



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 16
März 2023
ISBN 2364-916X

AMNOG: Finanzstabilisierung – neue Behandlungsparadigmen

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

HEFT 16

AMNOG: Finanzstabilisierung – neue Behandlungsparadigmen

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

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

Inhalt

EDITORIAL

Quo vadis, AMNOG? Die Nivellierung der differenzierenden Nutzenkategorien 6

JOSEF HECKEN

GKV-Finanzstabilisierungsgesetz: Perspektiven der AMNOG-Weiterentwicklung 8

MARTINA STAMM-FIBICH UND JONAS WOLFRAMM

Wie können wir Innovation sicherstellen, ohne auf gute Evidenz zu verzichten? 14

GEORG KIPPELS

Optimierung der Arzneimittelversorgung – Anregungen aus der Opposition 20

CHANTAL FRIEBERTSHÄUSER

Innovation und Evidenz – Trends aus Sicht der Industrie 24

MIRJAM MANN

Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren – eine Patientenperspektive 30

FRAUKE NAUMANN-WINTER, WIEBKE LÖBKER UND KARL BROICH

Seltene Erkrankungen: Leitplanken für die Evidenzanforderungen aus regulatorischer Sicht 34

TOBIAS S. HAGEDORN

Haben Nutzenbewertungen für Orphan Drugs ein Imageproblem? 40

HEINER C. BUCHER

Bemessung des Zusatznutzens von Arzneimitteln ohne RCT – ein Fallbeispiel 48

RAFAEL RIEDEL, THORSTEN SCHLOMM UND TIM RÖDIGER

DNA-Med als Modell für eine flächendeckende Präzisionsmedizin 60

BRUNO FALISSARD

Eine französische Sicht auf Evidenzstandards und sich wandelnde Behandlungsparadigmen 70

FLORIAN STAECK

Kostendämpfung, Methoden-Update: Das AMNOG unter Reformdruck 76

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

Quo vadis, AMNOG? Die Nivellierung der differenzierenden Nutzenkategorien

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserin, lieber Leser, stabile finanzielle Rahmenbedingungen sind ein „Muss“ für ein intaktes Gesundheitssystem: jedes Krankenhaus, jede Arztpraxis und jedes Unternehmen benötigt Finanzstabilität. Gleichzeitig ist unbestritten, dass sich aufgrund enormer Fortschritte in der medizinischen Grundlagenforschung Behandlungsparadigmen kontinuierlich spezifizieren und erneuern.

Mit dem Spannungsfeld, das sich aus diesen beiden Aspekten ergibt, befassten sich die Herbsttagung 2022 der Plattform Nutzenbewertung und die Referate im aktuellen Berichtsheft. Im ersten Teil wird dabei aus verschiedenen Perspektiven das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz beleuchtet. Bei den nachfolgenden Referaten steht die Bildung vergleichender Evidenz bei seltenen Erkrankungen und bei den zunehmend spezifizierten und damit kleineren Patientenpopulationen der Präzisionsonkologie im Mittelpunkt.

Der Blick auf das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz

Trotz der Einigkeit, dass das AMNOG ein bewährtes und gut etabliertes System darstellt, fallen die Einschätzungen der Referenten zum Finanzstabilisierungsgesetz sehr unterschiedlich aus. Aus Sicht des G-BA weist Herr Hecken auf die Angemessenheit der avisierten Einsparungen im Arzneimittelbereich hin. Allerdings wirft er ein sehr kritisches Licht auf die sog. ‚Leitplanken-Regelung‘ sowie auf die kategorische Implementierung des Kombinationsabschlages. Die beiden politischen Referate aus Sicht der SPD (Frau Stamm-Fibich) bzw. CDU (Herr Kippels) spiegeln die unterschiedlichen Perspektiven von Regierung und Opposition auf das Gesetz wider.

Das Aufzeigen von Evidenzlücken in den AMNOG-Verfahren und die entsprechenden Impulse aus dem Gesetz nehmen eine zentrale Stellung im Beitrag von Frau

Stamm-Fibich ein. Herr Kippels sieht das Gesetz dagegen als ungeeignet, den Vorgaben aus dem Koalitionsvertrag für ein vorsorgendes, krisenfestes und modernes Gesundheitssystem gerecht zu werden. Er hinterfragt dabei insbesondere die Neuregelungen für Arzneimittel mit geringem oder nicht quantifizierbarem Nutzen kritisch.

Dieser Aspekt wird schwerpunktmäßig auch im Beitrag aus Sicht der Industrie von Frau Friebertshäuser aufgegriffen. Die faktische Entwertung von AMNOG-Verfahren mit diesen beiden Nutzenkategorien konterkarieren aus ihrer Sicht das Prinzip der am Zusatznutzen orientierten Preisbildung.

Evidenz & Behandlungsparadigmen bei seltenen Erkrankungen und in der Präzisionsonkologie

Seit vielen Jahren haben die Erforschung und die Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten sowohl auf deutscher als auch auf europäischer Ebene hohe Priorität. So heißt es in der entsprechenden Darstellung aus dem Bundesgesundheitsministerium: „Aufgrund der kleinen Märkte für Orphan Drugs könnte es unter regulären Bedingungen für Unternehmen wenig attraktiv sein, Arzneimittel für Seltene Erkrankungen zu entwickeln, da eine Amortisierung der Forschungs- und Entwicklungsausgaben möglicherweise nicht erreicht werden kann. Vor diesem Hintergrund wurden für die Entwicklung von Orphan Drugs besondere Erleichterungen geschaffen.“¹

Die regulatorischen Rahmenbedingungen und die Spezifika der Evidenzbildung bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen werden im Beitrag des BfArM beschrieben. Die Sorgen und Anliegen betroffener Patienten werden in den beiden Beiträgen von Frau Mann und Herrn Hagedorn aufgeführt. Sowohl bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen als auch in der Präzisionsonkologie ergeben sich dabei immer wieder Situationen, in denen eine randomi-

sierte Vergleichsstudie nicht durchführbar ist.

Am Fallbeispiel von Amivantamab beim Lungenkarzinom wird in dem Beitrag von Herrn Bucher die im AMNOG-Verfahren diskutierte nicht randomisierte Evidenz einer detaillierten methodischen Analyse unterzogen. Ein Ansatz zur optimierten präzisionsmedizinischen Versorgung von Patienten mit Prostatakrebs im Raum Berlin-Brandenburg, welcher gleichzeitig hochwertige ‚Real World Evidence‘ (RWE) entwickelt (Gesundheitsplattform Deutsches Netzwerk für angewandte Präzisionsmedizin, DNA-Med), wird von Herrn Schlomm dargestellt.

Der letzte Bericht im Heft stammt von Bruno Falissard, der als Statistiker und Kliniker mit dem französischen Bewertungsverfahren aus verschiedenen Perspektiven zu tiefst vertraut ist. Die Herausforderungen, Fragestellungen und Lösungsansätze, die er formuliert, sind der Situation in Deutschland sehr ähnlich. Gemeinsame europäische Ansätze zum Beispiel bei der Erhebung von RWE bei seltenen Erkrankungen werden in Zukunft unumgänglich sein.

Liebe Leserin, lieber Leser, die Kombination der beiden Themen ‚Finanzstabilisierungsgesetz‘ und ‚Evidenz & Behandlungsparadigmen bei seltenen Erkrankungen‘ spiegelt das Spannungsfeld wider, in dem sich die Weiterentwicklung des AMNOG befindet. Das Primat der Finanzstabilität ist dabei unbestritten. Denkbar ungünstig erscheint jedoch, dass durch die faktische Gleichstellung der Kategorien ‚geringer Zusatznutzen‘ bzw. ‚nicht quantifizierbarer Zusatznutzen‘ mit der Vergleichstherapie ein zentrales Differenzierungsinstrumentarium des G-BA entwertet wird.

In seiner Rede im Bundestag zum Finanzstabilisierungsgesetz am 20. Oktober 2022 spricht Gesundheitsminister Lauterbach auch konsequent von Arzneimitteln „mit keinem bzw. mit nur sehr geringen Zusatznutzen, die jedoch deutlich mehr kosten als die Vergleichstherapie“². Diese Formulierung steht in deutlichem Kontrast zur Definition

des ‚geringen‘ bzw. ‚nicht quantifizierbaren‘ Zusatznutzens in der Arzneimittelnutzen-Verordnung. Danach liegt in beiden Fällen ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, der im ersten Fall ‚einen bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen‘ Vorteil für die Patienten beinhaltet und im zweiten Fall sogar erheblich sein kann, aber eben aufgrund der Datenlage derzeit nicht quantifizierbar ist.

Die damit implizierte holzschnittartige Plafondierung der im AMNOG etablierten differenzierenden Nutzenabstufungen können die schnelle und breite Verfügbarkeit neu zugelassener Wirkstoffe insbesondere bei seltenen Erkrankungen, aber auch bei seltenen Subgruppen – beispielsweise in der Onkologie – beeinträchtigen.

Es ist davon auszugehen, dass Hersteller künftig die Entwicklung und Ausbietung eines Arzneimittels im deutschen Markt vor dem Hintergrund der strukturellen Nivellierung eines zentralen Elementes des AMNOG-Gesetzes – der differenzierenden Nutzenbewertung – detailliert prüfen werden. Diese Entwicklung und die Auswirkungen werden seitens der Plattform Nutzenbewertung weiter intensiv zu beobachten sein.

Kontakt:

joerg.ruof@r-connect.org

Literatur

¹ <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/-gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>

² <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/gesetze-und-verordnungen/guv-20-lp/gkv-finanzstabilisierungsgesetz.html>

GKV-Finanzstabilisierungsgesetz: Perspektiven der AMNOG-Weiterentwicklung

Professor Josef Hecken | Unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

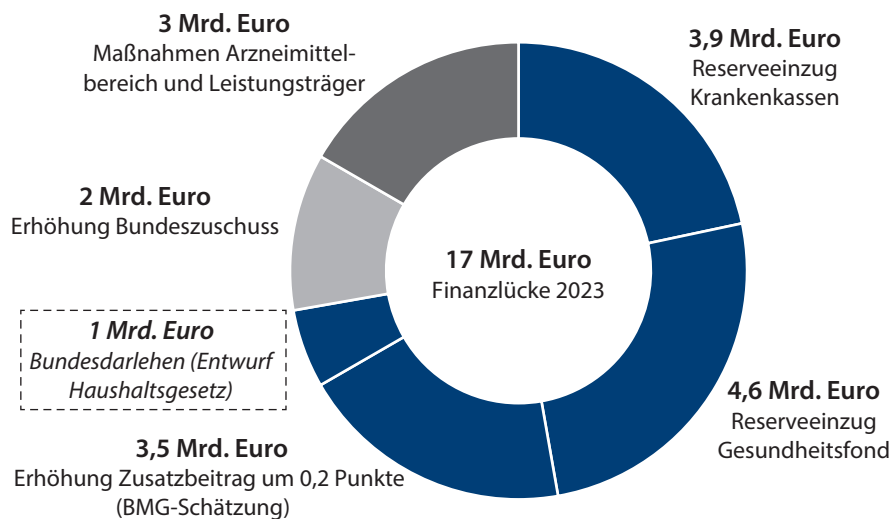
Die letzte Dekade war im Bereich Arzneimittelversorgung von einer erfolgreichen Einführung des AMNOG-Verfahrens gekennzeichnet. Angesichts des aktuellen Finanzierungsdefizits in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind die durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz vorgesehenen Einsparungen bei Arzneimitteln angemessen und stellen die Grundlagen einer sachgerechten Arzneimittelversorgung nicht infrage. Zu prüfen sind jedoch insbesondere die vorgesehene sog. ‚Leitplanken-Regelung‘, d.h. die Preisfindung für Medikamente mit geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die kategorische Festlegung des Kombinationsabschlages auf 20 Prozent. Kritisch zu betrachten ist weiterhin die vollkommen fehlende strukturelle und strategische Ausrichtung des Gesetzes. Die verankerten Maßnahmen basieren – weit über die Regelungen im Arzneimittelbereich hinaus – ausschließlich auf einer Aktivierung vorhandener Reserven der GKV. Perspektivische Ansätze – zum Beispiel zur Vorbereitung der GKV auf den anstehenden demografischen Wandel – fehlen.

Die Ausgangslage Die Weiterentwicklung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) ist im Koalitionsvertrag der Ampel-Regierung verankert¹. Eine Stärkung der Möglichkeiten der Krankenkassen zur Begrenzung der Arzneimittelpreise ist dabei explizit vorgesehen und zu begrüßen. Die u.a. aufgrund der Corona-Pandemie äußerst prekäre Finanzsituation der GKV bewirkt hier zusätzlichen Handlungsdruck. So wird im Entwurf zum GKV-Finanzstabilisierungsgesetz kommentiert: ‚Ohne zusätzliche Maßnahmen würde der durchschnittliche Zusatzbeitrag in der GKV im Jahr 2023 von derzeit 1,3 Prozent um rund einen Prozentpunkt steigen und anschließend aufgrund der Lücke zwischen Einnahmen und Ausgaben jedes Jahr um weitere 0,2 bis 0,3 Prozentpunkte zunehmen². Die Finanzierungslücke in der GKV wird 2023 auf ca. 17 Mrd. Euro geschätzt. Im Finanzstabilisierungsgesetz sind verschiedene Maßnahmen zur Schließung dieser Finanzlücke vorgesehen (siehe Abb. 1). Auf Maßnahmen im Bereich Arzneimittel entfallen hier bei ca. drei Milliarden Euro.

Einsparungen im Arzneimittelbereich

Die im Gesetz vorgesehenen Einsparungen im Arzneimittelbereich verteilen sich auf verschiedene Teilbereiche. Eine Übersicht dazu findet sich in Abbildung 2. In der Gesamtschau sind diese Belastungen vertretbar. So sind zum Beispiel die Erhöhung des Apothekenabschlages, der Herstellerabschlag oder auch die Reduzierung der Umsatzschwelle von Orphan Drugs ein notwendiger Beitrag zur Stabilisierung der Finanzen der GKV. Auch die Notwendigkeit von Abschlägen auf unwirtschaftliche Packungsgrößen, zum Beispiel in der Pädiatrie, steht außer Frage. Gerade bei hochpreisigen Produkten ist kostspieliger Verwurf nicht akzeptabel.

Übersicht über die Maßnahmen im GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes



Quelle: Eigene Darstellung nach Techniker Krankenkasse (2022): TK-Position zum GKV-Finanzierungsgesetz unter: <https://www.tk.de/presse/themen/gesundheitsystem/tk-position-gkv-finanzierung-2131180>

Abbildung 1: Die im Gesetzentwurf vorgesehenen Einsparungen im Arzneimittelbereich addieren sich auf rund drei Milliarden Euro.



Prof. Josef Hecken ist seit Juli 2012 unparteiischer Vorsitzender des G-BA. Zuvor war er unter anderem Staatssekretär im Bundesministerium für Familie, Senioren Frauen und Jugend; Präsident des Bundesversicherungsamtes; Vorsitzender des Gesundheitsausschusses und Stellvertretender Vorsitzender des Rechtsausschusses des Bundesrates sowie Minister für Justiz, Gesundheits, Soziales und Arbeit des Saarlandes.

Bei den weiteren Maßnahmen sind folgende ergänzende Überlegungen zu berücksichtigen:

- Verpflichtende Preis-Mengen-Vereinbarungen sind im Prinzip sinnvoll. So ergibt sich in Einzelfällen im Kontext von Indikationserweiterungen eine deutliche Zunahme der Patientenzahlen ohne Änderung des Erstattungsbetrages (vgl. Abb. 3). Allerdings ist hier auch die Frage zu stellen, weshalb existierende Möglichkeiten zur Kündigung der bestehenden Verträge und zur Durchführung von Neuverhandlungen bei Mengenausweitung einzelner Medikamente bislang nicht ausgeschöpft wurden.
- Die Rückwirkung des Erstattungsbetrages ist gut vertretbar und sogar geboten. Dass sie sich zeitlich auf den Tag der Bewertung durch den G-BA (das heißt sechs Monate nach Markteinführung) bezieht, ist ebenfalls zu

Einsparungen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes im Arzneimittelbereich

| Maßnahme | Einsparungen 2023 (geschätzt) |
|--|----------------------------------|
| Erhöhung Apothekenabschlag | 0,17 Mrd. € |
| Herstellerabschlag | 1 Mrd. € |
| Rückwirkung Erstattungsbetrag AMNOG | 0,15 Mrd. € |
| Abschläge für Arzneimittel ohne/mit geringem Zusatznutzen sowie rechnerischer Abschlag auf Basis einer patentgeschützten zweckmäßigen Vergleichstherapie | 0,25–0,3 Mrd. € |
| Verpflichtende Preis-Mengen-Vereinbarungen | 0,05–0,1 Mrd. € |
| Abschläge unwirtschaftliche Packungsgrößen („Verwurf“) | 0,05 Mrd. € |
| Abschläge Arzneimittelkombinationen | 0,185 Mrd. € |
| Reduzierung der Umsatzschwelle von Orphan Drugs von 50 auf 20 Mio. € | 0,1 Mrd. € |
| Zusätzliche Reserve an Grippeimpfstoffen | -0,075 Mrd. € |
| Gesamteinsparungen | 1,88–1,98 Mrd. € |

Quelle: Eigene Darstellung auf Grundlage des Entwurfs zum GKV-Finanzstabilisierungsgesetz, BT-Drs. 20/3448

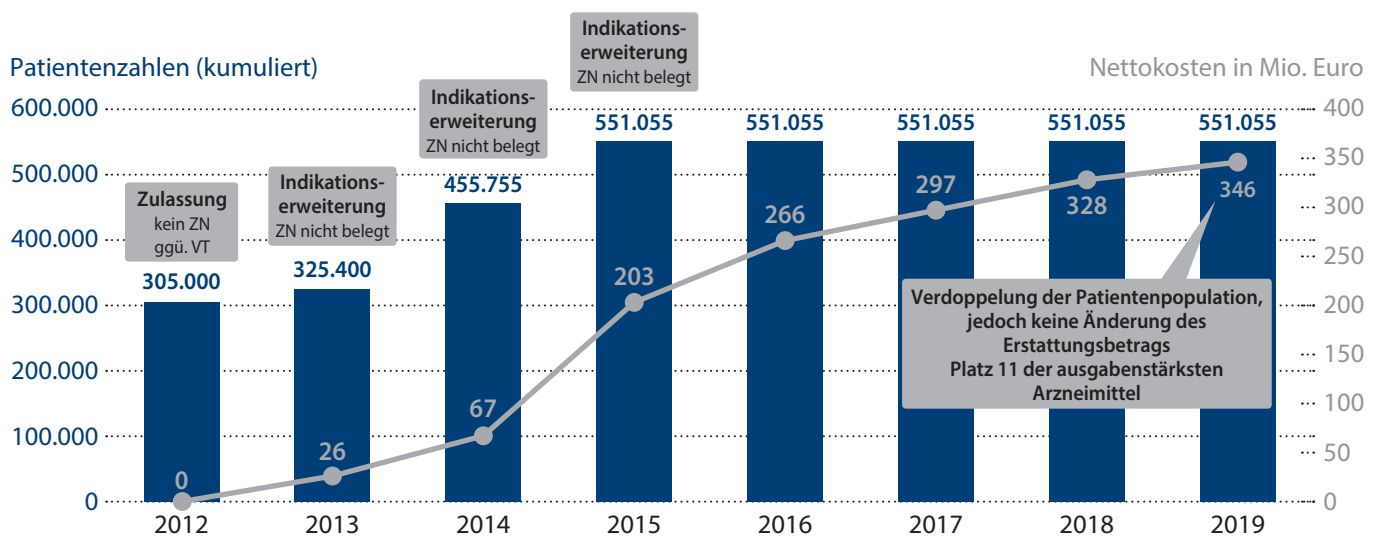
Abbildung 2: Die im Gesetzentwurf enthaltenen Einsparungen ergeben in der Gesamtschau eine vertretbare Belastung.

begrüßen, denn erst ab dieser offiziellen Bewertung besteht Klarheit über einen vorhandenen oder nicht vorhandenen therapeutischen Mehrwert gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Hinter den avisierten Abschlägen für Arzneimittel mit nicht quantifizierbarem bzw. geringem Zusatznutzen steht die Idee, die Verhandlungsposition des GKV-Spitzenverbands zu stärken. Allerdings stößt der explizite Ausschluss einer Verhandlung höherer Erstattungsbeträge bei Wirkstoffen mit geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen auf systematische und rechtliche Bedenken. Wie in der Stellungnahme der Unparteiischen Mitglieder des G-BA zum GKV-Finanzstabilisierungsgesetz ausgeführt, liegt der Feststellung eines

geringen oder nicht quantifizierbaren Zusatznutzens keineswegs nur ein marginaler Mehrwert des Arzneimittels in der Indikation zu Grunde: Der ja vorhandene Zusatznutzen wurde – sofern dieser nicht allein auf einer Orphan-Privilegierung basiert – anhand von patientenrelevanten Endpunkten in für die Nutzenbewertung geeigneten klinischen Studien nachgewiesen und wurde entsprechend der Vorgaben des Paragraphen 5 AM – NutzenV³ quantifiziert. Deshalb wurde von unserer Seite angeregt, entgegen den zwingenden Vorgaben für die Erstattungsbetragsverhandlungen eine flexible ‚Soll-Regelung‘ in den Paragraphen 130b SGB V aufzunehmen, welcher Ausnahmen im Rahmen der Preisverhandlungen ermöglicht. Zudem ist bei dieser Rege-

Mengenausweitung im Kontext von Indikationserweiterungen



Quelle: Eigene Darstellung nach Schröder M, Lohmüller J, Telschow C, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A, Bauckmann J. (2020): Der GKV-Arzneimittelmarkt. Bericht 2020. Angepasste Version vom 03.09.2020. Berlin: WIdO

Abbildung 3: In Einzelfällen ergibt sich im Kontext von Indikationserweiterungen eine deutliche Zunahme der Patientenzahlen, ohne dass sich der Erstattungsbetrag verändert hätte.

lung zu bedenken, dass das Orphan-Privileg in diesem Fall obsolet wäre, denn viele Orphan-Arzneimittel werden initial als nicht quantifizierbar bewertet, da die Datenlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zulässt.

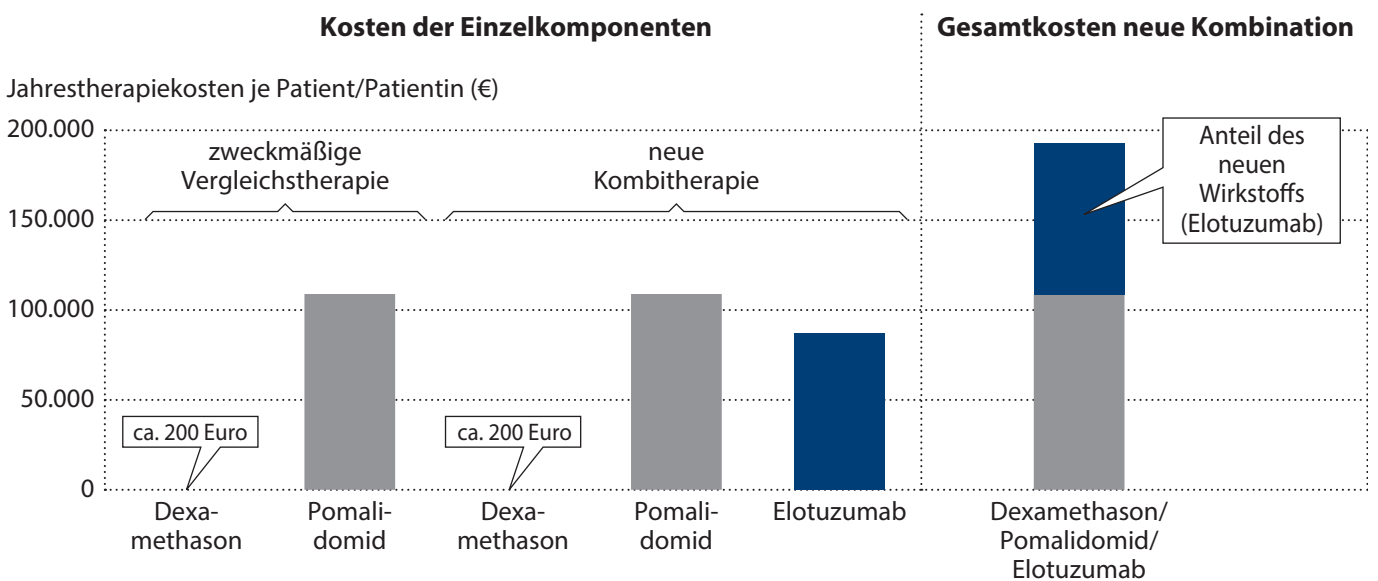
- Eine große finanzielle Herausforderung für die GKV stellen die onkologischen Kombinationstherapien dar. Abbildung 4 verdeutlicht die Kostendynamik am Beispiel des Multiplen Myeloms. Entsprechend sinnvoll ist prinzipiell die vorgeschlagene Regelung zu Paragraph 130e SGB V, die einen Abschlag auf Kombinationstherapien vorsieht. Der pauschale Abschlag von 20 Prozent, ohne den Zusatznutzen dieser Kombination zu berücksichtigen oder den individuellen Mehrwert der Einzel-

substanzen in Betracht zu ziehen, ist jedoch kritisch zu betrachten – zumal rechtliche Einwände möglich erscheinen.

Fazit

Die letzte Dekade war von einer erfolgreichen Einführung des AMNOG-Verfahrens gekennzeichnet. Im europäischen Vergleich hat das deutsche System Leuchtturmcharakter. Die Zeit bis zur Verfügbarkeit neuer Medikamente für Patienten liegt bei nur 133 Tagen – ebenso nimmt Deutschland bei der Anzahl im Markt verfügbarer neu zugelassener Medikamente in Europa eine Führungsrolle ein (siehe Abbildung 5). Zudem erzielt das AMNOG erhebliche Einsparungen von ca. jährlich drei Mrd. Euro.

Kosten von Kombinationstherapien in der Onkologie – Beispiel Multiples Myelom



¹ Standardisierte Berechnung wie in den Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unter der Berücksichtigung aktueller Erstattungsbeträge

Quelle: eigene Berechnung G-BA

Abbildung 4: Da onkologische Kombinationstherapien eine große finanzielle Herausforderung für die GKV darstellen, ist eine Kostenbremse prinzipiell sinnvoll. Der pauschale Abschlag ist jedoch auch rechtlich kritisch zu bewerten.

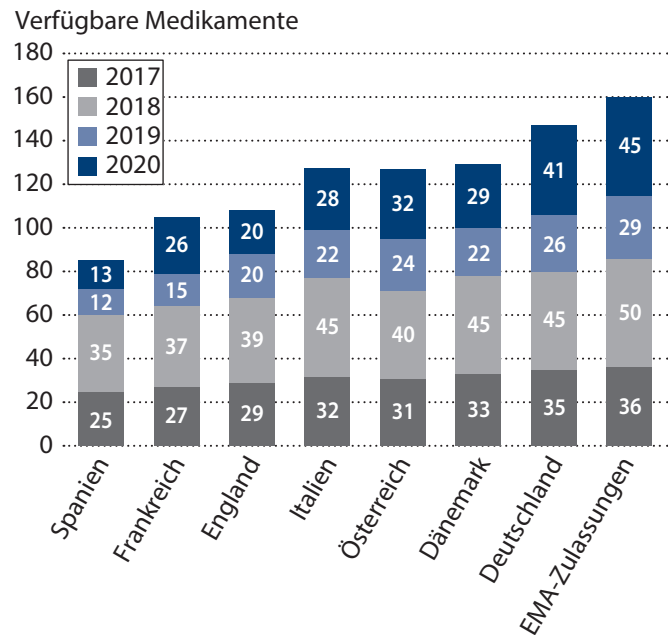
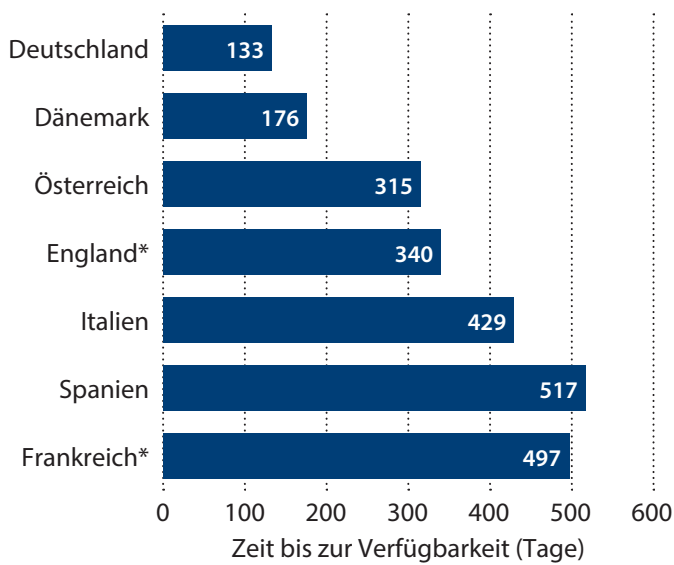
Aufgrund des aktuellen Finanzierungsdefizits in der GKV ist ein Einsparbeitrag des Arzneimittelbereichs unabdingbar. Angesichts der jährlichen Gesamtausgaben für Arzneimittel in Höhe von ca. 50 Mrd. Euro sind die vorgesehenen Einsparungen bei Arzneimitteln im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes angemessen und stellen die Grundlagen einer sachgerechten Arzneimittelversorgung nicht infrage.

Kritisch zu betrachten ist allerdings die fehlende strukturelle und strategische Ausrichtung des Gesetzes. Die verankerten Maßnahmen basieren – weit über die Regelungen im Arzneimittelbereich hinaus – primär auf einer Aktivie-

rung vorhandener Reserven der GKV. Perspektivische Ansätze zur Vorbereitung der GKV auf den anstehenden demografischen Wandel fehlen. Strukturelle Schwachstellen wie zum Beispiel die Neuausrichtung der Krankenhaushauslandschaft werden komplett ausgespart.

Die Prüfbitten der Regierungsfractionen umfassen insbesondere die auch aus Sicht des G-BA als problematisch eingestufte „Leitplanken-Regelung“ für Arzneimittel mit geringem oder nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie die kategorische Festlegung des Kombinationsabschlages auf 20 Prozent.

Zugang zu Arzneimitteln im europäischen Vergleich



* ohne Berücksichtigung von Sonderprogrammen wie Temporary Authorisations bzw. Early Access

Quelle: Eigene Darstellung nach IQVIA (2022): EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2021 survey

Abbildung 5: Deutschland nimmt im europäischen Vergleich sowohl bei der Schnelligkeit des Zugangs zu neuen Arzneimitteln, als auch bei der Zahl verfügbarer neuer Medikamente eine Führungsrolle ein.

Literatur

¹ Bundesregierung. Koalitionsvertrag zwischen SPD, Bündnis90/Die Grünen und FDP. Mehr Fortschritt Wagen. Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. <https://go.sn.pub/jYCV0z>. Zugriff am 14.10.2022

² Bundesministerium für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung. BT-Drs. 20/3448 <https://go.sn.pub/x0BKjE>. Zugriff am 14.10.2022

³ Gemeinsamer Bundesausschuss. Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 23.9.2022 zur öffentlichen Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zum Gesetzentwurf der Bundesregierung. <https://go.sn.pub/UWYeAn>. Zugriff am 14.10.2022

Wie können wir Innovation sicherstellen, ohne auf gute Evidenz zu verzichten?

Martina Stamm-Fibich, MdB | Jonas Wolframm

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Aufgabe auf Grundlage der Kriterien der evidenzbasierten Medizin Entscheidungen über den medizinischen Nutzen eines Arzneimittels zu treffen. Die Beschlüsse, die der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung fällt, sind im Anschluss bei den Verhandlungen der Erstattungsbeträge zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und den Krankenkassen zu berücksichtigen. Im Optimalfall orientiert sich der Preis eines Arzneimittels an seinem medizinischen Nutzen. In letzter Zeit wird die Bewertung des Nutzens jedoch dadurch erschwert, dass die zur Bewertung erbrachte klinische Evidenz schwach ist und keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen Nutzen des Arzneimittels zulässt. Der vorliegende Artikel zeigt diese sogenannten „Evidenzlücken“ auf und beschreibt Lösungsvorschläge. Es wird insbesondere auch auf die Maßnahmen eingegangen, die im GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) zur Lösung des Problems eingeführt worden sind.

Das oberste Ziel unseres Gesundheitssystems ist die gute medizinische Versorgung der Bürgerinnen und Bürger. Dazu gehört auch, dass Patientinnen und Patienten möglichst schnell Zugriff auf medizinische Innovationen erhalten. Leider sind medizinische Innovationen häufig sehr teuer. Durch die hohen Preise entsteht zunächst ein Zielkonflikt zwischen der finanziellen Stabilität des Systems und der breiten Anwendung von teuren medizinischen Innovationen. Gleichzeitig gilt jedoch, dass auch sehr teure Innovationen noch wirtschaftlich sein können, nämlich wenn evident ist, dass der zusätzliche Nutzen für die Betroffenen gegenüber den im Markt befindlichen Therapien einen höheren Preis rechtfertigt.

Dabei ist auch zu berücksichtigen, inwieweit durch medizinische Innovationen teure Folgeerkrankungen oder Einschränkungen bei den Patientinnen und Patienten vermieden werden können. Die Nachweispflicht dafür, dass medizinische Innovationen auch tatsächlich das halten, was sie versprechen, liegt bei der pharmazeutischen Industrie. Es ist die Aufgabe der Hersteller, die entsprechende Evidenz für die Wirksamkeit eines Wirkstoffs in einer Qualität vorzulegen, die auch valide Rückschlüsse über die Vorteile eines Wirkstoffs gegenüber anderen im Markt befindlichen Therapien zulässt.

Es liegt in der Natur der Dinge, dass die Generierung dieser Evidenz Zeit braucht – Zeit, die Patientinnen und Patienten häufig nicht haben. Entscheidungen über die Erstattung von Arzneimitteln werden in einem Spannungsfeld zwischen Schnelligkeit und Gründlichkeit getroffen. Die grundlegende Frage lautet daher: Wie viel Evidenz ist ausreichend, um einen wirtschaftlichen Erstattungspreis verhandeln zu können, ohne dass die Betroffenen unnötig lange auf die ersehnte Therapie warten müssen?

Um diese Frage systematisch zu beantworten, hat der

Gesetzgeber das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) eingeführt. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden neue Wirkstoffe mit der festgelegten Vergleichstherapie verglichen. Die auf diese Weise generierte Evidenz über den „zusätzlichen Nutzen“ eines Wirkstoffs dient als maßgebliches Instrument zur Festlegung der Preise. Das grundlegende Funktionsprinzip des AMNOG lautet: Die GKV kommt für medizinische Innovation in solchen Fällen auf, wenn evident ist, dass die Patientinnen und Patienten konkret profitieren.

Die Voraussetzung für eine Einschätzung ist jedoch, dass die Evidenz eine hohe Qualität hat und auch Aussagen über den Zusatznutzen gegenüber anderen Therapien tatsächlich erlaubt. Aktuell ist das nicht immer der Fall. Aus meiner Sicht gibt es derzeit einige „Evidenzlücken“, die es den Verantwortlichen schwer machen, den Leitgedanken des AMNOG tatsächlich zur Anwendung zu bringen.

Insbesondere in den Bereichen der Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drugs), bei bedingten oder beschleunigten Zulassungen, bei freien Kombinationen und bei Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) und Einmaltherapien ist die Evidenz aus vielfältigen Gründen häufig schwach. Die dort vorhandenen „Evidenzlücken“ führen aus unserer Sicht dazu, dass der ursprüngliche Gedanke des AMNOG – nämlich die Verknüpfung zwischen Evidenz und Erstattungspreis – immer öfter ausgehebelt wird. Stattdessen wurden bislang hohe Erstattungsbeträge für Wirkstoffe bezahlt, deren zusätzlicher Nutzen häufig nicht ausreichend belegt ist.

Das AMNOG wurde als „lernendes System“ konzipiert und hat diese Lernfähigkeit bereits unter Beweis gestellt. Beispielhaft sei an dieser Stelle die Einführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Verbesserung der Evidenz bei Orphan Drugs genannt. Allerdings gehen die



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.

Probleme tiefer. Aus diesem Grund hat der Gesetzgeber im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) einige Reformvorschläge umgesetzt, die an der Balance zwischen Innovation und Evidenz ansetzen. Leider adressiert das Gesetz nicht alle Herausforderungen in diesem Bereich. So bleibt beispielsweise die „Evidenzlücke“ bei den Einmaltherapien weiterhin bestehen.

Zahlen und Fakten zur Evidenzqualität

Zur Einordnung der aktuellen Evidenzqualität lohnt sich ein genauerer Blick auf die Spruchpraxis im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Hierbei fällt auf, dass die Zahl der Nutzenbewertungen mit einem sogenannten „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (ZN)“ seit geraumer Zeit ansteigt. In den Anfangsjahren des AMNOG waren Beschlüsse dieser Art überwiegend bei Orphan Drugs zu finden. Bis Ende 2017 waren noch 80 Prozent aller Verfahren mit im Ausmaß „nicht quantifizierbarer ZN“ Orphan Drugs.¹ In den letzten Jahren haben aber vermehrt auch Wirkstoffe ohne Orphan Drug-Status die Bewertung „nicht quantifizierbarer ZN“ erhalten. In den Jahren zwischen 2018 und 2020 lag der Anteil der Orphan Drugs bei allen Wirkstoffen, die einen „nicht quantifizierbaren ZN“ hatten, nur noch bei 66 Prozent. Etwa die Hälfte der Beschlüsse ist darauf zurückzuführen, dass die gelieferten Daten nicht zur Nutzenbewertung geeignet waren.

Eine weitere nennenswerte Entwicklung ist, dass der Anteil der erstbewerteten Wirkstoffe, die in einem alternativen Zulassungsverfahren zugelassen wurden – zum Beispiel durch bedingte oder beschleunigte Zulassungen – von 30 Prozent in 2015 auf 46 Prozent in 2020 gestiegen ist.² Dieser Trend zu schwächerer Evidenz ist bedenklich. Leider sind dem nationalen Gesetzgeber, was die Zulassungspraxis der EU-Arzneimittelbehörden angeht, die Hände gebunden. Aus diesem Grund braucht es Gegen-

maßnahmen im nationalen Rahmen, die zumindest im Zuge der Preisfindung die notwendige Evidenz als Voraussetzung fordern.

Evidenzlücken im AMNOG – die Baustellen

Besonders groß ist das Missverhältnis zwischen Schnelligkeit beim Marktzugang und der verfügbaren Evidenz, die zur Preisfindung herangezogen werden kann, im Bereich der Orphan Drugs. Die aktuell geltende Orphan Drug-Gesetzgebung bewirkt, dass die von der EU-Kommission zugelassenen Orphan Drugs in der Nutzenbewertung gänzlich unabhängig von der Evidenz einen „fiktiven“ Zusatznutzen zugesprochen bekommen. Erst bei Überschreiten der 50 Millionen Euro Grenze wurde bislang eine Vollbewertung des Wirkstoffs fällig.

Diese Vorgehensweise birgt einerseits den Vorteil, dass die zugelassenen Orphan Drugs äußerst schnell für die Betroffenen erhältlich sind. Gleichzeitig schafft die Regelung jedoch keine Anreize für die Durchführung von Studien mit hoher Evidenzqualität. Insgesamt wird die Orphan-Zulassung von der EU aus unserer Sicht sehr locker gehandhabt. Im Resultat kommt es sehr häufig zu Zulassungen auf sehr schwacher Datengrundlage. Das mag medizinisch vertretbar sein, stellt den G-BA allerdings bei der Preisfindung vor erhebliche Probleme.

Auch der Politik ist bewusst, dass der Bereich der Orphan Drugs besondere Herausforderungen für die Durchführung von klinischen Studien aufweist. Dennoch drängt sich oft der Eindruck auf, dass einige Hersteller kein besonderes Interesse an guten Daten haben, da sich schlechte Daten nicht notwendigerweise in niedrigen Erstattungsbeiträgen widerspiegeln. Die Konsequenz dieser Praxis ist, dass die Balance zwischen Evidenz und Erstattungspreis in vielen Fällen nicht stimmt. Hier muss das AMNOG als korrigierendes Werkzeug eingreifen. Das tut es derzeit jedoch

noch nicht im notwendigen Maß, weil die 50 Millionen Euro Grenze relativ hoch gesetzt ist. Gleichzeitig sieht die aktuelle Regelung auch für Wirkstoffe mit bereits vorhandenen Therapiealternativen keine volle Nutzenbewertung vor. Eine Preisbildung auf der Basis von vergleichender Evidenz ist daher meist nicht möglich.

Ein weiterer Bereich, der sich in Bezug auf die Balance zwischen Evidenz und Innovation derzeit als herausfordernd erweist, sind sogenannte freie Kombinationstherapien in der Onkologie. Sie sind in der Versorgungspraxis heute weit verbreitet und machen mit 44 Prozent etwa die Hälfte aller eingesetzten Kombinationstherapien aus.³ Grundsätzlich wird dabei auf die additive Wirkung von sich ergänzenden Wirkmechanismen gesetzt. Die Vorteile liegen auf der Hand: Es gibt mehr Behandlungsoptionen und Patientinnen und Patienten profitieren im Erfolgsfall von den Synergieeffekten beider Wirkstoffe. Auf der anderen Seite stellen jedoch die hohen Kosten für das System eine substantielle finanzielle Herausforderung dar.

Durch die Kombination zweier Arzneimittel ergibt sich im derzeitigen Erstattungsregime ein linearer Preisanstieg, der im Vergleich mit der Monotherapie einem nicht-linearen Nutzenzuwachs gegenübersteht. Die Folge ist, dass der Preis als ungerechtfertigt hoch zu bewerten ist. Hinzu kommt, dass der Zusatznutzen von Kombinationstherapien im Vergleich zur Monotherapie häufig unbekannt ist, da freie Kombinationen in der Regel nicht systematisch bewertet werden. Das AMNOG bildet Kombinationstherapien derzeit also nicht ausreichend ab. Durch die hohe Innovationsdichte im Bereich der Onkologika und die damit verbundenen Kostensprünge ist der Reformdruck in diesem Bereich besonders ausgeprägt.

Abschließend sollen an dieser Stelle auch ATMPs nicht unerwähnt bleiben, denn auch hier gibt es Evidenzlücken, die eine evidenzbasierte Preisfindung erheblich erschwe-

ren. Der G-BA hat im Faire-Kassen-Wettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) die ATMPs dem AMNOG unterstellt. Die zunehmende Verfügbarkeit von ATMPs, insbesondere von Einmaltherapien, stellt die Nutzenbewertung und daran angeknüpft den Prozess der Preisbildung jedoch vor erhebliche Probleme, da ATMPs häufig im beschleunigten Verfahren zugelassen werden und Fragestellungen zu Langzeiteffekten zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung meist (noch) nicht beantwortet werden können.

An dieser Stelle kollidieren langfristige Heilungsversprechen mit vergleichsweise kurzen Erhebungszeiträumen in den eingebrachten Studien. Durch die oftmals sehr hohen Preise bei gleichzeitig niedrigem Evidenzniveau ist die Evidenzlücke bei den ATMPs und Einmaltherapien aktuell besonders groß. Weil die heutigen Erstattungs- und Preisfindungsmechanismen nicht auf Einmaltherapien ausgerichtet sind, hat der Gesetzgeber die Etablierung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sowie Anforderungen an die Qualität der Anwendung (QL-Richtlinie) zur Verbesserung der Evidenz eingeführt. Durch diese Maßnahmen kann im Zeitverlauf bessere Evidenz generiert werden. Allerdings bleiben Fragen zur Preisbildung insbesondere von Einmaltherapien zum Zeitpunkt der Markteinführung bislang ungeklärt.

Exkurs: Diskussion zu den relevanten Endpunkten für die frühe Nutzenbewertung

In der Vergangenheit hat es immer wieder Diskussionen über die Methodik gegeben, die G-BA und ferner das IQWiG der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln zugrunde legen. Der G-BA entscheidet darüber, welche Endpunkte er für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant einstuft. Daran schließt die Verpflichtung der Hersteller an, qualitativ hochwertige Daten zu den festgelegten Endpunkten für die Nutzenbewertung bereitzustellen. Weil

sich die Fragestellungen von Arzneimittelzulassung und Nutzenbewertung wesentlich unterscheiden, spielen für die Zulassung herangezogene Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung häufig keine tragende Rolle.

Der Fokus liegt hingegen auf Endpunkten wie Lebensqualität oder Symptomatik. Hieraus ergibt sich die Aufgabe der pharmazeutischen Unternehmer, sich im Rahmen der Studienplanung darum zu kümmern, dass sowohl die Patientenauswahl als auch die Wahl der Komparatoren und der Endpunkte so erfolgt, dass die Studien für die Nutzenbewertung relevante Evidenz liefern. In diesem Kontext spielt die Beratung zu klinischen Studien beim G-BA eine wichtige Rolle. Sie sollte von den pharmazeutischen Unternehmen in Anspruch genommen werden. Wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz dieser Maßnahmen seiner Verpflichtung an dieser Stelle nicht nachkommt und schlechte Evidenz abliefern, dann sollte auch das finanzielle Konsequenzen im Rahmen der Preisverhandlungen haben.

Lösungsvorschläge

Aus den beschriebenen Herausforderungen ergibt sich unweigerlich die Frage nach der Lösung der Probleme. Das Ziel muss sein, die Evidenzlage insgesamt zu verbessern. Dazu hat der Gesetzgeber bereits mit der Einführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung einen ersten Schritt gemacht. Der Weg zu guten Daten liegt unserer Meinung nach in der Sanktionierung von schlechten Daten. Aktuell bezahlt die GKV teils sehr hohe Preise für Arzneimittel mit sehr schwacher Evidenz – damit liefert der Gesetzgeber einen Anreiz für schlechte Daten.

Dieser Zustand widerspricht dem Leitmotiv der evidenzbasierten Medizin – wer Wirkstoffe mit guter Evidenzlage auf den Markt bringt, der soll auch dafür belohnt werden. Bei Wirkstoffen mit schlechter Evidenz hingegen, sollte sich der mangelhafte Nachweis der Wirksamkeit auch im

Erstattungspreis niederschlagen. Die Maßnahmen zur Reform des AMNOG aus dem GKV-FinStG basieren auf diesem Prinzip. So wird die beschlossene Absenkung der Umsatzschwelle bei den Orphan Drugs voraussichtlich dafür sorgen, dass auch bei dieser Gruppe von Wirkstoffen die Evidenz wieder eine zentralere Rolle spielt, da Wirkstoffe früher einer vollen Nutzenbewertung unterzogen werden.

Die nun eingeführten Leitplanken für die Erstattungsbeträge weisen der Evidenz im Rahmen der Preisverhandlungen wieder eine gewichtigere und verbindlichere Rolle zu. Die rückwirkenden Erstattungsbeträge ab dem siebten Monat werden dafür sorgen, dass Evidenz früher eine tragende Rolle bei der Preisbildung spielt, als dies bislang der Fall war. In Bereichen, in denen mittelfristig keine bessere Evidenz erbracht wird, sieht das Gesetz Änderungen bei der Preisbildung vor, die der mangelnden Evidenz Rechnung tragen. Dazu gehört vor allem der nun eingeführte Kombinationsabschlag für die freien Kombinationen. Ungelöst bleibt die Problematik der mangelnden Evidenz bei Einmaltherapien zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung. An dieser Stelle muss eine vertiefte Diskussion über innovative Erstattungsmodelle weiter geführt werden.

Fazit

Bisher geltende Grundprinzipien zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln im AMNOG müssen gestärkt werden: Die Evidenz muss im Rahmen der Preisverhandlungen eine größere Rolle spielen. Die nun im GKV-FinStG beschlossenen Maßnahmen weisen den Weg in diese Richtung. Gleichzeitig braucht es aber auch ein Umdenken auf Ebene der Zulassung. Der Trend zu beschleunigten und bedingten Zulassungen sollte sich nicht weiter verschärfen. Ebenfalls wünschenswert wäre eine bessere Beachtung von patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität

und Symptomatik in den durchgeführten klinischen Studien.

Klinische Studien müssen grundsätzlich auch stärker auf die relevanten Fragestellungen, die im Rahmen der Nutzenbewertung vorkommen, ausgerichtet sein. Hier sind die pharmazeutischen Unternehmen in der Pflicht. Vorhandene Beratungsangebote durch die relevanten Behörden müssen von der Industrie konsequent genutzt werden. Hohe Erstattungsbeträge, die nicht durch entsprechende Evidenz zu rechtfertigen sind, sollten der Vergangenheit angehören. Dies liegt insbesondere auch im Interesse der Versicherten, mit deren Beiträgen verantwortungsbewusst und nachhaltig umzugehen ist.

Literatur

¹ Vgl. Batram, Witte, Greiner, Gensorowsky: AMNOG-Report 2022: Orphan Drugs – Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen. Hrsg.: Andreas Storm. Medhochzwei Verlag, Heidelberg, S. 39ff.

² Vgl. Batram, Witte Greiner, Gensorowsky, 2022, S.34.

³ Vgl. Parow, Weidlich, Witte: Hochpreisige Arzneimittel in Kombitherapien – Fakten und Handlungsoptionen. In: AMNOG-Report - Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen. Hrsg.: Andreas Storm. Medhochzwei Verlag, Heidelberg, 2022, S. 99-106.

Optimierung der Arzneimittelversorgung – Anregungen aus der Opposition

Dr. Georg Kippels | Mitglied des Deutschen Bundestages

Die aktuelle gesundheitspolitische Diskussion ist von einer besonderen Herausforderung der Regulationsdimension geprägt. Der Finanzbedarf ist mit einer Größenordnung von 17 bis 26 Milliarden Euro pro Jahr je nach Schätzung und Betrachtung immens. Leider geht das Finanzstabilisierungsgesetz nicht systematisch vor, sondern versucht, durch eine Reihe von nicht nachhaltigen Einzelmaßnahmen kurzfristig den Finanzbedarf zu reduzieren, um eine Erhöhung der Beiträge 2023 zu vermeiden. Was die geplante „Weiterentwicklung“ des AMNOG angeht, ist das von der Regierung vorgelegte GKV-Finanzstabilisierungsgesetz als kritisch für die zukünftige Versorgungssituation in Deutschland anzusehen. Auch Arzneimittel in der Kategorie geringer oder nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bergen für Patientinnen und Patienten enorme Vorteile. Im Koalitionsvertrag nennt die Ampel als zentrales Zukunftsfeld „ein vorsorgendes, krisenfestes und modernes Gesundheitssystem“, das seltene Krankheiten bekämpft. Das Finanzstabilisierungsgesetz ist ungeeignet, um dieser Vorgabe gerecht zu werden.

Die aktuelle gesundheitspolitische Diskussion ist von einer besonderen Herausforderung der Regulationsdimension geprägt. Da ist zum einen die Dimension in finanztechnischer Hinsicht und zum anderen in struktureller Hinsicht mit der damit verbundenen Frage, welche Bereiche zum jetzigen Zeitpunkt angegangen werden sollten. Die Themenbereiche waren zwar zum Zeitpunkt der Abfassung des Koalitionsvertrages abstrakt absehbar und werden dort auch an verschiedenen Stellen erwähnt. Das Zusammentreffen der Folgen aus der Corona-Pandemie, dem Fortschreiten des demografischen Wandels und die notwendigen strukturellen Veränderungen im Gesundheitssystem führen jetzt aber zu einer Kumulierung der besonderen Art.

Sowohl der aktuelle als auch der mittelfristige Finanzbedarf ist mit einer Größenordnung von 17 bis 26 Milliarden Euro pro Jahr je nach Schätzung und Betrachtung immens. Das ruft nach einem großen Wurf, der sich aber als Fluch oder Segen entpuppen kann. Ich will an dieser Stelle nicht alle Handlungsfelder aufgreifen, auch wenn sich keine vollständige Trennung vornehmen lässt. Es wundert uns als Opposition aber nicht, dass auch das AMNOG Erwähnung findet. Lassen Sie mich das Fazit meiner Analyse vorwegnehmen: Ich bin nicht davon überzeugt, dass das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz das Gesundheitssystem finanziell nachhaltiger macht und die bestehenden Probleme lösen wird.

Die im Koalitionsvertrag angekündigte „Weiterentwicklung“ des AMNOG findet im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes seinen Niederschlag. Das aktuelle Gesetz enthält dabei eine Reihe von Maßnahmen, die das Finanzloch der gesetzlichen Krankenversicherung schließen sollen. Leider geht das Gesetz nicht wirklich systematisch vor, sondern versucht, durch eine Reihe von nicht wirklich

nachhaltigen Einzelmaßnahmen kurzfristig den Finanzbedarf zu reduzieren, um eine Erhöhung der Beiträge im kommenden Jahr zu vermeiden. Komplett gelingt dies nicht und trifft besonders radikal den Bereich der Arzneimittel, die eigentlich nur 16 Prozent der GKV-Kosten ausmachen. Entscheidend ist aber, dass im Gesetz an vielen Stellen minimale Veränderungen vorgenommen werden, obwohl bei einer soliden Betrachtung grundlegende und nachhaltige Veränderungen erfolgen müssten. Auch hier fehlt der Koalition offensichtlich wieder die Entscheidungsfähigkeit.

Was die geplante „Weiterentwicklung“ des AMNOG angeht, ist das von der Regierung vorgelegte GKV-Finanzstabilisierungsgesetz als kritisch für die zukünftige Versorgungssituation in Deutschland anzusehen. Als Union in



Dr. Georg Kippels hat Rechtswissenschaften in Köln und Düsseldorf studiert und übernahm im Anschluss eine selbständige Tätigkeit als Rechtsanwalt in Bedburg. Seit 1980 ist Dr. Kippels Mitglied der CDU. Von 2000 bis 2020 war er Ortsbürgermeister in Bedburg-Mitte. Dem Deutschen Bundestag gehört er seit 2013 an und ist seit 2015 ordentliches Mitglied im Ausschuss für Gesundheit. In der aktuellen 20. Wahlperiode des Deutschen Bundestages ist er Obmann der CDU/CSU sowohl im Ausschuss für Gesundheit als auch im Unterausschuss für globale Gesundheit.

der Nachfolge eines Ludwig Erhards und der Sozialen Marktwirtschaft werten wir das AMNOG-Verfahren von 2011 als Erfolg, da es die Erstattung für Innovationen steuert ohne die freie Markteinführung zu beeinträchtigen. Damit haben Patienten und Patientinnen in Deutschland unmittelbar mit der Zulassung Zugang zu Innovationen und damit eine bestmögliche Versorgung.

Den Erfolg des AMNOG-Prozesses sehe ich dabei in der Prüfung des Mehrwerts, den die Innovation zu den schon im Markt befindlichen Arzneimitteln bringt. Besonders wichtig erachte ich hier auch die Kategorien des geringen und nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens. Als Gesundheitspolitiker und Volksvertreter versuche ich mich in die Situation des betroffenen Patienten zu versetzen und aus dessen Sicht die angestrebten Änderungen des AMNOG zu bewerten. Bei der finanziellen Gleichstellung eines neuen Arzneimittels mit geringem oder nicht-quantifizierbarem Zusatznutzen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie frage ich mich, ob es für Unternehmen dann noch rentabel ist, solche Produkte auf den deutschen Markt zu bringen.

Blicke ich nun also auf das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz, sehe ich die potenzielle Gefahr, dass es zu Marktaustritten größeren Stils kommen könnte. Mit der Änderung der bestehenden AMNOG-Regelung greift Minister Lauterbach in ein bewährtes System ein, das international hohes Ansehen genießt. Dieser Eingriff stellt dabei keine Weiterentwicklung dar, da er nur höhere pauschale Abschläge vornimmt, ohne die Bewertung der neuen zu berücksichtigen. Auch Arzneimittel mit der Kategorie geringer oder nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bergen für Patientinnen und Patienten enorme Vorteile, z.B. Verzögerung der Krankheitsprogression, Verträglichkeit oder verbesserte Lebensqualität.

Minister Lauterbach riskiert mit seinem Gesetz bewusst mögliche Marktaustritte bzw. die Nichteinführung von

neuen Arzneimitteln. Dies erachte ich als potenzielles Problem für die Versorgung der Patienten in Deutschland. Die daraus sehr wahrscheinlich folgende langfristige Verschlechterung mit innovativen Behandlungen wird zwangsweise an die Politik zurückgespielt werden, wenn Ärzte und Patienten die Frage stellen, warum ein neues besseres Medikament in Deutschland nicht für sie verfügbar ist.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch den Aspekt der Verfassungsmäßigkeit der vorgeschlagenen Regelung. Das System der Nutzenbewertung mit einer entsprechenden Skalierung der Preise bei der Verhandlung ist flexibel und situationsangepasst.

Das Gesetz gibt diese Flexibilität auf und agiert mit starren Abschlägen bzw. Grenzen in den Zusatznutzenkategorien kein Zusatznutzen, nicht quantifizierbaren oder geringen Zusatznutzen. Hier sind die Bereiche des Eigentumschutzes Art. 14 GG, der Berufsfreiheit Art. 12 GG und des Gleichheitsgrundsatzes Art. 3 GG tangiert.

Damit würde der jetzige, von der Politik unabhängige und bewährte AMNOG-Prozess zum Politikum. Dies erachte ich nicht als vorausschauende Politik. Vor allem bedarf es aber eines sorgfältigen Diskussionsprozesses, um alle Auswirkungen der Veränderungen zu erkennen und bewusst zu treffen. Dies ist derzeit sicher nicht gewährleistet.

Aus Oppositionssicht sollte sich eine Weiterentwicklung des AMNOG nicht allein auf Preiskürzungen mit der verbundenen Gefahr der geringeren Verfügbarkeiten konzentrieren, sondern vielmehr auf Mechanismen, die zu einer qualitativ besseren Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln führen.

Forschungs- und Wirtschaftsstandort & Orphan Drugs

Betrachten wir hier das Beispiel der Arzneimittel gegen Seltene Erkrankungen (Orphan Drugs). Auf Seite 68 des Ko-

alitionsvertrages der Ampelkoalition heißt es „Wir stellen die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sicher.“¹ Die Kürzungsvorschläge im GKV-Finanzstabilisierungsgesetz bewirken jedoch genau das Gegenteil. Rund vier Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer seltenen Erkrankung. Inzwischen sind ca. 8.000 verschiedene seltene Erkrankungen bekannt. Behandlungen existieren jedoch nur mit 138 Arzneimittel, weil die Forschung schwierig und kostenaufwendig ist. Die Seltenen Krankheiten sind deshalb nicht umsonst die sogenannten „Waisenkinder“ der Medizin.

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Die Gesamtzahl der Betroffenen ist zwar in Summe hoch, die Einzelgruppe der Erkrankten jedoch klein, was Studien erschwert und deshalb auch der Absatz der Medikamente nur in geringer Zahl möglich ist. Orphan Drugs sind teuer und halten manchmal auch nicht, was die Entwicklung zunächst verspricht. Aber ihre Forschungsförderung ist essenziell wichtig für die Betroffenen und kann zu einer enormen Verbesserung in diesen Krankheitsbildern führen.

Da die Evidenz bei Orphan Drugs besonders schwierig, ihr Wert jedoch anerkannt ist, wurde noch vom damaligen Bundesgesundheitsminister Spahn das Instrument der „Anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ eingeführt. Das war ein richtiges und wichtiges Signal. Um allen Besonderheiten angemessen Rechnung zu tragen, wurden die Orphan Drugs, die vor 20 Jahren von der EU definiert wurden, 2011 zu Recht mit einer Ausnahmeregelung in der frühen Nutzenbewertung versehen. Ihnen wird im AMNOG ein sogenannter fiktiver Zusatznutzen bescheinigt. Damit startete eine vielversprechende Verbesserung der Versorgungslage in Deutschland, die europaweit vorbildlich geworden ist. Kurz: Orphan Drugs passen einfach nicht in die

Systematik des AMNOG, werden jetzt aber ohne Not in die Regulierung hineingepresst. Vor allem wird auch beim AMNOG eine Strukturveränderung vorgenommen, die sorgfältig vorbereitet werden müsste und nicht in den Kontext einer kurzfristigen Finanzstützungsmaßnahme gehört.

Im bereits erwähnten Koalitionsvertrag steht „Wir stellen die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sicher. Die Engpässe in der Versorgung bekämpfen wir entschieden. Wir ergreifen Maßnahmen, um die Herstellung von Arzneimitteln inklusive der Wirk- und Hilfsstoffproduktion nach Deutschland oder in die EU zurück zu verlagern. Dazu gehören der Abbau von Bürokratie, die Prüfung von Investitionsbezuschussungen für Produktionsstätten sowie die Prüfung von Zuschüssen zur Gewährung der Versorgungssicherheit.“

Betrachtet man in diesem Kontext die angestrebte Reform des AMNOG, dann ersetzt die Ampel unternehmerische Freiheit durch staatliche Lenkung. Statt Unternehmen mit innovativen Arzneimitteln Gewinn erwirtschaften zu lassen, der dann in Deutschland reinvestiert wird und den Forschungsstandort Deutschland stärkt, versucht Minister Lauterbach, die Gewinnspanne maximal zu senken. Aus welchen Mitteln die Ampelkoalition dann jedoch die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln sicherstellen will, wird nicht konkretisiert.

Im Koalitionsvertrag nennt die Ampel als zentrales Zukunftsfeld „ein vorsorgendes, krisenfestes und modernes Gesundheitssystem“, das seltene Krankheiten bekämpft. Die Absenkung der Umsatzschwelle bei Orphan Drugs von 50 auf 30 Millionen Euro führt jedoch lediglich zur schnelleren Anwendung des Zusatznutzenprüfungsverfahrens des AMNOG, was wegen der besonderen Studienlage der Orphan Drugs kaum gelingen wird. Es ist also zu erwarten, dass sich über kurz oder lang die Versorgung mit Arzneimitteln für seltene Krankheiten in Deutschland verschlech-

tern wird. Denn Arzneimittel werden vom Markt verschwinden oder die Forschung wird erst gar nicht aufgenommen. Menschen, die auf Heilung hoffen, werden bitter enttäuscht.

Zudem werden Orphan Drugs vom Gesetz aber auch noch durch den Zwangsabschlag für Kombinationstherapien, durch die Vorgaben zum Zusatznutzen bei den Verhandlungen des Erstattungsbetrags und bei Verwürfen durch unwirtschaftliche Packungsgrößen belastet. Diese Effekte können sich ungünstig kumulieren. Der Einspar-effekt für die GKV ist angesichts der Gesamtdimension der Arzneimittelkosten verschwindend gering, aber der Schaden für die Versorgung von Menschen in besonders schwieriger und oft lebensbedrohender Gesundheitslage ist riesig.

Literatur

¹ <https://go.sn.pub/nXZL0e>

Innovation und Evidenz – Trends aus Sicht der Industrie

Chantal Friebertshäuser, bis 31. Dezember 2022 Managing Director MSD Deutschland | Mitglied im Präsidium des vfa

Wir stehen heute vor einem gesundheitspolitischen Scheideweg: Das AMNOG hat sich bewährt. Es hat (1) die Arzneimittelausgaben langfristig stabilisiert, (2) Innovation gefördert und sich (3) selbst offen genug für eine fachlich fundierte Weiterentwicklung gezeigt. Die geplanten Maßnahmen des GKV-FinStG wären nun hingegen ein fundamentales Abweichen von Grundprinzipien des AMNOG. Durch die Entwertung des geringen und nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens und der Absenkung der Orphan-Schwelle werden wir viel spätere Zulassungsanträge sehen. Leitplanken, pauschale Rabatte, Sonderkündigungsrecht und die Rückwirkung des Verhandlungspreises auch für neue Anwendungsgebiete konterkarieren das Prinzip der nutzenbasierten Preisbildung auf dem Verhandlungsweg. Deshalb ist es entscheidend, die derzeit geplanten AMNOG-Maßnahmen nicht unter vermeintlichem Zeitdruck mit einem Spargesetz durchzuwinken. Es gilt, den notwendigen Um- und Ausbau unseres Systems der Nutzenbewertung im gemeinsamen Dialog voranzutreiben.

Seit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) am 1. Januar 2011 ist der Anteil der Arzneimittel an den Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung langjährig bei rund 16 Prozent stabil geblieben, wovon abzüglich Großhandels- und Apothekenmargen lediglich 11,1 Prozent auf die pharmazeutischen Produkte entfallen. Mittlerweile leisten Pharma-Unternehmen durch Rabatte und Abschläge einen jährlichen Beitrag in Höhe von 21 Milliarden Euro zur Stabilisierung der GKV-Finzen.

Ich möchte dies anhand eines Beispiels aus meinem Unternehmen verdeutlichen: Wir haben im Jahr 2015 ein allgemein als bahnbrechend bezeichnetes immunonkologisches Medikament in den deutschen Markt eingeführt. Seitdem ist im Zuge der wiederholten Erweiterung der Zulassung um weitere Anwendungsgebiete der verhandelte Preis um rund ein Drittel gesunken, und dass, obwohl wir in fast der Hälfte aller neuen Anwendungsgebiete sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen nachweisen konnten.

Insgesamt sind in den ersten zehn Jahren des AMNOG 319 innovative Arzneimittel in Deutschland neu in den Markt gekommen. In den zehn Jahren zuvor waren es 282 Medikamente (siehe Abbildung 1). Das klug austarierte evidenz- und nutzenbasierte Anreizsystem gewährleistet nicht nur weiterhin die Entwicklung neuer Wirkstoffe, sondern ermöglicht den Patientinnen und Patienten in unserem Land auch den schnellen Zugang zu neu zugelassenen Therapieoptionen. Nirgendwo sonst in Europa sind neue Wirkstoffe so schnell verfügbar wie in Deutschland: 133 Tage gegen 511 Tage im EU-Schnitt, aber auch gegenüber zum Beispiel 497 Tagen im ebenfalls großen Markt Frankreich.

Entsprechend viele Länder referenzieren im Rahmen ihrer nationalen Preisbildung den in Deutschland verhandel-

Weiterhin große Innovationskraft der forschenden Industrie

Markteinführungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in Deutschland



Quelle: vfa

Abbildung 1: In den ersten zehn Jahren nach Inkrafttreten des AMNOG sind 310 neue Arzneimittel in Deutschland in den Markt gekommen. In den zehn Jahren zuvor waren es 282 gewesen.



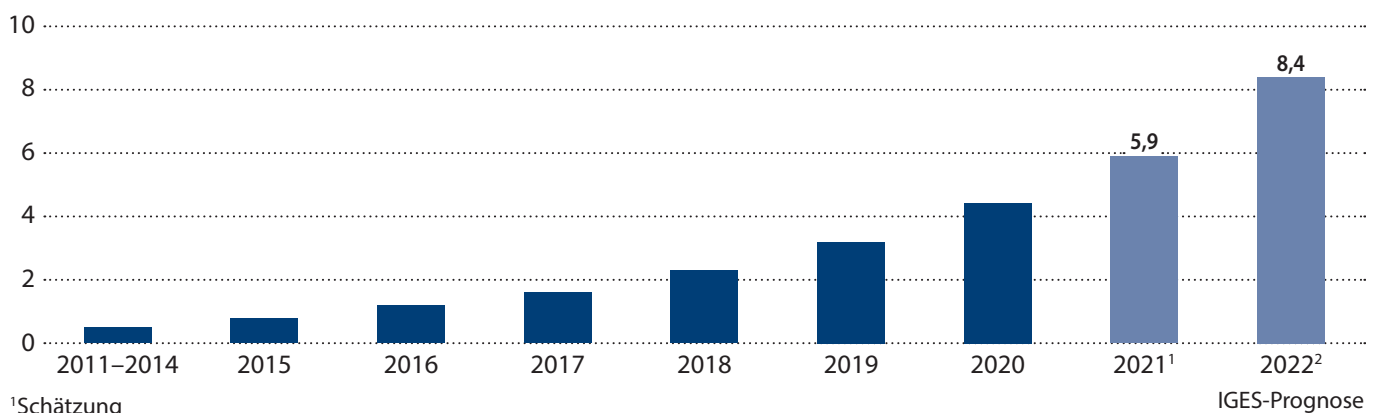
Chantal Friebertshäuser war bis Ende 2022 Senior Vice President und Geschäftsführerin von MSD Deutschland. Seit mehr als 130 Jahren erforscht das in den USA und Kanada unter dem Namen Merck & Co., Inc. mit Sitz in Rahway, New Jersey (USA) bekannte Unternehmen Medikamente, Impfstoffe und Biologika. Chantal Friebertshäuser ist Mitglied im Präsidium des Verbandes forschender Pharma-Unternehmen (vfa) und im Board of Directors der Deutsch-Amerikanischen Handelskammer.

ten Erstattungsbetrag. Kommt es in der deutschen Nutzenbewertung und Preisverhandlung durch gesetzgeberische Interventionen zu Fehlanreizen und Dysfunktionalitäten, hat dies zugleich ganz erhebliche Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten in ganz Europa und darüber hinaus.

Das bedeutet natürlich nicht, dass wir das Rahmenwerk des AMNOG als starres Gerüst begreifen sollten, an dem wir unverrückbar festhalten, bis es irgendwann in seinen Stützelementen korrodiert ersetzt werden muss. Tatsächlich hat sich das AMNOG bereits in der ersten Dekade seines Bestehens als lernendes System gezeigt, das sich seiner veränderten Umwelt mit gebotener Flexibilität anpassen kann: Orphan Drugs, aber auch Reserveantibiotika sind prominente Beispiele. Aber, und das ist entscheidend: Den Änderungen des Gesetzgebers ging die fachliche Diskussi-

AMNOG leistet seinen Beitrag zur Stabilisierung der Arzneimittelausgaben

Geschätzte Einsparungen durch AMNOG-Erstattungsbeträge (Mrd. Euro)



Quelle: © vfa

Abbildung 2: Seit seinem Inkrafttreten generiert das AMNOG in zunehmendem Maße Einsparungen zu Gunsten der GKV – im Jahr 2022 belaufen sich diese voraussichtlich auf 8,4 Milliarden Euro.

on voraus. Die Grundprinzipien der nutzenbasierten Preisfindung im Verhandlungsverfahren blieben stets gewahrt.

Ebenfalls im besten Sinne „Common sense“ war es bislang, die Beteiligten am Verfahren der Nutzenbewertung nicht zu überfordern. So wurde beispielsweise das ursprüngliche Vorhaben, auch den Bestandmarkt nachträglich eine Nutzenbewertung innerhalb des AMNOG durchlaufen zu lassen, einvernehmlich mit dem 14. Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch mit Wirkung zum 1. Januar 2014 außer Kraft gesetzt. Mit der Regelung ist die Rechtsgrundlage für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandmarkt. Stattdessen einigte man sich auf eine pauschale Kompensation der vermuteten Preisanpassungen.

Das nun in dem von der Bundesregierung vorgelegten Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FinStG) vorgese-

hene Sonderkündigungsrecht für bestehende Erstattungsbeträge würde hingegen nicht nur den Vertrauensgrundsatz unterlaufen und in laufende fair und evidenzbasiert verhandelte Vereinbarungen eingreifen, sondern auch auf Monate, wenn nicht Jahre die Verhandlungspartner auslasten und die Nutzenbewertung für neue Medikamente ausbremsen. Leistungserbringer wie Kostenträger, und damit letztlich auch der Haushaltsgesetzgeber sähen sich erheblichen planerischen Unsicherheiten gegenüber.

Die einzelnen im Gesetzesvorhaben geplanten Eingriffe in das fein austarierte und weltweit gelobte Bewertungs- und Preissystem des AMNOG würden tatsächlich gleich in mehreren Dimensionen erhebliche Verwerfungen auslösen:

Die neuen sogenannten „Leitplanken“ in den Preisverhandlungen sind eigentlich Preisfestsetzungen einer Staatsmedizin. Es bleibt schlicht nichts zu verhandeln. Überlegenen Arzneimitteln mit geringem oder nicht quan-

tifizierbarem Zusatznutzen würde in Zukunft automatisch maximal das Preisniveau des unterlegenen Produktes zugebilligt. Anstelle der fairen Erstbewertung der zum Zulassungszeitpunkt tritt die faktische Entwertung des festgestellten Zusatznutzens des neuen Produktes.

Das Prinzip „gleiche Preise für gleich gute Produkte“ und „etwas höhere Preise für etwas bessere Produkte“ wird durchbrochen. Dies bedeutet womöglich das Aus für viele Schrittinnovationen, die in der Vergangenheit bei Krebsarten, die im fortgeschrittenen Stadium eine besonders schlechte Prognose haben, nach und nach ein Zugewinn von Überlebenszeit ermöglichten. Zusammen mit der neuen Muss-Regelung zur Berücksichtigung von mengen- und volumenbezogenen Aspekten in den Preisverhandlungen würde das evidenzbasierte Anreizmodell des AMNOG mit seiner funktionierenden stufenweisen Preisdegression durch eine steile politische Preisrutsche ersetzt.

Ein zusätzlicher Abschlag auf den Erstattungsbetrag von in Kombination eingesetzten patentgeschützten Arzneimitteln soll eingeführt werden, obwohl die Kombinationsgabe bereits in den Preisverhandlungen Berücksichtigung findet. Sobald auch nur ein pharmazeutischer Unternehmer die Kombination im Label führt, werden die Kosten der Kombination über den Abgleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Preisverhandlungen berücksichtigt. Im Regelfall werden die Kombinationen aber ohnehin von beiden Herstellern im Label geführt. Nicht nur existiert damit gar keine dem Gesetzgeber offenstehende Regelungslücke, zusätzlich ist die Höhe des vorgesehenen Abschlags selbst augenscheinlich willkürlich rein fiskalisch gewählt: 20 Prozent.

Eine fachliche Begründung der Anhebung dieser Malusregelung für Kombinationstherapien ist die Bundesregierung dabei ebenso schuldig geblieben wie eine nachvollziehbare Beschäftigung mit den damit verbundenen Ver-

sorgungsauswirkungen.

Wie absurd sich der Kombinationsabschlag dann in der Gesamtschau mit den weiteren geplanten Maßnahmen verhält, zeigt diese Konstellation: Handelt es sich bei einem der beiden Kombinationspartner um die wirtschaftlichste zweckmäßige Vergleichstherapie des anderen Arzneimittels, ergibt sich für diesen zukünftig ein rechnerischer Erstattungsbetrag von null Euro. Anders als die bisherige Verhandlungslösung entfaltet der Kombinationsabschlag zudem eine erhebliche Drittwirkung. Auch fehlen notwendige Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den Kombinationspartnern entlang ihres Beitrages zum Gesamtnutzen. Eine auf den Einzelfall beschränkte Ausnahmeklausel wird nicht ausreichen, um diese grundsätzlich bestehenden Rechtsunsicherheiten auch in Hinblick auf die fehlende Erforderlichkeit der Maßnahme zu beseitigen.

Die Privilegierung von Orphan Diseases ermöglicht es den Unternehmen bislang auch, in Indikationen mit kleinen Fallzahlen innovative Therapien wirtschaftlich zu entwickeln und zeitnah in den Markt einzuführen. In Zukunft müssten bei Absenkung des einschlägigen Schwellenwertes von 50 auf 20 Millionen Euro Umsatz aufgrund der Verteilung der Patient:innen regelmäßig schwierig zu rekrutierende Studien bis zu einer in der deutschen Nutzenbewertung akzeptierten Datenlage fortgeführt werden. Andernfalls droht das Medikament ohne quantifizierbaren Zusatznutzen wirtschaftlich zu scheitern. Für die Patient:innen würde das bedeuten, dass sie diese womöglich weitere Jahre auf die Therapie warten müssen. Das System der frühen Nutzenbewertung würde in sein Gegenteil verkehrt.

Es ist deshalb nicht richtig, wenn es heißt, das Gesetz in dieser Form führe zu keinen Einschränkungen in der Patient:innenversorgung. Das Gegenteil ist der Fall. So handelt sich bei der kumulativen Wirkung der vorgesehenen Maßnahmen um nicht weniger als einen Angriff auf die moder-

ne Onkologie. Lassen Sie mich dies noch einmal anhand des schon eingangs beschriebenen Krebsmedikamentes verdeutlichen: Seit dessen Ersteinführung im Jahr 2015 konnten wir dieses bis heute für 15 verschiedene Anwendungsgebiete zulassen und damit insgesamt mehr als 30.000 Patient:innen allein in Deutschland fundamental helfen. Bis zum Jahr 2025 wollen wir das Medikament für weitere Indikationen zulassen und damit die Versorgung von doppelt so vielen Krebspatient:innen ermöglichen. Neben neuen Tumorentitäten bewegen wir uns dabei nun auch vermehrt in frühen Stadien und kurativen Settings.

Schon heute steht dieser erheblichen Ausweitung des Versorgungsbeitrages und der Zahl der behandelten Patient:innen nur eine moderate Ausweitung des Umsatzes gegenüber. Acht von zehn neuen Patientinnen und Patienten würden nach unseren Annahmen das Medikament „kostenlos“ erhalten. Das beweist: Das AMNOG funktioniert. Die Arzneimittelausgaben bleiben auch bei vermehrtem Einsatz von besonders erfolgreicher neuer Therapieoptionen effektiv begrenzt.

Unter den nun geplanten Vorgaben des GKV-FinStG sähe das hingegen ganz anders aus: Trotz Verdopplung der behandelten Patient:innen ergäbe sich nun sogar ein Umsatzrückgang. Oder mit anderen Worten: Wir würden alle zusätzlichen Patient:innen umsonst versorgen und sogar noch Geld drauf legen! Dass dies nicht mit einem rationalen Handeln und Verantwortlichkeiten einer Geschäftsführung gegenüber den Kapitalgebern vereinbar ist, ist augenscheinlich. Die Folge: bestimmte Innovationen bleiben aus und gerade Patient:innen in kleinen Indikationen mit hohem ungedeckten medizinischen Bedarf werden nicht so gut versorgt, wie es an sich möglich wäre.

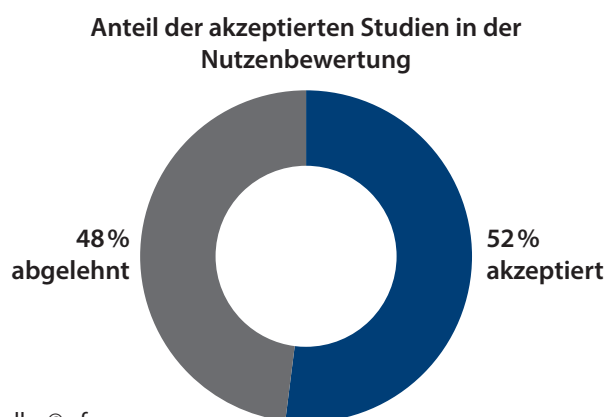
Anstatt die sprachlich sicher unglücklich bezeichneten Kategorien des geringen oder nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens, die das Schwungrad des medizinischen Fort-

schritts am Laufen halten, gesetzlich zu diskreditieren, sollten wir uns vielmehr gemeinsam fragen, wie es kommt, dass sich so viele vielversprechende Therapieinnovationen in diesen Nutzenkategorien wiederfinden. Denn tatsächlich besteht ganz anderer und durchaus dringlicher Fortentwicklungsbedarf im AMNOG: Wir scheitern regelmäßig daran, vorhandene Evidenz angemessen im Rahmen unseres Systems der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen (siehe Abbildung 3).

48 Prozent der klinisch verfügbaren Evidenz schafft es heute nicht, auch im AMNOG akzeptiert zu werden. Manche Ursachen hierfür sind hausgemacht. Der drohende späte Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie schwebt wie ein Damoklesschwert über den pharmazeutischen Unternehmern. Und: Immer zielgenauere Wirkansätze bedeuten auch zunehmend kleinere Patientengruppen. Trotzdem gönnen wir uns den Luxus, Basketstudien im Rahmen der Nutzenbewertung auf einzelne Indikationen aufzuschlüsseln. Dabei knüpfen moderner Therapien oftmals an Wirkprinzipien an, die eben nicht auf ein Organsystem beschränkt sind.

Nicht selten sind zudem patientenrelevante Vorteile früh in Studien erkennbar. Der in diesen Fällen ethisch gebotene Wechsel aus dem Kontrollarm in die Interventionsgruppe erschwert es aber, späte Endpunkte wie das „Overall survival“ aussagekräftig zu erreichen. Diese Lücken könnten wir mit Registerdaten effektiv füllen. Auch Bundesminister Lauterbach hat zuletzt aus Versorgungsdaten generierte „Digitalen Zwillinge“ und virtuelle Kontrollarme in klinischen Studien am Beispiel Israel hochgelobt. Bei uns in Deutschland werden solche Studiendesigns aber nicht in der Nutzenbewertung gewürdigt! Gerade erst hat ein Unternehmen aufgrund fehlender Akzeptanz einer Registerstudie ein Medikament vom Markt nehmen müssen. Klar ist aber auch: Der beschriebene Weg zu mehr Evidenz aus

Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz ist zu verbessern



Quelle: © vfa

Abbildung 3: Nur 52 Prozent der in Zulassungsstudien vorgebrachten Evidenz wird im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung vom Gemeinsamen Bundesausschuss akzeptiert.

- **48 %** der zur Nutzenbewertung eingereichten **Zulassungsstudien** wurden vom G-BA **abgelehnt**
- Eingereichte Evidenz wird als irrelevant eingestuft, wenn z. B. die Vergleichstherapie nicht der Vorgabe des G-BA entspricht
- Ohne eine Harmonisierung der Studienvorgaben ist eine faire Nutzenbewertung nicht möglich

dem realen Versorgungsgeschehen ist dabei keine Einbahnstraße. Seit Jahre sprechen wir davon, innovative, datenbasierte Erstattungsmodelle (Pay for Performance) miteinander auf den Weg zu bringen. Es ist an der Zeit, hier die nächsten Schritte zu gehen.

Wir stehen heute vor einem gesundheitspolitischen Scheideweg: Das AMNOG hat sich bewährt. Es hat (1) die Arzneimittelausgaben langfristig stabilisiert, (2) Innovation gefördert und sich (3) selbst offen genug für eine fachlich fundierte Weiterentwicklung gezeigt. Die geplanten Maßnahmen des GKV-FinStG wären nun hingegen ein fundamentales Abweichen von Grundprinzipien des AMNOG.

Durch die Entwertung des geringen und nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens und der Absenkung der Orphan-Schwelle werden wir viel spätere Zulassungsanträge sehen. Leitplanken, pauschale Rabatte, Sonderkündigungsrecht und die Rückwirkung des Verhandlungspreises auch für neue Anwendungsgebiete konterkarieren das Prinzip der nutzenbasierten Preisbildung auf dem Verhandlungs-

weg. Das Ergebnis: Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität reichen nicht mehr für eine Marktverfügbarkeit. Die Patientenversorgung droht vom Fortschritt des medizinischen Wissens abgekoppelt zu werden.

Deshalb ist es entscheidend, die derzeit geplanten AMNOG-Maßnahmen nicht unter vermeintlichem Zeitdruck mit einem Spargesetz durchzuwinken. Verantwortliche Politik darf nicht erst dann handeln und sich korrigieren, wenn sich beschriebene negative Auswirkungen auch tatsächlich realisiert haben. Anpassungen von Studienplanungen und Forschungsprogrammen werden wir überwiegend erst zu einem Zeitpunkt sehen, der für eine in Vier-Jahres-Zyklen denkende Politik nur schwer zu operationalisieren ist. Langfristige Innovationsprozesse lassen sich eben nicht nach Haushaltslage an- und abschalten. Es gilt, den notwendigen Um- und Ausbau unseres Systems der Nutzenbewertung im gemeinsamen Dialog voranzutreiben, statt an dessen Stützen zu rütteln, um sich später zu wundern, dass dies insgesamt ins Wanken gerät.

Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren – eine Patientenperspektive

Mirjam Mann | Geschäftsführerin der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.

In Deutschland leben etwa vier Millionen Menschen mit einer der ungefähr 8000 Seltenen Erkrankungen. Menschen mit Seltenen Erkrankungen warten überdurchschnittlich lange auf die richtige Diagnose, nicht wenige erhalten sie nie. Es gibt wenige Expertinnen und Experten für ihre Erkrankungen, die meistens auch nicht leicht zu finden sind und vielfach nicht ausreichend mit anderen Versorgern vernetzt sind. Das Wissen über die verschiedenen Erkrankungen ist noch sehr lückenhaft. Nur für wenige gibt es ursächliche Behandlungen. Menschen mit Seltenen Erkrankungen sind ein Leben lang krank.

Da es in Deutschland, im Gegensatz zu den anderen europäischen Ländern, keine vierte Hürde gibt, sind Betroffene in der glücklichen Lage, dass sie fast alle Arzneimittel innerhalb weniger Wochen nach der Zulassung auch tatsächlich erhalten können. Dies gilt auch für Orphan Drugs. Diesen schnellen Zugang gilt es zu erhalten.

Zugleich gibt es nur etwa 200 Medikamente, die eine Zulassung als Orphan Drug haben oder hatten. Global betrachtet gibt es für viele Millionen Menschen, die mit einer der etwa 8000 Seltenen Erkrankungen leben, noch überhaupt keine ursächliche oder krankheitsverlangsamende Therapie. Wir brauchen mehr Orphan Drugs, nicht weniger. Forschung und Arzneimittelentwicklung müssen deshalb vorangetrieben und dürfen nicht gehemmt werden. Hierfür brauchen wir nicht nur die Errungenschaften der universitären Forschung, sondern auch das Know-how und das Engagement der pharmazeutischen Industrie. Dazu muss es für sie wirtschaftlich interessant sein, Arzneimittel für diese Erkrankungen zu entwickeln.

Zugleich ist es für die Betroffenen von existenzieller Bedeutung, dass genügend Mittel für andere, extrem wichtige Elemente der Gesundheitsversorgung wie etwa Vernetzung der Zentren, gute Pflege, spezialisierte Reha, gutes Case Management zur Verfügung stehen. Überhöhte Me-

dikamentenpreise verbrauchen Mittel, die für diese Leistungen genutzt werden könnten. Erforderlich sind deshalb im wahrsten Sinne des Wortes „preiswerte“ Medikamente. Also Medikamente, die ihren Preis wert sind, das bedeutet nicht, dass sie dann auch billig sind.

Sorgen und Ängste der Betroffenen

Das Defizit der gesetzlichen Krankenkassen und die vorgeschlagenen Reparaturmaßnahmen kommen auf uns zu, während die Betroffenen schon viele Sorgen haben. Die Covid-19-Pandemie stellte und stellt alle Betroffenen einer chronischen Erkrankung vor große Herausforderungen. Wie so oft sahen und sehen sich Menschen mit Seltenen Erkrankungen dabei noch einmal mehr mit ganz besonderen Belastungen und Problemen konfrontiert. Dazu kommen jetzt noch die Herausforderungen durch den ungeheuren Krieg gegen die Ukraine und die daraus hervorgehende Energiekrise.

Dass die gesetzliche Krankenversicherung durch diese Krisen sowie durch frühere politische Entscheidungen in 2023 ein größeres Defizit aufweisen würde, war allen professionellen Akteuren im Gesundheitswesen schon lange klar. Menschen mit Seltenen Erkrankungen hatten deshalb schon vor diesem Gesetzesentwurf die Sorge, unter diesen Rahmenbedingungen wieder vergessen zu werden. Das Sammelsurium an Maßnahmen im Bereich der Arzneimittelversorgung, das jetzt vorgeschlagen wird, lässt uns befürchten, dass die Entwicklung und das Inverkehrbringen von Orphan Drugs wieder unattraktiv wird. Insbesondere das Vorhaben, die Preisfindung mit „Leitplanken“ zu regulieren, ist nicht nur ein Eingriff in die Selbstverwaltung, es stellt auch eine große Gefahr für die zeitnahe Verfügbarkeit von Orphan Drugs da.

Forderungen der ACHSE – auch in dieser Diskussion aktuell

Mehrere allgemeine Forderungen der ACHSE, welche Verbesserungen im Gesundheitswesen dringend notwendig sind, sind auch wieder relevant, wenn wir die neuen Entwicklungen im Bereich der Arzneimittel, insbesondere die ATMP, beraten:

1. Strukturierte Patientenpfade sollen beschrieben und veröffentlicht werden, damit für nicht spezialisierte Ärztinnen und Ärzte klar ist, welche die nächsten Schritte für eine optimale Versorgung sind, und damit deutlich wird, an wen betroffene Patientinnen und Patienten verwiesen werden müssen.

2. Vernetzung der Zentren vorantreiben: Es müssen finanzielle Mittel zur Verfügung gestellt werden, um die deutschen Zentren für Seltene Erkrankungen besser unterei-



Mirjam Mann ist seit Gründung im Jahr 2004 Geschäftsführerin der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.. ACHSE setzt sich als Netzwerk von mehr als 130 Patientenorganisationen von Menschen mit Seltene Erkrankungen für die Belange von Betroffenen ein. Mirjam Mann ist neben der Leitung der Geschäftsstelle und der Finanzierung der Arbeit der ACHSE insbesondere für Netzwerkarbeit und politische Interessenvertretung zuständig.

inander, mit den European Reference Networks (ERN) sowie mit der Versorgung der Niederlassung zu vernetzen.

3. Die Finanzierung der Zentren basiert auf einem komplizierten Mix. Zuschläge müssen einzeln verhandelt werden. Die ACHSE wünscht sich bei der Weiterentwicklung der Zentren-Finanzierung Regelungen, die nicht in Konkurrenz zur Finanzierung anderer Versorgungsangebote ausgehandelt werden müssen.

4. Um Expertise transparent zu machen, brauchen wir zertifizierte Zentren.

5. Komplexe Versorgung sollte nur von Experten und Expertinnen verabreicht werden. Im Interesse der Patienten und Patientinnen sollten nicht alle Ärzte alles machen.

6. Wir brauchen deutlich mehr Evidenzgenerierung, sowohl vor als nach der Zulassung. Zu diesem Zweck braucht es eine „Nationale Strategie Patientenregister“. Die Bundesregierung soll eine nationale Strategie zum Auf- und Ausbau sowie den Erhalt und die Pflege von Registern zu Seltene Erkrankungen entwickeln und dabei die Kommunikation, Interoperabilität und Vernetzung zwischen den verschiedenen Akteuren bzw. zwischen den Registern sicherstellen. Es bedarf eine Registerlandschaft auf der Basis von Patientenregistern, nicht Produktregistern.

7. Die Betroffenen sollten ganzheitlich betrachtet und ebenso unterstützt werden. Jeder chronisch erkrankte Mensch soll Anspruch auf eine unabhängige, systemkompetente Case Managerin oder einen Case Manager „auf Rezept“ haben: „MyCaseManager“. Diese Person steht den Betroffenen zur Seite, hilft ihnen bei der Beantragung der Leistungen, die ihnen zustehen, dabei, die bürokratischen

Hürden zu überwinden und kümmert sich um notwendige Unterstützungsmöglichkeiten, um so die bestmögliche Versorgung für sie sicherzustellen und die Betroffenen in unserem Gesundheits- und Sozialleistungssystem nicht allein zu lassen.

8. Die ACHSE fordert eine verlässliche und ausreichende Förderung der Selbsthilfe, nicht nur in Form von Projektförderung. Die Selbsthilfe übernimmt Aufgaben der Beratung, die Verbesserung von Informationen und Leitlinien, die Aufklärung über Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten, die psychosoziale Unterstützung Gleichbetroffener, sie treibt Verbesserungen in der Versorgung voran. Sie bringt ihr Wissen und ihre Erfahrungen im Gesundheitswesen, in die Forschung und in die Gesellschaft ein und sollte daher auch ihrerseits von der Gesellschaft nachhaltig und planbar unterstützt werden. Dies gilt auch für die Dachorganisationen, wie die ACHSE oder die BAG SELBSTHILFE. Diese Unterstützung stellt sicher, dass die Selbsthilfe eine unabhängige und kritische Stimme, auch gegenüber der pharmazeutischen Industrie sein kann.

Angemessene Preise sind im Interesse aller

Bei der Entwicklung von Orphan Drugs gibt es ein Spannungsfeld zwischen dem enormen Bedarf nach Therapien für die noch nicht (gut) behandelbaren Erkrankungen und dem damit zusammenhängenden Wunsch, den Zugang zum neuen Medikament so schnell wie möglich auch außerhalb von Studien zu gewährleisten auf der einen Seite, und der Notwendigkeit, gute Daten zur Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und dem Nutzen eines Produkts zu haben, um richtige Therapieentscheidungen treffen und einen angemessenen Preis verhandeln zu können, auf der anderen Seite.

Menschen mit Seltenen Erkrankungen haben genau wie

andere Patienten einen Anspruch auf und ein Bedürfnis nach sicheren, qualitativ hochwertigen und wirksamen Medikamenten, die zudem einen Zusatznutzen im Vergleich zu den bestehenden Versorgungsmöglichkeiten bieten. ACHSE unterstützt deshalb nachdrücklich die Forderungen und Bemühungen sowohl in der klinischen Prüfung als auch anschließend durch anwendungsbegleitende Datenerhebung Evidenz über den Zusatznutzen von Orphan Drugs zu erhalten.

Ein Arzneimittel wird in der Europäischen Union als Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen, wenn das Unternehmen nachweisen kann, dass in der EU noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird. Ob der Zusatznutzen von Orphan Drugs mit dem durch die EMA festgestellten „Significant benefit“ ausreichend belegt wird, wird durch die HTA-Behörden in Europa offenbar differenziert gesehen. Die Zulassungs- und HTA-Behörden müssen mit der Industrie und den Patientenvertretungen einen Konsens darüber finden, wie und wann die für die richtige Therapieentscheidung notwendige Evidenz bei Orphan Drugs gesammelt werden kann und soll. Aus Sicht der ACHSE macht es Sinn, bereits in den Zulassungsstudien so viel Evidenz wie möglich zu sammeln, die auch die Fragen der HTA-Behörden berücksichtigt.

Damit Menschen mit Seltenen Erkrankungen mit den passenden Medikamenten versorgt werden können, muss auch der Preis stimmen. Ein fairer Preis belohnt das Risiko und das Know-how, dass der Hersteller investiert hat, wird geleistet für ein Produkt, das seinen Mehrwert belegt hat und kann von der Gesellschaft getragen werden. Medikamente für sehr kleine Populationen werden nie billig sein

können, sie sollten aber ihren Preis wert sein. Zugleich sollten genügend Anreize geboten werden, um auch für die große Mehrheit der Betroffenen, für die es noch gar keine Arzneimitteltherapie gibt, neue Produkte zu entwickeln.

Die ACHSE unterstützt Maßnahmen, um überhöhte Preise zu verhindern. Da allerdings sowohl die Entwicklungs- und Herstellungskosten der Industrie als auch die Preisverhandlungen intransparent bzw. vertraulich sind, kann die ACHSE sich nicht zur Redlichkeit der aktuellen Preise positionieren. Gerade weil die Preisverhandlungen geheim sind, trägt das Bundesministerium für Gesundheit eine große Verantwortung, dass Änderungen der gesetzlichen Regelungen ohne negative Konsequenzen für die Verfügbarkeit der Orphan Drugs in Deutschland bleiben.

Aber auch die verhandelnden Parteien – GKV Spitzenverband und die Pharmafirma, die ein bestimmtes Produkt auf den Markt bringen will, sowie die Industrie als Gemeinschaft – müssen ihren Beitrag dazu leisten, dass die Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen sich in Deutschland nicht verschlechtert und die Kosten beherrschbar bleiben. Verhandlungsleitplanken, die die Möglichkeiten gemeinsam flexibel nach Lösungen zu suchen, einschränken, sind dabei nicht hilfreich.

Seltene Erkrankungen: Leitplanken für die Evidenzanforderungen aus regulatorischer Sicht

Dr. Frauke Naumann-Winter, Dr. Wiebke Löbker und Prof. Dr. Karl Broich | BfArM

Um den Zugang zu wirksamen und adäquat geprüften Arzneimitteln für etwa 35 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung in der EU zu verbessern, trat im Jahr 2000 die Verordnung für Arzneimittel für seltene Leiden in Kraft. Nach einer Übersicht über die Erfahrungen mit der Orphan-Verordnung werden die regulatorischen Anforderungen dargestellt, die sich je nach therapeutischem Umfeld und der jeweiligen therapeutischen Intervention erheblich unterscheiden können. Gerade bei besonders seltenen Erkrankungen oder komplexen Interventionen kommt der prospektiven Datenerhebung über den gesamten Lebenszyklus eines Orphan-Arzneimittels eine besondere Bedeutung zu. Eine Intensivierung des Dialogs zwischen Patienten und Ärzten sowie Herstellern, Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen auf europäischer sowie nationaler Ebene wird empfohlen, damit in einem typischerweise globalen Entwicklungsprogramm für alle Beteiligten aussagekräftige Daten erhoben werden. Verschiedene Initiativen und Plattformen zielen auf eine bessere Sichtbarkeit von seltenen Erkrankungen ab, um langfristig die medizinische Versorgung von Patienten zu verbessern.

Historischer Hintergrund und Kriterien der Orphan-Verordnung

Als Ende der 90er Jahre darüber diskutiert wurde, ein EU-Programm für die Förderung von Arzneimittelentwicklungen für seltene Erkrankungen zu entwickeln, wurden vor allem sogenannte „Blockbuster“ zugelassen, die zur Behandlung von großen Patientengruppen entwickelt worden waren. Selbst wenn es während ihrer Entwicklung Hinweise auf eine relevante klinische Wirksamkeit für die Behandlung bei seltenen Erkrankungen gab, wurden diese oft regulatorisch nicht aufgegriffen, und kamen die entsprechenden Wirkstoffe überhaupt und dann für andere Erkrankungen auf den Markt, wurden sie für seltene Erkrankungen häufig off-label eingesetzt.¹

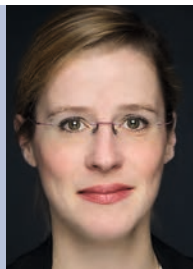
Um den Zugang zu wirksamen und adäquat geprüften Arzneimitteln für etwa 35 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung in der EU zu verbessern, trat im Jahr 2000 die Verordnung für Arzneimittel für seltene Leiden in Kraft.² Bei diesem Verfahren werden vielversprechende Wirkstoffkandidaten mit einer sogenannte Orphan Designation (OD) ausgewiesen, die dadurch von bestimmten administrativen bzw. finanziellen Vergünstigungen profitieren können.³ Die Kriterien für eine erste Ausweisung beinhalten einen Grenzwert zur Seltenheit einer Erkrankung (als postulierte Ursache für fehlende Profitabilität) und fordern erste Nachweise bezüglich der wissenschaftlichen Rationale für die Verwendung des beforschten Wirkstoffs bei der jeweiligen seltenen Erkrankung.

Die Kriterien für die initiale Orphan Designation ermöglichen einfachen und breiten Zugang zum Anreiz-Programm. Wenn es sich nicht um die ersten Arzneimittel handelt, die zur Diagnose, Prävention oder Behandlung einer seltenen und schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung entwickelt werden, müssen Kandidaten einen

sogenannten erheblichen Nutzen gegenüber bereits vorhandenen, sogenannten zufriedenstellenden Methoden aufweisen.⁴

Dieser erhebliche Nutzen kann entweder auf einem sogenannten klinisch relevanten Vorteil oder einem erheblichen Beitrag zur Patientenversorgung beruhen.⁵ Ein klinisch relevanter Vorteil liegt vor, wenn eine bessere Wirksamkeit oder ein günstigeres Sicherheitsprofil dokumentiert sind, oder die neuen Arzneimittel z. B. für ein anderes Krankheitsstadium oder nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden können. Ein erheblicher Beitrag zur Patientenversorgung kann z. B. anhand von Verbesserung der Lebensqualität belegt werden, die auf einer Vereinfachung der Darreichung erreicht wird.

Zum Zeitpunkt der Zulassung muss der Orphan-Status bestätigt werden, um Zugang zu einer Orphan-Marktexklusivität zu bekommen. Hier erhält das sogenannte Orphan Medicinal Product (OMP) eine Marktexklusivität gegenüber ähnlichen Arzneimitteln wie z. B. Generika oder direkten Derivaten. In den Jahren einer Marktexklusivität (z. B. zehn bzw. gegebenenfalls bis zu zwölf Jahre bei Arzneimitteln, die für Kinder gemäß der EU-Kinderarzneimittelverordnung entwickelt wurden) müssen die pharmazeutischen Firmen keine direkte Konkurrenz fürchten, da ein eventueller Bruch einer Marktexklusivität mit hohen Anforderungen verbunden ist. Da die Definition von ähnlichen Produkten aber eher eng gefasst ist, wird eine innovative Forschungsaktivität selbst im selben Therapiegebiet auch



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.

Dr. Wiebke Antonia Löbker, Apothekerin (Fachapothekerin für Arzneimittelinformation); 2009 – 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Fachbereich Pharmakologie & Toxikologie; 2011 – September 2016



Referentin in der Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Berlin; seit Oktober 2016 wissenschaftliche Mitarbeiterin beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn.

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.

durch Zulassung eines Arzneimittels mit aktiver Marktexklusivität in der Regel nicht ausgebremst.⁶

Überblick über OMP

In den letzten 20 Jahren wurden über 230 OMP zugelassen, für etwa 150 ist derzeit die Marktexklusivität noch in Kraft.⁷ Entgegen den ursprünglichen Erwartungen handelt es sich bei OMP vor allem um neue Stoffe, häufig sogar um innovative Ansätze wie z. B. die der Gentherapie oder der Anti-Sense-Technologie. Während einige wenige Indikationsgebiete (z. B. Hämatonkologie bei Erwachsenen) von einer sehr dynamischen und auch erfolgreichen Arzneimittelentwicklung profitierten, ist die Mehrheit der 6000 bis 8000 seltenen Erkrankungen weiterhin ohne Behandlung.⁸

Das gilt auch und gerade für Kinderarzneimittel trotz des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs und der erhofften Synergien zwischen den EU-Verordnungen für seltene Erkrankungen und für Kinderarzneimittel. Die Erfahrungen der Orphan-Verordnung bzgl. bekannter Wirkstoffe zeigt, dass sowohl Well-established-use als auch Repurposing weiterhin selten verfolgt werden und Off-label-use bei seltenen Erkrankungen weiterhin weit verbreitet ist (z. B. Indikationen von Arzneimitteln und tatsächliche Empfehlungen in Leitlinien). Es gibt außerdem einige schlechte Erfahrungen mit Orphan-Zulassung von bekannten Wirkstoffen, die von deutlichen Preissteigerungen begleitet waren.⁹

Arzneimittel mit Orphan-Status werden in der EU grundsätzlich nur zentral über die europäische Zulassungsbehörde zugelassen und sind somit sofort in der gesamten EU verkehrsfähig. Leider ist der tatsächliche Zugang zu Orphan-Arzneimitteln in der EU aber sehr ungleich verteilt.⁸ Dies hängt sowohl mit der Vermarktungs- und Preisstrategie der pharmazeutischen Unternehmen als auch mit den nationalen Regeln der Erstattung durch das national gere-

gelte Gesundheitswesen zusammen. Orphan-Arzneimittel, gerade für extrem seltene Erkrankungen, sind oft mit sehr hohen Kosten verbunden.

Das therapeutische Spektrum der Orphans ist sehr breit, besonders viele Orphan-Arzneimittel wurden bislang für die Onkologie, Stoffwechselerkrankungen und Neurologie entwickelt. Hinsichtlich der Prävalenz der Erkrankungen bilden Orphans das gesamte Spektrum von extrem selten bis kurz unterhalb der Grenze von 5 in 10.000 Personen ab.⁷

Regulatorische Anforderungen

Orphan Entwicklungen stellen eine große Herausforderung dar und von der Entdeckung eines Behandlungsansatzes bis zur Vermarktung eines Fertigarzneimittels können viele Jahre vergehen.¹⁰ Viele seltene Erkrankungen sind außerdem fortschreitende Erkrankungen ggf. mit spät bzw. selten auftretenden klinischen Ereignissen. Neben Endpunkten zur Mortalität und Morbidität werden bei seltenen Erkrankungen deshalb 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 können.

Oft ist die Prognose für heterogene Krankheitsverläufe schlecht vorhersehbar, auch weil viele dieser schweren Erkrankungen schlecht verstanden sind. In Abhängigkeit des jeweiligen therapeutischen Umfelds und des konkreten Nutzen/Risikoverhältnisses für ein zuzulassendes Produkt kann die Indikation bei der Erstzulassung auf eine bestimmte Population eingeschränkt werden, die aufgrund ihres hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs klar definiert ist. Durch diese Nischenbildung besteht selbst im Falle von zugelassenen Medikamenten weiterhin ein unge-

deckter Bedarf für weitere Patienten mit derselben Grunderkrankung. Die regulatorischen Anforderungen als auch die vorgelegten Daten für die Zulassung unterscheiden sich in Abhängigkeit des therapeutischen Umfelds und der jeweiligen therapeutischen Intervention erheblich. Neben der Kontrolle der Qualität der vorgelegten klinischen Studien und ihres Verzerrungspotenzials wird bei Orphans besonderer Wert auf die Konsistenz der Daten in der Gesamtschau gelegt, die sich gut in den jeweiligen wissenschaftlichen Kontext einfügen sollte.¹¹ Ein Großteil der Orphan-Zulassungen in der EU beruht auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien.^{12,13}

Es können aber auch Studiendesigns akzeptiert werden, wie z.B. einarmige Studien mit externer Kontrolle oder intraindividuell-kontrollierte Studien. Das Abweichen vom Goldstandard erfordert eine gute Kenntnis der Pathophysiologie und des Wirkprinzips der beantragten Substanz und sollte vorab mit den Zulassungsbehörden abgestimmt werden. Für einige Erkrankungen gibt es zudem regulatorische Richtlinien, in der geeignete Studiendesigns bzw. Endpunkte für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen beschrieben werden.¹⁴ Sowohl die nationalen Zulassungsbehörden und die EMA bieten verschiedene Plattformen zum regulatorisch/wissenschaftlichen Dialog an, gerade auch für die für seltene Erkrankungen so wichtigen SME und Akademia.¹⁵

In den letzten Jahren haben Studiendesigns, bei denen (explorative) frühe klinischer Phasen und (konfirmatorische) spätere Phase ineinander übergehen, immer mehr an Bedeutung gewonnen. Zulassungen können auf Zwischenauswertungen von noch laufenden Studien erteilt werden.

Studienprogramme über mehrere, verschiedene Patientengruppen werden von der pharmazeutischen Industrie außerdem häufig verschachtelt, so dass auch Infor-

mationen aus noch laufenden, parallelen Studien in die Zulassungsentscheidung miteinfließen können. Wird in einer seltenen Erkrankung ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis gesehen, die vorgelegte Evidenz jedoch als nicht vollständig eingeschätzt, kann auch eine Sonderform einer Zulassung ausgesprochen werden (bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen). Orphan-Arzneimittel sind im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimitteln besonders häufig bei den Sonderformen der Zulassung vertreten.¹⁶

Datenerhebung während des gesamten Lebenszyklus

Das Förderprogramm für Orphans senkt nicht grundsätzlich die Anforderungen für die Zulassung, faktisch muss bei Wirkstoffen für seltene Erkrankungen jedoch oft mehr Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung hingenommen werden. Rein zahlenmäßig kann man schlicht in kleinen Populationen seltene oder gar sehr seltene Nebenwirkungen von vielen Orphan-Arzneimitteln vor Zulassung nicht erfassen. Im sogenannten Risikomanagementplan für den Zeitraum nach der Zulassung werden verbindlich die noch fehlenden Informationen und die nachzuliefernden Informationen festgelegt.¹⁷ Dies betrifft vor allem Sicherheitsaspekte, kann aber auch die (Dauerhaftigkeit der) Wirksamkeit einer Substanz betreffen. Beruht die Zulassung auf einer Zwischenauswertung, sind spätere Datenschnitte der pivotalen Studien oder Ergebnisse weiterer Studien nachzuliefern.

Generell bestimmt die konkrete Fragestellung zum Nutzen/Risiko-Verhältnis, welches Design zur Datenerhebung nach Zulassung gewählt wird, prinzipiell sind interventionelle Studien und/oder nicht-interventionelle Studien möglich.^{17,18} Auch Registerstudien aus bestehenden oder noch zu gründenden Registern können beauftragt werden, die Daten aus dem Versorgungsalltag liefern sollen. Hier ist

die Sammlung in Krankheitsregistern empfohlen. Der Aufwand für die Gründung eines Registers oder auch nur die Planung einer effizienten Studie, die die bestehende Unsicherheit adressieren soll, sollte hierbei nicht unterschätzt werden. 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.¹⁹

Eine für den Erkenntnisgewinn besonders kostbare Zeit ist die, wenn erste translaterbare Ansätze für die Behandlung einer Erkrankung gefunden wurden, also oft noch vor der eigentlichen klinischen Entwicklung bestimmter Stoffe. Die Aussicht auf ein möglicherweise bald zur Verfügung stehendes Arzneimittel setzt ein Schlaglicht auf die weitere Erforschung der zugrundeliegenden Erkrankung.

Hier wäre eine prompte Interaktion zwischen Entwicklern, Regulatoren, HTA-Institutionen, Patientenorganisationen aber auch Registerinhabern, wesentlich für eine bessere Planung des gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels, angefangen bei einer rechtzeitigen Vorbereitung auf effizientere Studien und ggf. der gemeinsamen Planung von Langzeitverfolgung von Patienten im Versorgungsalltag nach Zulassung. Es liegt viel Potenzial für eine qualitative Verbesserung einer Datenerhebung, wenn sie prospektiv geplant wird.¹³

Dialog für Effizienz

Einem frühzeitigen Austausch zwischen Patienten und Ärzten sowie Herstellern, Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen auf europäischer sowie nationaler Ebene kommt besondere Bedeutung zu, damit in einem typischerweise globalen Entwicklungsprogramm für alle Beteiligten aussagekräftige Daten erhoben werden. Der Dialog zwischen Regulatoren und HTA wurde auch schon bei den Parallel

Consultations bei der EMA begonnen und sollte im Interesse einer effizienten Arzneimittelentwicklung noch weiter intensiviert werden.²⁰ Auch national findet bereits Austausch zwischen Regulatoren und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) haben zusammen mit dem für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Paragraph 35a SGB V zuständigen G-BA ein Verfahren der frühzeitigen Interaktion in Form gemeinsamer Beratungen etabliert.²¹

Zukünftig wird die HTA-Verordnung 2282/2021 der EU für eine weitere Harmonisierung sorgen.²² Hier ist die gemeinsame wissenschaftliche Analyse der klinischen Daten durch die HTA-Institutionen der Mitgliedstaaten der EU geplant, ab 2025 zunächst für Onkologika und ATMP, ab 2028 für alle OMP. Dies zielt auf eine größere Transparenz und Konsistenz bezüglich der wissenschaftlichen Grundlage der weiterhin national geregelten HTA-Entscheidungen für Erstattung und Preisbildung ab.

Fazit

Grundsätzlich hatten und haben die Förderprogramme für Orphan-Arzneimittel Erfolg: Allein für die EU wurden über 200 Arzneimittel für seltene Erkrankungen auf den Markt gebracht. Bei vielen seltenen Erkrankungen ist eine Dynamik von Arzneimittelentwicklungen zu beobachten, die ohne den wissenschaftlichen Fortschritt der letzten 20 Jahre undenkbar gewesen wären.¹⁰

Parallel zur Überarbeitung der pharmazeutischen Strategie durch die Europäische Kommission wird die Vorlage des Entwurfs für die Orphan-Verordnung Beginn 2023 erwartet. Hier sollten die vorab identifizierten Schwächen adressiert werden, so wäre eine bessere Steuerung in tatsächlich vernachlässigte Therapiegebiete ohne funktionierende Studienlandschaft und ohne etablierte klinische For-

schungsgrundlagen wünschenswert. Die Verordnung soll auch besser an die aktuellen wissenschaftlichen und regulatorischen Begebenheiten angepasst werden.

International gibt es mehrere Bestrebungen, die grundlegenden Voraussetzung für innovative und effiziente Arzneimittelentwicklung zu verbessern, z. B. auch europäische Forschungsverbünde und Register mit verschiedenen seltenen Erkrankungen einer Fachrichtung im Fokus, wie z. B. der European Reference Networks.²³ Datenstandardisierung, Verbesserung der Datenqualität und die Nachhaltigkeit des Datenzugangs sind in aller Munde. Verschiedene Initiativen und Plattformen zielen auf eine bessere Sichtbarkeit von seltenen Erkrankungen ab, unter anderem²⁴, um langfristig die medizinische Versorgung von Patienten zu verbessern. Hier gilt es mögliche Synergien zu identifizieren, um die gemeinsamen Anstrengungen für die Förderung und der Zusammenarbeit für Arzneimittel für seltene Leiden zu optimieren.

Literatur

¹ Mikami K. Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy. *Soc Hist Med.* 2019;32(3):609-30.

² European Parliament and of the Council 1999. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. <https://go.sn.pub/NKOcEd>. Zugegriffen am 15.12.2022

³ Korth-Bradley JM. Regulatory Framework for Drug Development in Rare Diseases. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2022;62(S2):S15-S26.

⁴ Sheean ME, Naumann-Winter F, Capovilla G, Kalland ME, Malikova E, Mariz S, et al. Defining Satisfactory Methods of Treatment in Rare Diseases When Evaluating Significant Benefit-The EU Regulator's Perspective. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:744625.

⁵ Fregonese L, Greene L, Hofer M, Magrelli A, Naumann-Winter F, Larsson K, et al. Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe. *Drug Discov Today.* 2018;23(1):90-100.

⁶ European Commission. Commission 2018. Regulation (EU) 2018/781 of 29 May 2018 amending Regulation (EC) No 847/2000 as regards the definition of the concept, similar medicinal product'. <https://go.sn.pub/eMICQT>. Zugegriffen am 15.12.2022

⁷ EMA. Orphan medicines figures 2000-2021. <https://go.sn.pub/8NgLkB>. Zugegriffen am 15.12.2022

⁸ European Commission 2020. Evaluation of the medicines for rare diseases and children legislation. <https://go.sn.pub/Li6lGC>. Zugegriffen am 15.12.2022

⁹ Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet.* 2018;392(10149):791-4.

¹⁰ Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(2):93-111.

¹¹ CHMP 2006. Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005). <https://go.sn.pub/h42eTR>

¹² Hofer MP, Hedman H, Mavris M, Koenig F, Vetter T, Posch M, et al. Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discov Today.* 2018;23(2):424-33.

¹³ Naumann-Winter F, Wolter F, Hermes U, Malikova E, Lilienthal N, Meier T, et al. Licensing of Orphan Medicinal Products-Use of Real-World Data and Other External Data on Efficacy Aspects in Marketing Authorization Applications Concluded at the European Medicines Agency Between 2019 and 2021. *Front Pharmacol.* 2022;13:920336.

¹⁴ EMA 2022. <https://go.sn.pub/XuNiNA>. Zugegriffen am 15.12.2022

¹⁵ EMA 2021. <https://go.sn.pub/n664a7>. Zugegriffen am 15.12.2022

¹⁶ Pignatti F, Pean E. Regulatory and Evidence Requirements and the Changing Landscape in Regulation for Marketing Authorisation. *Recent Results Cancer Res.* 2019;213:169-87.

¹⁷ EMA/HMA. <https://go.sn.pub/mUdsHP>. Zugegriffen am 15.12.2022

¹⁸ EMA. Post-authorisation efficacy studies: questions and answers 2016. <https://go.sn.pub/Qz3jVE>. Zugegriffen am 15.12.2022

¹⁹ EMA. Patient registries 2018. <https://go.sn.pub/Twzt3H>. Zugegriffen am 15.12.2022

²⁰ EMA 2019. Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies. <https://go.sn.pub/FUBt2g>. Zugegriffen am 15.12.2022

²¹ BfArM. Gemeinsame Beratung durch das BfArM und den G-BA, 2019. <https://go.sn.pub/ZsID2J>. Zugegriffen am 15.12.2022

²² European Parliament and of the Council. Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (Text von Bedeutung für den EWR) 2021. <https://go.sn.pub/8Oj6mZ>. Zugegriffen am 15.12.2022

²³ Kolker S, Gleich F, Mutze U, Opladen T. Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:832063.

²⁴ Orphanet 2021. <https://go.sn.pub/J0kcDI>. Zugegriffen am 15.12.2022

Haben Nutzenbewertungen für Orphan Drugs ein Imageproblem?

Tobias S. Hagedorn | Geschäftsführer der Deutschen Interessengemeinschaft für Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen (DIG PKU) e.V.

Die alltäglichen Belastungen der Patientinnen und Patienten belegen, dass die seltene Stoffwechselstörung Phenylketonurie (PKU) trotz früher Diagnose und verfügbarer Therapie kein gelöstes Problem der Kinderheilkunde ist. Orphan Drugs können helfen, viele lebensbegleitende und unzureichend erfüllte Versorgungsbedarfe zu decken. In der sich zuspitzenden und zunehmend konfrontativen Diskussion um Nutzenevidenz und Kosten von Orphan Drugs fühlen sich die Betroffenen unzureichend wahrgenommen und als Spielball des Systems. Sie sorgen sich um ihren Zugang zu guter und innovativer Versorgung. Bei der Nutzenbewertung geht es auch um das Vertrauen in ein Gesundheitssystem, das niemanden zurücklässt.

Der Alltag der Menschen mit Phenylketonurie und ihre unzureichend gedeckten Versorgungsbedarfe

Mit einer Häufigkeit von etwa 1:10.000 gehört Phenylketonurie (kurz: PKU) zu den seltenen Erkrankungen. PKU ist eine genetische Störung des Phenylalanin-Stoffwechsels. Phenylalanin ist eine Aminosäure, die normalerweise zu Tyrosin abgebaut wird. Unbehandelt führt PKU zu schweren geistigen und körperlichen Behinderungen. Ursächlich hierfür sind zum einen die strukturellen Hirnschädigungen durch eine dauerhafte Vergiftung des Gehirns mit Phenylalanin sowie zum anderen funktionelle Defizite durch die Unterversorgung mit Neurotransmittern.¹ Die Erkrankung wird in Deutschland durch das Neugeborenencreening zuverlässig und früh genug diagnostiziert, um die schwerwiegenden Folgen durch eine Ernährungstherapie zu verhindern.² Das unterscheidet die PKU von vielen anderen seltenen Erkrankungen mit langen diagnostischen Odysseen.

Die Standardbehandlung der PKU – und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie – ist eine Ernährungstherapie, die im Wesentlichen aus zwei Säulen besteht: Zum einen wird die Zufuhr an natürlichem Eiweiß massiv eingeschränkt, damit die Patientinnen und Patienten möglichst wenig von dem für sie gefährlichen Phenylalanin zu sich nehmen. Zum anderen werden alle anderen Eiweißbestandteile sowie Vitamine, Spurenelemente, Mikro- und Makronährstoffe substituiert, um eine Mangelernährung zu verhindern.³

Diese sogenannte „PKU-Diät“ hat nichts mit Modediäten zu tun. Sie ist medizinisch notwendig und hat einen massiven Einfluss auf den Lebensalltag der Betroffenen. Viele Lebensmittel sind überhaupt nicht für den Speiseplan geeignet. Von dem Wurst- oder Käsebrot, das Stoffwechselgesunde zum Frühstück genießen, bleibt für PKU-Patientin-

nen und -Patienten nur noch die Butter dazwischen übrig. Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Nudeln, viele Hülsenfrüchte – alles nicht erlaubt.⁴ Phenylalaninarme Nudeln, Brot oder Mehl sind nur im Spezialhandel erhältlich und sehr teuer. Die Betroffenen verbringen viel Zeit damit, eigenes Brot zu backen und andere Speisen vorzubereiten – Zeit, die ihnen an anderer Stelle fehlt. Andere Lebensmittel müssen abgewogen und ihr Phenylalanin-Gehalt berechnet werden. Zwei mittelgroße gekochte Kartoffeln entsprechen etwa 150 mg Phenylalanin. Die Tages toleranz vieler Patientinnen und Patienten liegt bei 300 bis 400 mg. Eine Waage, ein Taschenrechner und eine Nährwerttabelle gehören zu den täglichen Begleitern der Betroffenen.

Alles muss geplant werden. Zum Besuch bei Freunden bringen die PKUler, wie sie sich selber nennen, ihren eige-



Tobias S. Hagedorn ist gelernter Kaufmann und mit einer Phenylketonurie-Patientin verheiratet. Dadurch kam er 1997 zur Patientenselbsthilfe. 25 Jahre lang gehörte er in ehrenamtlichen Funktionen dem Vorstandsteam der Deutschen Interessengemeinschaft für Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (DIG PKU) an. Seit August 2022 ist er hauptamtlicher Geschäftsführer der Selbsthilfeorganisation. Seit 2001 ist er ehrenamtlicher Geschäftsführer der Europäischen PKU-Gesellschaft ESPKU und seit 2018 Mitglied des Exekutivkomitees des PKU-Weltverbandes GAP.

nen Salat selbst mit. Spontane Restaurantbesuche passen meist nicht mehr in den täglichen Diätplan.⁵ In den Tagen vor und nach einem geplanten Restaurantbesuch berechnen sie, was sie essen können, um den „Diätfehler“ Restaurantbesuch wieder auszugleichen. Manchmal gibt es auch skurrile Situationen, wenn zum Beispiel im Restaurant der „Rinderbraten ohne Rinderbraten“ bestellt wird, weil die Beilagen ganz gut geeignet sind. Natürlich führt das zu Rückfragen und einem konstanten Druck, sich erklären zu müssen, obwohl die Betroffenen das meistens gar nicht wollen, beispielsweise von Kunden oder Lieferanten bei einem Geschäftsessen. PKUler wollen einfach nur normal akzeptiert werden, wie jeder andere auch.

PKU betrifft nicht nur die Patientinnen und Patienten, sondern auch ihr Umfeld. Erhöhte Phenylalanin-Werte machen sich bei Erwachsenen anfangs häufig durch Kopfschmerzen, Konzentrationsschwächen, Reizbarkeit bemerkbar und beeinflussen daher auch die berufliche Belastbarkeit, das familiäre und soziale Umfeld und die mentale oder geistige Gesundheit.^{6,7}

Diese kurze Reise in den Alltag der Patientinnen und Patienten macht deutlich, dass PKU trotz früher Diagnose und verfügbarer Therapie kein gelöstes Problem der Kinderheilkunde ist, sondern dass die Betroffenen eine Vielzahl von lebensbegleitenden und in unserem Gesundheitssystem unzureichend erfüllten Versorgungsbedarfen haben, die zum Teil auch durch innovative Arzneimittel gedeckt werden können. Und sie lässt erahnen, wie wichtig der Zugang zu neuen Produkten und Therapien für die Patientinnen und Patienten mit PKU ist, aber erst recht für Menschen mit vielen anderen seltenen Erkrankungen, die eine lange diagnostische Odyssee hinter sich haben und für die es bisher keine Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Dabei können Patientinnen und Patienten mit PKU durchaus optimistisch in die Zukunft schauen. Seit einigen

Jahren gibt es für einige Betroffene eine Kofaktor-Therapie, erste PKUler lassen sich bereits mit einer innovativen Enzyersatztherapie behandeln. Aktuell wird an einer Vielzahl verschiedener innovativer Therapiekandidaten geforscht, teilweise präklinisch, teilweise auch schon in klinischen Studien.⁸ Nicht alle werden es zu einem marktreifen Arzneimittel schaffen, dennoch besteht Hoffnung, dass zukünftige Patientengenerationen zwar immer noch kein unbeschwertes, aber doch ein leichteres Leben mit der Erkrankung haben werden. Und eines Tages wird es vielleicht auch eine kurative Gentherapie geben, die dann aber vermutlich sehr teuer sein wird.

Die Sorgen der Patientinnen und Patienten

Die Deutsche Interessengemeinschaft für Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen (DIG PKU) ist die bundesweit aktive Selbsthilfeorganisation, die seit 1975 die Interessen und Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sowie ihrer Angehörigen gegen über politischen Entscheidungsträgern und gegenüber den am Gesundheitssystem beteiligten Stakeholdern unabhängig vertritt.⁹ Das Interesse der DIG PKU ist weder der Shareholder Value der Pharma-Industrie noch das Defizit der gesetzlichen Krankenkassen. Dem Verein geht es um die Entwicklung von und den schnellen Zugang zu innovativen Arzneimitteln und Therapien, deren Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen ist.

Die DIG PKU und ihre Mitglieder beobachten mit Sorge, dass immer mehr mindestens höhere Hürden den Zugang zu Orphan Drugs erschweren können oder erschweren werden. Dazu gehören die Überarbeitung der europäischen Rahmenbedingungen für Orphan Drugs und das Deutsche GKV-Finanzstabilisierungsgesetz mit den Änderungen einiger wesentlicher AMNOG-Regelungen. Die DIG PKU fragt, wie sichergestellt wird, dass beide Gesetze in-

haltlich so aufeinander abgestimmt werden, dass es nicht zu unerwünschten Kollateralschäden durch ihre kombinierte Wirkung kommt.

Die Europäische Kommission will die Entwicklungsanreize für Orphan Drugs stärker auf den Bereich der sogenannten „Unmet medical needs“ ausrichten.¹⁰ Was aber sind unerfüllte medizinische Bedarfe? Ist PKU, für die es eine frühe Diagnose, eine Ernährungstherapie, eine Enzyersatztherapie und eine Kofaktor-Therapie gibt, noch eine Erkrankung mit „Unmet medical needs?“ Nach dem zuvor geschilderten Einfluss der Ernährungstherapie auf ihren Lebensalltag liegt die Antwort der Patientinnen und Patienten auf der Hand. Andere, wie zum Beispiel der unparteiische Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Herr Professor Hecken, möchten den Orphan-Status aber nur noch echten Solisten zugestehen, also nur den jeweils ersten Therapien für Erkrankungen, für die es bisher keine Medikamente gab.¹¹ Und auch sie bringen dafür gute Argumente vor. Die Betroffenen fürchten jedoch, dass dadurch deutlich weniger innovative Produkte für sie entwickelt werden können und sie vom wissenschaftlichen Fortschritt möglicherweise abgeschnitten werden.

Zu den Kriterien der Nutzenbewertung innovativer Orphan Drugs gehören auch die sogenannten patientenrelevanten Endpunkte. Aber was ist eigentlich patientenrelevant? Die Messung des Phenylalaninspiegels im Gehirn, also dort, wo die Schädigungen entstehen, ist zwar technisch möglich, jedoch möchten weder die Patientinnen und Patienten diese Prozedur regelmäßig über sich ergehen lassen, noch möchten die Krankenkassen die Kosten dafür dauerhaft übernehmen. Stattdessen ist der vergleichsweise einfach messbare Phenylalaninspiegel im Blut der seit Jahrzehnten wissenschaftlich anerkannte und im Alltag verwendete Surrogat-Parameter zur Überwachung und Vorhersage des Therapieerfolgs.

Wie sehr der Alltag der PKU-Betroffenen durch die massiven Einschränkungen der natürlichen Eiweißzufuhr geprägt wird, wurde bereits erläutert. Und ausgerechnet diese beiden Endpunkte – die Reduzierung der natürlichen Proteinzufuhr und die regelmäßige Kontrollmessung des Phenylalaninwertes im Blut wurden bei der frühen Nutzenbewertung einer innovativen Enzymersatztherapie vor nicht allzu langer Zeit als nicht patientenrelevant bewertet.¹² Reflexartig fühlen sich Menschen mit Phenylketonurie im Stich gelassen, wenn ihre Erfahrungen des täglichen Erlebens und ihre Bedürfnisse in einer Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Bei genauerem Hinsehen müssen wir aber auch die Hersteller in die Pflicht nehmen, mit einer entsprechenden Studienqualität die Aussagekraft ihrer Dossiers hinsichtlich solcher Endpunkte auch methodisch sicherzustellen.

Es sind nicht nur die niedrigen Patientenzahlen, die Zulassungsstudien mit hoher Aussagekraft erschweren. Es sind auch die krankheitsspezifischen Besonderheiten, die berücksichtigt werden müssen. Es gibt über 6000 seltene Erkrankungen,¹³ und alle haben ganz eigene Herausforderungen parat. Es ist für die DIG PKU daher nicht überraschend, dass für über die Hälfte der Orphan Drugs, die seit 2011 die Umsatzschwelle überschritten und eine reguläre Bewertung durchlaufen haben, kein Zusatznutzen festgestellt wurde, und der Zusatznutzen bei weiteren 15 Prozent nicht quantifiziert werden konnte.¹⁴ Um festzustellen, ob der Zusatznutzen eines innovativen Medikamentes für eine seltene Erkrankung nur Fiktion ist, oder wie groß er tatsächlich ist, ist eine Flexibilisierung des Verfahrens hinsichtlich der Studienqualität, der Datenquellen und der patientenrelevanten Endpunkte und auch hinsichtlich der zugrunde liegenden Vergleichstherapie aus unserer Sicht ebenso unerlässlich, wie die Berücksichtigung unserer besonderen Bedürfnisse in einem konstruktiven Austausch

zwischen pharmazeutischen Unternehmen, den Regulierungsbehörden, und den Patientenorganisationen.

Entsprechend der Europäischen Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien (HTA-Verordnung) werden ab 2028 auch Orphan Drugs einem europäischen Nutzenbewertungsverfahren unterzogen werden, zusätzlich zur Nutzenbewertung in Deutschland.¹⁵ Die Patientinnen und Patienten befürchten, dass dies eine weitere Hürde für ihren Zugang zu solchen Medikamenten werden kann. Damit das nicht geschieht, brauchen sie an dieser Stelle die Unterstützung des G-BA und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die an den Grundlagen für die Umsetzung der europäischen HTA-Verordnung mitarbeiten.¹⁶

Patientinnen und Patienten mit PKU und anderen seltenen Stoffwechselerkrankungen möchten Zugang haben zu Arzneimitteln und Therapien, die nicht nur sicher und wirksam sind, sondern die auch ihren Bedürfnissen entsprechen und damit besser sind als bestehende Therapien. Deshalb hat auch die DIG PKU ein natürliches Interesse daran, dass der Nutzen dieser Produkte sachlich bewertet wird. Die Schlagzeilen von Anfang 2022 verunsichern die Betroffenen aber: Da ist von „Mondpreisen“ für Orphan Drugs die Rede,¹⁷ von einem „ungerechtfertigten Privileg eines fiktiven Zusatznutzens“,¹⁴ von „Fehlsteuerung“,¹⁸ und von „Seltene Erkrankungen im Visier der Sparpolitik“,¹⁹ um nur einige zu nennen. Auf Patientinnen und Patienten wirken diese Schlagzeilen anders, als auf Vertreter der Krankenkassen, Regulierungsbehörden oder der Pharmaindustrie.

Die DIG PKU beobachtet mit Sorge, dass Patientinnen und Patienten ihre Aminosäuremischungen absichtlich unterdosieren, weil sie ein schlechtes Gewissen wegen der Kosten haben. Andere trauen sich nicht, ihr Interesse an der Kofaktor-Therapie oder der Enzymersatztherapie mit

ihren Ärzten zu besprechen, weil sie Angst davor haben, dass die Krankenkasse ihnen das teurere Medikament sowieso nicht lange bezahlen wird. Schlagzeilen wie diese führen dazu, dass Betroffene verunsichert werden und Angst um ihre zukünftige Versorgung bekommen oder sich zunehmend als Bittsteller oder sogar als Sozialschmarotzer fühlen. Nur privilegiert fühlen sie sich mit Sicherheit nicht.

Es geht um Geld

Die Diskussion um die Nutzenbewertung von Orphan Drugs dreht sich vordergründig um Evidenz. In Wirklichkeit geht es aber auch um die Kosten dieser Arzneimittel. Das zeigt nicht zuletzt das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz²⁰, mit dem die Politik in den ansonsten heiligen Gral der Selbstverwaltung und der Verhandlungsautonomie eingreift und gesetzliche Leitplanken für die Preisverhandlungen zu Medikamenten vorgibt, deren Bewertung keinen, einen nicht belegten, nicht quantifizierbaren oder geringen Zusatznutzen ergibt. Wie laut wäre wohl der Aufschrei gewesen, wenn der Gesundheitsminister – z.B. um einen neuen Impuls für die Entwicklung neuer Orphan Drugs zu setzen – die Umsatzschwelle für die volle Nutzenbewertung hochgesetzt und Rabatte gekürzt hätte?

Auch die Patientinnen und Patienten wollen, dass ihr Gesundheitswesen finanzierbar bleibt und dass genügend Mittel für die vielen anderen Versorgungsaspekte zur Verfügung stehen: Die unzureichende Versorgung erwachsener Betroffener und der Aufbau von Strukturen für die Transition in die Geriatrie, der Ausbau diagnostischer Möglichkeiten durch ein genomisches Neugeborenencreening, die Bildung von Zentren und ihre Vernetzung in deutschen Referenznetzwerken, Patientenregister, Lotsen, gute Pflege, Rehabilitation – es gibt genug zu entwickeln und zu optimieren, was Geld kosten wird. Angesichts die-

ser Herausforderungen sollte alles vermeiden werden, was zu einem Vertrauensverlust von Menschen seltenen Erkrankungen wie PKU in ihren Zugang zur Therapie führen kann. Deshalb sollten Nutzenbewertungen nicht nur als Instrument zur Hebung finanzieller Effizienzreserven genutzt werden.

Wenn Nutzenbewertungen verschiedene Therapien und deren Preise miteinander vergleichen, dann sollten auch alle Kosten berücksichtigt werden. Die therapierelevanten Speziallebensmittel für die PKU-Diät sind extrem teuer. 750 g Brot kosten etwa fünf Euro, 500 g Nudeln ca. vier Euro, ein halbes Kilo Mehl etwa drei Euro bis 3,50 Euro. Laut einer Publikation der Ernährungsumschau betragen die Mehrkosten für diese Speziallebensmittel im Jahr 2018 je nach Alter bis zu 165 Euro je Patient und Monat²¹ und dürften angesichts der derzeitigen Inflation heute noch deutlich höher ausfallen. Diese Preise werden nicht von den Krankenkassen bezahlt, sondern von den Betroffenen selbst. In Deutschland leben derzeit etwa 5000 früh diagnostizierte Menschen mit PKU. Wenn man so will, subventionieren sie also das Gesundheitssystem jährlich mit etwa zehn Millionen Euro. Schon lange können viele sich diese wichtigen Produkte nicht mehr leisten, sie vernachlässigen ihre Behandlung – mit all den gesundheitlichen Konsequenzen, die damit auch für unser Gesundheitssystem einhergehen.

Weitere etwa 3000 Betroffene kamen vor der Einführung des Neugeborenencreenings auf die Welt. Sehr viele der spät diagnostizierten und in der Regel entsprechend behinderten Betroffenen werden hinsichtlich ihrer Grunderkrankung PKU gar nicht behandelt. Man hat darin lange keinen medizinischen Nutzen gesehen, der den erheblichen Therapieaufwand rechtfertigen würde – auch das ist eine Art von Nutzenbewertung. Heute wissen wir, dass auch ein sehr später Behandlungsbeginn die Lebensquali-

tät dieser Menschen positiv beeinflussen kann.^{22, 23} Dennoch bleiben die meisten Betroffenen ohne Ernährungstherapie. Keine Aminosäuremischungen, keine eiweißarme Ernährung. Ersparnis für das Gesundheitssystem: Etwa 80 Millionen Euro.

Diese insgesamt gut 90 Millionen Euro pro Jahr an Einsparungen entstehen nur durch die nicht eingepreisten eiweißarmen Lebensmittel und nicht verordneten Aminosäuremischungen. Über die massive Unterversorgung der erwachsenen Patientinnen und Patienten und den Investitionsbedarf für den Aufbau dringend benötigter Behandlungskapazitäten zu sprechen, würde hier den Rahmen sprengen. Den Preis für diese Einsparungen und die strukturelle Unterversorgung bezahlen die Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie und verwandten angeborenen Stoffwechselstörungen mit ihrem Geld und – viel schlimmer noch – mit ihrer Gesundheit. Wie hoch die gesellschaftlichen Kosten sind, wird sich erst in den nächsten Jahrzehnten zeigen.

Sind die Sorgen der Betroffenen unbegründet?

Auch im Zusammenwirken mit der Überarbeitung der europäischen Rahmenbedingungen für Orphan Drugs sehen Menschen mit Phenylketonurie und verwandten Stoffwechselstörungen in der Absenkung der Umsatzschwelle und vor allem in den gesetzlichen nutzenabhängigen Leitplanken für die Preisverhandlungen durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz eine erhebliche Gefährdung ihres bisher guten Zugangs zu innovativen Therapien. Und sie fragen sich, ob wieder sie den Preis dafür bezahlen, in dem sie vom wissenschaftlichen Fortschritt abgekoppelt werden? Die einen sagen so, die anderen sagen so. Die DIG PKU weiß es nicht, aber sie befürchtet es. Damit steht sie nicht alleine, auch die AWMF sorgte sich in ihrer Stellungnahme zu dem Gesetzentwurf um die Verfügbarkeit wirk-

samer neuer Arzneimittel.²⁴ Der Einzelsachverständige Professor Dr. Günter Neubauer nannte die Absenkung der Umsatzschwelle in der öffentlichen Anhörung des Gesundheitsausschusses als unverhältnismäßig und willkürlich und kritisierte, dass sie bei vergleichsweise geringer Ergiebigkeit eine kleine und empfindliche Patientengruppe relativ stark trifft.^{25, 26}

Der Bundestagsabgeordnete Dr. Georg Kippels (MdB, CDU) hat seine gesamte Redezeit bei der ersten Lesung des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes diesem Thema gewidmet und damit den Menschen mit seltenen Erkrankungen im Chor der Ärzte, Krankenhäuser, Apotheken und Krankenkassen seine Stimme gegeben.²⁷

Wir verbuchen es als Teilerfolg auch unserer politischen Arbeit, dass der Gesetzentwurf im parlamentarischen Verfahren nachgebessert wurde. Wir begrüßen, dass die Umsatzschwelle für die Nutzenbewertung weniger drastisch gesenkt wurde als ursprünglich vorgesehen, und dass die Gesetzesfolgen explizit für Menschen mit seltenen Erkrankungen in einem Jahr evaluiert werden sollen.²⁸ Ob das ausreicht, um den guten Zugang der Patienten zu innovativen Arzneimitteln zu erhalten, bleibt abzuwarten.

Die DIG PKU fordert keinen noch besseren und noch schnelleren Zugang ihrer Mitglieder zu innovativen Arzneimitteln, sie will nur, dass er nicht schlechter wird, nicht für Menschen mit PKU, und erst recht nicht für Patienten mit vielen anderen seltenen Erkrankungen, für die es noch gar keine Therapie gibt. Und darin ist sich die Gemeinschaft der Seltenen geschlossen einig, diejenigen mit mehr oder weniger ungedeckten medizinischen Bedarfen und diejenigen mit und ohne verfügbare Therapien und Behandlungen.²⁹

Zur Ehrlichkeit gehört, dass auch PatientInnen und Patienten anerkennen müssen, dass in einem ressourcenbegrenzten Gesundheitssystem nicht jeder alles und zu je-

dem Preis bekommen kann. Ohne auf die notwendigen Rahmenbedingungen für Innovationen einzugehen, ist eines klar: Es braucht faire Preise, damit möglichst Vielen ein möglichst schneller und umfangreicher Zugang zur Orphan Drugs und innovativen Therapien möglich ist. Professor Hecken hat recht, wenn er sagt, es sei „aller Mühen Wert, die Black-Box der Preisfindung zu öffnen“ und mehr Transparenz herzustellen.²⁶ Ohne diese Transparenz kann niemand wirklich einschätzen, ob die Preisvorstellungen der Pharmaindustrie gerechtfertigt, fair oder unverschämt sind. Mehr Transparenz ermöglicht es auch, Pharmafirmen, Leistungserbringer und andere Stakeholder abzuschrecken, Regelungen, die eigentlich der besseren Versorgung der Patientinnen und Patienten zu Gute kommen sollen, für unangemessen hohe Erträge zu missbrauchen.

Ein angemessener Preis für Medikamente und Therapien für seltene Erkrankungen kann aber nicht nur durch Nutzenbewertungen direkt nach der Zulassung gefunden werden. Wir brauchen eine kontinuierliche Evidenzgenerierung vor und nach der Zulassung, eine Art umgekehrter Translation, also das strukturierte und kontinuierliche Verbessern von Produkten auf Grundlage von Daten aus der Anwendung. Wir brauchen Einblicke in die Forschungs-, Entwicklungs- und Herstellungskosten. Nur den Nutzen eines Produktes mit einer Momentaufnahme zu betrachten, kann nicht ausreichen, um das Ziel zu erreichen. Die Pharmaindustrie soll mit Orphan Drugs gute, aber keine unsozial hohen Erträge erwirtschaften.

Fazit

Patientinnen und Patienten fühlen sich derzeit wie die Kugel in einem Roulette-Spiel. Sie werden in einem sich schnell drehenden System mit vielen gleichzeitigen Gesetzes- und Richtlinien-Initiativen hohen Fliehkräften ausgesetzt, und wissen nicht, wohin sie fallen werden. Heißt es

für PKU-Betroffene am Ende sogar „Rien ne va plus“? Nutzenbewertungen haben kein Imageproblem, aber sie stehen bei Selbsthilfeorganisationen wie der DIG PKU zunehmend im Mittelpunkt der kritischen Betrachtung. Die Betroffenen freuen sich über den wissenschaftlichen Fortschritt und über die Möglichkeiten, die er für zukünftige Patientengenerationen mit sich bringen wird.

Frühere Diagnose, bessere, individualisierte Therapien für mehr Betroffene – vielversprechende Chancen, die aber auch mit Herausforderungen und Verantwortung verbunden sind. Wir müssen über die Sorgen der Krankenkassen genauso sprechen wie über die Sorgen der forschenden Pharmaindustrie und natürlich auch über die Sorgen der Patientinnen und Patienten.

Wir müssen darüber sprechen, wie ATMP und Orphan Drugs ihren optimalen Nutzen entfalten können. Wir müssen darauf achten, dass parallele europäische und deutsche Gesetzgebungen keine unerwünschten Kollateralschäden produzieren.

Wir müssen über Lösungen sprechen, die unsere Versorgung besser machen und die uns den Zugang zu Innovationen in der Medizin weiterhin ermöglichen, den Zugang zu einer besseren Zukunft.

Wenn uns das gelingt, werden wir das wichtigste Kapital erhalten, das unser Gesundheitssystem trägt: Das berechnete Vertrauen der Patientinnen und Patienten, dass niemand zurückgelassen wird.

Literatur

Zugriffsdatum aller nachfolgend aufgeführten Online-Quellen: 21. Oktober 2022:

¹ <https://go.sn.pub/p9xklx>

² <https://go.sn.pub/uwTkQk>

³ <https://go.sn.pub/zi3S4r>

⁴ MacDonald, A., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K. et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. Orphanet J Rare Dis 15, 171 (2020).

<https://go.sn.pub/yZgaXz>

⁵ Schiergens, K.A., Weiß, K.J., Dokoupil, K. et al. Ernährung bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen – ein Spagat zwischen Genuss und Therapie. Bundesgesundheitsbl 63, 864–871 (2020). <https://go.sn.pub/YSykfx>

⁶ Altman, G., Hussain, K., Green, D. et al. Mental health diagnoses in adults with phenylketonuria: a retrospective systematic audit in a large UK single centre. Orphanet J Rare Dis 16, 520 (2021). <https://go.sn.pub/f56bk0>

⁷ Jahja, R., van Spronsen, F.J., de Sonnevile, L.M.J. et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. J Inher Metab Dis 39, 355–362 (2016). <https://go.sn.pub/blTgW8>

⁸ <https://go.sn.pub/3Od5EW>

⁹ www.dig-pku.de

¹⁰ <file:///C:/Users/User/Downloads/090166e5d64192e4.pdf>

¹¹ <https://go.sn.pub/Zf2iyg>

¹² <https://go.sn.pub/gjk9mh>

¹³ <https://go.sn.pub/11XCp5>

¹⁴ <https://go.sn.pub/F1laxw>

¹⁵ <https://go.sn.pub/96WWV2>

¹⁶ <https://go.sn.pub/xbLRVH>

¹⁷ <https://go.sn.pub/0INEDM>

¹⁸ <https://go.sn.pub/NyDBGH>

¹⁹ <https://go.sn.pub/C1UQ0Q>

²⁰ <https://go.sn.pub/x0BKjE>

²¹ Fischer T, John H, Och U, Baumeister Anna, Wahrburg U (2019): Additional costs of a low-protein diet in children and adolescents with phenylketonuria. Ernährungs-Umschau. 66. 221-227. <https://go.sn.pub/Xx7c5W>

²² DIG PKU e.V.: Die Vergessenen Kinder; <https://youtu.be/W2Cf1m3oKNw>

²³ DIG PKU e.V.: Die Vergessenen Kinder Teil 2: Endlich Lebensfreude; <https://youtu.be/oFILVZzTT9o>

²⁴ <https://go.sn.pub/T9BkSD>

²⁵ <https://go.sn.pub/mtJatq>

²⁶ https://www.bundestag.de/ausschuesse/a14_gesundheit/oeffentliche_anhoerungen/907134-907134

²⁷ <https://go.sn.pub/ZrLrll>

²⁸ <https://go.sn.pub/jA2uS2>

²⁹ <https://go.sn.pub/cgbpdG>

Bemessung des Zusatznutzens von Arzneimitteln ohne RCT – ein Fallbeispiel

Prof. Heiner C. Bucher | Emeritus für klinische Epidemiologie, Universität Basel / Abteilung für klinische Epidemiologie, Universitätsspital Basel

Studienregister basierte Vergleichsstudien erhalten eine zunehmende Bedeutung in der Zulassung und Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, insbesondere für seltene Erkrankungen, wo eine randomisierte Studie schwierig oder nicht durchführbar ist. Das IQWiG hat im Rahmen eines Rapid Reports eine Übersicht möglicher Konzepte der Generierung und Auswertung versorgungsnaher Daten, welche auch nicht randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt, publiziert. Anhand eines aktuellen Fallbeispiels zum AMNOG-Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Amivantamab bei erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, erfolgt eine kritische Bewertung des Antrags und der Dossierbewertung. Aufgrund der komplexen Antragsstellung wird die Methodenkritik auf den Endpunkt Gesamtüberleben eingeschränkt.

Einleitung

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach dem Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV vom 9. August 2019) mit der Erstellung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Paragraph 35a SGB V beauftragt. Eines der Ziele des Gesetzes und des Konzeptes ist die sogenannte anwendungsbegleitende Datenerhebung zur Verbesserung der Nutzenbewertung bei Arzneimitteln, für welche zum Zeitpunkt des Markteintrittes nur eine begrenzte Evidenzbasis vorliegt.

Das Konzept des IQWiG ist als Rapid Report für versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung am 13.05.2020 veröffentlicht worden und erstellt eine Übersicht möglicher Konzepte der Generierung und Auswertung versorgungsnaher Daten.¹ Im Bericht wird betont, dass „... insbesondere auch Datenerhebungen berücksichtigt werden, die nicht der Kategorie „randomisierte kontrollierte Studie (RCT)“ zuzuordnen sind“. Hierbei stehen die Methoden zur Datenerfassung und -analysen von Studien mittels Studienregistern im Vordergrund. Auch die Europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) hat im September 2020 einen Entwurf zur Nutzung von Registerdaten veröffentlicht.²

In diesem Beitrag sollen die methodologischen Herausforderungen und Bedingungen einer möglichst verzerrungsfreien Erfassung und Analyse von Daten zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln bei Abwesenheit oder Unmöglichkeit einer randomisierten Vergleichsanordnung anhand einer konkreten Prüfeingabe beschrieben und analysiert werden. Hierbei beschränken wir uns auf die datenanalytischen Aspekte der Confounderkontrolle und sta-

tistischen Modellwahl. Als Beispiel wurde der Prüfantrag zur frühen Nutzenbewertung von Amivantamab bei erwachsenen Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC) gewählt.³ Der Antrag ist am 14. Januar 2022 durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereicht worden. In der Dossierbewertung vom 13. April 2022 hat das IQWiG den Zusatznutzen für Amivantamab in der genannten Indikation gegenüber einer Vergleichstherapie als nicht gegeben beurteilt.⁴ Der Entscheid wurde dann durch den G-BA am 7. Juli 2022 begründet.⁵ Aufgrund der komplexen Antragstellung wird die kritische Bewertung des Antrags und der Dossierbewertung auf den Endpunkt Gesamtüberleben eingeschränkt.



Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher MPH, *Facharzt für allgemeine Innere Medizin und Prävention und Gesundheitswesen (FMH), Emeritus, Professor für klinische Epidemiologie der Universität Basel und Konsiliarier Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Basel 2001-2021. Forschungsaufenthalte in den USA und in Kanada. Die von Prof. Bucher entwickelte Methode für indirekte Vergleiche hat im HTA-Bereich breite Verwendung gefunden und war Ausgangspunkt zur Entwicklung der Netzwerk Meta-Analyse-Technik.*

Anforderungen bei der Generierung und Analyse von Versorgungsdaten zur Nutzenbewertung in nicht randomisierten Studien

Das IQWiG hält im Rapid Report fest, dass Datenerhebungen aus individuellen Studien, Registern oder elektronischen Patientenakten grundsätzlich für vergleichende Studien ohne Randomisierung für die Nutzenbewertung eingesetzt werden können, sofern „für die konkrete Fragestellung relevanten Daten in einer solchen Qualität vorliegen, dass die Auswertungen im Rahmen einer Registerstudie ausreichend sicher interpretierbar sind“.¹ Folgerichtig wird für die Datenanalyse ein detailliertes Studienprotokoll und ein Analyseplan gefordert, mit einer systematischen Identifikation der relevanten Confounder (z.B. mittels wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Experten).

Bezüglich der statistischen Modelle zur Confounderkontrolle oder -adjustierung macht das IQWiG wenig konkrete Vorgaben und ist für verschiedene Methoden offen. Erwähnt werden Propensity Scores und die Erfüllung wichtiger Modellierungskriterien wie Positivität, Überlappung und Balanciertheit.

Die EMA ist in ihren Leitlinien bezüglich der Analyse von vergleichenden nicht randomisierten registerbasierten Studien expliziter.² So fordert die Behörde einen Vergleich der registerbasierten Studienpopulation mit der Restpopulation des Registers und den Patient:innen, welche nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Dieses Kriterium erlaubt ein besseres Verständnis bezüglich der Repräsentativität der Studienpopulation mit der gesamten Patientenpopulation, für welche die zu untersuchende Behandlung in Frage käme.

Desweiteren verlangt die EMA die Spezifizierung und den Umgang mit fehlenden Daten im Analysenplan, sowie eine Erklärung zu den Annahmen der Verteilungshäufigkeit von fehlenden Variablen, der Gründe für deren Fehlen

sowie zeitliche Bezugsgrößen zu fehlenden Daten. Ebenso werden Spezifikationen und Annahmen zu Imputierungstechniken bei fehlenden Daten verlangt.

Besonders nützlich sind die Hinweise zu allgemeinen analytischen Problemen von beobachtenden Vergleichsstudien.² So wird durch die EMA betont, dass Behandlungsentscheidungen durch verschiedene Faktoren wie z.B. Krankheitsstadium und Komorbidität beeinflusst werden, die auch mit dem interessierenden Endpunkt korreliert sein können. Auch wenn derartige Faktoren im Konkreten bekannt sind, und falls gemessen, in multivariaten Modellen adjustiert werden kann, garantiert dies keine bias-freie Analyse. Deswegen fordert die EMA weitreichende Sensitivitätsanalysen. Folgerichtig wird betont, dass bei längerer Beobachtungszeit eine Adjustierung für Confounders bei Baseline nicht ausreichend ist und Modelle in Erwägung gezogen werden müssen, welche eine Adjustierung für zeitabhängiges Confounding ermöglichen.

Patientenregister ermöglichen den Vergleich von Patient:innen, welche das interessierende Studienmedikament über einen längeren Zeitraum erhalten haben (sogenannte prävalent Behandelte), mit Patient:innen, welche eine andere Therapie erhalten haben. Diese Konstellation ist anfällig für zwei Formen von Biases. Prävalent Behandelte sind Überlebende einer frühen Behandlungsstrategie und deren Einschluss in die Analyse kann einem Selektionsbias unterliegen. Covariate, welche für den Erhalt einer Behandlung bei Studienbeginn relevant sind, können von vorhergehenden Behandlungen beeinflusst sein, oder z.B. durch unterschiedliches Patientenverhalten (Adhärenz mit der Therapie) beeinflusst sein (Healthy user-Effekt). Dieser Bias kann vermieden werden, wenn nur Patient:innen mit neuer Behandlung eingeschlossen werden (Inzidenz Behandelte). Dies bedingt jedoch meistens einen Verlust der verfügbaren Patientenzahl.

Wenn die Patientenbeobachtung längere Zeit vor Behandlungsbeginn mit der interessierenden Therapie beginnt, kann ein Immortal time bias die Folge sein, da diese Beobachtungszeit logischerweise frei von interessierenden Krankheitsereignissen ist. Deswegen ist eine zeitabhängige Definition des Expositionsstatus zwingend, um die relevante Beobachtungszeit zu definieren („wann fängt die Uhr an zu ticken und wann wird sie angehalten“) und unterschiedliche Expositionsstatus mit in die Analyse einbeziehen zu können.

Time-related bias und Informations-Bias können sich bei Vergleichen einer Interventionsgruppe mit historischen Kontrollpatienten ergeben, deren Daten zu einem früheren Zeitpunkt gesammelt wurden. Da Diagnose, Behandlung und Prognose von historischen Kontrollpatienten gegenüber aktuellen Patientenkohorten unterschiedlich sein können, müssen diese Unterschiede sorgfältig bedacht und in die Analyse mit einbezogen werden. Gleiches gilt, wenn beispielsweise Patient:innen aus anderen Ländern oder Regionen als Kontrollen dienen, in denen die interessierende Therapie überhaupt nicht verfügbar ist. Die sorgfältige Analyse von Unterschieden in den zu untersuchenden Patientenpopulation und eine umfassende Confounderanalyse und -modellierung sind in diesen Fällen zwingend.

Beide Institutionen betonen in ihren Ausführungen die Notwendigkeit der frühen Konsultation von Antragsstellern mit Prüfbehörden bezüglich der Durchführbarkeit einer Nutzenbewertung, welche auf nicht randomisierten Daten beruht.

Beispiel einer Nutzenbewertung basierend auf nicht randomisierten Vergleichsgruppen

Wie eingangs aufgeführt, soll der Antrag zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für den

Wirkstoff Amivantamab (Rybrevant®) als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-

Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bezüglich des Endpunktes Überlebenszeit analysiert werden.³

Charakteristika von Patient:innen nach Versagen einer platinbasierten Therapie mit Behandlung mit Amivantamab (CHRYSALIS-Studie) und Vergleichstherapien in den Registerstudien CRISP und NGM

| | CHRYSALIS | CRISP | NGM |
|---|----------------|--------------|--------------|
| Alter | N 114 | N 7 | N 27 |
| Mittelwert (SD) | 61,8 (10,0) | 58,6 (12,6) | 63,1 (12,2) |
| Median | 62,0 | 57 | 64 |
| Range | (36; 84) | (46; 79) | (34; 79) |
| N | 114 | 7 | 27 |
| Männlich | 44 (38,6%) | 2 (28,6%) | 14 (51,9%) |
| Initiales Tumor Stadium | 114 | 7 | 27 |
| IIIA | 6 (5,3%) | 0 | |
| IIIB | 4 (3,5%) | 0 | 5 (18,5%) |
| IV | 90 (78,9%) | 6 (85,7%) | 20 (74,1%) |
| Hirnmetastasen | 29 (25,4%)/114 | 3 (42,9%) /7 | 10 (37%) /27 |
| Krebsdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate) | N 114 | N 7 | N 27 |
| Mittelwert (SD) | 22,3 (20,0) | 11,8 (4,3) | 21,1 (22,6) |
| Median | 17,5 | 13,6 | 14,2 |
| Range | (1,4; 130,1) | (2,9; 15,3) | (3,5; 110,6) |
| Anzahl der vorherigen Behandlungslinien | N 114 | N 7 | N 27 |
| 1 | 48 (42,1%) | 4 (57,1%) | 15 (55,6%) |
| 2 | 34 (29,8%) | 3 (42,9%) | 6 (22,2%) |
| 3 | 15 (13,2%) | 0 | 5 (18,5%) |
| 4+ | 17 (14,9%) | – | 1 (3,7%) |
| Vorherige Immuntherapie | N 114 | N 7 | N 27 |
| Vorherige Immuntherapie ja | 50 (43,9%) | 6 (85,7%) | 9 (33,3%) |

Quelle: J-C. Janssen GmbH, Zusatzanalysen Teil 2. 2022

Tabelle 1: Beim Vergleich der Studien fällt auf, dass die Zahl der verfügbaren Patient:innen der Kontrollgruppe aus den beiden Registern wesentlich kleiner ist. Auch Alter und Geschlecht zwischen den Vergleichsgruppen sind unterschiedlich.

• Ungereimtheiten in der Patientenselektion und der Vergleichstherapien

Wir beschränken uns in unserer Analyse auf das Teilanwendungsgebiet von Patient:innen, für die eine weitere Behandlung indiziert ist. Als Vergleichstherapie wählt der pU gemäß Vorgaben des G-BA eine Behandlung mit Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, oder Pemetrexed.

Da zum vorliegenden Therapievergleich keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegt, vergleicht der pU eine Patientensubpopulation (mit den entsprechenden Einschlusskriterien) aus der Phase I-CHRYSA-LIS-Studie⁶ mit Patient:innen, welche in zwei deutschen Studienregistern eine der Substanzen der Vergleichstherapie erhalten haben. Hierzu ist der pU „eine Kooperation mit dem CRISP-Register (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP))⁷⁻⁹ und mit der Forschungsplattform NGM (Netzwerk Genomische Medizin)^{10,11} eingegangen, um vergleichende Analysen mit Daten aus der deutschen Versorgungsrealität zu ermöglichen.“³

In seiner ablehnenden Beurteilung kritisiert das IQWiG, dass Patient:innen der Vergleichstherapie aufgrund des multiplen Erhalts einer der verfügbaren Therapien mehrfach in die Studie eingeschlossen wurden. Zudem bemängelt das IQWiG, dass mehrere internationale Studienregister, wo zusätzliche verfügbare Patient:innen hätten rekrutiert werden können, vom pU nicht berücksichtigt wurden.

Der pU berichtet andererseits, dass lediglich 33,3 Prozent respektive 24,7 Prozent der Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, welche in den Registern von CRISP und NGM identifiziert wurden, eine der vom G-BA vorgeschriebenen Vergleichsbehandlungen erhalten hatten. Es stellt sich somit die Frage, ob in einem Hearing, die Selekti-

on der Studienpopulationen und der Vergleichsbehandlungen nicht hätte besser abgestimmt werden können.

• Unterschiede in Baseline-Charakteristika der Vergleichsgruppen

Tabelle 1 zeigt die Anzahl mit Amivantamab und den Vergleichstherapien behandelten Patient:innen mit ausgewählten Patienten- und Behandlungscharakteristika bei Studieneinschluss.

Es fällt auf, dass die Zahl der verfügbaren Patient:innen der Kontrollgruppe aus den beiden Registern wesentlich kleiner ist. Alter und Geschlecht zwischen den Vergleichsgruppen sind unterschiedlich. Während die Anzahl Patient:innen mit Tumorstadium IV in etwa zwischen den Gruppen gleich sind, weist ein höherer Prozentsatz von Patient:innen der Vergleichsarme Hirnmetastasen auf.

Sorge bereitet die Tatsache, dass die Zeit von der Tumordiagnose bis zu einer zu untersuchenden Vergleichstherapie bei mit Amivantamab behandelten Patient:innen länger ist als für Patient:innen der CRISP-Kohorte, was die Analyse für einen Immortal time bias anfällig macht. Die Anzahl vorheriger Behandlungslinien ist für mit Amivantamab behandelten Patient:innen höher.

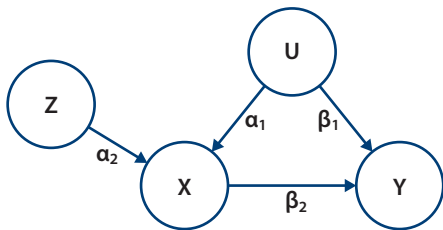
• Confounderidentifikation und -selektion

Der pU beschreibt 17 Confounder in 171 Konstellationen, welche mittels Literatursuche und Experteninterview identifiziert wurden. Hierbei wurden die Variablen Alter, Anzahl Metastasen, Anzahl Behandlungslinien, Baseline-Anämie, der 5 stufige ECOG-Aktivitätsstatus (5= uneingeschränkte Aktivität, 0= Tod), Hirnmetastasen, Krankheitsstadium, Niereninsuffizienz als minimales Set für die Confounderadjustierung festgelegt.

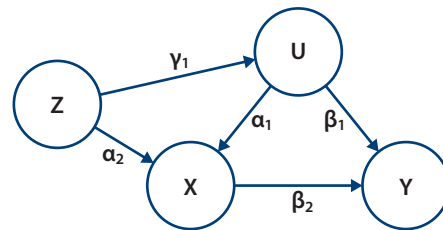
Für das finale Propensity Score Modell wurden jedoch nur die Anzahl Behandlungslinien und Hirnmetastasen, Lo-

Kausales Diagramm mit einer instrumentellen Variablen Z und Confounder U

1a Die instrumentelle Variable Z ist nicht mit dem Confounder U assoziiert



1b Es besteht eine Assoziation zwischen instrumenteller Variable Z und dem Confounder U



Z instrumentelle Variable, U Confounder, X Exposure (Therapie ja/nein) Y Endpunkt.

Quelle: Am J Epidemiol. 2011;174(11):1213-1222.

Abbildung 1: Es sollte zwischen instrumentellen Variablen, welche mit der Exposition, nicht jedoch mit dem Endpunkt assoziiert und Confoundern, welche mit Exposition und Endpunkt assoziiert sind, unterschieden werden.

kalisierung der Metastasen, Alter und Geschlecht berücksichtigt, doch fehlt die Begründung für die finale Selektion von Confoundervariablen. Das IQWiG hat die Selektion der Confounder denn auch zurecht als ungenügend kritisiert, insbesondere da der ECOG-Aktivitätsstatus aufgrund der Selektionskriterien für die CHRYSALIS-Studie bei Baseline und im Follow-up nicht gemessen wurden. Im Kontrollarm fehlt die Information zum ECOG-Aktivitätsstatus ebenfalls. Der pU argumentiert, dass für Patient:innen der Kontrollgruppen ein gleichwertiger ECOG-Aktivitätsstatus angenommen werden darf, da sie ansonsten für eine Therapie aufgrund klinischem Ermessen gar nicht in Frage gekommen wären.

Der Umgang zur Selektion von Confounder ist sowohl von Seiten des IQWiG als auch des pU ungenügend und unbefriedigend. Das IQWiG kritisiert hier etwas formalistisch die ungenügende Literatursuche zur Identifikation von Confounder mit dem Ziel, eine möglichst vollständige

Liste aller Störfaktoren zu erhalten. Insbesondere bei kleinen Patientenpopulationen und einer begrenzten Anzahl eingetretener Endpunkte sind die Möglichkeiten zur Confounderkontrolle jedoch eingeschränkt. Vielfach werden dann mittels Eliminationsverfahren „sogenannte statistisch nicht signifikant“ zum Modell beitragende Störvariablen entfernt und nicht berücksichtigt. Eine klinisch und durch Expertenmeinung unterstützte Variablenselektion kann zielführender sein.

Es sollte ebenso bedacht werden, dass Confounder untereinander korreliert sein können (z.B. kumulierte Cis-Platin-Dosis und chronische Niereninsuffizienz). Einbezug von zwei oder mehreren hoch korrelierten Confounder kann zu einer Modellverschlechterung durch Overfitting führen. Desweiteren sollte die Unterscheidung von instrumentellen Variablen, welche mit der Exposition (die interessierende Therapie), nicht jedoch mit dem Endpunkt assoziiert und Confoundern, welche mit Exposition und Endpunkt

assoziiert sind, unterschieden werden. Abbildung 1A stellt ein kausales Diagramm (Directed Acyclic Graph, DAG) dar und verdeutlicht die Beziehung einer instrumentellen Variablen Z mit einer Exposition. Abbildung 1B verdeutlicht den Zusammenhang einer instrumentellen Variable Z, für die eine Assoziation mit dem Confounder U besteht.

Eine Adjustierung von instrumentellen Variablen kann zu einem schlechteren Modell führen.¹² Deshalb ist der Modellspezifikation und deren Begründung hohes Gewicht beizumessen. Modelle können in Sensitivitätsanalysen bezüglich ihrer Robustheit geprüft werden und sollten mit a priori im Protokoll festgehaltenen Spezifikationen aufgeführt werden. Diese Punkte sind weder im Rapid Report des IQWiG noch im Antrag des pU erwähnt oder genügend berücksichtigt.

- **Wahl des statistischen Modells und Datenanalyse**

Der pU wählt für die statistische Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben ein Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlungsgruppe als einzige erklärende Variable. Das mediane Gesamtüberleben wird mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für die Berechnung des adjustierten Behandlungseffektes verwendet der pU die Propensity Score (PS) Methode: „Der PS für einen Studienteilnehmer ist abgeleitet von der Wahrscheinlichkeit dieses Studienteilnehmers, zum Behandlungsarm bzw. zum Kontrollarm zu gehören. Die Wahrscheinlichkeit wird abhängig von den zur Verfügung stehenden Kovariablen (...) für jeden Studienteilnehmer mittels logistischer Regression geschätzt“.³

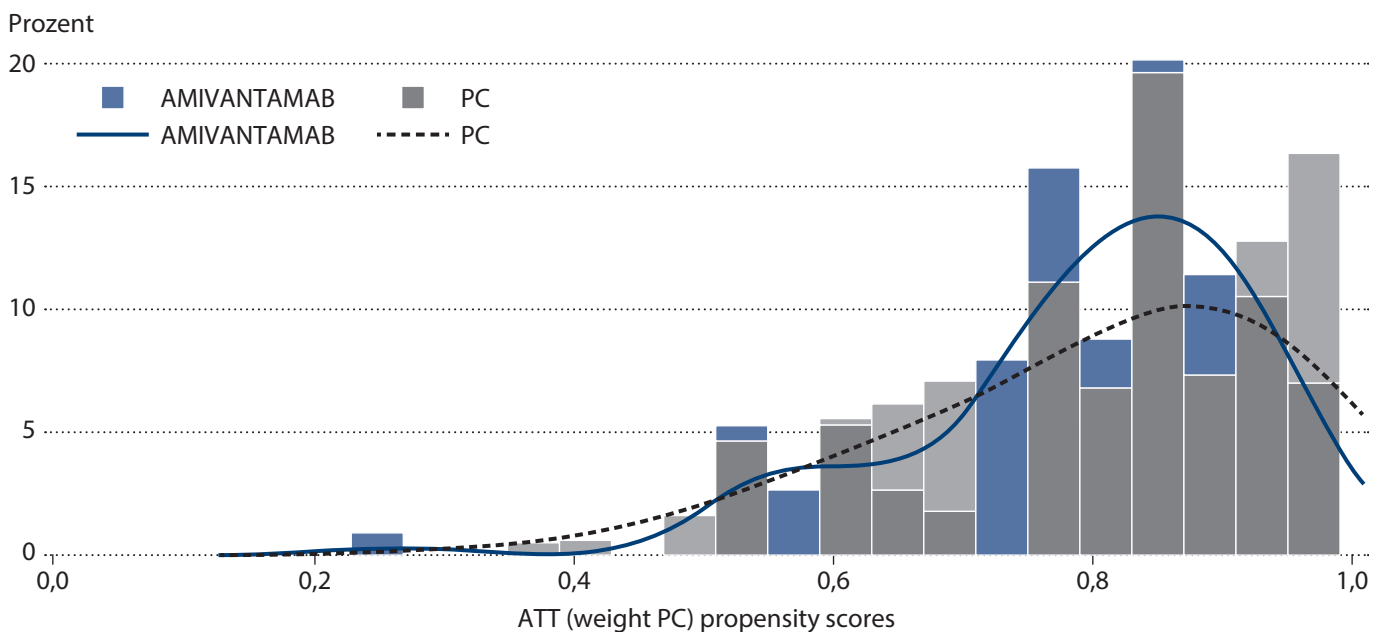
Für die Adjustierung wählt der pU einen IPW-Ansatz (Inverse Probability Weighting), „bei dem jede Beobachtung, d.h. jeder eingeschlossene Patient, anhand seines PS gewichtet wird“.³ Auf diese Weise wird eine Pseudopopulation generiert, die bezüglich der verfügbaren Kovariablen in

den Vergleichsgruppen möglichst ausgeglichen ist.¹³ Die Schätzung des Behandlungseffektes erfolgt in der gewichteten Population mittels eines Regressionsmodells mit der Variable Behandlungseffekt als alleinigem Prädiktor. Da Patient:innen mit mehreren Behandlungslinien in die Analyse einbezogen werden, wird für die Schätzung der Kovarianz-Matrix eine robuste „Sandwich-Methode“ verwendet, um aufgrund der korrelierten Daten konservative Schätzer für Standardfehler und Vertrauensintervalle zu erhalten.¹⁴ Die Evaluation der Überlappung der PS in den Behandlungsgruppen von Amivantamab und Kontrollbehandlungen erfolgt mittels diagnostischer Plots.

Die korrekte Spezifikation des PS-Modells ist ein entscheidender Schritt bei der Verwendung dieser Methode.¹³ Der Ein- und Ausschluss von Risikofaktoren und Prädiktoren (instrumentelle Variablen), ist wichtig und wurde vom pU zu wenig detailliert ausgeführt. Mangelnde Modellspezifikation führt insbesondere bei dem vom pU gewählten Ansatz, bei welchem die PS direkt zur Gewichtung mittels der Inverse Probability Weighting Methode benutzt, zu einem höheren Biasrisiko.^{13,15} Die Analyse und das Reporting für die Ausgeglichenheit der Covariaten in den Vergleichsgruppen ist angemessen.¹³ So werden graphische Darstellungen zur Überlappung der Scores präsentiert (Abbildung 2). Ebenso werden standardisierte Mittelwertunterschiede für die im finalen Modell ausgewählten Confounder dargestellt. Es fehlt jedoch z.B. die Angabe eines Summenmaßes (C-Statistik) bezüglich der Übereinstimmung der Covariaten.

Die Evaluation der Propensity Score Verteilung zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe ist ein weiterer wichtiger Schritt der Analyse mit der PS-Methode. Eine hohe Überlappung der Propensity Score-Verteilung ist ein wichtiger Hinweis für klinische Equipoise und für die Vergleichbarkeit der Selektion einer Behandlung zwischen

Überlappung der Propensity Scores zwischen CHRYSALIS-Studien und den gepoolten Vergleichsgruppen der CRISP/NGM-Studien (Hauptanalyse)



ATT: Average treatment effect of the treated, PC: Multikomparator, zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit einem dokumentierten oder angenommenen ECOG-Status von 0 oder 1 (Hauptanalyse)

Quelle: J-C. Janssen GmbH, Zusatzanalysen Teil 2. 2022

Abbildung 2: Die Analyse und das Reporting für die Ausgeglichenheit der Kovariaten in den Vergleichsgruppen ist angemessen. Dazu werden graphische Darstellungen zur Überlappung der Scores präsentiert.

den Vergleichsgruppen. Hierbei stellt sich die Frage inwiefern Regionen, wo keine Überlappung besteht, ausgeschlossen (Fachbegriff getrimmt) werden sollen, um auszuschließen, dass Patienten in die Analyse einbezogen werden, die eine Wahrscheinlichkeit von nahezu 0 hatten, eine bestimmte Behandlung zu bekommen. Probability Scores nahe bei 0 oder 1 resultieren in großen Gewichtungsfaktoren, welche zu Verzerrungen und Überrepräsentation von Patient:innen führen können, die aufgrund der klinischen Umstände mit grosser Gewissheit eine der beiden in Frage

kommenden Therapien erhalten würden.

Der pU beurteilt in seinem Bericht, dass „eine ausreichende Überlappung vor[liegt]. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Behandlungsgruppe liegt der erhaltene Propensity Score bei einem großen Teil der Patienten zwischen 0,8 und 0,9“.³ Die Inspektion des Diagrammes zeigt jedoch, dass die Propensity Scores nahe bei 1 ausschließlich bei der Kontrollgruppe liegen, was Fragen bezüglich Trimming und Gewichtung aufwirft. Der pU evaluiert weder unterschiedliche zur Verfügung stehende Gewich-

tungsmethoden, noch macht er Angaben zu Trimmingverfahren mit Ausschluss bestimmter Patienten. Das vom pU angewandte Gewichtungsverfahren, bei welchem Patient:innen in der Behandlungsgruppe einen Gewichtungsfaktor von 1 erhalten und Patient:innen der Kontrollgruppe mit einer Behandlungswahrscheinlichkeit von (Propensity Score / 1-Propensity Score) gewichtet werden, ist sehr für Verzerrungen durch extreme Gewichtungen anfällig, weswegen das Fehlen detaillierter Information zu Gewichtungen umso gravierender ist. Ebenso fehlen Angaben zu genutzten Gewichtungsgrenzen (Weight truncation) und die eventuell verwendeten Grenzwerte, um extreme Varianzwerte zu vermeiden.

• **Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben**

Wir beschränken uns auf die Beschreibung der Hauptanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die gepoolte Analyse der Vergleichsgruppen. Es zeigt sich in der mittels Propensity Score adjustierten, als auch in einem einfachen multivariaten Modell eine reduzierte Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben von 0,43 [95% Konfidenzintervall KI 0,25; 0,74] respektive 0,39 [95%KI 0,22; 0,70]. Diese Schätzer beruhen auf 40 Ereignisfällen in 114 mit Amivantamab Behandelten (mediane Beobachtungszeit 22,7 Monate) und 25 Ereignisfällen in 34 Behandelten im Multikomparator-Kontrollarm (mediane Beobachtungszeit 12,3 Monate). Das Propensity Score-Modell ergibt einen etwas konservativen Schätzer. Die Vertrauensintervalle für beide Schätzer sind relativ weit, jedoch statistisch signifikant.

Gesamtüberleben von mit Amivantamab behandelten Patient:innen nach Versagen einer platinbasierten Therapie und mit Vergleichstherapien Behandelten

| | Amivantamab | | Multikomparator | | Amivantamab vs. Multikomparator | | |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------|
| | Gesamtüberleben n/N (%) | Median (M) [95 %-KI] | Gesamtüberleben n/N (%) | Median (M) [95 %-KI] | Naiv HR [95 %-KI] unadj. | HR PSM ATT [95 %-KI] | HR adj. [95 %-KI] |
| CHRYSLIS vs. Gepoolt CRISP/NGM | 40/114 (35,1%) | 22,77 [17; 48] | 25/34 (73,5%) | 12,35 [6,28; 15,61] | 0,36 [0,22; 0,58] | 0,43 [0,25; 0,74] | 0,39 [0,22; 0,70] |

Legende: M Monate, HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, PSM Propensity Score Matching, ATT Average Treatment Effect among the treated population Durchschnittlicher Behandlungseffekt der behandelten Patientenpopulation im Gegensatz zum durchschnittlichen Behandlungseffekt (Average Treatment Effect, ATE), wenn alle in die Studie eingeschlossenen Patienten für die Therapie in Frage kommen, unadj. nicht adjustiert, adj adjustiert.

Regressionsanalyse mit Adjustierung für Anzahl vorheriger Behandlungslinien, Gehirnetastasen, Alter.

Quelle: <https://www.wg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/#dossier>

Tabelle 2: Ergebnisse für die gepoolte Analyse der Vergleichsgruppen: Es zeigt sich eine reduzierte Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben von 0,43 [95% Konfidenzintervall KI 0,25; 0,74] respektive 0,39 [95%KI 0,22; 0,70].

Diskussion

Diese kritische Bewertung eines AMNOG-Antrages, der auf Daten von nicht randomisierten kontrollierten Studien basiert, beschränkt sich auf die methodologischen und analytischen Aspekte eines Endpunktes, dem Gesamtüberleben. Eine Gesamtbeurteilung der Evidenz, insbesondere zu den vom Antragsteller vorgelegten Daten zu den Nebenwirkungen – welche hier nicht beurteilt wurden – ist nicht Ziel der vorliegenden Analyse. Deshalb wird auch nicht zur Entscheidung des G-BA zum Antrag zur Nutzenbewertung von Amivantamab Stellung bezogen.

Die begrenzte Beurteilung lässt dennoch einige Schlüsse zu. Die vom IQWiG bemängelten Punkte zur Wahl der Patientenpopulation und Vergleichstherapie legen eine mangelnde Absprache zwischen dem pU und dem G-BA nahe. Die vom Antragssteller gewählte Methodik und Datenanalyse leidet an einer mangelnden Beschreibung des Vorgehens zur Modellspezifikation und -selektion der in das Modell einfließenden Confounder. Der pU unterlässt es, durch verschiedene statistische Ansätze die Robustheit der Analyse mittels Propensity Scores zu belegen. Es ist interessant, dass das IQWiG in seiner Beurteilung des Antrags in keinem Punkt auf die analytischen Aspekte und Defizite des Antrags eingeht.

Im Sinne einer verbesserten Effizienz für zukünftige Anträge mit observationellen Datenanalysen wären verbesserte Vorgaben zu statistischen und analytischen Aspekten durch das IQWiG zu begrüßen. Zudem sollte die Vorlage für diese spezifische Form der Einreichung spezifiziert und vereinfacht werden. Ein verbessertes Reporting der Selektionskriterien von in observationellen Studien eingeschlossenen Patienten, sowie eine verbesserte Beschreibung der Methodik der statistischen Analyse insbesondere zu Variablen- und Methodenselektion, sowie Angaben zur Robustheit der Ergebnisse mittels Sensitivi-

tätsanalysen ist zwingend. Vorgaben zu diesen methodischen Punkten, wie sie im STROBE-Statement (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) formuliert wurden,¹⁶ bestehen bereits seit 2007, scheinen jedoch noch ungenügende Verbreitung im AMNOG-Antragswesen gefunden zu haben.

Die Propensity Score-Methodik ist ein Standardverfahren observationeller Datenanalyse, welche sich seit über drei Jahrzehnten weiterentwickelt hat.^{13, 17} Es ist schwerlich zu verstehen, dass weder das IQWiG noch der Antragsteller sich bezüglich Vorgaben und Ausführung von observationellen Datenanalysen mittels Propensity Scores an nützliche Vorgaben halten, die es Sachverständigen erlauben könnten, den gewählten Ansatz der Analyse und die Validität der Ergebnisse mit den hierzu notwendigen statistischen Detailangaben nachzuvollziehen.

Das Antragsformular für AMNOG-Eingaben, welche auf observationellen Daten beruhen, sollte verbessert und auf die konkreten methodischen Aspekte solcher Anträge und Analyse zugeschnitten werden. Es macht keinen Sinn, im Antragsformular z.B. Vorgaben zu indirekten Vergleichen zu machen, welche sich auf randomisierte kontrollierte Studien beziehen. Zudem muss das Antragsdossier verschlankt werden. Das Antragsdossier des pU im hier diskutierten Fall umfasst 1053 Seiten! Es ist nicht einzusehen, warum ein solcher Bericht nicht auf 250 Seiten inklusive Appendix kondensiert werden kann.

Die zukünftige klinische Forschung wird sich aufgrund der fortschreitenden Entwicklung der personalisierten Medizin und der Schwierigkeit, randomisierte kontrollierte Studien effizient und zeitnah abzuwickeln, in Richtung Real World Data (RWD) und Real World Evidence (RWE) entwickeln. In dieser veränderten klinischen Forschungslandschaft wird die randomisierte kontrollierte Studien ihren Stellenwert behalten, aber sie wird nicht die einzige

Evidenzform für Zulassungsstudien und Studien zur Nutzenbewertung für die Kassenpflichtigkeit bleiben.¹⁸ Hybridformen von in Kohortenstudien getesteten Trials und Platform-Trials werden neben gut ausgeführten Kohortenstudien zu Standardverfahren für die Zulassung und Nutzenbewertung insbesondere bei seltenen Krankheiten werden.^{18,19,20} In den USA hat der 21st century cure act 2016 die Grundlage gelegt, die Entwicklung von innovativen medizinischen Produkten und deren Einführung in die Versorgung zu beschleunigen, unter anderem mit Einbezug von RWE.²¹ Die Food and Drug Administration (FDA) hat in der Zwischenzeit erste Entwürfe zu detaillierte Leitlinien für den Gebrauch von RWE und RWD publiziert. Prominente Beispiele der Zulassung von Substanzen durch die FDA basierend auf nicht randomisierten Studien, unterstreichen die Bedeutung dieser oben erwähnten Entwicklungen.^{22,18}

Es ist zu hoffen, dass verbesserte Regeln zur Generierung von Evidenz für die Kassenzulässigkeit von innovativen Medikamenten, welche nicht mittels randomisierten Studien evaluiert wurden, sich im AMNOG-Verfahren durchsetzen, mit dem Ziel eine effizientere Nutzung der Ressourcen von Regulatorik und pU zu ermöglichen und um Patient:innen weiterhin den Zugang zu medizinischer Innovation innerhalb nützlicher Frist zu ermöglichen.

Literatur

¹ (IQWiG). IfQuWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. Auftrag: A19-43. Version: 1.1. Stand: 13.05.2020 [27.10.2021] https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke--der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf?rev=117386 [accessed October 15, 2022]. 2020.

² Agency EM. Guideline on registry-based studies. Draft. <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-registry-based-studies&cd=2&hl=de&ct=clnk&gl=ch> [accessed October 15, 2022]. 24 September 2020 EMA/502388/2020.

³ Janssen-Cilag. Amivantamab (Rybrentav); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie <https://wwwwg-bade/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/#dossier> [accessed October 15, 2022]. 2022.

⁴ (IQWiG) IfQuWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1329 Amivantamab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/download/a22-05_amivantamab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. 2022 (Auftrag: A22-05 Version: 1.0 Stand: 13.04.2022).

⁵ Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, aktivierende EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen, nach platin-basierter Chemotherapie). https://wwwwg-bade/downloads/40-268-8635/2022-07-07_AM-RL-XII_Amivantamab_D-788_TrGpdf [accessed October 15, 2022]. 7. Juli 2022.

⁶ Park K HE, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. . Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;398309:3391-3402.

⁷ A-S-gAA-T. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP), AIO-TRK-0315 - CRISP. https://www.aio-portal.de/tl_files/aio/Arbeitsgruppen/Thorakale%20Onkologie-/AIO-TRK-0315_CRISP_Okt2021.pdf. [01.12.2021] 2021.

⁸ 2021. A-S-gA. ClinicalTrials.gov: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP), NCT02622581 [15.12.2021]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622581?term=NCT02622581> [accessed October 15, 2022]. 2021.

⁹ AIO-Studien-gGmbH (AIO). WHO ICTRP: Clinical Research Platform Into Molecular Testing TaOoN-SCLCP. WHO ICTRP: Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients DRKS00010126 [01.12.2021] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010126> [accessed October 15, 2022]. 2021.

¹⁰ Büttner R WJ, Kron A. [The national Network Genomic Medicine (nNGM): Model for innovative diagnostics and therapy of lung cancer within a public health-care system]. *Pathologie*. 2019;40(83):276-280.

¹¹ Netzwerk Genomische Medizin (NGM). Janssen-Cilag GmbH NGMNFoJ. Retrospective cohort study of treatment and real-world outcomes for patients with advanced or metastatic EGFR Exon 20 insertion (EGFR Exon20ins) mutated Non-Small Lung Cancer NSCLC with reference to the German network for genomic medicine (NGM). 30.07.2021.

¹² Myers JA, Rassen JA, Gagne JJ, et al. Effects of adjusting for instrumental variables on bias and precision of effect estimates. *Am J Epidemiol*. 2011;174(11):1213-1222.

¹³ 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:l5657.

¹⁴ Lin DY WL. The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model. *Journal of the American Statistical Association*. 1989;84(408).

¹⁵ Waernbaum I. Model misspecification and robustness in causal inference: comparing matching with doubly robust estimation. *Stat Med*. 2012;31(15):1572-1581.

¹⁶ von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457.

¹⁷ Franklin JM, Eddings, W., Austin, P.C. Stuart, E.A., Schneeweiss, S. Comparing the performance of propensity score methods in healthcare database studies with rare outcomes. *Statistics in Medicine*. 2017;36 1946–1963.

¹⁸ Concato J, Corrigán-Curay J. Real-World Evidence - Where Are We Now? *N Engl J Med*. 2022;386(18):1680-1682.

¹⁹ Speich B, Chammartin F, Abela IA, et al. Antibody Response in Immunocompromised Patients After the Administration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine BNT162b2 or mRNA-1273: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e585-e593.

²⁰ Kusejko K, Chammartin F, Smith D, et al. Developing and testing a Corona VaccinE tRiAL pLatform (COVERALL) to study Covid-19 vaccine response in immunocompromised patients. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):654.

²¹ Administration FaD. 21st century cure act. <https://wwwfdagov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act&cd=3&hl=de&ct=clnk&gl=ch> [accessed October 15, 2022]. 2016.

²² Administration FaD. Real World Evidence. <https://wwwfdagov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> [accessed October 15, 2022]. 2021.

²³ GmbH. J-C. Janssen Zusatzanalysen Teil 2. 2022.

DNA-Med als Modell für eine flächendeckende Präzisionsmedizin

Rafael Riedel, DNA-Med gGmbH | Prof. Dr. Thorsten Schlomm, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie | Tim Rödiger, Die Brückenköpfe

Die Gesundheits-Plattform DNA-Med vernetzt Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs aus Berlin-Brandenburg und deren behandelnde Ärzt:Innen mit dem Urologischen Krebszentrum der Charité. Durch die Plattform bekommen Patienten, unabhängig vom Wohnort, durch ihren behandelnden Arzt die gleichen Informationen, Zugangsmöglichkeiten zu aktuellen klinischen Studien und neuen Therapien wie in der Charité. Hierfür werden die klinischen Daten aller Patienten des DNA-Med-Netzwerks ständig durch spezialisierte Ärzte der Charité in einer zentralen Datenbank analysiert. Mit dem DNA-Med-Konzept entwickeln wir ein einzigartiges Daten-Ökosystem als Grundlage für eine neuartige patientenzentrierte Netzwerkmedizin und es entsteht zeitgleich eine hochwertige Real World Evidence-Plattform. Dafür werden die Daten nach dem Good Medical Practice-Standard (GCP) erhoben und für Forschungsfragen aufbereitet.

Hintergrund und Ansatz der DNA-Med
Die flächendeckende Einführung der Präzisionsmedizin bedarf einer grundlegenden Änderung der Versorgungs- und Forschungsinfrastruktur. Unser herkömmliches System ist für „One size fits all-Therapien (z. B. Chemotherapie) ausgelegt, die von jedem Behandler bei geeigneter Indikation verschrieben werden können.

Die Präzisionsmedizin stellt dieses dezentrale System fundamental auf den Kopf, da komplexe, individuelle Merkmale einzelner Patienten zur Identifizierung der geeigneten Therapie herangezogen werden, die nur in spezialisierten Zentren gemessen und ausgewertet werden können. So wird z. B. in der Präzisionsonkologie vor einer Therapie die molekulare Struktur des Krebsgewebes untersucht, um kausale Vorhersagen über die Wirkstoffe mit der höchsten Wirkungswahrscheinlichkeit für den individuellen Patienten zu treffen. Dies ist notwendig, weil Therapieansätze immer präziser werden und sich daher auf immer kleinere Patientengruppen beziehen.

In rasanter Zahl kommen neue Präzisionstherapien auf den Markt und in die Versorgung. Daraus entsteht das fundamentale Zuordnungsproblem der modernen Medizin: Wie finden immer präzisere Therapien die richtigen Patienten? Denn der hohe Anspruch an eine evidenzbasierte Medizin muss angesichts stark steigender Therapiepreise gerade auch in Zeiten der Präzisionsmedizin gelten. Mit zunehmender Präzision und einem immer dynamischer wechselnden Standard of Care, gerade in der Krebstherapie, wird dieses fundamentale Zuordnungsproblem für den einzelnen Arzt immer schwerer lösbar und damit auch die Anforderungen an den Nutznachweis immer höher. Wie können wir in Zukunft Präzisionsmedizin mit zentraler Anbindung individueller Patienten an spezialisierte Zentren trotzdem flächendeckend anbieten?

Das DNA-Med-Modell möchte eine Antwort auf diese Fragen initial am Beispiel des Prostatakrebses zeigen. Prostatakrebs ist die häufigste Krebsart des Mannes. Es werden pro Jahr deutschlandweit ca. 70.000 Neuerkrankungen registriert. Zur Behandlung gibt es in Deutschland verschiedene Therapieoptionen. Doch nicht bei allen Patienten erzielen diese Therapien den gewünschten Erfolg. Die individualisierte Medizin gibt Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs, nach erfolgloser Behandlung in der Erst- und Zweitlinientherapie, die Möglichkeit einer genbasierten „Präzisionsmedizin“.

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat zu großen Fortschritten in der medizinischen Forschung, insbesondere bei der Präzisionsonkologie geführt. Nach einer längeren Translationsphase bringt die forschende Pharmaindustrie in hoher Schlagzahl neue, kostenintensive Therapieansätze für die Präzisionsonkologie hervor. Die steigende Zahl neuer Therapiemöglichkeiten beschleunigt gleich-

zeitig die Nachfrage nach innovativen und hochpreisigen Therapien erheblich. Trotz zahlreicher und theoretisch hochwirksamer Therapieansätze trägt die Präzisionsonkologie in der Praxis noch nicht zu einer effektiveren Versorgung bei, da sowohl die kostenintensive und komplizierte Molekulardiagnostik als auch die Therapien nicht immer zielführend und effektiv eingesetzt werden.

Patienten wurden überwiegend erst am Ende ihrer Krebserkrankung – nach Ausreizung der Standardtherapien – in Programme mit Präzisionstherapie aufgenommen. Oft ist ihre gesundheitliche Situation bereits prekär. Zusätzlich dauert die molekulare Testung ihres Tumorgewebes häufig unangemessen lang, weil Prozesse und Regularien nicht etabliert und standardisiert sind.

Zudem fehlt es an einem flächendeckenden Wissen über die Vorteile, den richtigen Zeitpunkt und die Wahl des geeigneten Verfahrens der Molekulardiagnostik, weil Ergebnisse, Diagnostik und Therapie nicht systematisch vernetzt

Text *Text*

Text

sind. Im Ergebnis steigen die Kosten in der onkologischen Versorgung rasant, ohne dass sich im gleichen Maße die Qualität der Versorgung flächendeckend erhöht. Es kommt zu einer flächendeckenden Über-, Unter- und Fehlversorgung, die, aufgrund der hohen Dynamik, der wachsenden Komplexität und Indikationsausweitungen sowie spezifischerer Ansätze in Zukunft weiter zunehmen wird.

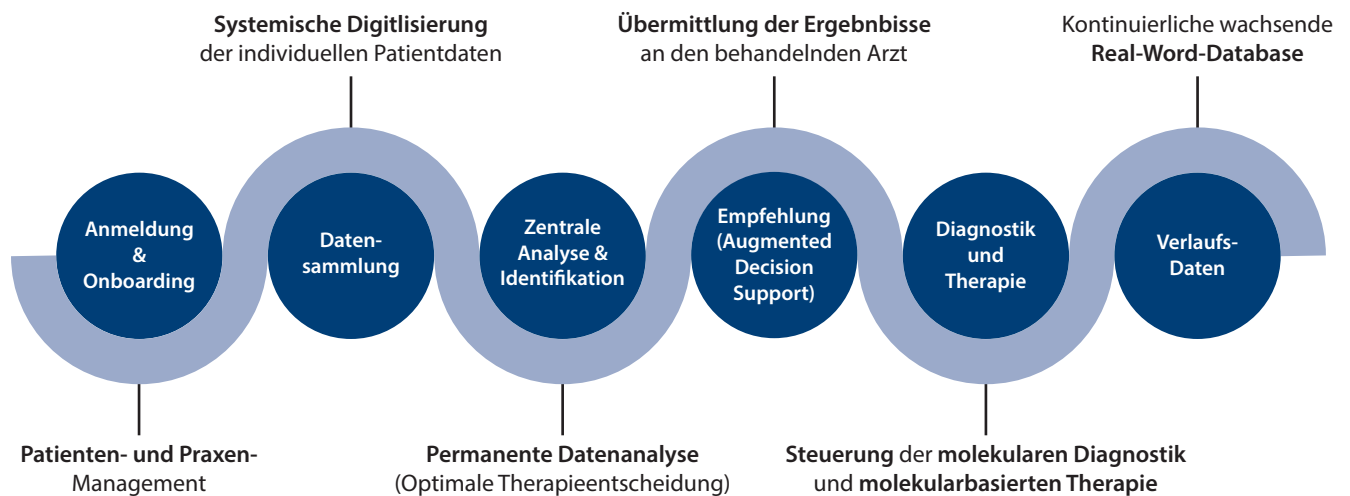
Anpassung des Versorgungsprozesses

Die Einführung der Präzisionsmedizin und die damit einhergehende Vervielfachung von, zum Teil sehr kostenintensiven Diagnose- und Therapieoptionen, macht eine grundlegende Änderung der Versorgungsprozesse notwendig. Aktuell mangelt es primär an einer durchgehenden

den Prozesskette für Präzisionsmedizin, da in der medizinischen Praxis sowohl die vorgelagerte Diagnostik als auch die nachgelagerte Evidenz nicht auf die Präzision innovativer Therapieansätze abgestimmt sind. Es besteht ein fundamentales Zuordnungsproblem von Patienten zu ihren individuellen Erkrankungsausprägungen und zu den je nach Krebsstadium effektiven, diagnostischen und therapeutischen Interventionen. Zusätzlich verhindern zahlreiche praktische Hürden die Bereitstellung der passenden Intervention.

Die urologische Klinik der Charité etabliert zusammen mit der gemeinnützigen DNA-Med in einem Pilotprojekt mit den niedergelassenen Urologen in Berlin und Brandenburg das DNA-Med-Netzwerk: Eine patientenzentrierte

DNA-Med Versorgungsprozess Präzisionsmedizin



Quelle:

Abbildung 1: Idee der Plattform DNA-Med ist es, universitäre Spitzenmedizin barrierefrei allen Patienten und Ärzten zur Verfügung zu stellen, ohne dass die Patienten auf ihr heimatnahes Behandlungsumfeld verzichten müssen.

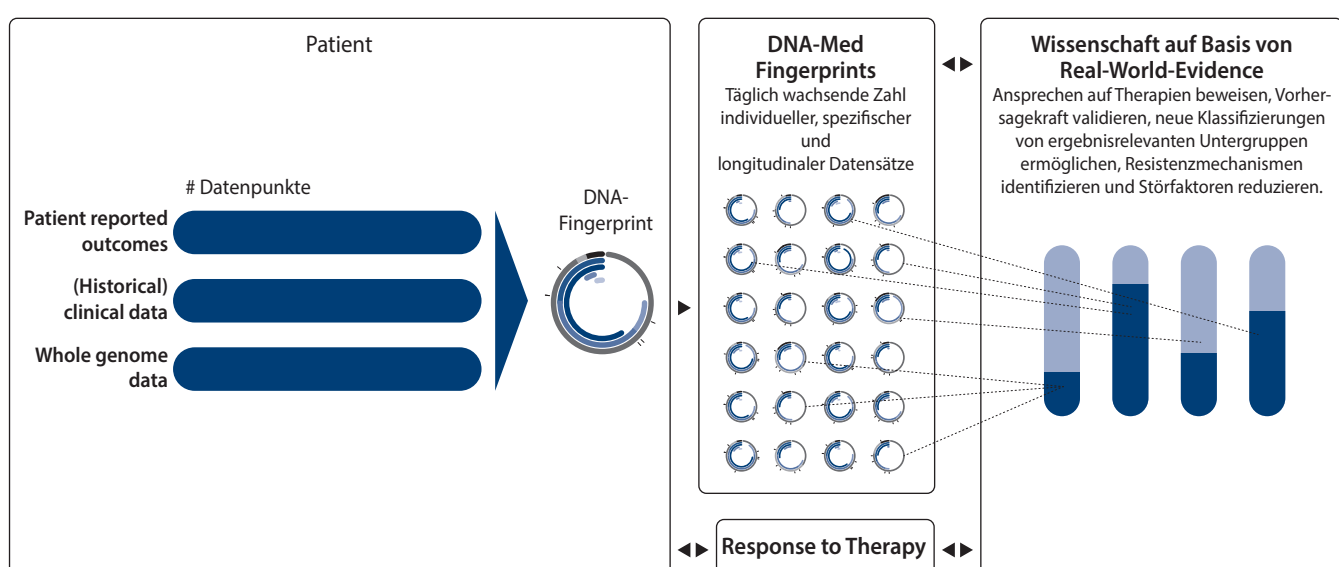
Plattform, um neueste Erkenntnisse und Studienmöglichkeiten für teilnehmenden Praxen und Patienten individuell und prozessoptimiert zur Verfügung zu stellen.

Die Strategie ist hierbei, mit einem „Augmented Decision Making“-Konzept, universitäre Spitzenmedizin barrierefrei und maßgeschneidert allen Patienten und Ärzten unabhängig vom Wohnort zur Verfügung zu stellen, ohne dass die Patienten auf ihr gewohntes, heimatnahes Behandlungsumfeld verzichten müssen (siehe Abbildung 2). Dabei haben die Patienten durch einfaches Hochladen der Befunde auf die DNA-Med-Plattform eine aktive und zentrale Rolle im gesamten Behandlungsprozess. Im Gegenzug stehen die anonymen Daten der DNA-Med-Plattform der

Forschungsgemeinde zur Entwicklung neuer Therapieansätze zur Verfügung. Neue Forschungsergebnisse können den einzelnen Teilnehmern dann wiederum unmittelbar über das DNA-Med-Netzwerk zur Verfügung gestellt werden. Die DNA-Med stellt somit einen ersten skalierbaren und populationsbasierten Lösungsansatz für die neuen Herausforderungen der Präzisionsmedizin dar.

DNA-Med bietet eine Stratifizierung der Patienten für eine Molekulardiagnostik, eine qualitätsgesicherte Sequenzierung und eine hochwertige Therapieempfehlung (siehe Abbildung 2). Diese Voraussetzungen für eine erfolgreiche Präzisionsmedizin sind nicht selbstverständlich. Das zeigt eine Aufstellung der aktuellen Wahrscheinlichkeit, dass Pa-

DNA-Med Datenplattform



Quelle:

Abbildung 2: DNA-Med bietet eine Stratifizierung der Patienten für eine Molekulardiagnostik, eine qualitätsgesicherte Sequenzierung und eine hochwertige Therapieempfehlung an.

tienten, für die eine Präzisionstherapie potenziell vorliegt, diese auch erhalten. Werden die einzelnen Stufen des Prozesses von der Identifikation des Patienten, über die Diagnose und Therapieempfehlung bis zum Monitoring verfolgt, beträgt die Wahrscheinlichkeit nach aktuellen Studien zwischen 5 und 30 Prozent (siehe Abbildung 3). Auf

jeder einzelnen Stufe entstehen Risiken durch negative Einflüsse, die sich systemisch als Rauschen und Verzerrung beschreiben lassen, was zu nicht optimalen Entscheidungen im Versorgungsprozess führt.

Wahrscheinlichkeit, dass Patienten eine mögliche Präzisionstherapie auch tatsächlich erhalten

| | | |
|----------------|--------------------------|---|
| Identification | Symptoms | 10–15 % of cases missed ¹ |
| Diagnosis | Imaging | up to 20% of misdiagnosis ² |
| | Biopsy | up to 50% of biopsy cores are inadequate ³ |
| | Histopathology | 20–40% variability among pathologists ⁴ |
| | Genetic Characterization | not standardized, no error rate evaluated yet |
| Treatment | Decision | 10–40% variability between cancer centers ⁵ |
| | Wrong Drug Combination | up to 65 % receive mono-instead of combi-therapy ⁶ |
| | Wrong Dose/Frequency | 7–18% of patients experience medication errors ⁷ |
| Monitoring | Surveillance | up to 35% of patients are non-compliant ⁸ |
| | | 5–30 % Combined Probability |

Quelle:

Abbildung 3: Verfolgt man alle Stufen von der Identifikation des Patienten, über Diagnose und Therapieempfehlung bis zum Monitoring, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient eine Präzisionstherapie auch erhält, 5 bis 30 Prozent.

Qualitätsgesicherte Ende-zu-Ende-Präzision

Die geringe Wahrscheinlichkeit der Bereitstellung moderner Präzisionstherapien mindert den Wert ebendieser, da diese oft nicht bei den dafür geeigneten Patienten ankommen. So werden aktuell etwa 65 Prozent der Patienten, bei denen eine leitliniengerechte Kombinationstherapie, die evident das Überleben verlängern könnte, mit einer Monotherapie behandelt (Goebell et al. (2021) ESMO 623P).

Die geringe Präzision in der realen Versorgung führt nicht nur dazu, dass Patienten unter unnötig schweren Krankheitsverläufen und Nebenwirkungen leiden, sondern auch dazu, dass die Innovationsleistung der Pharmaindustrie kritisch hinterfragt wird. Dieser Umstand ist problematisch, nicht weil es an innovativen Therapien mangelt, sondern an einer effektiven Bereitstellung der Therapien über eine moderne und vernetzte Infrastruktur. Auf diese Defizite hat die Pharmaindustrie jedoch kaum Einfluss und kann sie nur in einem sehr eingeschränkten Maß kompensieren.

Eine Verbesserung kann nur gelingen, wenn neben der innovativen Vergrößerung des Therapiespektrums seitens der Pharmaindustrie auch die notwendige Identifikation und Stratifizierung der potenziellen Patienten gelingt.

Grundlage dafür bilden hochwertige Daten, die den jeweiligen Beteiligten über Informationssysteme zur Verfügung gestellt werden. DNA-Med hat für ihre Plattform ein umfassendes und qualitätsgesichertes Set von Datenpunkten entwickelt, das für jeden Patienten erhoben wird, um eine bestmögliche Therapieentscheidung zu ermöglichen und Fehlerquellen zu minimieren. Die Daten werden GCP konform für klinische Studien erhoben. Dies sichert eine hohe Akzeptanz bei medizinischen Entscheidungen und ermöglicht eine tiefgreifende Integration in die Rekrutierung von Teilnehmern für klinische Studien und perspektivisch die FDA/EMA akzeptierte Simulation von Studien, bzw. retrospektive Modellierung von zusätzlichen Thera-

pie- oder Kontrollarmen zu abgeschlossenen oder laufenden Phase III-Studien.

Erst durch diese durchgehend hohe Datenqualität wird sich die Wahrscheinlichkeit der Bereitstellung präziser Therapien spürbar verbessern lassen. Ohne eine durchgehend hohe Datenqualität wird es nicht gelingen, Automatisierungen einzelner Prozessschritte vorzunehmen, die Prädiktionsleistung zu verbessern oder eine hinreichende Validierung der Diagnoseergebnisse und Therapieempfehlungen vorzunehmen.

Insofern stellt ein hochwertiger und umfassender Datensatz eine notwendige Voraussetzung für die Bereitstellung einer leistungsfähigen Präzisionsmedizin dar. Dabei gilt es, qualitätsgesicherte Datenpunkte entlang der gesamten Prozesskette zu generieren. Nur so kann das wachsende Potenzial wirksamer Präzisionsmedizin in der täglichen Versorgungspraxis tatsächlich abgerufen werden.

Motivation der Kostenträger und Versorgungsrelevanz

Der Gesetzgeber räumt den gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen des Paragraphen 140a SGB V die Möglichkeit ein, zur Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung ihrer Versicherten mit zugelassenen Leistungserbringern Verträge zur besonderen Versorgung zu vereinbaren.

Der Abschluss des Versorgungsvertrages zwischen der AOK Nordost und DNA-Med hat zum Ziel, Präzisionsonkologie barrierefrei und systematisch flächendeckend für alle Versicherten der AOK Nordost zur Verfügung zu stellen und so den Wirkungsgrad onkologischer Therapien signifikant zu erhöhen.

Im Ansatz der DNA-Med-Plattform liegt in eine integrierte, digitale und sektorenübergreifende Vernetzung von Patienten und niedergelassenen Ärzten mit einem Kompetenzzentrum, welches derzeit an der Charité – Universitäts-

medizin Berlin angesiedelt ist. Die Verbindung aus Kompetenzzentrum und niedergelassenen Praxen über die DNA-Med-Plattform erlaubt flächendeckend, zeitnah und kosteneffektiv die notwendige Expertise über zielführende Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten für einen wirksamen Einsatz der Präzisionsonkologie bereitzustellen. Patienten werden in eine standardisierte und qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik gesteuert, auf deren Basis der niedergelassene Arzt eine fundierte Therapieempfehlung erhält.

Die gemeinnützige DNA-Med-Plattform fungiert als Vermittler, der alle Beteiligten, von Patienten, dem behandelnden Arzt, über Labore und Pathologen, bis zum Kompetenzzentrum und den Krankenkassen koordiniert und die technische Plattform betreibt. Plattform und Betreibermodell sind so ausgelegt, dass diese ab 2023 deutschlandweit und für andere Indikatoren angeboten wird. Damit versucht die DNA-Med, konzeptionelle und praktische Probleme der komplexen Prozesskette zu lösen, um Präzisionsonkologie für jeden betroffenen Patienten verfügbar zu machen und der Ansatz damit Versorgungsrelevanz erreicht.

Im Rahmen des Versuchslaufs mit der AOK Nordost hat sich gezeigt, dass diese Rolle der DNA-Med ein wesentlicher Schlüssel für den Erfolg und damit die Machbarkeit und Verbreitung von Präzisionsonkologie darstellt. Mit dieser Facilitator-Entität konnte mit einer moderierenden Funktion der wichtige Interessenausgleich vorgenommen werden, bei dem Schnittmengen identifiziert, gemeinsame Ziele definiert und zahlreiche Umsetzungsprobleme gelöst wurden. So konnten die bisherigen Barrieren für den breiten und qualitätsgesicherten Einsatz von Präzisionsonkologie abgebaut werden.

Zu den konzeptionellen Problemen zählen insbesondere der Datenschutz und die datenschutzkonforme (Weiter-)Verarbeitung von Daten. Dazu wurde ein Konzept erstellt, welches eine getrennte Einwilligungserklärung von Patien-

ten für die Teilnahme an der Netzwerkmedizin sowie an Studien vorsieht. Ebenfalls konnte das Problem der Zugriffsberechtigungen auf Patientendaten, um eine durchgängige, medizinische Begleitung und Bewertung über die einzelnen Sektoren sicherzustellen, gelöst werden.

Eine der Hauptaufgaben ist, den Beteiligten für den jeweiligen Prozessschritt die notwendigen Informationen bereitzustellen und im Zuge der Nutzung diese Informationen in anonymisierter Form für Forschung und Weiterentwicklung zu generieren. So konnte rechtlich abgesichert werden, dass Daten auch externen Partnern zur Verfügung gestellt werden können.

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit den Versicherern ist deutlich geworden, dass diese sich für die Molekulardiagnostik eine Qualitätssicherung wünschen, um einen effektiven Mitteleinsatz zu gewährleisten.

Bereitstellung der Daten und Optimierung des Versorgungsprozesses

Die Bereitstellung der hochwertigen Daten erlaubt nicht nur inhaltlich bessere Ergebnisse, sondern auch eine Optimierung von Prozessen, eine Kompensation von strukturellen Defiziten und eine Verringerung des Ressourceneinsatzes. Nicht zuletzt, weil die Vor- und Nachbereitung ärztlicher Entscheidungen über automatisierte Prozesse und Algorithmen erfolgen kann und dadurch Personal entlastet wird.

Eine erhöhte Effektivität der Versorgung ist auch deswegen notwendig, weil mehr Patienten von den, wie schon erwähnt, immer schneller auf den Markt kommenden Innovationen präziser Therapien profitieren können und müssen. In der Folge steigt die Patientenpopulation, was erhöhte Anforderungen an medizinische Infrastruktur und Versorgungsprozesse mit sich bringt. Anders ausgedrückt, fehlen derzeit schlichtweg die personellen Ressourcen, um

die schnell steigende Zahl von infrage kommenden Patienten zu bearbeiten. Diese Ressourcenknappheit wird sich in einer alternden Gesellschaft mit steigender Krebsinzidenz und zunehmendem Fachkräftemangel verschärfen, was wiederum den Handlungsdruck erhöht.

Für eine optimale Skalierbarkeit wurden erste Automatisierungsschritte und Algorithmen zur Entscheidungsvorbereitung in die Anwendung integriert. Dabei geht es vor allem um eine schnellere Befundung in Zusammenarbeit mit molekularen Tumorboards und Studieneinschlüsse. Eine Visualisierung fasst den bisherigen Therapieverlauf individueller Patienten zusammen, ergänzt um das Ergebnis der Molekulardiagnostik. So gelingt es dem molekularen Tumorboard, schnellere Entscheidungen zu treffen und damit die Durchlaufzeit für den Befund zu reduzieren. Für die Visualisierung wurden diagnostische und therapeutische Subgruppen gebildet, die über spezifische Farbcodes und Darstellungen visualisiert werden.

Für die Algorithmen-basierte Visualisierung der Patientenhistorie wurde der „DNA-Med-Fingerprint“ entwickelt, welcher den gesamten Datenraum aus genetischen, klinischen und später auch von Patienten berichteten Daten komprimiert zusammenfasst. Der DNA-Med-Fingerprint erlaubt eine schnelle, visuelle Erfassung sowie den Einsatz von Nearest-Neighbor-Algorithmen und maschinellem Lernen. Erste Auswertungen hierzu sind sehr vielversprechend.

Die Aufbereitung und Visualisierung in der DNA-Med-Plattform senkt die Vorbereitungszeit für die Fallbesprechung um ca. 40 Minuten je Patient. Die Nachbereitungszeit sinkt um 20 Minuten je Patient. Vorabalgorithmen senken die Bearbeitungszeit für 90 Prozent der Patienten um 45 bis 90 Minuten. Haupttreiber ist die Anzahl der beteiligten Ärzte.

In einer Tumorkonferenz sind häufig mehr als zehn Ärzte

eingebunden, während die Befundung mithilfe der DNA-Med Plattform auf Basis von Algorithmen von einem einzelnen Arzt vorgenommen werden kann. Insgesamt sinkt der ärztliche Bearbeitungsaufwand je Patient also um 85 bis 135 Minuten und trägt so zu einer erheblichen Reduktion des ärztlichen Arbeitsaufwands je Patient sowie zu einer Beschleunigung der Durchlaufzeit bei.

Zusammenarbeit mit Stakeholdern und Bereitstellung der Daten

Der Zweck der DNA-Med ist neben der Bereitstellung eines niederschweligen Zugangs zur Präzisionsmedizin auch die Bereitstellung von Daten zur Forschung und Entwicklung. Insbesondere Real World Daten sollen genutzt werden, um die Indikationsqualität, die Prädiktionsleistung zu vorhandenen Therapiealternativen und die auf Basis persönlicher Präferenzen bestmögliche Therapieempfehlung zu verbessern. Es wurde daher von Beginn an darauf geachtet, eine produktive Zusammenarbeit mit allen an der Forschung und Versorgung beteiligten Stakeholdern zu ermöglichen.

In diesem Zusammenhang wurde ein Datenschutzmanagementsystem für den pseudonymisierten und/oder anonymisierten Datentransfer gemeinsam mit Experten etabliert. Das Datenschutzmanagementsystem umfasst Anforderungskriterien an eine Real World-Datenbank, Zieldimensionen der Datenstruktur sowie Datensicherheit und Datenschutz. Die Datenbank der DNA-Med soll möglichst vielen Stakeholdern zur Verfügung stehen. Um den sachgerechten Umgang mit den Daten sicherzustellen, wurde die Datenbereitstellung für unterschiedliche Stakeholdergruppen definiert:

Datenbereitstellung für Versorgungsforschung

- Analyse von Behandlungspfaden und die Wirksamkeit von Arzneimitteln im Versorgungsalltag im Sinne einer

anwendungsbegleitenden Datenerhebung

- Dynamische Überprüfung von Leitlinien mithilfe der Real-World-Daten sowie Ableitung von Empfehlungen und notwendige Anpassungen für einen aktuellen „Standard of Care“ auf einer immer kleinteiligeren, präziseren Subgruppenebene
- Anreicherung von anderen Datenbeständen, wie dem Forschungsdatenzentrum oder dem GHGA
- Einfache und schnelle Risiko-Nutzen-Abschätzung.

Datenbereitstellung für Regulatoren

- Sinnvolle Ergänzung bei der Nutzenbewertung von Medizinprodukten, Arzneimitteln oder neuen Behandlungsmethoden über das IQWiG
- Ermöglichen von retrospektiven Analysen, die Ergebnisse von klinischen Studien insbesondere mit Blick auf die Konkretisierung einer möglichen Efficacy-Effectiveness Gap.

Datenbereitstellung für Kostenträger

- Pseudonymisierte Gesundheits- und Behandlungsdaten sind zentrale Elemente, um die Potenziale neuer Versorgungsformen zu erkennen und nutzen
- Vergleich von Therapierrelevanz, Qualität und Sequenz therapeutischer Verfahren
- Real World Daten als Datenquelle, die die tatsächliche Versorgungssituation im Vergleich zu klinischen Studien abbilden (siehe Regulatoren).

Datenbereitstellung für Versorger

- Benchmarking für Qualitätsmanagement, Prozessverbesserung und Anpassung von SOCs und Leitlinien
- Vergleich zu ähnlichen Patienten für Therapieempfehlung.

Datenbereitstellung für MedTech- und Pharmaindustrie

- Durch RWD, RWE generieren und in die Nutzenbewertung einbinden
- Datenbasis für die Analyse des Marktpotenzials und der Zielpopulation im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln
- Hochwertige, anwendungsbegleitende Datenerhebung für Verhandlungen mit Kostenträgern und Gespräche mit Regulatoren und der Gesundheitspolitik.

Aktuell werden die technischen Schnittstellen beschrieben, um den jeweils möglichen Datenraum in Abhängigkeit von der jeweiligen Stakeholdergruppe automatisiert für die Einsatzzwecke aufzubereiten und bereitzustellen. Ziel ist es, Real World-Dashboards zu entwickeln, die von den Stakeholdern genutzt und die Daten entsprechend weiterverwendet werden können.

Einbindung weiterer Regionen und Entitäten

Die Einbindung der DNA-Med-Plattform in weitere Krebszentren ist vorgesehen, um Patienten einen niederschweligen Zugang zur Gensequenzierung und Studien bei gleichzeitiger qualitätsgesicherter Stratifizierung zu ermöglichen.

Der Patientenzugang im Rahmen der Krebszentren-Strategie soll für weitere urologische Tumore sowie zunächst in den Indikationsbereichen Gastroenterologie und Gynäkologie über die DNA-Med-Plattform erfolgen. Um weitere Krebszentren und Indikationsgebiete anbinden zu können, wurde das Rollen- und Prozessmodell erweitert, welches auch als Grundlage für die neue Plattform ab 2023 genutzt wird. Die Adaption der Rollen- und Prozessmodelle stellt die Konformität zu den gesetzlichen Anforderungen sicher und ermöglicht eine Nutzung der Daten für die Forschung. Darüber hinaus sind mit der Umstellung auf eine standar-

disierte Datenbank und der Einbindung weiterer Krebszentren die Grundlagen gelegt, den Ansatz der Präzisions- und Netzwerkmedizin auf andere Standorte und Indikationen zu erweitern. Damit mehr Patienten von einem flächendeckenden und strukturierten Zugang zur Präzisionsmedizin profitieren. Gleichzeitig kann auf dieser Grundlage ein durchgehend qualitätsgesicherter und datenschutzkonformer Datenraum zur Forschung und Evidenzgenerierung aufgebaut werden.

Eine französische Sicht auf Evidenzstandards und sich wandelnde Behandlungsparadigmen

Prof. Dr. Bruno Falissard | Universität Paris-Saclay

Der prozentuale Anteil des Bruttoinlandsprodukts, der für die Gesundheit aufgewendet wird, ist in den vergangenen Jahren erheblich gestiegen. In Frankreich lag der Anteil 1970 noch bei 5,4 Prozent und stieg bis 2020 auf 11,1 Prozent. In Zukunft dürfte dieser Wert nicht weiter steigen. Gleichzeitig hat sich auch die Art der Medikamente verändert: Von Blockbustern hin zu gezielten biologischen Behandlungen. Diese Veränderungen führen zu erheblichen Spannungen bei Bewertungsverfahren für Preisgestaltung und Erstattung. Studiendesigns und statistische Methoden können diese Spannungen nur schwer berücksichtigen, und wahrscheinlich sind einige radikale Änderungen notwendig, um das System wieder zu stabilisieren. So könnten Studien der Phase III durch pharmako-epidemiologische Studien auf europäischer Ebene ersetzt werden.

Einleitung

Bei meiner Arbeit bin ich mit einem gewissen Interessenkonflikt konfrontiert. Als Professor unterrichte ich Biostatistik, und als Kliniker arbeite ich als Kinder- und Jugendpsychiater. Für die Aufnahme eines neuen Patienten brauche ich in der Regel ungefähr eine Stunde. Die Krankenkasse erstattet mir dafür ein Honorar von 46,70 Euro. Im Vergleich dazu wird die Behandlung mit Zolgensma[®] in Frankreich mit etwa zwei Millionen Euro erstattet. Mit dem Geld, das wir für die Behandlung eines Kindes ausgeben, könnten wir also 40.000 Stunden in psychiatrische Gespräche investieren, um die immense Zahl an jungen Patienten zu behandeln, die jeden Tag wegen eines Suizidversuchs oder anderer schwerer psychiatrischer Erkrankungen in die Notaufnahmen kommen, und die wir derzeit aufgrund fehlender Ressourcen nicht behandeln können. Es geht hier nicht darum, die Wirksamkeit von Zolgensma[®] zu kritisieren, sondern nur um den Vergleich mit den Kosten für psychiatrische Behandlungen, der absurd klingt.

Warum sind wir in eine solche Situation geraten? Weil wir von der Hightech-Medizin fasziniert sind, weil wir glauben, dass die Technik stärker ist als der Tod, was natürlich nicht stimmt. Ich postuliere hier also, dass die Art und Weise, wie wir die Gesundheitsversorgung derzeit bezahlen, nicht auf einer vernünftigen und gerechten Grundlage beruht, und dass wir dies ändern müssen.

Der prozentuale Anteil des Bruttoinlandsprodukts, der für die Gesundheit aufgewendet wird, ist in den letzten Jahren erheblich gestiegen. In Frankreich lag er 1970 bei 5,4 Prozent und 2020 bei 11,1 Prozent. Dadurch hatten wir immer mehr Geld in unseren Kassen, und die von den Pharmaunternehmen neu eingeführten Medikamente waren häufig kommerziell sehr erfolgreich. Das war vor allem aus ökonomischen Gesichtspunkten sehr interessant für

das Gesundheitssystem, da man diese Behandlungen aufgrund der großen Stichprobengrößen, die diese Medikamente in randomisierten klinischen Studien ermöglichten, recht einfach bewerten konnte. Alle Voraussetzungen, um neue zugelassene Behandlungen quasi systematisch zu erstatten, waren gegeben.

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts und insbesondere seit 2010 hat sich die Situation grundlegend geändert. Es fehlt an Geld. In den meisten Fällen werden neue Medikamente zur „gezielte Behandlungen“ vorgeschlagen, was dazu führt, dass die Stichprobengrößen viel kleiner, der Bewertungsprozess schwieriger und der Evidenzgrad fragwürdig sind. Lassen Sie uns das im Detail betrachten.



Prof. Dr. Bruno Falissard ist französischer Mathematiker, Psychiater und Wissenschaftler. Er ist Professor für Biostatistik an der Medizinischen Universität Paris-Saclay, Direktor des CESP (INSERM-Forschungszentrum für Epidemiologie und Bevölkerungsgesundheit) und ehemaliger Präsident der International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Seine Forschungsschwerpunkte sind Arzneimittelbewertung, Evaluation unkonventioneller Behandlungen, Erkenntnistheorie und Forschungsmethodik in Medizin, Psychiatrie, Psychoanalyse und Neurowissenschaften.

Der Evidenzgrad in der Arzneimittelbewertung hat in den vergangenen Jahren abgenommen

Vor einigen Jahrzehnten ging es nur um die Zulassung, und die Kostenerstattung erfolgte recht systematisch. Das ist heute völlig anders. Leider sind die Evidenzanforderungen im Rahmen der Zulassung völlig andere als die, die für die Preisgestaltung und Erstattung nützlich sind. Der Vergleich eines Medikaments mit einem Placebo kann für die Zulassung sinnvoll sein, wohingegen er für die Preisgestaltung überhaupt nicht sinnvoll ist.

Da die Studien in der Vergangenheit auf eine Zulassung ausgerichtet waren, müssen sich die Kostenträger allzu oft mit Daten befassen, die nur bedingt von Interesse sind. Insbesondere müssen häufig indirekte Vergleiche durchgeführt werden, die die Aussagekraft der Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der untersuchten Produkte erheblich verringern. Da Behandlungen heute „zielgerichtet“ sind, sind die Stichprobengrößen in den Studien klein, so dass das Risiko einer geringen statistischen Aussagekraft besteht, die im Allgemeinen durch die Verwendung von Surrogat-Endpunkten ausgeglichen wird.

Noch problematischer ist allerdings, dass der Wirkmechanismus eines neuen Medikaments, das für eine kleine Zielgruppe bestimmt ist, inzwischen bekannt ist und eine randomisierte kontrollierte Studie gar nicht erforderlich ist. Unter Umständen ist eine einarmige Studie, z. B. mit einem Vergleich zu historischen Kontrollen, ausreichend. Offenbar ist dies auch tatsächlich der Fall, da viele Arzneimittel in einem solchen Kontext zugelassen werden.

Schließlich ist die Lebensqualität ein wichtiger Endpunkt für die Kostenträger. Leider werden diese Messungen nur allzu oft unvorsichtig durchgeführt, es fehlen viele Daten und die Ergebnisse sind nicht auswertbar.

Da die Evaluierung schwieriger ist, glauben Patientenverbände und Unternehmen bisweilen, Kostenträger wür-

den neue innovative Medikamente, die von großem Interesse sind, zögerlich erstatten. Doch stimmt das?

Zögern Kostenträger, neue innovative Arzneimittel zu erstatten?

Wenn man die Bewertung von Rybrevant[®] zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs betrachtet, scheint dies tatsächlich der Fall zu sein. Das Medikament ist vielversprechend, aber die verfügbaren Daten stammen ausschließlich aus einer einarmigen Studie. Dies wurde vom Transparenzausschuss sehr bedauert: „Es ist nicht möglich, die Effektgröße dieser Behandlung zu bestimmen, da ein direkter Vergleich fehlt und der indirekte Vergleich methodisch schwach ist, obwohl ein direkter Vergleich mit einer verfügbaren therapeutischen Alternative mit einer soliden Methodik möglich gewesen wäre.“ Der Nutzen – in Frankreich spricht man vom sogenannten SMR (Service Médical Rendu) – wurde somit für unzureichend erachtet und das Medikament wurde nicht erstattet, was für die betroffenen Patienten einen potenziellen Chancenverlust bedeutet.

Bei Yescarta[®] zur Behandlung von großzelligem B-Zell-Lymphom sah dies ganz anders aus. Die Ausgangssituation der Daten ist ganz ähnlich: einarmige Studie, historische Kontrollen. Die Entscheidung des Transparenzausschusses ist jedoch völlig anders und stellte einen bedeutenden SMR und einen ASMR 3 (Improved Medical Rendered Service) fest, wodurch ein hohes Preisniveau möglich war. Eine Situation, die der CEESP (Ausschuss für öffentliche Gesundheit und wirtschaftliche Bewertung) als beschämend empfand: „Das geschätzte ICER* von 114.000 Euro/QALY** [und bis zu 372.081 Euro/QALY] ist sehr hoch und wirft Fragen zur kollektiven Akzeptanz auf. Selbst für eine kleine Anzahl von Patienten ist es wichtig, dass der Preis für dieses Medikament dem allgemeinen Grundsatz der Fairness

bei der Preisgestaltung für alle Medikamente Rechnung trägt.“ [*inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis (engl. incremental cost effectiveness ratio, ICER), ** qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY)]

Warum wurden diese beiden Arzneimittel so unterschiedlich bewertet? Ein möglicher Grund ist, dass Yescarta[®] eine Zelltherapie ist und dass Zelltherapien grundsätzlich faszinierend sind. Ein weiterer Grund könnte sein, dass Frankreich sich aus einer Art nationalem Ego heraus verpflichtet fühlt, Hightech-Produkte zu erstatten. Ein weiterer Grund könnte sein, dass sich sowohl die Medikamente als auch unsere Gesellschaften in den letzten Jahren radikal verändert haben, während die Methoden und Statistiken nahezu unverändert sind und allzu oft missbraucht werden. Hierdurch können Entscheidungen von Zeit zu Zeit inkohärent erscheinen.

Methoden zur Arzneimittelbewertung sind nicht nur wissenschaftlich basiert

Um es etwas überspitzt auszudrücken: Unsere abendländischen Gesellschaften erleben einen Pruritus der Postmoderne. Mit der Aufklärung und der Moderne wurde der Universalismus zu einem zentralen Wert. Heute stellt man den Universalismus jedoch in Frage, denn jeder Mensch ist ein einzigartiges Individuum. Es gibt so etwas wie einen Kult der Einzigartigkeit, wie der Titel des Buches „Soi-même comme un roi“ (was so viel bedeutet wie „Sei selbst wie ein König“) von Élisabeth Roudinesco aus dem Jahr 2021 andeutet.¹

In den Kliniken spiegelt sich Ähnliches wider: Viele Patienten sind der Meinung, dass ihnen alles zusteht, sie sind Kunden, sie zahlen ihre Krankenkassenbeiträge, und deshalb haben sie Anspruch auf alle neuen Hightech-Behandlungen und Untersuchungen. In der Realität ist dies jedoch weder richtig noch möglich. Patienten sind keine Kunden.

Wäre dies der Fall, läge der Preis für eine Sitzung bei einem Kinder- und Jugendpsychiater in Frankreich nicht auf dem gleichen Niveau wie der Besuch bei einem Tierarzt, der einen Goldfisch behandelt.

In diesem Zusammenhang sind die Begriffe „Orphan“-Erkrankung und „personalisierte Medizin“ echte Marketing-Geniestreiche. Für ein Waisenkind (engl. orphan) empfinden wir alle eine Fülle von Emotionen und haben tiefes Mitgefühl. In der Vergangenheit wurde für Patienten mit sehr seltenen Krankheiten zu wenig in die Forschung investiert, so dass es keine geeigneten Behandlungen gab. Heute ist die Situation jedoch diametral anders: Es gibt keine Begrenzung bei den Mitteln, die für seltene Krankheiten ausgegeben werden; der Preis von Zolgensma[®] ist ein gutes Beispiel dafür. Natürlich ist dies eine politische Entscheidung, und in einer Demokratie muss man dies respektieren.

Die Folge davon ist allerdings, dass nun alle Patienten wahrscheinlich eine seltene Krankheit haben, da die Medizin personalisiert ist. Insbesondere in der Onkologie hat sich die Zielgruppe der Patienten durch die immer differenziertere Genotypisierung von Tumoren erheblich verkleinert: Die meisten Behandlungen werden dann zu Orphan-Therapien, mit all den Kosten, die mit einer Orphan-Therapie verbunden sind, und das ist für diese Situation unverantwortlich.

Auch die Ärzte sind an dieser Situation mitverantwortlich. Es ist langweilig und macht keinen Spaß, einen Blockbuster zu verschreiben. Es ist jedoch umso aufregender und versetzt einen quasi in Euphorie, einen sehr teuren und hoch entwickelten monoklonalen Antikörper oder eine Zelltherapie zu verschreiben.

Die wachsende Bedeutung der beiden Begriffe „Orphan-Erkrankung“ und „personalisierte Medizin“ stellt auch das Verfahren in Frage, das die Behauptung zulässt,

dass eine Behandlung evidenzbasiert ist. Dies ist umso problematischer, da dieses Verfahren ohnehin nicht auf einer soliden wissenschaftstheoretischen Grundlage basiert. In seinem Buch „The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States“ („Der Fortschritt des Experiments: Wissenschaft und therapeutische Reform in den Vereinigten Staaten“²) zeigt der Autor, dass es im 20. Jahrhundert ein Spannungsverhältnis zwischen der durch einen Wirkmechanismus belegten Wirksamkeit und der durch eine randomisierte kontrollierte Studie belegten Wirksamkeit gab. Das Aufkommen von Bio- und Zelltherapien hat diese Spannung wieder in den Fokus gerückt.

Die gut dokumentierte Auseinandersetzung zwischen Fischer und Neymann & Pearson über die Interpretation des „p“-Werts und Fehler vom Typ 1 und 2³ zeigt, dass die Sakralisierung von Randomisierung und statistischen Tests auf dem Prüfstand steht. Dies gilt auch für das Konzept der „Evidenz“, das in dem weitverbreiteten Begriff der „evidenzbasierten Medizin“ enthalten ist. Für einige Philosophen sind Beweise nur „das, was den Glauben rechtfertigt“ und nicht mehr.⁴

Ohne zu sehr zu provozieren, kann man abschließend sagen, dass die Vorstellung von „hohen Evidenzstandards“ hauptsächlich die Rhetorik eines sozialen Rituals ist. Wir müssen Entscheidungen für bzw. gegen die Zulassung und Erstattung von Behandlungen treffen. Deshalb rufen wir die Statistik oder die Molekularbiologie auf den Plan, aber keine der beiden kann kategorisch zu einem solchen Schluss kommen. Erstens, weil Statistiken von Natur aus nie kategorisch sein können, und zweitens, weil man Patienten nicht auf ihre Biologie reduzieren kann.

Sind zur Bewertung innovativer Behandlungen innovative Methoden notwendig?

Kürzlich wurde der französischen Regierungsbehörde

Haute Autorité de Santé (HAS) vorgeworfen, bei der Bewertung innovativer Behandlungen zu streng zu sein. Dies führte dazu, dass: „Am 4. Oktober 2021 beauftragte das Ministerium für Solidarität und Gesundheit die HAS, neue Methoden für die klinische Forschung zu erarbeiten, um der Industrie angesichts der zunehmenden Zahl von Arzneimittelinnovationen und Zulassungsanträgen in einem immer früheren Stadium der klinischen Entwicklung praktische Maßstäbe an die Hand zu geben.“ Zu diesem Zweck wurde ein Ausschuss für Methodikfragen gebildet, dessen Schlussfolgerungen in einer Veröffentlichung zusammengefasst wurden.⁵ Sie lassen sich in wenigen Worten zusammenfassen: „Es gibt keine wirkliche Möglichkeit, etwas zu ändern, denn Statistik ist Statistik: Um Verzerrungen zu vermeiden, ist die Randomisierung von entscheidender Bedeutung, und für eine akzeptable statistische Aussagekraft wird in den meisten Fällen ein großer Stichprobenumfang benötigt.“

Wir befinden uns also in einer Sackgasse. Auf der einen Seite entwickeln sich Medikamente von Natur aus immer weiter, auf der anderen Seite werden die statistischen Methoden durch ihre Epistemologie blockiert. Dies hat ganz praktische Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit: Zolgensma[®] wird zu einem Preis erstattet, der dem Wert von 40.000 Stunden psychiatrischer Gespräche entspricht. Dies wirft Fragen zum „Grundsatz der Fairness“ auf, wie der CEESP betont. Aufgrund methodischer Mängel bei der Bewertung neuer Medikamente zahlen wir im Allgemeinen zu viel für Hightech-Medikamente.

Methodische Defizite bei der Bewertung neuer Medikamente

Auch wenn Phase-III-Studien zweifellos nützlich sind, so haben sie meist jedoch ein schlechtes Kosten-Nutzen-Verhältnis: Sie sind sehr teuer (bis zu 300 Millionen Euro) und

sind weder geeignet, um Nebenwirkungen zu bewerten oder Behandlungen auf geeignete Teilpopulationen auszurichten, noch um den Nutzen im „wirklichen Leben“ zu bewerten. Und aufgrund der Verbreitung der personalisierten oder stratifizierten Medizin und der damit verbundenen Verringerung der Stichprobengröße von randomisierten klinischen Studien wird es immer schwieriger möglich, korrekt durchzuführen.

Aber warum führen wir dann immer noch Phase-III-Studien durch? Hauptsächlich aus zweifelhaften Gründen: Statistiker lieben sie (ihre theoretische Reinheit ist faszinierend, und es lässt sich Geld mit ihnen verdienen, wenn man ihre Geheimnisse verstanden hat), und die großen Pharmaunternehmen lieben sie auch (kleinere Firmen können die hohen Kosten für sie nicht aufbringen, was wiederum zu einer Schwächung des Wettbewerbs führt). Darüber hinaus sind Gesundheitsbehörden vertraut mit ihnen und denken, nicht für die Kosten aufkommen zu müssen (in der Tat bezahlt die Gesellschaft sie über die Arzneimittelpreise).

Welche Lösungen gibt es?

Wie so oft bei Studiendesigns gilt auch hier: Einfacher ist besser: Lösungen lassen sicherlich nicht durch hoch entwickelte statistische Methoden finden. Stattdessen muss die Randomisierung selbst in Frage gestellt werden. Es werden immer mehr Stimmen laut, dass Entscheidungen im Bereich der öffentlichen Gesundheit eher von großen Kohortenstudien als von randomisierten klinischen Studien profitieren werden. Wahrscheinlich wird die Pharmako-Epidemiologie die Zukunft (und bereits die Gegenwart) bei der Überprüfung von Gesundheitstechnologien (engl. Health Technology Assessment, HTA) sein. Weil man Daten aus der realen Welt analysieren kann, da große Stichprobengrößen verfügbar sind, so dass Untergruppenanalysen durchge-

führt werden können. Natürlich wird dies ebenfalls mit Schwierigkeiten einhergehen. Vor allem wegen des ontologischen Interessenkonflikts, dass Pharmaunternehmen Medikamente bewerten, mit denen sie Geld verdienen wollen. Aufgrund der Einfachheit dieses Designs wird dieser Konflikt bei randomisierten klinischen Studien jedoch mehr oder weniger ausgeglichen. Leider müssen bei der Pharmako-Epidemiologie ausgeklügelte statistische Modelle verwendet werden, die in einem statistischen Analyseplan nicht vollständig erklärt werden können. Das Risiko, diese Modelle individuell so anzupassen, dass sie zu den erwarteten Ergebnissen führen, existiert und ist schwer zu überwinden.

Eine mögliche Lösung wäre es, dass die EMA vorläufige Zulassung bereits erteilt, nachdem eine randomisierte klinische Studie die Phase II positiv durchlaufen hat. Die Arzneimittel könnten dann in Europa in speziellen Zentren nach der Zulassung und vor dem Inverkehrbringen eingesetzt werden. In diesen Zentren dürften die Ärzte diese neuen Arzneimittel zusätzlich zu bereits zugelassenen Arzneimitteln verschreiben, mit der Auflage, systematische und standardisierte Datenerfassungssysteme zu verwenden. Sobald genügend Daten gesammelt wurden, um zuverlässige Ergebnisse zur vergleichenden Wirksamkeit oder Effizienz zu liefern, würde die EMA über eine endgültige Zulassung entscheiden und auf nationaler Ebene den Marktzugang gewähren bzw. ablehnen.

Natürlich wird dies weiterhin kritische Fragen aufwerfen, die jedoch weniger methodischen Hintergrund haben werden. Momentan tragen die Pharmaunternehmen die Kosten für Phase-III-Studien, was in einem solchen Kontext schwierig erscheint. Die Einsparungen für Pharmaunternehmen sollte durch eine Preissenkung für neu eingeführte Arzneimittel kompensiert werden. Wer wird das ökonomische Risiko auf sich nehmen, ein Verfahren nach Phase II

einzuweisen? Wenn die Staaten die Hauptlast der Kosten tragen, sollten sie sich an diesem Risiko beteiligen; aktuell haben sie jedoch keine oder nur sehr wenig Erfahrung in diesem Bereich.

In der Tat ist dieser Vorschlag aktuell zwar noch recht utopisch, doch wir brauchen so etwas wie Utopien, um einen Ausweg aus dieser absurden Situation der sinnlosen Umverteilung von Gesundheitsressourcen zu finden.

Literatur

¹ Roudinesco E (2021). *Soi-même comme un roi: essai sur les dérives identitaires*. („Sei selbst wie ein König – Untersuchungen über identitätsbezogene Tendenzen“) Seuil.

² Marks HM (2000). *The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States* („Der Fortschritt des Experiments: Wissenschaft und therapeutische Reform in den Vereinigten Staaten“), 1900-1990. Cambridge University Press.

³ Lenhard J (2006). *Models and statistical inference: („Modelle und statistische Inferenz: The controversy between Fisher and Neyman-Pearson. (Die Kontroverse zwischen Fisher und Neyman-Pearson.)“)* The British journal for the philosophy of science.

⁴ Kelly T (2016) „Evidence“, *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Edward N. Zalta (ed.)

⁵ Vanier A (2023). *Optimizing fast access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. (Optimierung des schnellen Zugangs zu innovativen Arzneimitteln bei gleichzeitiger Gewährleistung einer sachgerechten Gesundheitstechnologiebewertung.)* Position of the French National Authority for Health. (Position der nationalen Gesundheitsbehörde Frankreichs.) (Eingereicht).

Kostendämpfung, Methoden-Update: Das AMNOG unter Reformdruck

Von Dr. Florian Staeck

Das AMNOG-System der frühen Nutzenbewertung steht vor großen Herausforderungen. Diese ergeben sich zum einen aus der Notwendigkeit stabiler Finanzen für die Gesetzliche Krankenversicherung. Zum anderen wird, getriggert durch die molekularbiologische Forschung bei der Entwicklung neuer Arzneimittel, die Notwendigkeit der Verfeinerung des methodischen Arsenal im Zuge der Nutzenbewertung diskutiert. Beide Themen waren Gegenstand der 16. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung, die am 7./8. Oktober 2022 in Berlin abgehalten wurde. Das Treffen stand unter der Überschrift: „Paradigmen der Patientenbehandlung in Bewegung. Eine besondere Herausforderung für das AMNOG“.

Die Teilnehmer diskutierten dabei den von der Bundesregierung vorgelegten Entwurf für das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStabG), das zwei Wochen später dann im Bundestag in leicht veränderter Fassung beschlossen worden ist. Die GKV könne sich nur tatsächliche Arznei-Innovationen leisten – mit dieser These begründeten einzelne Diskussionsteilnehmer verschiedene im Gesetzentwurf vorgesehene Nejustierungen im AMNOG. Im Einzelnen wurden insbesondere diese im GKV-FinStabG vorgesehenen Maßnahmen kontrovers diskutiert:

Senkung der Umsatzschwelle, ab der eine vollständige frühe Nutzenbewertung geboten ist: Die im Gesetzentwurf geplante Senkung von 50 auf 20 Millionen Euro wurde mit häufig zu schwacher Evidenz begründet, die vermehrt in der Vergangenheit festgestellt wurde. Verwiesen wurde dazu auf den besonders großen Anteil an Wirkstoffen mit Orphan-Zulassung, für die auch nach vollständiger AMNOG-Bewertung sehr oft ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

festgelegt werden konnte. Kritisch angemerkt wurden hier Designs wie einarmige Studien oder sehr kleine Patientenspopulationen, die Vergleiche erschweren. Der Weg zu guten Daten müsse auch in der Sanktionierung schlechter Daten bestehen, wurde dazu erklärt. Die Senkung der Umsatzschwelle würde eine Zusatznutzenbewertung von rund 20 weiteren Wirkstoffen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen – ein beachtlicher Zusatzaufwand für den Hersteller.

Dem wurde entgegengehalten, auch bei einer Senkung der Umsatzschwelle existiere in Deutschland weiter eine Privilegierung von Orphan Drugs, wie sie in keinem anderen EU-Mitgliedsland gegeben ist. Bereits durchschnittlich 102 Tage nach Zulassung seien Orphans hierzulande in der Patientenversorgung verfügbar – und damit viel schneller als im Ausland. Der Wert von 50 Millionen Euro sei willkürlich gesetzt, wurde betont.

Ausgehend von geplanten Veränderungen an der Umsatzschwelle wurden weitergehende Forderungen unter den Teilnehmern laut. So wurde dafür plädiert, die Privilegierung auf tatsächliche Solisten, für die es keine therapeutische Alternative gibt, zu beschränken.

Davon sei auch der Gesetzgeber seinerzeit bei der Verabschiedung des AMNOG ausgegangen. Dem wurde entgegnet, 20 Jahre nach Start der Orphan-Drug-Regelung auf EU-Ebene gebe es erst rund 230 Produkte bei 8000 seltenen Erkrankungen. Es herrsche somit nach wie vor Unterversorgung, wurde betont. Auf EU-Ebene werden Arzneimittel als Orphan Drug zugelassen, wenn sie zur Behandlung einer schwerwiegenden oder lebensgefährlichen Krankheit dienen, an der weniger als fünf von 10.000 Menschen leiden.

Ungeachtet dessen lautete ein weitergehender Vorschlag, die Privilegierung für Orphan Drugs ganz abzuschaffen. Ohne diese Sonderregelung hätten Hersteller ei-

nen stärkeren Anreiz, aussagekräftigere Studien durchzuführen und vor allem patientenrelevante klinische Daten vorzulegen, wurde argumentiert. Mit dem Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA werde zudem für Ärzte und Patienten mehr Therapiesicherheit geschaffen.

Denn zur Wahrheit gehöre auch, dass die erforderliche Evidenz nicht mehr generiert wird, wenn die Arzneimittel erst einmal auf dem Markt verfügbar sind, hieß es. Dies gelte auch dann, wenn sich der Zusatznutzen in Grenzen hält oder gar nicht belegbar sei.

Unterdessen hat die EU-Kommission im November 2020 eine Revision des Rechtsrahmens für Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen und für Kinderarzneimittel angekündigt. Eine öffentliche Konsultation von Stakeholdern ist Ende Juli 2021 abgeschlossen worden. Der ungleiche Zugang zu Orphan Drugs in den Mitgliedsstaaten ist dabei als eine Schwäche der bisherigen Regulierung erkannt worden. Ein weiteres Ziel der Revision ist eine bessere Steuerung bisher vernachlässigter Indikationsgebieten. Mit einem ersten Entwurf der EU-Kommission wird im ersten Quartal 2023 gerechnet.

Leitplanken für die Preisbildung von Erstattungsbeträgen: Bei Arzneimitteln mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen oder einem geringen Zusatznutzen soll ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die zweckmäßige patentgeschützte Vergleichstherapie. Einige Teilnehmer bezeichneten das Ziel, die Verhandlungsposition des GKV-Spitzenverbands zu stärken, als nachvollziehbar, den Weg der Umsetzung aber als problematisch. Denn auch für die Zuerkennung eines geringen Zusatznutzens seien gemäß der Arzneimittel-Nutzenverordnung patientenrelevante Vorteile nötig. Kritisiert wurde, diese Regelung stelle einen Bruch mit Grundprinzipien des AMNOG dar, wonach ein

Mehrnutzen auch einen höheren Preis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigt.

Dem wurde widersprochen mit Verweis auf die fehlende Wirkung des Preisdeckels nach Paragraph 130b SGB V in den vergangenen Jahren: Bei 71 Prozent der Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen generiere der Preisdeckel keinen Unterschied mehr zwischen Wirkstoffen mit oder ohne Zusatznutzen. Hintergrund dafür sei eine „Luxus-Entwicklung“ im Zuge des AMNOG, durch die ein höherer Preis auch bei nur geringem Zusatznutzen in den Erstattungsverhandlungen durchgesetzt wurde. Als eine Konsequenz sei in der Folge das höhere Preisniveau zur neuen ZVT geworden, wurde argumentiert. Nur vor diesem Hintergrund lasse sich die Regelungsinention des Gesetzentwurfs verstehen. Der Zahl von 71 Prozent wurde allerdings in der Diskussion in Frage gestellt – diese ergebe sich nur durch „eigenmächtige Interpretationen“ der jeweils preiswertesten ZVT, wurde moniert. Anderen Untersuchungen zu Folge ergebe sich dagegen in 40 Prozent dieser Konstellationen ein Erstattungsbetrag deutlich unterhalb vom Preisniveau der ZVT.

Ungeachtet dieser Kontroverse wurde darauf verwiesen, die von der Regierung geplante „Muss-Vorgabe“ für einen Preisanker könnte sich insbesondere bei neuen Wirkstoffen für Patienten mit chronischen Erkrankungen negativ auswirken. In klinischen Studien werde hierbei häufig mit Surrogatparametern gearbeitet, die zum Zeitpunkt der Zulassung allenfalls erste Zusatznutzenhinweise liefern – diese würden sich gegebenenfalls erst nach 10 oder 15 Jahren manifestieren. Als Beispiel wurde das Antidiabetikum Empagliflozin genannt, das sich ungeachtet skeptischer Nutzenbewertungsergebnisse schließlich doch in der Therapie etabliert habe. Vor diesem Hintergrund wurde dafür plädiert, der Gesetzgeber möge die Erstattungs-Leitplanken als Soll-Regelung ausgestalten, um in begründeten Fällen

in den Verhandlungen davon abweichen zu können.

Abschlag für Kombinationstherapien: Der Regierungsentwurf sieht vor, dass Krankenkassen vom jeweiligen Hersteller einen Abschlag in Höhe von 20 Prozent des Erstattungsbetrages erhalten, wenn das Arzneimittel in einer vom G-BA benannten Kombination eingesetzt wird. Argumentiert im Sinne der Regelungsvorschläge wurde dahingehend, es gebe bei Kombinationstherapien keinen linearen Preisanstieg, dem eine lineare Zunahme des Zusatznutzens gegenüberstünde. Insoweit addierten sich die Kosten, der zusätzliche Nutzen sei aber im Vergleich oft kleiner als der zusätzliche Preis.

Allerdings wurden in der Diskussion rechtliche Bedenken laut, ob ein Abschlag ohne Ansehen des Ausmaßes des Zusatznutzens statthaft sein könne. Insoweit werde man vermutlich aus rechtlichen Gründen nicht umhinkommen, den Mehrwert jedes einzelnen Produktes zu bewerten. Denn bei einem pauschalen Abschlag könnte der Fall eintreten, dass ein Arzneimittel unter seinem evaluierten Wert abgegeben würde. Handele es sich bei Medikament 1 einer Kombination um die wirtschaftlichste ZVT, dann könne sogar die Konstellation eintreten, dass Medikament 2 rechnerisch für einen Erstattungsbetrag von 0 Euro abgegeben würde, wurde erläutert. Dies wurde vereinzelt als Besorgnis bewertet, die von der gelebten Realität weit entfernt sei.

Auch andere Teilnehmer warnten vor der „Rasenmähermethode“ eines pauschalen Kombinationsabschlags und appellierten, es müsse darum gehen, die virulenten Einzelfälle aufzugreifen. Der Vorschlag eines Teilnehmers, ein Abschlag könnte dann abgelöst werden, wenn der Hersteller überzeugende Studien für die Kombination vorlegt, die sich dann im herkömmlichen AMNOG-Prozess bewähren müssen, traf nur auf begrenzte Zustimmung. Diese Option löse das Problem sich addierender Kosten nur teilweise, da

es sich in vielen Fällen um zugelassene Komponenten der Kombination handele, für die Evidenz existiere. Für freie Kombinationen ohne Zulassung könnte dieser Vorschlag hingegen probat sein, hieß es.

Zur Debatte über die Kopplung von Preis und Evidenz gehöre auch, dass in Nutzenbewertungsverfahren 48 Prozent der Evidenz, die von den Herstellern präsentiert wird, vom G-BA aus methodischen Gründen nicht anerkannt werde. Dies gelte beispielsweise dann, wenn die in Studien gewählte Vergleichstherapie nicht den Vorgaben des G-BA entspricht. Insoweit wurde eine Harmonisierung der Studienvorgaben beispielsweise im Hinblick auf die Akzeptanz von Registerdaten angemahnt – wie dies etwa in den USA der Fall sei.

Diese Forderung leitete über zum zweiten Teil der Tagung, bei dem zeitnah anstehende Änderungen auf EU-Ebene – so die Regulation zu Kinder-Arzneimitteln, der Orphan Drug-Regulation sowie zur EU-Pharmastrategie insgesamt – in ihrer Verknüpfung mit methodischen Herausforderungen diskutiert wurden.

Am Beispiel der Orphan Drug-Verordnung aus dem Jahr 2000 sei deutlich geworden, dass das mehrstufige Anreizsystem seitdem funktioniere. Bisher seien 230 Orphan-Zulassungen erteilt worden – in rund 150 Fällen sei dabei eine Marktexklusivität ausgesprochen worden. Rund zwei Drittel der erfolgreichen Studienprogramme hätten dabei auf randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) beruht, überwiegend habe es sich dabei um Überlegenheitsstudien gehandelt, wurde berichtet. Über die vergangenen Jahre hinweg wurde die Orphan-Designation von der EMA deshalb erteilt, weil sie einen klinisch relevanten Vorteil (significant benefit) erkannte – beispielsweise durch eine höhere Wirksamkeit oder ein günstigeres Sicherheitsprofil des neuen Wirkstoffs. In den Jahren 2020/21 sei bereits ein Drittel der neu erteilten Designationen an ATMP erfolgt,

vor allem Zell- oder Gentherapeutika. Dieser Trend werde anhalten, hieß es.

Insbesondere in diesen Fällen sei die wissenschaftliche Beratung im Vorfeld von Studienprogramm von ganz besonderer Bedeutung. Die Zahl der sogenannten Protocol-Assistance- sowie Scientific-Advise-Requests von Herstellern habe zuletzt zugenommen – von 630 im Jahr 2017 auf 853 im Jahr 2021. Bei diesen Beratungen bleibe der RCT zwar Goldstandard, jedoch seien in Abhängigkeit vom therapeutischen Kontext Abweichungen möglich, etwa im Hinblick auf das Design (zum Beispiel einarmige Studien), Endpunkte oder die Etablierung eines Registers. Immer stärker nachgefragt seien auch parallele Konsultationen von EMA und HTA-Behörden durch den Antragsteller.

Auf diesem Wege sei es möglich, potenziell strittige Punkte zwischen Zulassungs- und Nutzenbewertungsbehörde frühzeitig zu erkennen, hieß es. Dies gelte für das Studiendesign und den Umfang der Datenerhebung genauso wie für die klinische Relevanz von Endpunkten oder Behandlungseffekten. Der Appell, die Bedürfnisse von HTA-Behörden bereits bei der Zulassung zu berücksichtigen, erntete im Teilnehmerkreis ein heterogenes Echo.

Verwiesen wurde dazu auf die nach wie vor großen Unterschiede in der Bewertung von Wirkstoffen durch die europäische Zulassungsbehörde einerseits und deutsche Nutzenbewertungsinstanzen andererseits, und zwar bei Verwendung der gleichen Terminologie („Significant benefit“). An diesen nach wie nicht abgestimmten Regelungsstrukturen entzündete sich heftige Kritik einzelner Teilnehmer. Moniert wurden „methodische Reinheitspostulate“ oder „methodischer Rigorismus“, die nicht dazu beitragen, der vorhandenen Evidenz bei neuen Orphan-Wirkstoffen gerecht zu werden.

Am Beispiel des Krebsmedikaments Amivantamab wurden bei der Tagung nach wie vor bestehende Dysbalancen

in der Bewertung durch EMA und G-BA diskutiert. Basis der Zulassung war eine nicht-randomisierte Studie gewesen, im Verfahren der frühen Nutzenbewertung wurde auf Daten aus zwei deutschen Lungenkrebs-Registern (CRISP und nNGM) zurückgegriffen. Ungeachtet der Tatsache, dass sich im indirekten Vergleich nahezu eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit zeigte, wurde der Registervergleich vom G-BA nicht als valide anerkannt. Im Juli 2022 beurteilte der Bundesausschuss den Zusatznutzen für das Medikament als nicht belegt. Der Hersteller nahm den Wirkstoff daraufhin vom deutschen Markt.

Tagungsteilnehmer sahen den Grund dafür in methodischen Unzulänglichkeiten sowohl auf Herstellerseite als auch beim IQWiG. Die Anleitungen im Rapid Report des Instituts seien unzureichend für komplexe Analysen von Real World Data, hieß es zur Begründung. Die formalistische Ablehnungsbegründung im Nutzenbewertungsverfahren zu Amivantamab habe sich zusammen mit der unzureichenden Beschreibung methodischer Belange im IQWiG-Papier als „hinderlich für die Einführung von Innovationen in die klinische Versorgung“ erwiesen, wurde als Begründung angeführt. Das antragstellende Unternehmen wiederum habe eine Methodik und Datenanalyse gewählt, bei der die in das Modell einfließenden Confounder unzureichend beschrieben worden seien.

Tagungsteilnehmer leiteten daraus die Forderung ab, es bedürfe in Deutschland einer größeren methodischen Vielfalt bei der Nutzenbewertung, die sich nicht länger ausschließlich an RCT orientieren solle. Zur Begründung wurde auf die Entwicklung immer neuer zielgerichteter Therapiemöglichkeiten verwiesen. Die fortschreitende molekulare Charakterisierung von Tumorentitäten „orphanisiere“ Krebs und läute zugleich den Abschied vom Paradigma der „Gießkannen-Medizin“ ein, hieß es. Denn diese molekularen Subgruppen enthielten weitere prädiktive und prog-

nostische Marker. Die kontinuierlich wachsenden Bestände an RWD erlaubten es schließlich, digitale Studienarme zu modellieren und zu einer laufenden Studie dazu zu „matchen“. Entscheidend für dieses Unterfangen sei es dabei, die Datensammlung zu standardisieren.

Herkömmliche randomisierte Studien kämen an eine Grenze, wenn allein schon die Rekrutierung von Teilnehmern zwei Jahre dauere, sich in der Zwischenzeit aber der Standard of Care geändert habe. Große statistische Vergleiche könnten in diesem Umfeld nicht länger als der alleinige Standard angesehen werden, wurde gefordert. Hersteller seien daher auf eine kohärente „Guidance“ von Zulassungs- und HTA-Behörden angewiesen, die sicherstelle, dass die vorgelegten Studiendaten am Ende des Tages auch akzeptiert würden, lautete die Forderung. Mit Blick auf die ab 2025 beginnenden gemeinsamen Nutzenbewertungen im Kontext der EU-HTA-Regulierung wäre es nachteilig, wenn die methodischen Rigorismen in Deutschland auf die EU-Ebene durchschlügen, hieß es. Als Gegenposition wurde darauf verwiesen, dass gerade wegen des methodischen Rigorismus in Deutschland jedes neue Arzneimittel nach der Zulassung den GKV-Versicherten ohne vierte Hürde zur Verfügung stehe.

Angesichts finanzieller Herausforderungen der GKV und methodischer Unwägbarkeiten im AMNOG-Verfahren sei eine „Agilität“ im Handeln aller Beteiligten erforderlich, bei der die Patientenperspektive eine zentrale Position einnehmen müsse, hieß es abschließend.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Jürgen Bausch

Britta Bickel

Wolfgang van den Bergh

Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Dr. Ulrike Götting

Dr. Antje Haas

Dr. Harald Herholz

Dr. Ulf Maywald

Dr. Hendrik Pügge

Dr. Heinz Riederer

Prof. Dr. Jörg Ruof

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

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 Staeck
Wolfgang van den Bergh

AUTOREN

Martina Stamm-Fibich
Jonas Wolframm
Prof. Josef Hecken
Dr. Frauke Naumann-Winter
Dr. Wiebke Löbker
Prof. Dr. Karl Broich
Dr. Georg Kippels
Chantal Friebertshäuser
Mirjam Mann
Tobias S. Hagedorn
Prof. Dr. Heiner C. Bucher
Rafael Riedel
Prof. Dr. Thorsten Schlomm
Tim Rödiger
Prof. Dr. Bruno Falissard

BILDNACHWEIS

Titelbild:
weyo/ stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

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

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, März 2023

 Springer Medizin

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

**AMNOG: Finanzstabilisierung –
neue Behandlungsparadigmen**

**Ausgabe 16
März 2023
ISBN 2364-916X**