Nutzen-Analyse vorgenommen werde. Hinzu komme, dass viele relevante Informationen bisher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht erhoben würden und somit auch nicht in die Preisbildung einfließen. Zudem könne die Betrachtung auch der ökonomischen Langzeitfolgen einer Therapie illustrieren, dass ursprünglich als „zu hoch“ kritisierte Erstattungsbeträge sich in der Gesamtschau einer KNB relativieren. Als – freilich rares – Ausnahme-Beispiel wurde der Wirkstoff Sofosbuvir angeführt. Hier könnte eine KNB, bei der gesamtwirtschaftliche Benefits der Therapie berücksichtigt werden, eine Betrachtung erweitern, die nur auf die Kostenwirkungen im „Silo“ GKV verengt ist. Denn bisher, so die Kritik, würden die Ergebnisse einer wissenschaftlich präzisen Nutzenbewertung in den Preisverhandlungen „auf dem Altar eines Basars“ geopfert. Hier könne eine KNB dazu beitragen, den Graubereich zwischen Nutzen und Preis aufzuhellen.

• **Pay-for-Performance-Vereinbarungen:** Vereinzelt sprachen sich Diskussionsteilnehmer für eine Stärkung von P4P-Verträgen aus – verbunden wurde damit die Hoffnung, es könnte auf diesem Wege zu einer fairen Risikoverteilung zwischen Kostenträgern und pharmazeutischem

Unternehmen kommen. Verknüpft wurde diese Position mit dem Hinweis, um solche Vertragsmodelle attraktiv zu machen, sei eine Anpassung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs notwendig. Diesem Vorschlag wurden systematische wie pragmatische Erwägungen entgegengehalten: P4P hätte zum einen zur Folge, dass vertrauliche Preise in der GKV vereinbart werden müssten. In diesem Fall aber lägen Ärzten keine Informationen zur Wirtschaftlichkeit ihrer Verordnung mehr vor, hieß es.

Andere Teilnehmer zeigten sich überzeugt, P4P-Vereinbarungen seien ein zu aufwändiges Instrument, das hohen Personaleinsatz auf Kassenseite benötige, so dass es nicht in der Breite eingesetzt werden könne. Es gebe daher mutmaßlich gar nicht genug personelle Ressourcen im GKV-System, um gleichzeitig mehrere Dutzend Verträge zu einzelnen Gentherapien administrieren zu können, wurde argumentiert. Vor diesem Hintergrund werde P4P auch künftig nur in Selektivverträgen und weiterhin nur im Ausnahmefall eine Rolle spielen.

• **Abschläge im Kontext von Kombinationstherapien:** Im Entwurf für das GKV-Finanzierungsgesetz wird ein pauschaler Abschlag auf den Erstattungspreis dann gefordert, wenn ein neuer Wirkstoff ein anderes Medikament nicht ersetzt, sondern sinnvoll ergänzt, so dass wirksamere Kombinationstherapien die Folge sind. Dies betreffe zwar bisher nur wenige Therapien, doch ihre Zahl werde künftig zunehmen. Handlungsbedarf bestehe etwa in der Onkologie, aber auch bei anderen chronischen Erkrankungen, da neuzugelassene Wirkstoffe dort bereits in der Monotherapie zu Ausgabensteigerungen führten, wurde angemerkt. Ähnliche Fragestellungen ergeben sich im Kontext von Einmaltherapien, für die im AMNOG bei der Preisbildung bisher keine wirklich hilfreichen Instrumente existieren, um die im SGB V verankerte einnahmen-orientierte Ausgabenpolitik zu realisieren.

Dem Vorschlag eines pauschalen Abschlags wurde von mehreren Teilnehmern mit Skepsis begegnet. Kombinationstherapien träten in sehr vielgestaltigen Konstellationen auf, so dass fraglich sei, ob ein starrer Abschlag – genannt werden im Referentenentwurf 15 Prozent auf den Erstattungsbetrag – die richtige Antwort sein könne. Weder würde es sich in diesem Fall um ein „lernendes System“ im Rahmen des AMNOG handeln, noch könne ein starrer Abschlag gut mit Verweis auf das Prinzip der evidenzbasierten Preisfindung begründet werden.

Verfahrenspraktische Bedenken kämen hinzu, argumentierten Teilnehmer: So würde ein Abschlag im Fall seiner legislativen Umsetzung mutmaßlich eingepreist in den vom Pharmaunternehmen aufgerufenen Einführungspreis. Zudem stelle sich die Frage, welche Kombinationen von Therapien überhaupt von einer solchen Verfahrensvorschrift erfasst werden sollten. Abgrenzungsprobleme, ob es sich um eine Kombinationstherapie oder lediglich um eine Therapieänderung handle, seien absehbar, wurde argumentiert.

- **Interimspreise respektive Verkürzung der Phase der freien Preisbildung von bisher zwölf Monaten nach Zulassung:** Lebhaft diskutierten Teilnehmer, inwieweit insbesondere Orphan Drugs einer Entkoppelung der Preisentwicklung vom Zusatznutzen neuer Medikamente Vorschub leisten. Im Entwurf des GKV-Finanzierungsgesetzes ist vorgesehen, die bisher zwölf Monate umfassende Phase der freien Preisbildung auf sieben Monate zu verkürzen – dies wurde bereits in der Vergangenheit als unzureichender Kompromiss kritisiert. Vertreter der Kostenträger haben in der Vergangenheit stattdessen den Vorschlag eines Interimspreises in die Diskussion eingebracht, der die freie Preisbildung zeitnah nach der Zulassung ersetzen soll. Dieses als reine Rechengröße deklarierte Instrument solle neue Anreize für die Hersteller setzen, auch nach der Zulas-

sung weitere Evidenz für den Zusatznutzen der neuen Therapie zu generieren.

Dem wurde entgegengehalten, bei dem Interimspreis würde es sich de facto um eine vierte Hürde in der Erstattung handeln. Denn im internationalen Vergleich sei kein Fall bekannt, bei dem der Einführungspreis im Nachgang steige. Dem wurde widersprochen mit dem Verweis auf SGLT2-Inhibitoren – dort seien nach besserer Datenlage auch die Preise angehoben worden. Die Antwort auf Unsicherheiten bei der Evidenzbeurteilung könne nicht ein rein gegriffener Preis sein, monierten Teilnehmer – die Verfechter dieser Idee seien bislang methodische Hinweise schuldig geblieben, wie ein solcher Preis angemessen gebildet werden könne, hieß es. Vielversprechender sei es hingegen, Instrumente in der GKV, die bisher noch „unrund“ laufen, weiterzuentwickeln. Vertreter dieser Position verwiesen beispielhaft auf Managed-Entry-Konzepte oder Pay-for-Performance-Vereinbarungen.

Das AMNOG steht angesichts hoher und kurzfristig auflaufender Defizite in der GKV vor hohem Veränderungsdruck, ergab sich als ein Fazit der Debatte. Ein Reformkonzept aus „einem Guss“, das kurzfristige und langfristige Aspekte einer Weiterentwicklung zusammenführt, war in der Tagung der Interdisziplinären Plattform allenfalls in Ansätzen erkennbar. Die Positionen erwiesen sich in der Diskussion entlang der genannten Punkt als überwiegend verhärtet: Verwiesen wurde darauf, dass es neuer Anreize zur Generierung von Evidenz bedürfe, wenn man am Prinzip der frühen Erstattung neuer Medikamente in der GKV festhalten wolle. Denn Deutschland nehme hier im europäischen Vergleich eine Sonderstellung ein. Orphan Drugs seien im Durchschnitt 55 Tage nach Marktzulassung in der GKV verfügbar, in Italien dauere dieser Prozess rund ein Jahr, in Spanien im Schnitt sogar 620 Tage. Ursächlich für die dynamische Entwicklung der Arzneimittelausgaben

seien die hohen Einführungspreise der Hersteller – ein durchschnittlicher Abschlag von 22 Prozent im Zuge des verhandelten Erstattungspreises könne diese Dynamik nicht mehr ausreichend bremsen, hieß es. Denn es sei davon auszugehen, dass dieser Abschlag ohnehin bereits bei der Festlegung des Listenpreises berücksichtigt worden sei.

Andere Teilnehmer warnten dagegen vor sich addierenden Belastungen der forschenden Pharmaindustrie, wie sie im Entwurf für das GKV-Finanzierungsgesetz angelegt sind. Zusätzlich zu den durchschnittlich 22 Prozent Abschlag im Rahmen der frühen Nutzenbewertung könnte ein zeitlich gestaffelter Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel anstehen, der im Entwurf für 2023 mit 19 Prozent angesetzt ist, ein Abschlag auf Kombinationstherapien in Höhe von 15 Prozent sowie die Folgen eines von Kassenseite geforderten Interimspreises. Bei all dem werde übersehen, dass global agierende Unternehmen auf Deutschland als Referenzpreisland in Europa blicken.

Anders als noch 2011, beim Inkrafttreten des AMNOG, habe sich die Gewichtung der globalen Umsatzmärkte stark zu Lasten Deutschlands und zu Gunsten Chinas verschoben – Deutschland stehe nur noch für ein bis zwei Prozent des globalen Umsatzes. Und anders als noch vor zehn Jahren sei es bei politischen Entscheidungen, die den Pharma-Standort Deutschland belasten, nunmehr sehr wohl möglich, dass Hersteller künftig auf die Einführung eines neuen Wirkstoffs hierzulande verzichten, hieß es. All dies sollte abgewogen werden gegen das AMNOG bisheriger Prägung: Denn dieses generiere kontinuierlich steigende Einsparungen für die GKV und biete verlässliche Rahmenbedingungen für die Unternehmen, lautete das Argument.

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen: Herausforderungen und Limitationen

Die Tagung beschäftigte sich in ihrem zweiten Teil mit dem Für und Wider anwendungsbegleitender Datenerhebungen (AbD). Der Gesetzgeber hat es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit dem GSAV erlaubt, innerhalb einer angemessenen Frist den Hersteller eines neuen Wirkstoffs zu einer AbD zu verpflichten. Er verband diese Vorschrift mit dem Ziel, Anreize zu setzen, damit Erstattungsbeträge nicht dauerhaft hoch bleiben, obwohl keine ausreichende Evidenz vorhanden ist. Im Jahr 2021 entstammten rund ein Drittel der neu zugelassenen Wirkstoffe dem Bereich der beschleunigten Zulassung.

Die Herausforderungen seien hoch: Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spreche zunehmend Zulassungen bereits bei Vorliegen von Studien im Stadium 1a/2b aus, ähnlich sehe es bei einarmigen Studien aus. Allerdings, merkten Teilnehmer an, praktiziere die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA dieses Vorgehen wesentlich offensiver und breiter als die EMA, so dass die Zulassungszeiten diesseits und jenseits des Atlantiks immer häufiger auseinandergingen. Weil zu diesem frühen Zeitpunkt wenige Daten zur Wirksamkeit und zum Schadenpotenzial vorlägen – schon gar nicht zur Langzeitwirksamkeit –, wachse das Risiko, dass Ärzte Therapieentscheidungen auf einer unzureichenden Basis fällen, wurde argumentiert. Doch die Teilnehmer zeigten sich mehrheitlich skeptisch, ob das Konzept der AbD in seiner bisherigen Ausprägung geeignet ist, in ausreichendem Maß Evidenzlücken zu schließen und eine stärker an der Evidenz orientierte Preisbildung zu befördern. Die Debatten fokussierten sich dabei insbesondere auf diese Aspekte:

- **Methodische Herausforderungen für nicht-randomisierte Studien:** Mit dem GSAV hat der Gesetzgeber randomisierte, verblindete Studien ausdrücklich aus dem An-

wendungsbereich von AbD ausgeschlossen. Erwähnt werden hingegen im Gesetzestext unter anderem Anwendungsbeobachtungen, Fallkontroll-Studien oder prospektive vergleichende Kohortenstudien im Sinne einer Registerstudie. Bei einer AbD könne es sich aber nicht um eine „Nutzenbewertung light“ handeln, hoben Teilnehmer hervor. Vielmehr stelle der – kritikwürdige – Verzicht des Gesetzgebers auf die Randomisierung besondere Anforderungen an das Studiendesign.

Dabei gelte der Grundsatz, dass der faire Vergleich um so dringlicher sei, je geringer die zu erwartenden Unterschiede bei den Therapieeffekten sind. Vergleiche seien nämlich nur dann aussagefähig, wenn die Startbedingungen für verschiedene Patientengruppen fair sind. De facto müsse eine AbD wie eine randomisierte Studie geplant werden – nur eben ohne Randomisierung, wurde betont. So müsse es wie bei einer RCT beispielsweise eine standardisierte Datenerhebung geben, auch müssten valide Erhebungsinstrumente für Patient Reported Outcomes eingesetzt werden. Besonderes Augenmerk müsse zudem darauf liegen, systematisch die relevanten Confounder zu identifizieren und zu erheben. Andererseits wurde darauf hingewiesen, dass für neue, zunehmend personalisierte Medikamente auch neue methodische Ansätze entwickelt werden müssten, die den Spezifika der neuen Therapieansätze Rechnung tragen.

Insgesamt werde der Verzicht auf die Randomisierung in einer AbD mit einem höheren Aufwand im Vergleich zu einer RCT erkaufte. Zusätzlich zur Frage nach dem Studiendesign werden sich im Einzelfall auch Probleme der ethischen Vertretbarkeit einer AbD ergeben – dann etwa, wenn es sich beim betroffenen Wirkstoff um einen Therapiesolisten handelt und Patienten bisher nur mit Best Supportive Care behandelt werden. All diese Herausforderungen machten deutlich, dass dem richtigen und sachgerechten Umgang

mit „Unsicherheit“ eine große und stetig zunehmende Bedeutung angesichts der neuen Therapieverfahren, die das AMNOG durchlaufen, zukommt.

- **Zeitliche Herausforderungen:** Der zeitliche Ablauf der ersten vom G-BA beschlossenen AbD für den Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) macht aus Sicht mehrerer Teilnehmer den hohen Zeitbedarf dieses Instruments deutlich. Das Gentherapeutikum für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Kindern unter zwei Jahren hatte im Mai 2020 in der EU eine bedingte Zulassung erhalten und konnte in Deutschland seit 1. Juli 2020 eingesetzt werden. Im Februar 2021 beschloss der G-BA, vom Hersteller eine AbD zu fordern.

Im Januar 2022 schließlich wurde das vom Hersteller vorgelegte Studienprotokoll sowie der statistische Analyseplan in einem weiteren G-BA-Beschluss formal bestätigt. Im Sommer 2027 sollen nach derzeitigem Verfahrensstand Aussagen zum langfristigen Nutzen als Ergebnis der AbD vorliegen. Dieser zeitliche Ablauf mache deutlich, dass die Datenerfassung für eine AbD eigentlich weit vor der angestrebten Zulassung hätte beginnen müssen. Erinnerung wurde in diesem Zusammenhang daran, dass der erste Patient bereits im Jahr 2012 mit dem Gentherapeutikum behandelt worden war.

- **Herausforderungen hinsichtlich der Datengenerierung:** Bereits im Vorfeld des Beschlusses einer AbD sei es ratsam, Netzwerkstrukturen zu generieren, wurde betont. Denn in vielen Fällen werde es nicht möglich sein, Patienten nur national zu rekrutieren. Zentrales Ziel müsse es zudem sein, die geforderten Daten möglichst aufwandsarm aus den Behandlungsakten auszuleiten. Denn eine zusätzliche Dokumentation würde schon allein von der Manpower, die im Gesundheitswesen zur Verfügung steht, nicht leistbar sein, hieß es warnend. Dokumentation sei zwar keine zwingend ärztliche Aufgabe, sie müsse aber finan-

ziert werden. Andere Teilnehmer entgegneten, ein prospektives Studiendesign sei bei Registern unverzichtbar, weil sich retrospektiv Verzerrungsfaktoren nicht ausreichend erkennen ließen. Denn Confounder würden in den Klinikdatenbanken nicht dokumentiert, hieß es.

Die Vergütung der Dokumentation bildet nach Darstellung von Teilnehmern einen weiteren möglichen Engpass bei der Datengenerierung. Denn den an einem Register teilnehmenden Zentren dürfe nur der administrative Aufwand vergütet werden, um keinen Anreiz für eine spezifische Verordnung zu schaffen. Doch dieser Aufwand sei hoch, erinnerten Teilnehmer unter Verweis auf das Datenerfassungskonzept der AbD für Onasemnogen-Abepravocic. Im konkreten Fall seien komplexe Endpunkte festgelegt worden, die eine Schulung von Ärzten im Hinblick auf die Messinstrumente nötig machten. Vor diesem Hintergrund seien jährlich neun bis zehn AbD, von denen der Gesetzgeber noch im GSAV ausgegangen ist, als unrealistisch einzuschätzen. Wahrscheinlicher sei es angesichts des Aufwands, dass es künftig maximal vier bis fünf dieser Datenerhebungen pro Jahr geben wird, prognostizierten Teilnehmer.

• **Infrastrukturelle und regulatorische Herausforderungen:** Teilnehmer zeigten sich mit Blick auf die Vielzahl bis dato ungelöster Probleme davon überzeugt, dass anwendungsbegleitende Datenerhebungen ohne eine zuvor etablierte Registerstruktur nicht zum Erfolg gebracht werden können. Klare Aussagen von Gesundheitspolitikern, welche Priorität das Projekt eines Registergesetzes in der laufenden Legislatur habe, gebe es allerdings bisher nicht. Eine Untersuchung im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums habe bei 356 erfassten Registern in Deutschland eine sehr heterogene Registerstruktur festgestellt. Das Instrument der AbD bringe die Notwendigkeit völlig neuer Governance-Strukturen mit sich, argumentierten

Teilnehmer. Die „alte Welt“, bei der ein Register-Eigner eine Anfrage eines Herstellers erhält und daraufhin spezifische Daten zur Verfügung stellt, gelte nicht länger. Wenn ein Unternehmen vom G-BA zu einer AbD aufgefordert wird, werde dieser zum Sponsor einer Studie und müsse entsprechende Kooperationsvereinbarungen mit dem Träger eines Registers suchen, hieß es. Doch eine zentrale Registeragentur, die koordinierende Aufgaben in der Registerlandschaft übernehmen könnte, stehe bisher nur auf dem Papier – nämlich im Koalitionsvertrag der Ampel-Partner.

Angesichts der ungeklärten regulatorischen Herausforderungen plädierten einzelne Teilnehmer dafür, das Instrument AbD von der Anbindung an die frühe Nutzenbewertung zu lösen und stattdessen besser und zuverlässiger bei der Zulassung eines Wirkstoffs zu verorten. Damit verband sich der Vorschlag, die Aufforderung zur Datenerfassung bereits an die Vergabe der Orphan-Drug-Designation zu knüpfen. Schon mit diesem Schritt könnten dann Hersteller künftig verpflichtet werden, Daten in Registerstudien einzupflegen. Doch dieser Schritt könne zwingend nur auf europäischer Ebene angegangen werden.

Im laufenden Betrieb bisher ungeklärt sind schließlich auch die Folgen einer AbD für die Preisbildung eines neuen Wirkstoffs, erinnerten Teilnehmer. Der Gesetzgeber hat für den Fall, dass auch nach einer AbD die Evidenz unbefriedigend ist, Abschlüsse auf den Erstattungspreis vorgesehen. Dazu sollen auf der Ebene der Selbstverwaltung in einer Rahmenvereinbarung Maßstäbe gebildet werden – doch diese gebe es bisher nicht, erinnerten Teilnehmer. Wie auch immer mögliche Abschlüsse hier aussehen werden – das Einsparpotenzial zu Gunsten der GKV werde angesichts des hohen Zeitaufwands einer AbD gering ausfallen.

Als ein Fazit der 15. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung hielten die Teilnehmer fest,

dass das kurzfristig drohende hohe Defizit in der GKV schnellwirkende Kostendämpfungsmaßnahmen benötigt – doch diese Lasten seien mit Augenmaß unter den verschiedenen Akteuren im Gesundheitswesen zu verteilen. Abgekoppelt davon ist die Weiterentwicklung des AMNOG im Sinne einer stärkeren Evidenzorientierung, die ebenso nötig wie schwierig ist. Der Gesetzgeber sieht das Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zwar als ein Werkzeug mit hohem Potenzial an. Tatsächlich ist die AbD aber ein sehr komplexes Instrument, dessen Funktionsfähigkeit mit vielfältigen Voraussetzungen verknüpft ist – wie etwa eine interoperable Struktur von Registern. Die Suche nach neuen Reform-Ansätzen für das AMNOG, die evidenzbasiert sind, kostendämpfend wirken und den zunehmend zielgerichteten Spezifika der innovativen Therapieverfahren gerecht werden, hat gerade erst begonnen.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Jürgen Bausch	Dr. Antje Haas	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Dr. Harald Herholz	Dr. Sibylle Steiner
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Ulf Maywald	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Dr. Ulrike Götting	Dr. Heinz Riederer	

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Karam Abulzahab	Prof. Dr. Stefan Huster	Dr. Heinz Riederer
Dr. Jürgen Bausch	Sabine Jablonka	Martin Roth
Britta Bickel	Philip John	Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Barbara Buchberger	Prof. Dr. Janbernd Kirschner	Dr. Steffen Schröder
Claus Burgardt	Natalie Kohzer	Martina Stamm-Fibich
Prof. Dr. Dr. Christian Dierks	Dr. Clemens Kuhne	Han Steutel
Elmar Dolezal	Dr. Werner Kulp	Henning Stötefalke
Dr. Stephan Felder	PD Dr. Stefan Lange	Andreas Storm
Dr. Mathias Flume	Friedhelm Leverkus	Dr. Katharina Thiele
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke	Dr. Anna-Maria Mattenklotz	Wolfgang van den Bergh
Marcel Fritz	Dr. Thomas Mayer	Prof. Dr. Jürgen Wasem
Dr. Ulrike Götting	Dr. Ulf Maywald	Dr. Julian Witte
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Stephan Pilsinger	Natalia Wolfram
Dr. Antje Haas	Dr. Hendrik Pugge	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Dr. Harald Herholz	Anja Rettelbach	

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der
Interdisziplinären Plattform:
Dr. Harald Herholz
Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Europa-Allee 90
60486 Frankfurt am Main

VERLAG

Springer Medizin Verlag GmbH
Am Forsthaus Gravenbruch 5
63263 Neu-Isenburg
Handelsregister: Amtsgericht Berlin
Charlottenburg
HRB: 167094 B
Umsatzsteuer-ID: DE 230026696
Telefon: +49 6102 5060
Mail-Adresse: info@aerztezeitung.de

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staechl
Wolfgang van den Bergh

AUTOREN

Martina Stamm-Fibich
Jonas Wolframm
Stephan Pilsinger
Andreas Storm
Marcel Fritz
Han Steutel
Dr. Frauke Naumann-Winter
Prof. Dr. Karl Broich
PD Dr. Stefan Lange
Britta Bickel
Dr. Florian Jantschak
Dr. Thomas Mayer
Dr. Martin Hastedt
Dr. Christine Göppel
Friedhelm Leverkus
Dr. Stephan Rauchensteiner
Dr. Katharina Dörnbrack
Dr. Astrid Pechmann
Prof. Dr. Janbernd Kirschner

BILDNACHWEIS

Titelbild:
bluedesign / stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediencenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, September 2022
ISSN 2364-91X

In Zusammenarbeit und mit
freundlicher Unterstützung der
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,
DAK Gesundheit, MSD Sharp &
Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma
GmbH, Roche Pharma AG, Verband
Forschender Arzneimittelhersteller
e.V., Xcenda GmbH

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Weiterentwicklung des AMNOG mit Augenmaß und Evidenz

Heft 15
September 2022
ISSN 2364-916X