



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 18
März 2024
ISSN 2364-916X

AMNOG 2.0: Auf dem Weg zu einem effizienten System

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
- HEFT 17 Auswirkungen von EU HTA auf das AMNOG-Verfahren
- HEFT 18 AMNOG 2.0: Auf dem Weg zu einem effizienten System

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

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

Inhalt

EDITORIAL

AMNOG 2.0: Steigerung der Effizienz bedeutet mehr als Sparen 6

MARTIN DANNER

AMNOG 2.0: Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen und Referenten 8

WOLFGANG GREINER, DANIEL GENSOROWSKI, JULIAN WITTE

Effizienz und Effizienzpotenziale einer künftigen AMNOG-Regulierung 10

MARCEL FRITZ

AMNOG 2.0: Auf dem Weg zu einem effizienten System? Die Sicht der DAK-Gesundheit 18

SABINE JABLONKA

AMNOG 2.0: Auf dem Weg zu einem effizienten System? Die Sicht des AOK-Bundesverbands 24

MATHIAS FLUME

Herausforderungen in verschiedenen HTA-Systemen: Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen 32

ANNE D'ANDON

Stärken und Schwächen von HTA in Frankreich 34

MAUREEN RUTTEN-VAN MÖLKEN

Das niederländische HTA-System für hochpreisige Arzneimittel im Krankenhaus 42

HEINER C. BUCHER

Direkte und indirekte Vergleiche: Kommentar zur EUnetHTA-Guidance 48

HARALD HERHOLZ

AMNOG 2.0: Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen und Referenten 64

GEORG KIPPELS

Innovation und Effizienz – Synergie oder Widerspruch? 66

OLAF WEPPNER

AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System? 70

ANDREAS NICKEL, ANJA TEBINKA-OLBRICH, ANTJE HAAS

Effiziente Preisgestaltung bei Gentherapien 76

FLORIAN STAECK

Ordnungspolitische „Leitplanken“ für ein AMNOG-Update? Der Konsens ist noch rar 84

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 und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

AMNOG 2.0: Steigerung der Effizienz bedeutet mehr als Sparen

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen, liebe Leser!
In seinen 2011 unter dem Titel „Die effiziente Organisation“ publizierten Beobachtungen zur Sinn- und Seins-Krise des Krankenhauses reflektiert der Theologe und Anthropologe Arne Manzeschke aus ethischer Sicht die institutionellen Entwicklungen im Krankenhaus vor dem Hintergrund der zunehmenden Ökonomisierung.

Als zentrales Paradoxon betrachtet er, dass ökonomische Zwänge und Vorgaben sowohl Ausgangspunkt des Wandels sind, als auch das Mittel darstellen, mit dem der Wandel bewältigt werden soll. Sparen als Zweck und Mittel zugleich – das ist ein schlechter Ausgangspunkt für eine gute Reform.

Nicht nur im Kontext der aktuellen Diskussion um die Krankenhausreform erscheinen diese Überlegungen unvermindert relevant, auch im Bereich der Arzneimittelversorgung ist die Frage zu stellen, welche „Leitplanken“ jenseits der reinen Sparzwänge als Orientierungshilfen bei der Weiterentwicklung des AMNOG-Systems dienen können. Die vorliegende Ausgabe des Berichtsheftes befasst sich aus Sicht von Patienten, Ärzten, Wissenschaftlern sowie Kassen, Industrie und Politik mit dieser Fragestellung.

Bei der zurückliegenden Tagung – wie auch im vorliegenden Berichtsheft – wurden dabei mehrere Referate jeweils durch einen zugehörigen Frage- bzw. Kommentarblock ergänzt. Die kurzen Beiträge im Berichtsheft von Herrn Danner, Herrn Flume und Herrn Herholz referenzieren entsprechend die jeweils nachfolgenden Referatsblöcke. Die für die Nutzenbewertung zunehmend relevante europäische Perspektive wird durch die methodischen Ausführungen zur EUnetHTA-Guidance zu direkten und indirekten Vergleichen von Herrn Bucher sowie in den Beiträgen aus Frankreich (Frau d’Andon) und den Niederlanden (Frau Rutten) ergänzt.

• **Kritische Kommentierung der Regelungen im Finanzstabilisierungsgesetz:** Unbestritten ist in allen Referaten der grundsätzlich positive Rückblick auf die Historie des AMNOG. Unverkennbar ist bei der Lektüre der Referate aber auch, dass, trotz der angespannten finanziellen Lage der Krankenkassen, die Effizienzreserven weiterer kleinteiliger Änderungen des AMNOG-Rahmenwerkes sehr limitiert sind.

So werden die im Finanzstabilisierungsgesetz eingebrachten Regelungen überwiegend kritisch kommentiert. Herr Danner erwähnt aus Patientensicht die – im Gesetz faktisch entwertete – Relevanz kleinerer Innovationsschritte für die Versorgung, Frau Jablonka verweist auf das unzureichend realisierte Einsparpotenzial der im Gesetz verankerten Einzelmaßnahmen. Sowohl seitens Kassen (Herr Fritz) als auch KVen (Herr Herholz) und Industrie (Herr Weppner) wird die Machbarkeit des Kombinationsabschlages äußerst kritisch hinterfragt. Herr Kippels attestiert vor diesem Hintergrund weiteren Anpassungsbedarf, dem sich der Gesundheitsausschuss des Parlaments in Berlin widmen muss.

• **Vielzahl von Weiterentwicklungsoptionen des AMNOG:** Eine große Anzahl von potenziellen Spezifizierungen des AMNOG wird in den Beiträgen diskutiert. Beispielhaft genannt werden können hierbei: Pay for Performance-Ansätze, die Berücksichtigung von Kosten-Nutzen-Analysen, Berücksichtigung besonderer Therapierichtungen und therapeutischer Solisten oder die Flexibilisierung der Vertragsmodelle. Das Grundprinzip des AMNOG – die Orientierung der Preisfindung am Zusatznutzen für die Patienten – wird von allen Referenten unterstützt.

Seitens der Krankenkassen wird zudem eine kostenbasierte Preisfindung mit in die Diskussion eingebracht. Diese wird in dem Beitrag von Herrn Greiner et al. nicht unterstützt, allerdings wird dort die Vertraulichkeit der Erstat-

tungspreise erwähnt. Sehr konkret geht der Beitrag des GKV-Spitzenverbands (Frau Haas et al.) sowohl auf das therapeutische Potenzial, als auch auf die Herausforderungen bei Evidenzbildung und Preisfindung von Gentherapien ein und stellt den Lösungsvorschlag des „kollektiven Kohortenmodell“ vor.

Liebe Leserinnen, liebe Leser,
dem Themenschwerpunkt „Effizienz“ geschuldet, hat das vorliegende Berichtsheft eine wesentlich stärker ökonomische Perspektive als die bisherigen Ausgaben der Plattform Nutzenbewertung. Im Sinne der Ausrichtung und des Schwerpunktes der Plattform ist jedoch von zentraler Bedeutung, dass trotz der jeweils vorliegenden ökonomischen Rahmenbedingungen sowohl eine optimale Versorgung mit Arzneimitteln, als auch der langfristige Erhalt von Forschung, Innovation und wirtschaftlicher Innovationskraft gesichert wird.

Herr Kippels verweist explizit auf das Synergiepotenzial von Effizienz und Innovation. Herr Greiner kommentierte in seinem Eingangsreferat der Tagung und in der Verschriftlichung in diesem Berichtsheft die Notwendigkeit, die langfristigen Effekte der aktuellen Regulierungen auf die Innovationskraft im Blick zu behalten.

Die Replik auf das eingangs zitierte Paradoxon von Arne Manzeschke wäre hiermit: Ökonomische Zwänge können auch im Arzneimittelbereich Ausgangspunkt weiterer gesetzlicher Entwicklungen sein, aber als „Leitplanken“ bei der Orchestrierung des Wandels sollte nicht die Abwertung eines geringen oder nicht quantifizierbaren Zusatznutzens dienen, sondern:

- i) die effiziente Versorgung der Bevölkerung mit den erforderlichen und sachgerechten Arzneimitteln und
- ii) die langfristige Ausrichtung auf den Erhalt der Forschungs- und Innovationskraft.

Ihnen viel Freude bei der Lektüre der spannenden Beiträge!

Jörg Ruof

Kontakt:

joerg.ruof@r-connect.org

AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System? Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen und Referenten

Dr. Martin Danner | Bundesgeschäftsführer der BAG SELBSTHILFE

Die Grundidee des AMNOG war es, bei der Bepreisung neuer Arzneimittel einen studienbasierten Nachweis des Zusatznutzens gegenüber dem bisherigen Therapiestandard zu verlangen. Dies hat ohne Zweifel eine neue Rationalität in die Ressourcenverwendung der GKV gebracht und zusätzlich die Transparenz des Versorgungsgeschehens verbessert.

Mit den neu eingeführten „Leitplanken“ für das AMNOG hat man nun Verschärfungen eingeführt, anhand derer nur größere Innovationsschritte preislich honoriert werden sollen. Auf der anderen Seite bringt die moderne Arzneimittelforschung sehr spezifische therapeutische Optionen hervor, deren Nutznachweis nur auf der Basis eines zahlenmäßig beschränkten Evidenzkörpers erbracht werden kann. Die Folge ist ein Ringen in der Fachwelt um neue

Studienformate und um die Datengenerierung nach Zulassung.

Nimmt man beide Punkte zusammen, dann stellt sich aus Patientensicht die bange Frage, ob die Orientierung am Patientennutzen, die für das AMNOG einst prägend war, nicht langsam aus dem Blick gerät: Auf der einen Seite bringt ja auch ein geringer Zusatznutzen einen Patientennutzen, was sich bei Arzneimitteln, auf die sehr viele Patienten angewiesen sind, dann auch vielfach nutzbringend auswirken kann. Auf der anderen Seite stellt sich die Frage, wie man den Patientennutzen rational fassen soll, wenn beispielsweise auf der Basis einarmiger Studien Arzneimittel zugelassen werden, die mit einer einmaligen Gabe bei exorbitanten Kosten Heilung versprechen. Welches überwältigende Konzept der Nutzenbewertung kann all dies noch zusammenhalten?



Dr. Martin Danner ist Jurist und Bundesgeschäftsführer der Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. (BAG SELBSTHILFE). Nach einem Studium in Heidelberg hat er einige Jahre als Rechtsanwalt mit der Spezialisierung im Gesundheits-Recht gearbeitet, bevor er

die Leitung des Referats Gesundheitspolitik und Selbsthilfeförderung der BAG SELBSTHILFE übernommen hat. Er ist Sprecher der Patientenvertretung beim G-BA und unter anderem im Wissenschaftlichen Beirat des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (AZQ) und im IQWiG-Kuratorium aktiv.

Hieraus resultieren wiederum folgende Fragen an die Experten:

a) Welche Weiterentwicklungspotenziale gibt es hinsichtlich der Feststellung des Zusatznutzens?

- *Das AMNOG ist einst mit der Idee der „frühen“ Nutzenbewertung gestartet, d.h. einer Auswertung kurz nach Markteintritt, die in aller Regel auf den Daten der jeweiligen Zulassungsstudie beruht. Braucht man nicht künftig ein fortlaufendes Monitoring der Potenziale, aber natürlich auch der Risiken der Arzneimittel?*
- *Hierzu wurde bereits das Instrument der anwendungsbezogenen Datenerhebung eingeführt, aber auch Pay-for-Performance könnte im Zuge der Digitalisierung des Versorgungsgeschehens eine immer tragfähigere Option werden.*

b) Könnte man nicht auch kleinere Innovations-schritte jenseits des „Alles-oder-Nichts“ der AMNOG-Zusatznutzenschemata angemessen honorieren?

- *Schon seit jeher bemängeln Patientenorganisationen, dass Verbesserungen in der Darreichungsform, Verbesserungen bei Devices beim AMNOG keine Rolle spielen. Nun wird auch das Erreichen eines geringen Zusatznutzens jedenfalls keine Preisverhandlungen mehr begründen können. Die Frage ist aber, ob all dies tatsächlich irrelevant für die Versorgung sein kann.*

c) Das AMNOG verfolgt bislang im Wesentlichen den Weg, Preisverhandlungen auf der Basis von Nutzen-nachweisen vorzubereiten. Andererseits liegt es auf der Hand, dass die neuen „Leitplanken“ des AMNOG den Kostendruck auf das System verringern sollen. Wäre es da nicht rationaler, die Preisbildung auf der Basis von Kosten-Nutzen-Bewertungen einzuführen?

- *Allerdings müsste man dann klären, welche Rationale maßgeblich ist, wenn man zu entscheiden hat, ob man nur die Kosten der GKV, die Kosten aller sozialen Sicherungssysteme oder gar eine volkswirtschaftliche Perspektive in Rechnung stellen soll. Würde man andererseits ein allgemeines Maß, wie das des Gewinns qualitätsadjustierter Lebensjahre heranziehen, dann würde dies eine Rückkehr zu den QUALY-Diskussionen zu Beginn des AMNOG bedeuten.*

Effizienz und Effizienzpotenziale einer künftigen AMNOG-Regulierung

Prof. Dr. Wolfgang Greiner, Universität Bielefeld |
Dr. Daniel Gensorowsky und Dr. Julian Witte, Vandage GmbH, Bielefeld

Die Einführung des AMNOG vor über zehn Jahren war mit erheblichen Effizienzgewinnen im Hinblick auf die Preisverhandlungen anhand des nachgewiesenen Zusatznutzens neuer Arzneimittel verbunden. Diese Effekte betreffen insbesondere die alloкатive Effizienz. Die langfristigen Wirkungen der Regulierung z. B. auf Innovationskraft und Investitionsbereitschaft sind weniger gut bekannt und auch schwerer abzuschätzen. Zukünftig könnte die Weiterentwicklung von Pay-for-Performance-Ansätzen und die Einbeziehung von Kosten-Nutzen-Analysen sowie die Vertraulichkeit von Verhandlungspreisen die Effizienz des AMNOG-Verfahrens erhöhen. Von kostenbasierten Ansätzen zur Preisfindung sind dagegen nach jetzigem Kenntnisstand keine Effizienzverbesserungen zu erwarten.

1

Hintergrund

Seit 2011 gilt in Deutschland eine grundsätzlich veränderte Form der Arzneimittelbewertung und -bepreisung, die als AMNOG-Verfahren (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, AMNOG) bekannt geworden ist. Einer der Hauptzwecke des AMNOG war seinerzeit, ein als überhöht wahrgenommenes Preisniveau von neu auf den Markt kommenden Arzneimitteln zu senken.¹ Damals konnten die Preise vom Hersteller relativ frei festgelegt werden. Dies ist im speziellen Fall der Arzneimittel keine effiziente Lösung, da diese im Einzelfall und bei bestehendem Patentschutz als Monopolgut gelten können und zudem in der Regel bis auf kleinere Selbstbeteiligungen vollständig von der Krankenversicherung gezahlt werden. In dieser Konstellation sind im Vergleich zu einem theoretischen Gleichgewichtspreis (also der Annahme gleicher Marktmacht auf Angebots- und Nachfrageseite) überhöhte Preise zu erwarten.

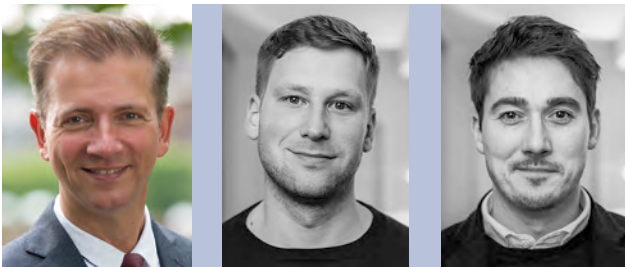
Das AMNOG-Verfahren setzt dieser ineffizienten Marktsituation einen Verhandlungspreis auf der Basis von Wirksamkeitsevidenz entgegen. Auch hier können eine Reihe von Ineffizienzen auftreten, z. B. wenn es sich bei dem neuen Arzneimittel um einen hochwirksamen Solitär handelt, also ein Produkt, das man der betreffenden Patientengruppe mangels wirksamer Behandlungsalternativen aus ethischen Gründen kaum vorenthalten kann. Dies stärkt die Verhandlungsposition des Herstellers, da für diesen immer die Möglichkeit besteht, das Produkt vom deutschen Markt zu nehmen, wenn die herstellereitigen Preisvorstellungen nicht erfüllt werden. Zwar würde dieses bei dem Unternehmen zu Umsatzeinbußen führen; den Markt zu verlassen, kann aber aus Herstellersicht trotzdem rational sein, da deutsche Preise im Rahmen der internationalen Preisreferenzierung als eine Grundlage für die Preisfindung in anderen Ländern dienen. Ein relativ niedriger Preis in Deutsch-

land hätte somit auch auf anderen internationalen Märkten Einfluss auf den Umsatz des Herstellers.

Über die Jahre ist das AMNOG-Verfahren im Sinne eines „lernenden Systems“ immer wieder angepasst worden, zuletzt im Jahr 2022 mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG), das eine Reihe von Maßnahmen beinhaltete, um die Preise bei neuen Arzneimitteln zu begrenzen. Dies ist grundsätzlich nichts Ungewöhnliches: Da sich Märkte und Produktionsverfahren ändern (z. B. in Richtung personalisierter Therapien), muss sich auch die Regulierung von Zeit zu Zeit anpassen. Allerdings sollte zu einer

einschneidenden Änderung der gesetzlichen Grundlagen immer auch die Evaluation dieser Reform gehören, die mit angemessenem zeitlichem Abstand und möglichst unabhängig die Wirkung mit den kurz- und langfristigen Zielen, die mit den Reformen verfolgt wurden, abgleicht. Eine Evaluation ist auch im GKV-FinStG vorgesehen, wobei knapp ein Jahr nach Verabschiedung des Gesetzes eine Beurteilung effizienzsteigernder oder potenziell negativer Folgen noch nicht sinnvoll möglich ist.

Im Folgenden sollen einige grundsätzliche Überlegungen zur Frage der Effizienz und Effizienzpotenzialen der



Prof. Dr. Wolfgang Greiner ist Inhaber des Lehrstuhls für „Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement“ an der Universität Bielefeld. Von 2010 bis 2023 war er Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen beim Bundesgesundheitsministerium. Er gehört zudem den wissenschaftlichen Beiräten verschiedener Krankenkassen und des Bundesamtes für Soziale Sicherung für die Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleiches an.

Dr. Daniel Gensorowsky ist Leiter Gesundheitsökonomie der Vandage GmbH, einer auf die Generierung von Real-World-Evidence, gesundheitsökonomische Evaluation, Pharmakoökonomie und Statistik spezialisierten Boutique-Beratung. Zuvor war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am

Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld, wo er zum Marktzugang und zur Evaluation digitaler Gesundheitstechnologien promoviert hat. Dr. Gensorowsky ist Co-Autor des regelmäßig erscheinenden AMNOG-Reports der DAK-Gesundheit.

Dr. Julian Witte ist Gründer und Geschäftsführer der Vandage GmbH, einer auf die Generierung von Real-World-Evidence, gesundheitsökonomische Evaluation, Pharmakoökonomie und Statistik spezialisierten Boutique-Beratung. Zuvor war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld und hat zur Preisbildung neuer Arzneimittel promoviert. Dr. Witte ist Co-Autor des regelmäßig erscheinenden AMNOG-Reports der DAK-Gesundheit.

AMNOG-Regeln und möglicher Reformoptionen angestellt werden. Dazu sollen zunächst der Begriff der Effizienz näher beleuchtet, Ansätze zu ihrer Messung erläutert und Ansatzpunkte zur Effizienz-Verbesserung diskutiert werden.

2. Zum Begriff der Effizienz

Grundsätzlich wird in der Ökonomik zwischen technischer und allokativer Effizienz unterschieden.² Daneben findet auch die dynamische Effizienz Anwendung in der wirtschaftswissenschaftlichen Analyse. Die technische Effizienz ist Ausdruck des ökonomischen Prinzips, also der Frage, wie im Optimalfall z.B. eine gegebene Outputmenge zu minimalen Kosten erreicht werden kann. Damit kann beispielsweise das AMNOG-Verfahren selbst gemeint sein, also etwa die Frage, ob die (von außen vorgegebene) Anzahl an neu zu bewertenden Produkten bei gegebener Qualität der Bewertung und Beurteilung mit minimalem Aufwand (z.B. an personellen Ressourcen für Gutachten, zeitlichen Aufwand für Sitzungen etc.) zur vorgegebenen Zeit zum Abschluss gebracht werden kann.

Es könnte sich auch die Frage stellen, ob das AMNOG-Verfahren selbst zur technischen Effizienz der Produktion beiträgt, wie z.B. die Rabattverträge bei Generika, welche in starkem Maße dazu geführt haben, dass weniger leistungsfähige Anbieter mit im Vergleich zu teurer Produktion den Markt verlassen mussten. An dem Beispiel lässt sich auch gut das Prinzip der dynamischen Effizienz verdeutlichen. So muss eine Marktumstrukturierung wie bei den Generikaherstellern mit weitgehenden Produktionsverlagerungen ins außereuropäische Ausland langfristig nicht unbedingt effizient sein, wenn sich hieraus ggf. Liefer-schwierigkeiten oder gar politische Abhängigkeiten ergeben. Hier gilt es also, verschiedene Zielvorstellung abzuwägen und in Einklang zu bringen.

Die allokativer Effizienz zielt im Kern auf die Frage ab, ob

das Angebot den Präferenzen der Nachfrage entspricht oder technisch ausgedrückt, ob die Grenzkosten der Produktion mit den Grenznutzen der Nachfrage übereinstimmen. Ein wichtiges Ziel der AMNOG-Reform war seinerzeit, dass sogenannte Me-Toos, also neu auf den Markt kommende Arzneimittel ohne (gegenüber den schon im jeweiligen Teilmarkt befindlichen Produkten) nachweisbaren Zusatznutzen, keinen höheren Preis als die bisherigen (ggf. sogar generischen) Arzneimittelalternativen erhalten.

Diesen Erwartungen, die „Spreu vom Weizen“ zu trennen, ist das AMNOG-Verfahren umfänglich gerecht geworden und hat insofern die allokativer Effizienz, also den Einklang von Grenzkosten des Medikamentes und seinem Grenznutzen für die Patienten, erhöht. Als positiver Nebeneffekt haben die Diskussionen um Daten- und Entscheidungstransparenz sowie die angewandten Methoden der evidenzbasierten Medizin in Deutschland weitreichende Fortschritte gemacht.

3. Messung von Effizienz in Abhängigkeit von den Zielen

Aus den bisherigen Ausführungen ist bereits deutlich geworden, dass es verschiedene Effizienzmaße gibt, die letztlich von den Zielen der Entscheidungsträger abhängen. Dazu könnte auf dem Arzneimittelmarkt gehören, Innovationen im Gesundheitswesen mit nachgewiesenem Zusatznutzen zu fördern und preislich zu belohnen, um weitere Anreize für Innovation und Forschung zu geben (dynamische Effizienz). Die in 2022 eingeführte neue Regulierung mit sogenannten Leitplanken, denen zufolge ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer noch im Patent stehenden zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Preisaufschlag rechtfertigt, kann daher kritisch gesehen werden, soweit man auch Schrittinnovationen einen Wert in der Versorgung zubilligt.³

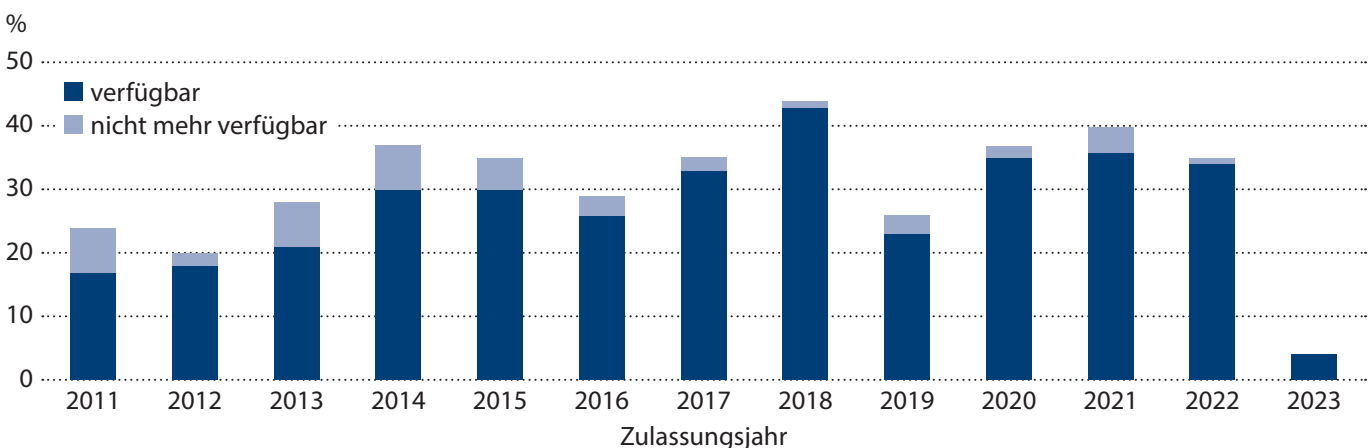
Ein weiteres wichtiges Ziel des AMNOG-Verfahrens war von Anfang an eine stärkere Evidenzbasierung der Entscheidungen, also eine Form der Verwissenschaftlichung des Verfahrens. Die in den letzten Jahren erkennbaren Trends zu früherer Zulassung, weniger gesicherter Evidenz und zunehmend verfügbaren Einmaltherapien, über deren langfristige Wirksamkeit naturgemäß hohe Unsicherheit besteht, erfordern jedoch ein Nachjustieren der bisherigen Bewertungs- und Bepreisungspraxis. Denn für diese Fälle mit hoher Unsicherheit über die Wirksamkeit der Produkte ist das aktuelle AMNOG-Verfahren nicht gut vorbereitet.

Pay-for-Performance-Ansätze könnten in diesen speziellen Bereichen ein Weg sein, den damit verbundenen besonderen Herausforderungen zu begegnen, wobei sich dann wiederum Fragen der Umsetzbarkeit im Sinne technischer Effizienz stellen.⁴ Entsprechende Leistungsverträge müssten auf kollektiver Ebene geschlossen werden und

dort auch administrativ abwickelbar sein. Bislang standen dem häufig eine mangelnde Datenverfügbarkeit oder zu ambitionierte Ergebnisdefinitionen im Wege. Gerade bei langfristigen Verträgen müssten zudem noch Anpassungen im Risikostrukturausgleich zwischen den Krankenkassen erfolgen, damit die Zahlungen nicht nur auf ein Jahr bezogen betrachtet werden können. Entsprechende Vorschläge seitens des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) liegen bereits vor und sollten legislativ umgesetzt werden, um die Voraussetzungen für eine stärkere Anwendung von Pay-for-Performance-Verträgen zu verbessern.⁵

Ein weiteres wichtiges Ziel für ein effizientes System früher Nutzenbewertung und -bepreisung ist die frühe Verfügbarkeit von wirksamen, innovativen Arzneimitteln. Als Maß für die Verfügbarkeit käme grundsätzlich der Marktaustritt neu zugelassener Medikamente in Frage wie in Abbildung 1 dargestellt. Demnach waren im Oktober 2023

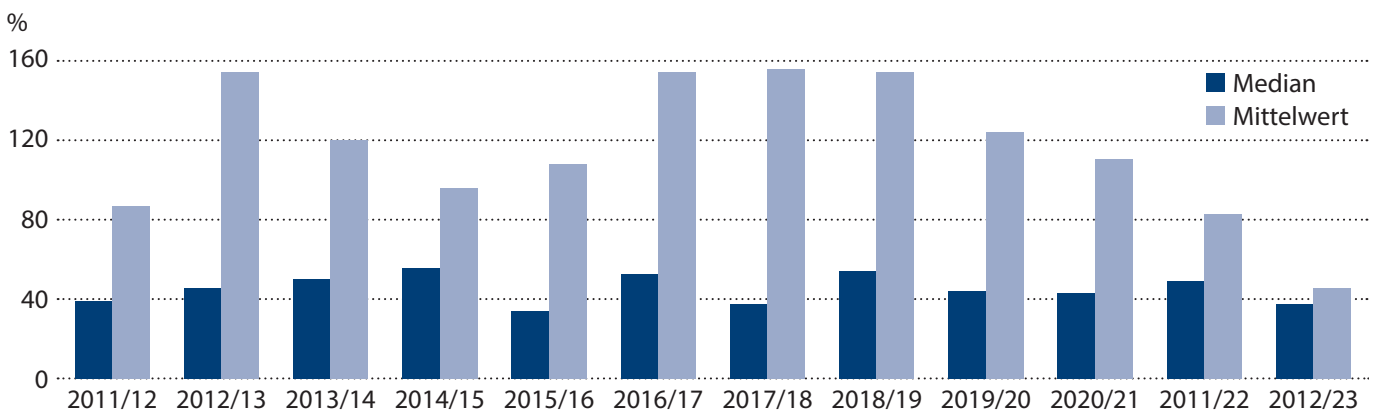
Verfügbarkeit von EMA-zugelassenen AMNOG-Präparaten im Oktober 2023



Quelle: Eigene Berechnungen

Abbildung 1: Von den im Oktober 2023 von der EMA zugelassenen 394 AMNOG-Präparaten waren 44 – das entspricht 11,2 Prozent – nicht mehr verfügbar.

Time-to-Market von potenziell AMNOG-relevanten EMA-Zulassungen (exkl. Hybridarzneimittel und Duplikate) von Januar 2011 bis Ende Juni 2023



*abgebildet werden mediane/mittlere Time-to-Market aller Zulassungen vom Juli eines Jahres bis Juni des Folgejahres.
Zeitraum: 1. Juni 2011 bis 30. Juni 2023

Quelle: Eigene Berechnungen

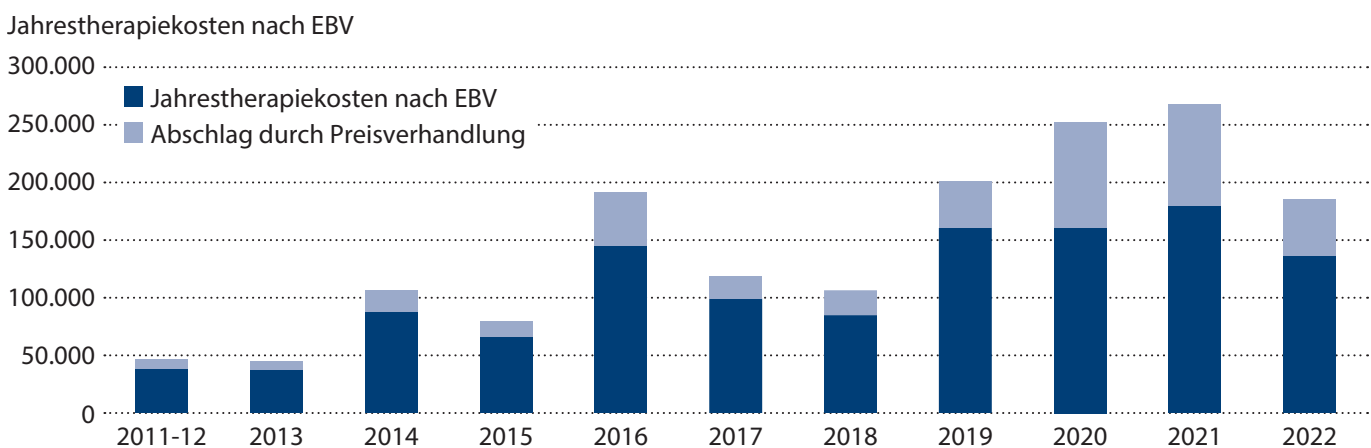
Abbildung 2: Die Zeitspanne von der Zulassung eines Arzneimittels bis zu dessen Markteintritt liegt seit Jahren konstant bei 40 bis 50 Tagen.

von den 394 EMA-zugelassenen AMNOG-Präparaten 44 (11,2 Prozent) nicht mehr verfügbar. Diese Kennzahl ist für die Beurteilung der Effizienz aber weitgehend unbrauchbar, denn die Marktabgänge haben sehr unterschiedliche Gründe (z. B. auch Marktverdrängung durch neue, weiter verbesserte Innovationen) und zudem ist die Versorgungsrelevanz darin nicht abgebildet, sodass nicht klar wird, in welchem Umfang ein Marktaustritt einzelner Produkte nicht zumindest teilweise durch andere substituiert werden kann. Solitäre ohne annähernd gleich wirksame Alternative sind somit mit höheren Nutzeneinbußen bei den Patienten verbunden als stärker austauschbare Produkte.

Anders stellt sich die Kennzahl Time-to-Market dar, also die Zeitspanne von der Zulassung eines Arzneimittels bis

zu dessen Markteintritt. Gemäß Abbildung 2 liegt der Median sehr konstant über die Jahre bei etwa 40 bis 50 Tagen. Dabei handelt es sich um einen vergleichsweise sehr kurzen Zeitraum, den nur wenige Länder auf der Welt erreichen. Diese Kennzahl variiert zwar erheblich, wie am Mittelwert der Time-to-Market der EMA-zugelassenen AMNOG-Präparate von 119 Tagen deutlich wird, aber insgesamt lässt sich feststellen, dass das AMNOG-Verfahren den Markteintritt offenbar nicht verzögert hat. Dazu hat sicher die freie Preissetzung durch den Hersteller in den ersten sechs Monaten beigetragen. Die Reduktion in dieser Frist von früher zwölf auf jetzt sechs Monate im Zuge des GKV-FinStG kann demgegenüber ebenfalls zur allokativen Effizienz (hier zur Vermeidung überhöhter Preise) beigetragen

Durchschnittliche Jahrestherapiekosten neuzugelassener Arzneimittel vor und nach Erstattungsbetragsverhandlungen nach Jahren (2011-2022)



Quelle: Eigene Berechnungen

Abbildung 3: Der Vergleich der Jahrestherapiekosten neu zugelassener Arzneimittel vor und nach Erstattungsbetragsverhandlungen macht die Einspareffekte in Folge des AMNOG-Verfahrens deutlich.

haben. An diesem Sachverhalt wird deutlich, dass auch allseits akzeptierte Ziele (hier die frühe Verfügbarkeit einerseits und das zügige Gelten niedrigerer Verhandlungskreise andererseits) häufig in Konkurrenz zueinanderstehen.

Schließlich sei noch als ein übergreifendes Ziel der AMNOG-Einführung im Jahr 2011 genannt, dass die neue Regierung auch zur finanziellen Stabilität in der Krankenversicherung beitragen sollte. Dass dieses Ziel zumindest im Grundsatz erreicht wurde, zeigt Abbildung 3, welche die Jahrestherapiekosten neu zugelassener Arzneimittel vor und nach Erstattungsbetragsverhandlungen abbildet. Daraus sind substantielle Einspareffekte erkennbar, die allerdings noch keine Rückschlüsse auf an externe Zielgrößen wie die volkswirtschaftliche Produktivität sowie die Auswirkungen der Regulierung auf Investitionen und den Studienstandort in Deutschland zulassen.

Eine umfassende Evaluation müsste auch die genannten externen Effekte des AMNOG-Verfahrens auf diese Kenngröße bewerten, um die Effizienz des Verfahrens umfassend beurteilen zu können. Dazu sind allerdings weitreichende Annahmen zu treffen, welche die Evaluationsergebnisse angreifbar machen könnten. Gleichwohl wären entsprechende Abschätzungen für eine Gesamtbeurteilung von Reformmaßnahmen sehr wertvoll und könnten beispielsweise in Szenarien mit vollständiger Offenlegung der verwendeten Annahmen und der mit ihnen verbundenen Unsicherheit erfolgen.

4. Effizienzpotenziale

Im vorigen Abschnitt war schon angesprochen worden, dass aufgrund von Veränderungen des Marktumfeldes Nachjustierungen bestehender Regulierungen geboten

sein können, um die Effizienz des Verfahrens zu erhalten. Das gilt beispielsweise für ein stärkeres Gewicht von sogenannten Pay-for-Performance-Verträgen bei der Bepreisung einiger neuer Arzneimittel, um ggf. der höheren Unsicherheit bei der Evidenzgenerierung zu entsprechen. Daten zur Wirksamkeit könnten dann nicht wie bisher nur vergangenheitsbezogen erhoben und für die Preisfindung genutzt werden.

Kostenbasierte Ansätze zur Bemessung eines angemessenen Preises für innovative Arzneimittel sind dagegen in der Regel wenig effizient, weil die dazu notwendige Umlage von Gemeinkosten auf einzelne Produkte bei pharmazeutischen Unternehmen kaum lösbar Probleme aufwirft.⁶ Wie sollten beispielsweise die Kosten gescheiterter Forschungsprojekte eines Unternehmens zutreffend auf die erfolgreichen Produkte verteilt werden?

Einfache Pauschalen zur Berücksichtigung von Forschungsaufwendungen und Gewinn sind methodisch nicht geeignet, weil sie der individuellen betrieblichen und projektbezogenen Situation kaum hinreichend entsprechen können. Zudem widersprechen kostenbasierte Preisfindungsansätze auch dem Ziel technischer Effizienz, denn sie bieten keinen Anreiz zu einer ressourcenschonenden Forschung, wenn alle entstehenden Kosten, unabhängig vom Patientennutzen, anschließend auf den Preis umgelegt werden könnten.

Eine effizienzsteigernde Alternative zur Weiterentwicklung des AMNOG wäre dagegen, optional auch Kosten-Nutzen-Analysen in das Bewertungsverfahren einzubeziehen.⁷ Im Rahmen der Bewertung neuer Impfstoffe durch das Robert Koch-Institut (RKI) bzw. die dortige Ständige Impfkommision (STIKO) sind Kosten-Nutzen-Analysen bereits gängige Praxis. Und auch in Nachbarländern wie Frankreich, den Niederlanden und Dänemark sind bislang keine der in Deutschland befürchteten Konsequenzen, wie

z. B. eine Diskriminierung in der Versorgung vulnerabler Gruppen, eingetroffen.

Dies war auch nicht zu erwarten, denn die systematische Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen im Rahmen des Bewertungsverfahrens schafft bessere Voraussetzung für rationale Entscheidungen und kann dabei gesellschaftlich unabdingbare Nebenbedingungen wie die besondere Förderung von Therapien bei seltenen Erkrankungen sehr transparent abbilden. Die dafür notwendigen Daten und Modelle sind in der Regel schon allein deswegen bereits vorhanden, weil alle größeren europäischen Staaten seit Jahren Kosten-Nutzen-Analysen ergänzend zur Preisfindung verwenden. Diese wären in der Grundstruktur meist relativ einfach auf Deutschland adaptierbar.

Die hohe Transparenz der Verhandlungskreise bei neuen Arzneimitteln ist ebenfalls ein Spezifikum des deutschen Gesundheitswesens, das in dieser Konsequenz kein anderes vergleichbares Land aufweist. Zwar ist auf vollkommenen Märkten eine totale Preistransparenz eine wichtige Voraussetzung für eine optimale und damit effiziente Allokation, allerdings ist der Arzneimittelpatentmarkt schon von der Idee her kein vollkommener Markt, sondern zeichnet sich bewusst durch ein für die Dauer des Patentes zeitlich befristetes Monopol aus. Das gilt zumindest, solange keine anderen konkurrierenden Produkte mit ähnlicher oder sogar höherer Wirksamkeit in den Markt eintreten. Zudem könnten vertrauliche Preise einzelwirtschaftlich, also z. B. aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung (aber auch der pharmazeutischen Unternehmen), durchaus effizient sein. Gerade angesichts internationaler Preisreferenzierungen sind niedrigere Preisofferten seitens der Hersteller zu erwarten, wenn diese nicht mehr befürchten müssen, dass ihre Angebote anschließend in einem anderen Land als Ausgangspunkt für Verhandlungen zu noch niedrigeren Preisen genutzt werden.

Genau deshalb ist international die Vertraulichkeit von verhandelten Arzneimittelpreisen die Regel, die deutsche Transparenz darüber dagegen die Ausnahme. Die gegen eine Vertraulichkeit vorgebrachten Argumente sind in der Regel eher technischer Natur, z. B. eine erschwerte Abrechnung über die Handelsstufen, welche aber bei den Rabattverträgen⁸ für Generika in ähnlicher Weise auftreten und offensichtlich kein unlösbares Problem darstellen.

5. Fazit

Die Einführung des AMNOG vor über zehn Jahren war ein Effizienzsprung aus einer Welt von monopolähnlichen Preisen in ein regel- und evidenzbasiertes System, das einen Ausgleich zwischen den Ertragsinteressen des Herstellers und den Interessen des Versorgungssystems nach medizinischem Fortschritt und der Bezahlbarkeit des Systems sucht. Es ist alles in allem den Ansprüchen an Effizienz und Fairness gerecht geworden, wobei neben der statischen Effizienz (z. B. von heutigen Einsparerfolgen) auch die langfristigen Regulierungswirkungen (z. B. auf Innovationskraft und Investitionsbereitschaft) beachtet werden sollten. Eine Verfeinerung der Regulierung kann im Zeitablauf notwendig sein, wenn Ausweichreaktionen der Marktteilnehmer sichtbar werden oder das Marktumfeld sich ändert. Solche Regulierungsänderungen können aber potenziell auch zu erheblichen Transaktionskosten in der Durchführung führen, die den angedachten Effizienzvorteil wieder egalalisieren.³ Dies sollte daher nach Reformen ausreichend evaluiert werden. Zukünftig könnte die Weiterentwicklung von Pay-for-Performance-Ansätzen und die Einbeziehung von Kosten-Nutzen-Analysen sowie die Vertraulichkeit von Verhandlungspreisen die Effizienz des AMNOG-Verfahrens erhöhen. Von kostenbasierten Ansätzen zur Preisfindung bei Arzneimitteln sind dagegen nach jetzigem Kenntnisstand keine Effizienzverbesserungen zu erwarten.

Literatur

- ¹ Ludwig WD (2020): Zehn Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Schwabe U Ludwig WD (Hrsg.) Arzneimittelverordnungs-Report 2020: 185-200.
- ² Störmann W (2019): Gesundheits- und Umweltökonomik klipp & klar. Springer Gabler.
- ³ Greiner W Witte J Gensorowsky D Diekmannshemke J (2023): AMNOG-Kurzreport 2023 – Evaluation von Maßnahmen aus dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – Status quo. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 45) medhochzwei-Verlag.
- ⁴ Dabbous M Chachoua L Caban A Toumi M (2020): Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective. *Value in Health* 23(4): 425-433.
- ⁵ Bundesamt für Soziale Sicherung (2022), Sondergutachten zu den Wirkungen von Pay-for-Performance-Verträgen vor dem Hintergrund des Risikopools. Abrufbar über <https://go.sn.pub/Mve5cM>
- ⁶ Hollis A (2016): Sustainable Financing of Innovative Therapies – A Review of Approaches. *PharmacoEconomics* 34:971-980.
- ⁷ Ochalek J Revill P Drummond M (2020): Allocating Scarce Resources - Tools for Priority Setting. Revill P Suhrcke M Moreno-Serra R Sculpher M (Hrsg): *Global Health Economics Shaping Health Policy in Low-and Middle-Income Countries*: 53-74.
- ⁸ Bauckmann J Laitenberger U Schröder M Telschow C (2017): Rabattverträge. Schwabe U Paffrath D Ludwig WD Klauber J (Hrsg.) *Arzneimittelverordnungs-Report 2017*: 181-194.

AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System? Sicht der DAK-Gesundheit

Marcel Fritz, LL.M., MBA | Bereichsleiter Arzneimittel bei der DAK-Gesundheit

Die GKV steht vor gewaltigen Herausforderungen. Zum einen hat sich der negative Deckungsbeitrag zwischen Beitragseinnahmen und Leistungsausgaben von 2015 bis 2022 von 11,7 auf 16,9 Prozent erhöht. Der Großteil dieser Finanzierungslücke wird von den Beitragszahlenden und den Unternehmen durch Zusatzbeiträge, noch vor dem regulären Bundeszuschuss, gestemmt.¹ Zum anderen wird der zunehmende Altersquotient in der Bevölkerung zu höheren Leistungsausgaben pro Versicherten führen, kurzfristig insbesondere durch das fortschreitende Alter der sogenannten Babyboomer-Generation.² Daraus resultieren steigende Lohnnebenkosten. Es ist die Pflicht der Krankenkassen als Kostenträger, auf zu hebende Effizienzen im System hinzuweisen, damit auch zukünftig eine hochwertige Versorgung durch das Solidarsystem der GKV zur Verfügung stehen kann.

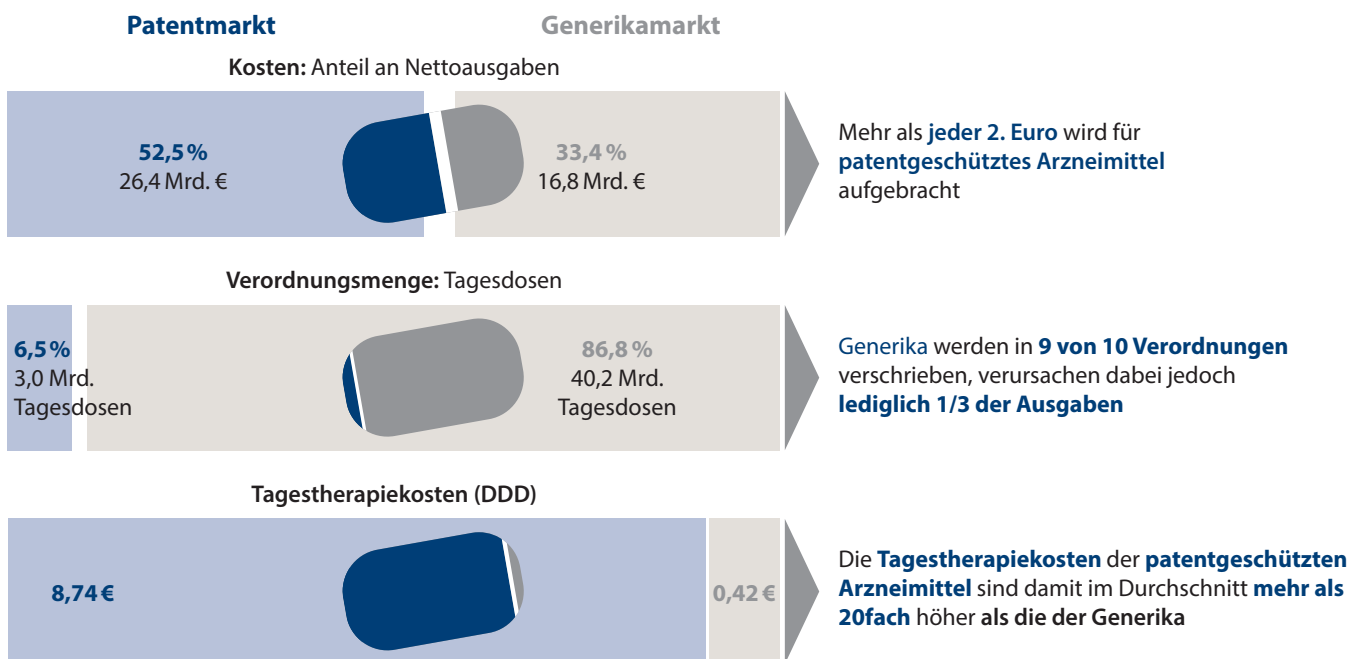
Die Kostenentwicklung der Arzneimittelversorgung

Eine hochwertige Arzneimittelversorgung lässt sich die GKV trotz aller Unkenrufe viel Kosten. Mehr als jeder sechste Euro musste hierfür im Jahr 2022 durch die Krankenkassen aufgebracht werden. Entwickelten sich die Leistungsausgaben insgesamt von 226,22 Milliarden Euro im Jahr 2018 auf 274,23 Milliarden Euro im Jahr 2022 (+17,5 Prozent), so stiegen die Arzneimittelausgaben im selben Zeitraum sogar um 26,3 Prozent.³ Seit 2019 müssen die Krankenkassen für die Arzneimittelversorgung ihrer Versicherten mehr Mittel zur Verfügung stellen als für die gesamte ambulant-ärztliche Versorgung. Arzneimittel sind damit, hinter den Kosten für die stationäre Versorgung, zweitgrößter Ausgabenbereich in der GKV geworden.⁴ 2022 überschritten die Ausgaben mit 52,9 Milliarden Euro erstmals die 50 Milliarden Euro-Grenze und führen seitdem die Statistik der prozentualen Ausgaben-Steigerungen innerhalb der größten GKV-Ausgabenblöcke unangefochten an.^{5,6} Unberücksichtigt in diesen Werten sind zusätzliche 1,2 Milliarden Euro, die der GKV an AMNOG-Arzneimitteln separat durch die Krankenhäuser in Rechnung gestellt wurden.⁷

I. Ausgabentreiber sind nicht alle Arzneimittel

Obwohl fast 9 von 10 Arzneimittel-Verordnungen Generika betreffen, fallen 52,8 Prozent der Netto-Arzneimittelausgaben für patentgeschützte Arzneimittel an.⁸ Die Tagestherapiekosten der patentgeschützten Arzneimittel sind somit 20-fach höher als die der Generika.⁹ Anders, jedoch ebenso zutreffend, lässt sich sagen, dass die GKV für ca. 6,5 Prozent der Arzneimittelversorgung über 50 Prozent der Arzneimittelkosten aufbringen muss!¹⁰ Auch die Dynamik der exorbitanten Ausgabensteigerungen auf dem patentgeschützten Arzneimittelmarkt zeigt deutlich, dass sich der Ausga-

Kostenverteilung im Patent- sowie im Generikamarkt



Quelle: Arzneimittel-Kompass 2022; Darstellung: DAK-Gesundheit

Abbildung 1: Fast 53 Prozent der Netto-Arzneimittelausgabe fallen für patentgeschützte Arzneimittel an. Die Tagestherapiekosten in diesem Segment sind 20-fach höher als im Generikamarkt.



Marcel Fritz ist Bereichsleiter Arzneimittel der DAK-Gesundheit. Als Rechtsanwalt mit einem Master im Pharmarecht sowie im Gesundheitsmanagement koordiniert er die Fachbereiche Arzneimittelsteuerung,

Rabattverträge und Arzneimittelversorgung der drittgrößten deutschen Krankenkasse. Herr Fritz nimmt zudem an den Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmen teil.

benwert derzeit nicht zugunsten der Generika entwickelt wird, siehe unten.

II. Von der Zahlungsbereitschaft zur Zahlungsfähigkeit des GKV-Systems

Dass patentgeschützte Arzneimittel teurer sind als generische Wirkstoffe, ist weder ungewöhnlich noch eine neue Erkenntnis. Die Frage, die zwingend gestellt werden muss ist jedoch, ob die Versicherten für die dargestellten jährlich stark steigenden Preise auch eine bessere Versorgung erhalten, bzw. weiterhin bereit sein werden, steigende Beitragssätze zu bestreiten, weil die enormen Effizienzen in diesem Bereich, anders als in anderen EU-Staaten, in Deutschland nicht gehoben werden. In Zeiten immer knapper werdender Ressourcen kann sich ein System nicht erlauben, für Leistungen ohne einen klar durch das System definierten Mehrwert erhöhte Preise zu zahlen. Aber dies ist derzeit der Fall. Seit 2011 konnte bei fast jedem zweiten Arzneimittel, das auf den deutschen Markt gekommen ist, kein Zusatznutzen belegt werden!¹¹

Werden diejenigen Arzneimittel dazugerechnet, die lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen aufweisen, ist der prozentuale Wert neuer Arzneimittel, die mit belegtem Zusatznutzen auf dem Markt gekommen sind, nochmals erheblich geringer.¹² Noch bedenklicher für die Versicherten als Patientinnen und Patienten ist, dass ein Großteil von extrem hochpreisigen Arzneimitteln (Orphan Drugs) aufgrund politischen Willens so zügig auf den Markt gelangen dürfen, dass weder ausreichend klinische Studien bezüglich ihrer Wirksamkeit, noch bezüglich ihrer Sicherheit (!) vorliegen müssen; von einem Zusatznutzen ganz zu schweigen.¹³ Dennoch erhalten Arzneimittel für seltene Leiden in Deutschland automatisch das begehrte Zusatznutzen-Siegel, um die Hersteller zur Entwicklung solch dringender Arzneimittel anzuspornen. Damit haben

die politisch Handelnden pauschal selbst für betreffende Patientinnen und Patientinnen eine Nutzen-Risiko-Bewertung dieser oftmals schwach erforschten Medikamente per Rechtsakt durchgeführt.

Jedenfalls bleibt festzuhalten, dass ebenfalls seit 2011 die von den Herstellern und durch die GKV zu zahlenden Markteintrittspreise für neue Arzneimittel um 430 Prozent gestiegen sind!¹⁴

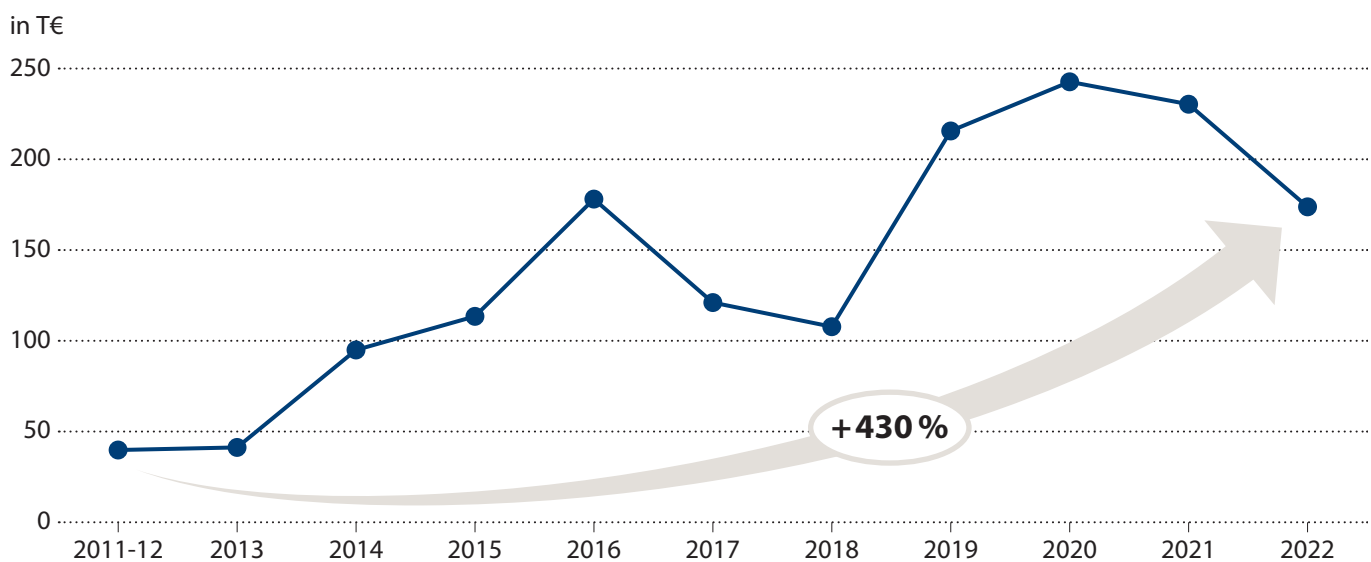
Aus all dem folgt zum einen, dass „neue“ Arzneimittel in Deutschland nicht mit „innovativen“ Arzneimitteln automatisch gleichgestellt werden dürfen. Zum anderen, dass eine Balance zwischen Innovation und Bezahlbarkeit, auch nach über zehn Jahren nach Einführung des AMNOG, noch immer nicht vorliegt.¹⁵

III. Maßnahmen zur Hebung von Effizienzen orientiert an Nutzen und Evidenz

Unter II. Beschriebenes lässt sich dadurch untermauern, dass im zur Begründung des AMNOG herangezogenen Referenzjahr 2009 die Arzneimittelausgaben um 5,3 Prozent stiegen. Damals sah der Gesetzgeber zurecht akuten Handlungsbedarf und setzte der freien Preisbildung der privatwirtschaftlichen Hersteller mit dem Ziel, die Arzneimittelausgaben für die Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen zu begrenzen, nutzenorientierte Grenzen.¹⁶ Leider muss festgestellt werden, dass dieses Ziel zu einem Großteil verfehlt wurde.

Allein zwischen 2019 und 2022 betragen die Ausgaben im Durchschnitt 5,7 Prozent und übertrafen somit diejenige Ausgabengrenze, die den Gesetzgeber damals zum Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz bewegte.¹⁷ Zudem sollten die bisherigen Effizienzhebungen durch das AMNOG der Höhe nach auch mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden, da diese Werte durch strategisch und schließlich willkürlich festgesetzte Markteintrittspreise der phar-

Entwicklung der Markteintrittspreise neuer Arzneimittel seit 2011



Quelle: G-BA; Darstellung: DAK-Gesundheit

Abbildung 2: Die von der GKV zu zahlenden Markteintrittspreise für neue Arzneimittel sind seit dem Jahr 2011 um 430 Prozent gestiegen.

mazeutischen Industrie entstehen und somit zu einem großen Teil durch eine nicht zu beeinflussbaren Ausgangslage.

IV. Effizienzhebungen durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz

Dass das AMNOG weniger Effizienzreserven hebt als angenommen und erhofft, wurde vom aktuellen Bundesgesundheitsminister bereits im AMNOG-Report 2020 kritisiert.¹⁸ Auch im AMNOG-Report 2022 wurden von Autoren aus verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens Änderungsvorschläge, insbesondere zur Evidenzgenerierung von neuen Therapien oder Kombinationstherapien,

für die die Systematik des AMNOG ineffizient sind, beleuchtet.¹⁹

Mit Einführung des GKV-FinStG Ende des Jahres 2022 fanden sich einige dieser Vorschläge auch in abgeschwächter Form wieder. Dem Gesetzgeber muss hier zugutegehalten werden, dass dieser den Anpassungsbedarf am System erkannte und erste Maßnahmen ergriff. Als nachteilig können vor allem drei Punkte genannt werden.

Zum einen sind die Maßnahmen nicht effektiv genug, um zum Beispiel aus Orphan Drugs sogenannte preisliche „Blockbuster“ zu generieren und mit diesen Arzneimitteln, trotz o.g. Unsicherheiten bezüglich Unbedenklichkeit und Wirkung, exorbitante Preise zu verlangen, zu unterbinden.

Voraussichtliches Einsparpotenzial der Instrumente im GKV-Finanzstabilisierungsgesetz

| | Umsetzung offen? | Kollateraleffekte? | Einsparungen p. A. | | |
|---|------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|---|
| | | | FinStG | AMNOGR* 03/23 | AMNOGR 09/23 |
| Rückwirkung Erstattungsbetrag | Nein | Unwahrscheinlich | 150 Mio. € | Ca. 80 Mio. € | Vermutlich geringer |
| Orphan Umsatzschwelle | Nein | Möglich | 100 Mio. € | Bis zu 50 Mio. € | Bislang keine Überschreitung der Schwelle |
| Pauschaler Kombinationsabschlag | Bislang ungelöst | Möglich | 185 Mio. € | Nicht seriös berechenbar | Bislang nicht umgesetzt |
| Leitplanken für Erstattungsbeträge | Eher ja | Möglich | 250–300 Mio. € | Vermutlich höher | Noch nicht seriös berechenbar |
| 5-prozentige Anhebung des allgemeinen Herstellerabschlags | Nein | Möglich | rund 1 Mrd. € | Nicht quantifiziert | ca. 1,2 Mrd. € |

Quelle: AMNOG-Kurzreport 2023 *AMNOGR = AMNOG-Report

Abbildung 3: Die Einsparungen in Folge des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes bleiben bisher hinter den Erwartungen des Gesetzgebers zurück. Einsparungen wurden insbesondere durch den gestiegenen Herstellerabschlag erzielt.

Da es sich bei nicht wenigen dieser Produkte um sog. Einmaltherapien handelt, nutzt weder eine Umsatzschwelle bis zur Nutzenbewertung noch eine Evidenzgenerierung in der Zukunft; auch die freie Preisbildung ist, unabhängig von deren Zeitraum kontraproduktiv und ein Hauptgrund für Fehlanreize in Richtung Hersteller.²⁰

Die generelle Rückwirkung des Erstattungsbetrags für alle neuen Arzneimittel ab dem siebten Marktmonat kann zwar zu vermehrten Erstattungen an die Kassen (allerdings auch an die Hersteller) führen. Ebenso wichtig wäre jedoch die Rückwirkung zum Markteintrittstag sowie einen zwischenzeitlichen Interimspreis, um keinen Zeitraum zuzulassen, in dem ein Arzneimittel ohne belegten Mehrwert durch die GKV subventioniert werden muss, der Markteintrittspreis weniger Ankerwirkung bei den Preisverhandlungen entfaltet und die Preisspirale durch

Orientierung an der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeschwächt werden kann, siehe auch auf den Beitrag von Sabine Jablonka. Zum anderen droht die Umsetzung des Kombinationsabschlags in der Praxis die Kassen an die Grenzen der bürokratischen Leistungsfähigkeit zu bringen. Zum Ende des Jahres 2023 ist noch immer nicht ersichtlich, wie die Abrechnungen durchzuführen sind. Selbst wenn dieser Rahmen durch das BMG beschlossen werden wird, nachdem sich der GKV-Spitzenverband mit den Stakeholdern der Arzneimittelindustrie erwartbar vorher nicht auf diesen einigen konnten, drohen enorme Umsetzungshindernisse auf Seiten der Krankenkassen.²¹

Schließlich scheinen sich auch die Effizienzen der Höhe nach nicht entsprechend den Berechnungen des Gesetzgebers zu entwickeln (siehe Abbildung 3). Einsparungen kamen den Kassen im Jahre 2023 vor allem durch die

Anhebung des allgemeinen Herstellerabschlags zugute, eine Maßnahme, die nur eingeführt wurde, um den Kassen den Übergang bis zur vollen Wirkung der Hebel aus dem GKV-FinStG zu erleichtern. Zu Beginn des Jahres 2024 wird die Erhöhung des allgemeinen Herstellerabschlags entfallen, aber die meisten Hebel und Maßnahmen aus dem GKV-FinStG, wie beschrieben, leider noch immer nicht oder nicht die erhoffte Wirkung entfalten.

Um dem enormen Finanzbedarf der GKV in Zukunft, auch durch die Kosten für neue Arzneimittel ohne belegten oder lediglich formal unterstellten Zusatznutzen, nachkommen zu können, sollten nicht nur deren Mitglieder mit entsprechenden Arbeitgeberinnen und Arbeitgeber zur Verantwortung gezogen werden. Es braucht ergänzend härtere Rahmungen, in der der Nutzen ein, aber nicht das alleinige Kriterium einer Preisbildung ausmacht. Ähnlich erkannte dies auch der heutige Bundesgesundheitsminister bereits im Jahr 2019 und äußerte sich diesbezüglich im AMNOG-Report 2020 entsprechend.²²

Literatur

¹ Wasem, Jürgen, 137. Workshop zur Pharmakotherapieberatung v. 16.03.2023: Sind steigende Zusatzbeiträge der GKV-Versicherten unvermeidbar?

² Wasem, Jürgen, a.a.O.

³ Bundesministerium der Gesundheit (BMG): Amtliche Statistik KJ1 für 2022.

⁴ BMG, a.a.O.

⁵ WIdO, Pressemitteilung v. 07.11.2023: Mehr Geld für weniger Versorgung.

⁶ BMG: Amtliche Statistik KV 45, Quartale I-IV 2022.

⁷ AMNOG-Report 2023, Kapitel 3, S. 59 ff.

⁸ WIdO, a.a.O.

⁹ Arzneimittel-Kompass 2022, Kapitel 18, S. 219 ff.

¹⁰ Arzneimittel-Kompass 2022, a.a.O.

¹¹ G-BA: Bewertungsverfahren zwischen 2011 bis 2022.

¹² G-BA, a.a.O.

¹³ Ludwig, Wolf-Dieter in: AMNOG-Report 2022, Kapitel 4, S. 85 ff.

¹⁴ G-BA, a.a.O.

¹⁵ AMNOG-Report 2022, Kapitel 3., Abschnitt 3.4, S. 73 ff.

¹⁶ BMG, Gesetzesbegründung v. 21.12.201: AMNOG; Lauterbach, Karl in: AMNOG-Report 2020, Kapitel 3, Abschnitt 3.2.2, S. 68.

¹⁷ BMG: Amtliche Statistiken KJ 1 2019 bis 2022.

¹⁸ Lauterbach, Karl in: AMNOG-Report 2020, Kapitel 3, Abschnitt 3.2.3, S. 71.

¹⁹ AMNOG-Report 2022, Kapitel 3.

²⁰ Lauterbach, Karl in: AMNOG-Report 2020, Kapitel 3, Abschnitt 3.2.2, S. 71.

²¹ Siehe hierzu ausführlich: AMNOG-Report 2023, Kapitel 2, Abschnitt 2.4 und AMNOG-Kurzreport 2023, Kapitel 5, S. 16.

AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System? Die Sicht des AOK-BV

Sabine Jablonka | Abteilungsleiterin Arzneimittel im Geschäftsbereich Versorgung des AOK-Bundesverbands

Das AMNOG-System hat sich qualitativ bewährt, die Probleme zu hoher Preise für neue Arzneimittel sind aber noch nicht gelöst. Mit dem GKV-FinStG wurden Regelungen ergänzt, die bei vollständiger Umsetzung das Potenzial zur verbesserten Ausgabendämpfung haben könnten. Bislang bleibt der Markteinstieg jedoch zu Unrecht ausgespart: Um international vergleichbare Rahmenbedingungen zu schaffen, sollte ein Interimspreis eingeführt werden, der für ein neues Arzneimittel ab dem ersten Tag gilt und rückwirkend durch den Erstattungsbetrag ersetzt wird. Ergänzend könnte mehr Wirtschaftlichkeit im Patentmarkt durch Etablierung eines wirkstoffübergreifenden Vertragswettbewerbs, aber auch über einen stärker kostenbasierten Ansatz der Erstattungsbetragsverhandlungen erzielt werden. Die Vertraulichkeit des Erstattungsbetrags ist hingegen ein Irrweg zulasten der Solidargemeinschaft.

1 GKV-Finanzstabilisierungsgesetz: Notwendige Stärkung des Interessenausgleichs

Seit der AMNOG-Reform im Jahr 2010 wurden die Regelungen zur frühen Nutzenbewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss und den sich daran anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen fast jährlich modifiziert. Als „lernendes System“ angelegt, kam es nicht nur zum Schluss von Lücken, es wurden auch Regelungen immer wieder neu geprägt. Unbestritten hat die Einführung des AMNOG-Systems mehr Transparenz durch die qualitative Bewertung neuer Arzneimittel erbracht und geholfen, dass neue Präparate zielgerichteter bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden können. Bislang ist es jedoch nicht gelungen, die Ausgabendynamik in diesem Marktsegment nachhaltig zu bremsen, wie der Beitrag von Marcel Fritz aufzeigt.

Zuletzt hatte das GKV-FinStG als größeres Reformvorhaben mit zahlreichen Regelungen den Versuch unternommen, dämpfend auf die Arzneimittelpreise vor allem im Patentmarkt einzuwirken. Ein Jahr nach Inkrafttreten des Gesetzes ist jedoch festzustellen, dass Regelungen in der Umsetzung bislang ökonomisch hinter den Erwartungen zurückbleiben. Gleichwohl sind die Einsparungen bereits verplant, denn damit sollten auch die Mehrausgaben gedeckt werden, die mit dem Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz und Versorgungverbesserungsgesetz (ALBVVG) in den generischen Arzneimittelmarkt gehen.

Die Gründe für die unzureichende Wirkung des GKV-FinStG liegen neben einer Überschätzung der ökonomischen Wirkung auch in der fehlenden Stringenz der gesetzlichen Regelungen. Diese setzten viel Vertrauen in partnerschaftliche Vereinbarungen von GKV-Spitzenverband und pharmazeutische Hersteller bzw. deren Verbände – eine Hoffnung, die nicht unerwartet zu optimistisch war. Damit wird bislang nicht nur die Abrechnung des vor-

gesehenen Kombinationsabschlags ausgebremst, auch beispielsweise bei der Preis-Mengen-Regelung oder bei den sogenannten Leitplanken führten Auslegungsdifferenzen der Vereinbarungspartner zu Schiedsentscheidungen, die nunmehr beklagt werden. Und nicht nur das – inzwischen gibt es von mehreren Unternehmen Verfassungsbeschwerden gegen Regelungen des Gesetzes: Vor allem der Kombinationsabschlag und die geänderten Preisbildungsregelungen zum Erstattungsbetrag werden als systemwidrige Eingriffe in die etablierten Regeln der Arzneimittelerstattung gewertet.¹

Sind die gesetzlichen Regelungen auch aus Sicht der Kostenträger schlecht? Nein. Auch wenn die Erwartungen an das Tempo der Umsetzung und den ökonomischen Ertrag höher waren, so schreibt das GKV-FinStG konsequent den Weg des AMNOG fort: Lücken werden weiterhin aufgefüllt – wie beim Kombinationsabschlag, anfallenden Verwürfen, einer zeitnaheren Geltung des Erstattungsbetrags und der früheren Einbeziehung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen.



Sabine Jablonka ist Apothekerin und Diplom-Biologin. Sie ist seit 2006 beim AOK-Bundesverband, zuletzt als Abteilungsleiterin Arzneimittel im Geschäftsbereich Versorgung. Zuvor war sie in einem Beratungsinstitut mit Projekten in der beruflichen Bildung, der Gesundheitsforschung sowie in der Unternehmensberatung tätig.

Vor allem aber wird mit den neuen Leitplanken bei den Erstattungsbetragsverhandlungen der Verhandlungskorridor enger beschrieben. Das war dringend notwendig in einer Situation, in der nur einer der beiden Vertragspartner eine Vereinbarung verweigern kann, der andere jedoch unter Kontrahierungszwang steht. Denn anders als in den meisten europäischen Staaten kann die GKV in Deutschland überhöhte Erstattungsbeträge nicht alleine verhindern. Selbst die ggf. angerufene Schiedsstelle bewegt sich in dem gesetzlich vorgegebenen Verhandlungsrahmen, so dass Entscheidungen vor allem bei breitem Verhandlungskorridor sehr heterogen ausfallen können. Insofern besteht zurzeit die berechtigte Hoffnung der Kostenträger, dass nach weiteren Klarstellungen die erhoffte Begrenzung der Preissteigerungen greift und damit die erwarteten Einsparungen zumindest annähernd realisiert werden können.

Trotz dieser wichtigen und tendenziell richtigen Schritte gibt es noch weiteren Handlungsbedarf: So erschließt es sich nicht, dass regelhaft zu verwerfende Arzneimittelmengen erst ab einer Bagatellgrenze bei der Festlegung des Erstattungsbetrags berücksichtigt werden und überdies diese Anrechnung nicht per Algorithmus, sondern in Abhängigkeit vom Verhandlungsgeschick der jeweiligen Vereinbarungspartner stattfindet. Eine solche Regelung ist weder mit unseren gesellschaftlichen Ansprüchen an Umwelt- und Ressourcenschutz vereinbar noch nachhaltig. Aufwändig produzierte Ware, die anschließend entsorgt wird, muss tatsächlich die besondere Ausnahme darstellen. Hier bedarf es künftig deutlich stärkerer Anreize für passgenaue Packungsgrößen sowie das Austesten einer möglichst langen Haltbarkeit von Stammlösungen und Zubereitungen, indem entsprechende Kosten vollständig den pharmazeutischen Unternehmen angelastet werden, über die nicht verhandelt wird – und das nicht nur im Patentarzneimittelmarkt.

Entsprechendes sollte auch für den Kombinationsabschlag gelten, so dass der Anteil an Kombinationseinsätzen eines neuen Arzneimittels rechnerisch bei der Festlegung des Erstattungsbetrags zu berücksichtigen wäre. Eine solche Umsetzung wäre mit geringerem bürokratischem Aufwand sowie erheblich transaktionsärmer zu realisieren als die bislang vorgesehene bilaterale Abrechnung zwischen pharmazeutischen Herstellern und jeder einzelnen Krankenkasse.

Auch die Regelung, nach der Arzneimittel für seltene Erkrankungen weiterhin einen Sonderstatus genießen, der ihnen per Gesetz – bis zu einer nunmehr abgesenkten Umsatzgrenze – unabhängig von vorliegender Evidenz einen Zusatznutzen zuschreibt, sollte überdacht werden. Es wäre ein Schritt für mehr Transparenz und Bürokratieabbau, diesen Sonderstatus gänzlich zu streichen. Dabei sind entsprechende Schutzzonen nicht zwingend erforderlich, wie frühere Auswertungen gezeigt haben: auch für diese Arzneimittel sind Studien angemessener Qualität nicht generell ausgeschlossen^{2,3} – im Gegenteil setzt der Sonderstatus den falschen Anreiz, dass es fundierter Evidenz für diese Arzneimittel nicht unbedingt bedarf. Nach der Analyse des IQWiG aus 2021 war die Feststellung eines fiktiven Zusatznutzens in über der Hälfte der Fälle irreführend und bestätigte sich bei der regulären Nutzenbewertung nicht. Das damit entstehende verzerrte Bild über ein neues Orphan Drug, so die Schlussfolgerung, führe nicht nur zur irreführenden Kommunikation, sondern benachteilige auch bereits vorhandene Therapieoptionen, die durch den fiktiven Zusatznutzen für das neue Präparat schlechter gestellt werden. Denn schließlich haben alle Patientinnen und Patienten, auch solche mit einem seltenen Leiden, einen Anspruch auf möglichst hochwertige Evidenz und Transparenz. Nicht zuletzt schafft die Regelung unnötige Verwaltungsaufwände durch das Controlling von Umsät-

zen im ambulanten und stationären Bereich und riskiert Verfahren in kurzer Folge, wenn die Umsatzgrenze zeitnah nach Marktzugang erreicht wird.

Mit dem GKV-FinStG wurde die langjährige Forderung der GKV zur Rückwirkung des Erstattungsbetrags zumindest teilweise erfüllt, indem der ausgehandelte Erstattungsbetrag nicht erst nach einem Jahr, sondern bereits ab dem siebten Monat nach Marktzugang bzw. Zulassungserweiterung gilt. Damit ist im ersten halben Jahr weiterhin der vom pharmazeutischen Unternehmen geforderte Preis zu berücksichtigen. Zwar sind die hier umgesetzten Summen üblicherweise nicht erheblich, jedoch geht das Arzneimittel mit dem frei gewählten Preis in die Erstattungsbetragsverhandlungen ein, der faktisch wie ein Preisanker wirkt. Zusammen mit weiteren Parametern wie den Preisen vergleichbarer Arzneimittel und denen für das neue Arzneimittel im europäischen Ausland führt dies zur überhöhten Steigerung indikationsspezifischer Preisniveaus. Denn auch wenn im Ausland Arzneimittel von den dortigen Kostenträgern günstiger eingekauft werden können, so sind diese Preise üblicherweise vertraulich und damit für die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag in Deutschland nicht verfügbar. Politisch anders intendiert, gehen bislang bei den Arzneimitteln mit attestiertem Zusatznutzen mehrheitlich preistreibende Faktoren in die Erstattungsbetragsverhandlungen ein.

II. Höchstpreise bei Arzneimitteln: ob man verdient, was man verdient...

Die Frage, welche Preise für neue Arzneimittel angemessen sind, hängt wesentlich von der Perspektive des Befragten ab. Aus Sicht der Kostenträger sind die immer weiter ansteigenden Preise bei neuen Arzneimitteln nicht nachvollziehbar. Lange Zeit wurde auf teure Forschungs- und Entwicklungskosten sowie gescheiterte Projekte in der

Arzneimittelforschung als Rechtfertigung für hohe Preise bei neuen Arzneimitteln verwiesen. Dies wird jedoch inzwischen kritisch hinterfragt.⁴ Pharmazeutische Unternehmen profitieren bei der Arzneimittelentwicklung nicht selten von Ergebnissen öffentlich finanzierter Forschung, was sich jedoch nicht im Preis widerspiegelt.⁵ Damit bezahlen Versicherte, die bereits über Steuern oder auch Spenden entsprechende Forschungsvorhaben unterstützt haben, den Forschungserfolg beim Einsatz einer Neuentwicklung nochmals. Gerade bei hochpreisigen Gentherapien, die mit immer kürzeren Entwicklungszyklen und zum Teil Studien mit geringen Fallzahlen in kürzester Zeit eine Zulassung erhalten, zeigt sich ein deutliches Missverhältnis von tatsächlichem Forschungsinvestment und erwartetem Ertrag. Dabei kann es auch nicht legitim sein, dass die Versicherungsgemeinschaft überhöhte Preise aufgrund von Aufkäufen entsprechender Entwicklungen durch große Pharmafirmen refinanzieren muss.

Inzwischen wird die Preisbildung eines neuen Arzneimittels mit dem besonderen Nutzen des Präparats vor allem für die Betroffenen begründet.⁵ Im Kontext der „antizipierten“ Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft v.a. für bestimmte Personengruppen und Erkrankungsbilder, wie bspw. neue Krebstherapien oder auch Arzneimittel für Kinder, sind hohe Preise leichter durchsetzbar. Ungelöst bleibt, dass der schnelle und ungehindert breite Marktzugang in Deutschland auf Basis geringer Evidenz eigentlich zu Preisabschlägen führen müsste: Schließlich wird die weitere Evidenzgenerierung nicht mehr durch Studien zulasten des pharmazeutischen Unternehmers, sondern von der Versicherungsgemeinschaft übernommen. Statt mit niedrigeren Einstiegspreisen sieht sich der deutsche Markt jedoch mit besonders hohen Preisen für neue Arzneimittel konfrontiert.⁶ Verwiesen wird dabei auch auf die Praxis der Preisreferenzierung in Ländern, nach der ein hoher Arznei-

mittelpreis in Deutschland zwingend sei, um auch in anderen Ländern angemessene Margen zu erzielen und eine Marktrücknahme in Deutschland zu verhindern.⁷

III. Irrweg vertraulicher Erstattungsbeitrag

Von pharmazeutischen Herstellern wird in diesem Zuge seit Jahren für einen vertraulichen Erstattungsbeitrag geworben, wie ihn vormals auch der Referentenentwurf des Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung vorgesehen hatte⁸: Unter der Vertraulichkeit könne – wie in anderen Ländern auch – ein größerer Abschlag auf den herstellerseitigen Wunschpreis gewährt werden, da die Vertraulichkeit ohne Folgewirkungen durch die staatenübergreifende Preisreferenzierung bleibe. Bereits damals hatte man das Vorhaben zurecht wieder verworfen, denn die erhoffte ausgabendämpfende Wirkung ist kaum zu erwarten: Intransparenz von Preisen dürfte aus vielerlei Gründen vielmehr ausgabensteigernd wirken, nicht zuletzt, weil diese nicht mehr dem öffentlichen Diskurs unterliegen. Für die Kostenträger wären – sollten pharmazeutische Unternehmen ihre Arzneimittel nicht auf Kommissionsbasis in den Handel abgeben und die Erstattung direkt mit dem eingeweihten Kostenträger vollziehen – überhöhte Handelsmargen zu tragen. Damit droht eine deutliche Liquiditätsverschiebung zulasten der GKV, die mit den notwendigen Nacherstattungen zudem mit erheblichem Transaktionsaufwand belastet würde. Nach den aktuell bekannten Entwürfen für eine „neue Pharmastrategie“ der Bundesregierung gibt es jedoch offenbar erneut die Bereitschaft, diesen Weg zugunsten der pharmazeutischen Hersteller zu gehen – trotz der drohenden Mehrkosten, die diese Maßnahme für die angesichts von gravierenden Preisanhebungen in allen Marktbereichen ohnehin schon stark belasteten Versicherten mit sich bringen dürfte.

Dass andere Staaten große Abschläge auf Arzneimittelpreise aushandeln können, dürfte ohnehin kaum an der Vertraulichkeit der Preise liegen, sondern vielmehr an der andernorts üblichen 4. Hürde: Dort können die Kostenträger – anders als die deutsche GKV – entscheiden, Präparate ganz oder teilweise gar nicht erst in den Leistungskatalog aufzunehmen, wenn sie dies für sinnvoller erachten und man bei den Preisvorstellungen nicht zusammenkommt. Erst mit diesem Wahlrecht entstehen „gleichlange Spieße“ beider Vereinbarungspartner um ausgewogene Preise. Die Parität in der Verhandlungssituation in Deutschland wird ein vertraulicher Erstattungsbetrag daher nicht unterstützen – im Gegenteil; im Ergebnis dürfte die intendierte Kostenneutralität nicht realistisch sein. Dies gilt umso mehr, wenn für die Ärztinnen und Ärzte angesichts vertraulicher Erstattungsbeträge die wirtschaftliche Verordnung im Therapiegebiet gar nicht mehr ablesbar ist.

In jedem Fall dürfte das bestehende System der Erstattungsbetragsverhandlungen mit seiner auf Preisvergleichen beruhenden Ableitung des Erstattungsbetrags bei Realisierung der Vertraulichkeit obsolet sein: Ohne entsprechende Informationen zum tatsächlichen Preisgefüge kann weder der G-BA eine wirtschaftliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen noch können Verhandlungen auf eine solche aufbauen. Damit wäre eine Neudefinition der Parameter zum Erstattungsbetrag zwingend. Gleiches gilt auch, sollte sich letztendlich ein angemessenes Preisniveau im Patentarzneimittelmarkt auch mit den neuen Leitplanken als nicht realistisch erweisen.

Eine solche Alternative könnte ein stärker kostenbasierter Ansatz sein, mit dem ein angemessener Erstattungsbetrag unabhängig von den Preisen anderer Arzneimittel abgeleitet werden kann. Die AIM hat in ihrem „Fair-price-Model“⁹ als Parameter für eine Verhandlung neben der Berücksichtigung von Kosten für Forschung, Entwicklung,

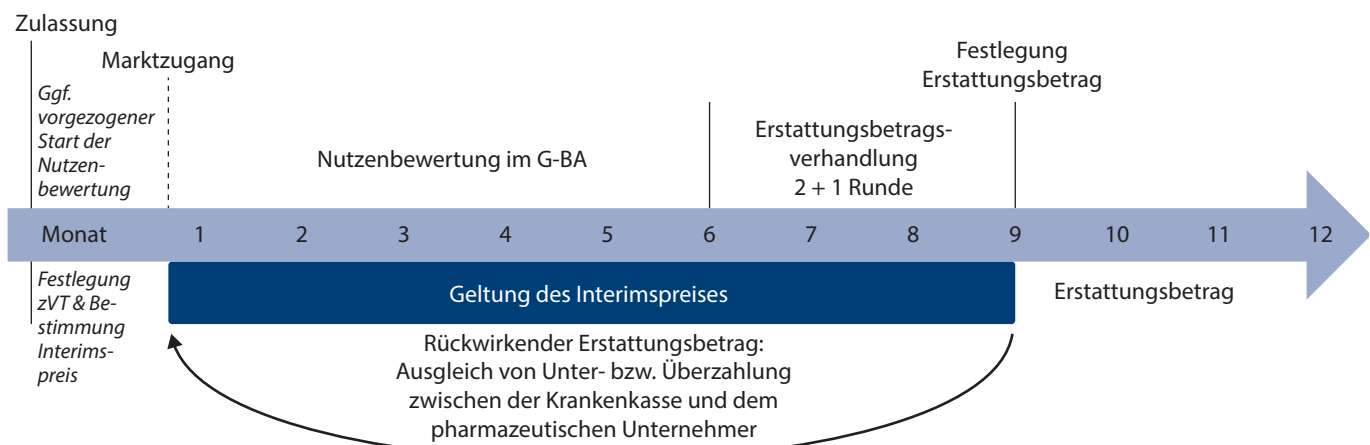
Produktion, Verkauf und Information auch Aufschläge für einen Basisgewinn sowie eine Incentivierung der Innovation des neuen Arzneimittels vorgeschlagen. Grundsätzlich wären diese Faktoren auch für eine Weiterentwicklung der Erstattungsbetragsverhandlungen geeignet, wobei die für den deutschen Markt angemessenen Verhandlungskorridore politisch festzulegen wären.

IV. Rezepte gegen Höchstpreise

Auch im bestehenden System wäre die vom Gesetzgeber gewünschte Korrektur überhöhter Preise im Patentmarkt mit wenigen Anpassungen leichter umsetzbar, wenn bereits der Markteinstieg einbezogen würde: Mit einem Interimspreis als vorläufige Abrechnungsgröße, der jedem neuen Arzneimittel vor Marktzugang zugeteilt wird, wären die Erstattungsbetragsverhandlungen nicht mehr mit dem Wunschpreis des pharmazeutischen Unternehmens prädisponiert. Der Interimspreis wäre vom GKV-Spitzenverband in einem transparenten Verfahren aus der zuvor vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten und würde ab dem ersten Tag im Markt gelten. Mit Straffung der Erstattungsbetragsverhandlungen auf drei Monate könnte der resultierende Erstattungsbetrag nach neun Monaten den Interimspreis rückwirkend ersetzen (siehe Abbildung 1).

Dabei wären in den Erstattungsbetragsverhandlungen lediglich das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung des G-BA und der Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzubeziehen, dazu auch anfallende Abzüge für Kombinationstherapien und Verwürfe. Soweit vom pharmazeutischen Unternehmer ein vorgezogener Start des Nutzenbewertungsverfahrens gewünscht ist und der G-BA diesem im Einzelfall zustimmt, wäre die Zeitspanne bis zur Vereinbarung des Erstattungsbetrags entsprechend verkürzbar. Ein in dieser Weise begleiteter Markteinstieg von neuen

Ablauf bei der Festlegung des Interimspreises



Quelle: eigene Darstellung AOK-Bundesverband

Abbildung 1: Mit einem Interimspreis als vorläufige Abrechnungsgröße wären die Erstattungsbetragsverhandlungen nicht mehr durch den Wunschpreis des pharmazeutischen Unternehmens vorgeprägt.

Arzneimitteln könnte helfen, überhöhte Preise abzuwenden und zeitnah einen fairen Interessensausgleich zwischen Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmen herzustellen.¹⁰

V. Mehr Wettbewerb auch im Patentmarkt

Und nicht zuletzt sollten weitere Wirtschaftlichkeitsreserven aus der Stärkung des Wettbewerbs im Patentmarkt generiert werden. Bislang ist der Wettbewerbsdruck in diesem Marktsegment gering und findet lediglich auf der Ebene der ärztlichen Verordnung statt. Die vorhandenen Wirtschaftlichkeitsreserven werden für die Kostenträger vor Ablauf des Patents bzw. Unterlagenschutzes erschließbar, wenn ein wirkstoffübergreifender Vertragswettbewerb initiiert werden kann. Hierzu könnte der G-BA für ein Anwendungsgebiet eine Gruppe von Arzneimitteln mit

therapeutischer Vergleichbarkeit bestimmen, die als Basis für Selektivvertragsausschreibungen der Krankenkassen mit pharmazeutischen Unternehmen herangezogen werden kann. Die bevorzugte Verordnung durch Ärztinnen und Ärzte erfordert eine entsprechende Abbildung der Vertragsinformationen im Arzteinformationssystem.

Literatur

¹ Vfa Pressemitteilung 034/2023. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-034-2023-zahl-der-verfassungsbeschwerden-waechst.html> (Zugegriffen: 01.12.2023)

² Kulig M (2017) Nutzenbewertung von Orphan Drugs trotz unzureichender Evidenz und fehlenden RCT. In: Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten? Springer-Medizin, Berlin. S 26-34. <https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Luecken-in-der-Evidenz-Was-leisten-Registerdaten-d-138.pdf> (Zugegriffen: 01.12.2023)

³ IQWiG-Bericht Nr. 1269 (2021): Evidenz zu Orphan drugs. https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf (Zugegriffen: 01.12.2023)

⁴ Bspw. Angelis A et al.,(2023) High drug prices are not justified by industry's spending on research and development. BMJ 023;380:e071710. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-071710>

⁵ Bspw. für Zolgensma®: Beckmann S, Schillinger G (2020) Geschäft mit der Hoffnung auf Heilung G+G 02/2020. <https://go.sn.pub/zAiM50> (Zugegriffen: 01.12.2023)

⁶ Vogler S (2021) Preisregulierung im internationalen Vergleich. Arzneimittel-Kompass 2021, Kapitel 9, S. 125-138. <https://go.sn.pub/5JTdbk> (Zugegriffen: 01.12.2023)

⁷ Wasem J Volmer T (2023) AMNOG 2025: Thesen für eine Weiterentwicklung des AMNOG zu einem moderneren, europakompatiblen und patientenzentrierten System der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimitteltherapien. <https://go.sn.pub/Es8sWf> (Zugegriffen: 01.12.2023)

⁸ Referentenentwurf des BMG (2016) Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AM-VSG). <https://go.sn.pub/hzVTMW> (Zugegriffen: 01.12.2023)

⁹ A. Hendrickx, T. Kanga-Tona (2021) Ein transparentes Modell für einen fairen Preis für innovative Arzneimittel. Arzneimittel-Kompass 2021, Kapitel 11, S. 155-173. <https://go.sn.pub/d1jhq5> (Zugegriffen: 01.12.2023)

¹⁰ Jablonka S, Bogum J, Opitz G. (2021). Ein neuer Weg zu fairen Preisen. G+G 06/2021. <https://go.sn.pub/ELkpOX>(Zugegriffen: 01.12.2023)

Herausforderungen in verschiedenen HTA-Systemen: Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen

Dr. Mathias Flume | Geschäftsbereichsleiter Mitgliederservice bei der KV Westfalen-Lippe

Das „AMNOG 2.0 auf dem Weg zu einem effizienteren System“: Effizienz lässt sich nur erreichen, wenn auch Erfahrungen aus unseren Nachbarländern einbezogen werden. Daher referierten Dr. Anne d’Andon zu Stärken und Herausforderungen des französischen Systems und Professor Maureen Rutten zu Stärken und Herausforderungen des niederländischen HTA-Systems. Weiterhin stellte Dr. Antje Behring vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ihre Sicht auf die Entwicklungsperspektiven des AMNOG vor.



Dr. Mathias Flume hat in Münster Pharmazie studiert und promoviert. Seit 2004 ist er Geschäftsbereichsleiter bei der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe mit einem Schwerpunkt auf der Steuerung der Arzneimittelversorgung. Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln und deren Auswirkungen auf die regionale Versorgung der Patienten sind ein weiterer Arbeitsschwerpunkt.

In der anschließenden Panel-Diskussion gingen die Referentinnen auf folgende spezielle Aspekte ein:

- Herausforderungen von regionaler Steuerung und Implikationen des JCA in den Niederlanden:**
Aus niederländischer Sicht sieht man die Einführung des Joint Clinical Assessments (JCA) als positiv, allerdings – wie in vielen allen anderen Ländern – noch mit vielen offenen Fragen. Frau Prof. Rutten erwartet daher in der kommenden Zeit noch einen intensiven, aber ergebnisoffenen Diskussionsprozess. Erst dann wird aus ihrer Sicht final klar, wie stark die niederländische Nutzenbewertung durch die JCA-Einführung beeinflusst wird.
- Auswirkungen des Finanzstabilisierungsgesetzes auf Opt-outs von pharmazeutischen Herstellern:**
Einige Marktaustritte von pharmazeutischen Unternehmen im Jahr 2023 wurden von diesen mit den Auswirkungen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes begründet. In der Diskussion mit Frau Dr. Behring (G-BA) analysierte diese die Opt-out-Situation in Deutschland. In der langfristigen Betrachtung zeigt sich, dass immer eine gewisse Zahl von Firmen aufgrund des Ergebnisses der frühen Nutzenbewertung und daraus resultierenden Preispotenzialen aus dem Markt gegangen sind. Bei den bisher erfolgten Marktaustritten sind die Ergebnisse der Nutzenbewertungen nicht unbedingt überraschend. Daher lässt sich aus den bisherigen Opt-outs nicht eine direkte Auswirkung des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes ableiten.

- **Auswirkungen des JCA auf die französische**

Bewertung: *Die finale Rolle des Haute Autorité de Santé (HAS) ist aus Sicht von Dr. Anne d'Andon noch nicht entschieden. In jedem Fall engagiert sich die HAS stark in der Etablierung der methodologischen Aspekte des JCA. Auch Einflüsse auf die nationale Gesetzgebung und damit die formalen Rahmenbedingungen sind zurzeit noch nicht abschließend absehbar. Grundsätzlich steht die EU-Regulierung über dem nationalen Recht und es bleibt abzuwarten, ob nur inhaltliche Aspekte in die nationale Bewertung übernommen und dann weiter entwickelt werden oder ob es die Notwendigkeit zu Gesetzesänderungen gibt.*

Die Auswirkungen auf die französische Nutzenbewertung sind noch nicht final abschätzbar. Da ein Teil der Analysearbeit auf europäischer Ebene gemacht wird, ist es wichtig, die Schnittstellen zum JCA zu definieren und zu klären, welche ergänzende Arbeit auf nationaler Ebene erfolgen muss. Ebenso wird relevante Arbeit in der Begleitung der PICO-Definition auf europäischer Ebene liegen. Weiterhin bleibt es Aufgabe der nationalen Bewertungen, eine länderspezifische Bewertung durchzuführen. Bis sich dieser Prozess abschließend etabliert hat, werden auf jeden Fall mehrere Jahre vergehen.

Stärken und Schwächen von HTA in Frankreich

Dr. Anne d'Andon

Die Anerkennung innovativer Arzneimittel in Frankreich ist an den klinischen Mehrwert gebunden, den die Haute Autorité de Santé (HAS) gewährt. Dazu gehört der Nachweis der Wirksamkeit gegenüber einem geeigneten Vergleichspräparat mit einem hohen Evidenzgrad, in der entsprechenden Population und mit einem klinisch relevanten Ausmaß der Wirkung. Dieser selektive Ansatz zielt darauf ab, die Herausforderungen im Zusammenhang mit Innovationen zu bewältigen: eine dem Umfang der Innovation entsprechende Vergütung, aber auch die Aufrechterhaltung des Gesundheitssystems. Er basiert auf einer starken, wissenschaftlichen und unabhängigen Agentur mit einer klaren Definition von Innovation und der Art und Weise, wie sie dem HTA-Ausschuss im Rahmen des Early-Access-Programms sowie für das reguläre Verfahren präsentiert wird. Es wird dann angepasst, um der Bevölkerung die beste Gesundheitsversorgung mit so viel Sicherheit wie möglich zu bieten.

Von den folgenden neuen Medikamenten, die vom Transparenzausschuss (TC) der Haute autorité de santé (HAS), dem französischen Gremium für Gesundheitstechnologie, bewertet wurden, sind nur wenige als innovativ eingestuft worden. Zolgensma® (Onasemnogene abeparvovec), Raxone® (Idebenone), Glibera® (Alipogène tiparvovec), Kaftrio® (Vacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor), Sovaldi® (Sofosbuvir), Veklury® (Remdesivir), Carvykti® (Ciltacabtagene Autoleucel), Zalmoxis® (allogene T-Zellen), Dupixent® (Dupilumab), Spherox® (Chondrozyten in Sphäroiden).

Obwohl es sich bei diesen Arzneimitteln um Gentherapeutika, Zelltherapien, Biotherapien oder Arzneimittel handelt, die auf eine neue Wirkungsweise, sehr schwere Krankheiten oder eine Krankheit mit hohem medizinischem und therapeutischem Bedarf abzielen, war dies für den Transparenzausschuss nicht ausreichend, um den erzielten Fortschritt gegenüber der bereits bestehenden therapeutischen Strategie anzuerkennen und diese Arzneimittel als innovativ einzustufen.

Die Anerkennung der Innovation beruht nicht auf dem Wirkmechanismus, selbst wenn dieser neu und ausgefeilt ist, oder auf der Schwere oder Seltenheit der Krankheit. Nur Zolgensma®, Kaftrio®, Sovaldi® und Dupixent® wurde vom Transparenzausschuss die Anerkennung eines klinischen Zusatznutzens gewährt (ein ASMR von II, III oder IV bei der ersten Bewertung), unter Berücksichtigung des angemessenen Nachweises einer Wirksamkeit auf klinisch relevante Endpunkte, gegenüber dem geeigneten Vergleichspräparat mit einem hohen Evidenzgrad, in der entsprechenden Population und schließlich mit einem klinisch relevanten Ausmaß der Wirkung. Folgende Anforderungen sind in der Doktrin des Transparenzausschusses (TC) aufgeführt.¹

Die Bewertung des klinischen Mehrwerts, die für die Anerkennung der Innovation erforderlich ist, folgt den in Abbildung 1 dargestellten aufeinanderfolgenden Schritten der Bewertung.

Diese Doktrin ist keine doktrinaire Sichtweise des HTA; sie ist ein Leitfaden, um zu verstehen, wie der TC Arzneimittel bewertet, hauptsächlich auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Dadurch wird die Anerkennung von Innovationen ermöglicht.

Die Herausforderungen der Innovation müssen unterstützt werden, und es muss aufgezeigt werden, wie sie in das Gesundheitssystem integriert werden können. In Frankreich gilt die Regel, dass für Innovationen bezahlt

wird, und zwar je nach Umfang der Innovation: Je innovativer eine Gesundheitstechnologie ist, desto höher ist ihr Preis. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines regulierten Preises und der Begrenzung des Preises für nicht-innovative Arzneimittel.

Um dies zu erreichen, wurde Anfang der 2000er Jahre beschlossen, eine unabhängige, starke und wissenschaftliche Agentur, die Haute autorité de santé, einzurichten, in die der bereits bestehende Transparenzausschuss integriert wurde. Die Agentur und der Ausschuss können Stellungnahmen zu Gesundheitstechnologien abgeben, und zwar nach einem hohen Beurteilungsstandard und mit einem hohen Maß an Unabhängigkeit und Freiheit, und öffentlich äußern, was über den klinischen Nutzen eines Medikamentes gesagt werden kann. Es wird dann angepasst, um der Bevölkerung die beste Gesundheitsversorgung mit so viel Sicherheit wie möglich zu bieten, abhängig von den verfügbaren Daten.

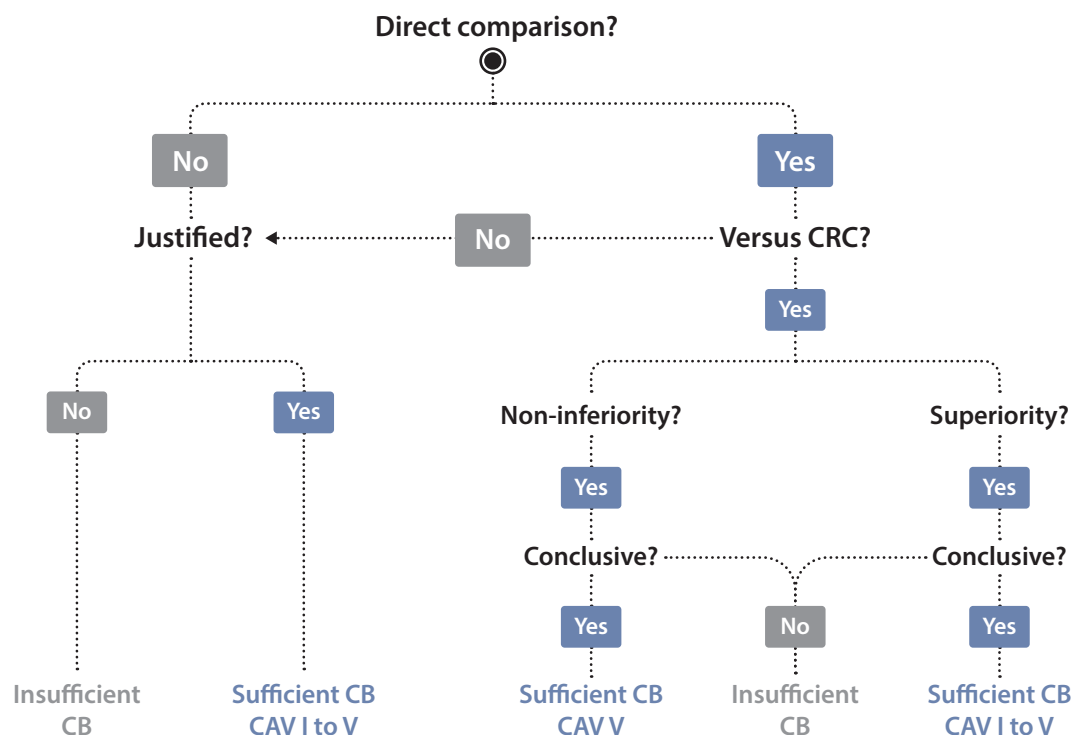
Neben dem medizinischen und wissenschaftlichen Ziel, eine möglichst optimale medizinische Behandlung zu gewährleisten, gibt es auch ein wirtschaftliches Anliegen, wenn man davon ausgeht, dass Gesundheitstechnologien das Wirtschaftswachstum vorantreiben und einen innovativen Wirtschaftszweig darstellen, wie es in der EU-Verordnung 2021/2282 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien heißt: „Die Entwicklung von Gesundheitstechnologien ist eine wichtige Triebkraft für Wirtschaftswachstum und Innovation in der Union und der Schlüssel zur Erreichung des hohen Gesundheitsschutzniveaus, das die Gesundheitspolitik zum Wohle aller gewährleisten muss. Gesundheitstechnologien stellen einen innovativen Wirtschaftssektor dar und sind Teil eines Gesamtmarktes für Gesundheitsausgaben, der zehn Prozent des Bruttoinlandsprodukts der Union ausmacht.“²

Dies sind die Herausforderungen für die HTA-Agentur



Dr. Anne d'Andon ist als unabhängige Beraterin im Bereich Marktzugang tätig. Als Ärztin arbeitete sie am INSERM, insbesondere im Bereich seltener Erkrankungen. Parallel dazu erwarb sie einen Master in Methodik und Biostatistik und einen Master in kardiovaskulärer Pharmakologie sowie Zertifikate in Humangenetik und Molekularbiologie. Sie leitete nacheinander die Forschungsabteilungen von zwei Patientenvereinigungen, Vaincre la mucoviscidose (für Mukoviszidose) und AFM-Telethon (für Muskeldystrophien). Sie war stellvertretende medizinische Direktorin bei Genzyme. Anschließend leitete sie 10 Jahre die Abteilung für die Bewertung von Arzneimitteln bei der nationalen Gesundheitsbehörde (HAS).

Vergleich in den Bewertungen des Transparenzausschusses



CRC: clinically relevant comparator; CBi: insufficient clinical benefit; CAV: clinical added value

Quelle: Seite 8 der TZ-Doktrin (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/doctrine_de_la_commission_de_la_transparence_-_version_anglaise.pdf)

Abbildung 1: Die Bewertung des klinischen Mehrwerts, der für die Anerkennung der Innovation erforderlich ist, folgt einer Serie aufeinanderfolgender Schritte.

und HTA in Frankreich. Wie kann man Innovationen im Gesundheitsbereich erkennen? Die Antwort des französischen HTA-Gremiums lautet:

- Eine operative Definition bereitstellen,
- Anpassung der Definition an den jeweiligen Kontext; es kann nicht nur eine Definition geben,
- Bereitstellung einer klaren, gemeinsamen und reprodu-

zierbaren Methode zur Bewertung eines bestimmten Arzneimittels auf der Grundlage dieser Definition,

- Die Gleichheit der Bewertung zwischen den Arzneimitteln und im Laufe der Zeit aufrecht zu erhalten,
- Eine solide Bewertung der Innovation, um unangemessene Empfehlungen zu vermeiden.

Dies wird durch das Programm für den frühzeitigen Markt-

zugang deutlich, eine frühere befristete Nutzungsgenehmigung (ATU), die von der ANSM (der französischen Arzneimittelbehörde) erteilt wurde und 2021 tiefgreifend geändert und auf die HAS übertragen wurde und nun als vorgezogene Zugangsgenehmigung (AAP) bezeichnet wird. Eines der fünf kumulativen Kriterien, die für die AAP erfüllt sein müssen, ist eine vermeintliche Innovation durch das Arzneimittel (siehe Abbildung 2).

Im Zusammenhang mit AAPs umfasst die Definition von Innovation eine neue Behandlungsmodalität (bei der es sich um einen neuen Wirkmechanismus handeln kann), die einen erheblichen klinischen Nutzen für den Patienten bringt. Im Sinne einer frühzeitigen Verfügbarkeit des Arzneimittels können die vorläufigen Daten akzeptiert werden, wenn ein geeigneter Entwicklungsplan vorliegt, der diese vorläufigen klinischen Ergebnisse ergänzt und die Ungewissheiten ausräumt. Die Lücken und Ungewissheiten in Bezug auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber einer therapeutischen Referenzstrategie müssen zeitnah geschlossen werden. Das dritte Definitionskriterium ist, dass das Arzneimittel einen bislang unzureichend gedeckten medizinischen Bedarf deckt.

Die Änderung des frühen Marktzugangs von ATU zu AAP hat die Bedingungen für die Gewährung des frühzeitigen Zugangs zu Arzneimitteln durch die Einführung einer HTA-Perspektive mit der frühzeitigen Anerkennung einer vermeintlichen Innovation tiefgreifend verändert. Die Idee dieser Reform bestand auch darin, die Kontinuität zwischen der frühzeitigen Bewertung und damit dem frühzeitigen Zugang und dem allgemeinen Zugang zum Markt zu gewährleisten.

Die AAP hat auch die Notwendigkeit einer Datenerhebung unterstrichen, die es ermöglicht, die klinische Situation der behandelten Patienten, die Wirksamkeit und Sicherheit in einem realen Kontext zu beschreiben. Die Anerken-

nung einer vermeintlichen Innovation ist mit einem vom Unternehmen festgelegten Preis verbunden, der bis zu einer bestimmten Grenze und mit kumulativen Abschlägen erstattet wird, die von Ereignissen abhängen, wie z. B. dem Scheitern der Zulassung, der niedrigen Bewertung des HTA-Gutachtens, dem Fehlen einer Preisvereinbarung mit dem Wirtschaftsausschuss für das Gesundheitswesen (CEPS) und/oder der Erstattung eines neuen Arzneimittels, das nach Ansicht des HAS den therapeutischen Bedarf in der Indikation AAP (besser) erfüllt.

Die andere mögliche Definition von Innovation ergibt sich aus der Bewertung des klinischen Mehrwerts (ASMR: Amelioration du service medical rendu). Diese Bewertung stützt sich auf drei Säulen:

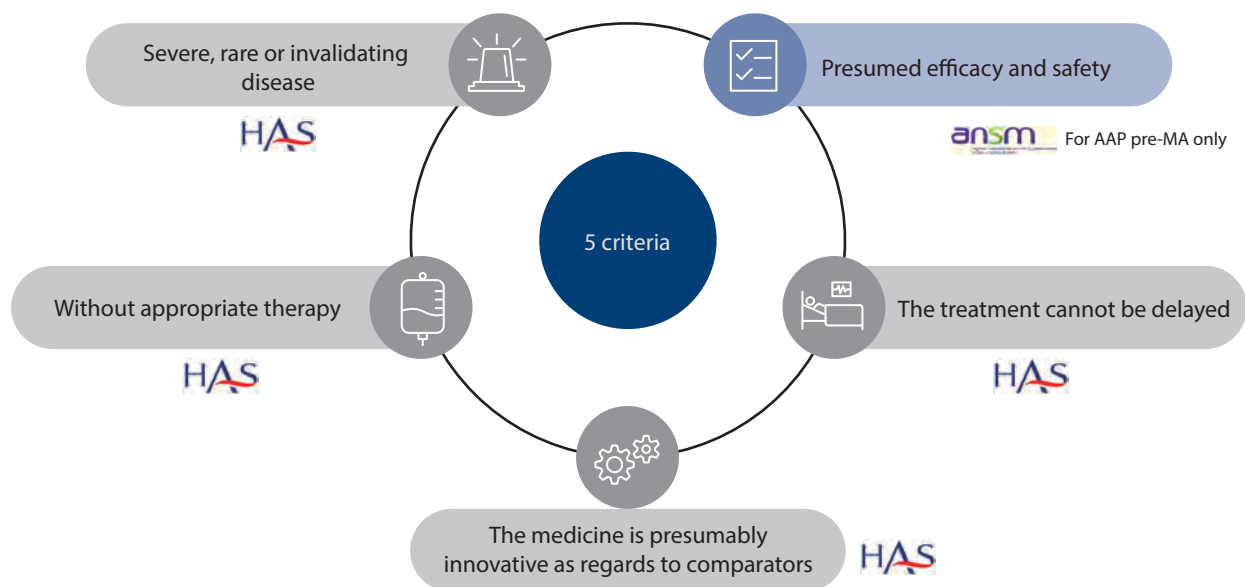
- Evidenzgrad – Qualität des Nachweises, der das Design für den Vergleich umfasst, das heißt, die Wahl der Komparatoren, die allgemeine methodische Qualität der Studie, die Angemessenheit der Population für die Indikation, die klinische Relevanz der wichtigsten Endpunkte...
- Ausmaß der klinischen Wirkung in Bezug auf Wirksamkeit, Effektivität, Lebensqualität und moduliert durch die klinischen Auswirkungen des Sicherheitsprofils,
- Klinische Relevanz der Wirkung im Vergleich zum klinisch relevanten Komparator.

Diese beiden Säulen werden im Hinblick auf die medizinische Notwendigkeit betrachtet.

Je mehr die Bewertung zu dem Schluss kommt, dass diese Anforderungen erfüllt sind, desto wahrscheinlicher ist die Anerkennung der Innovation.

Die Doktrin besagt folgendes³: „Der TC kann ein Arzneimittel als bedeutenden therapeutischen Fortschritt [ASMR I] anerkennen, wenn dieses einen neuen Wirkmechanismus aufweist, mit einem hohen Evidenzgrad seine Überlegenheit in Verbindung mit einer klinisch relevanten Wir-

Zulassungskriterien für die vorgezogene Zugangsgenehmigung



Quelle: HAS

Abbildung 2: Eines der fünf kumulativen Kriterien, die für die vorgezogene Zugangsgenehmigung (AAP) erfüllt sein müssen, ist eine vermeintliche Innovation durch das Arzneimittel.

kung in Bezug auf Mortalität und Morbidität im Vergleich zu einem klinisch relevanten Vergleichspräparat in einem Kontext eines unzureichend gedeckten medizinischen Bedarfs für eine schwere Krankheit nachgewiesen hat.“

Diese Bewertung entspricht bahnbrechenden therapeutischen Entwicklungen (die das Leben von Patienten mit einer schweren Krankheit retten oder verändern), bei denen der Ausschuss alle Faktoren des klinischen Mehrwerts als vollständig erfüllt ansieht.

Der TC kann ein Arzneimittel als wichtigen oder mäßigen therapeutischen Fortschritt [ASMR II oder III] anerkennen, wenn es eine nachgewiesene Überlegenheit in Ver-

bindung mit klinischer Wirksamkeit in Bezug auf Mortalität und Morbidität in einem Kontext eines bislang unzureichend gedeckten medizinischen Bedarfs aufweist. Die Bewertung dieser Wirksamkeit kann durch eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität und/oder der Sicherheit positiv beeinflusst werden. Eine starke oder mäßige ASMR qualifiziert den klinischen Mehrwert, je nach ihrer Intensität, der Qualität des Nachweises und der Schwere der Krankheit oder des Symptoms. Der dem Fortschritt zugeschriebene Wert steigt also mit der Größe des Effekts, der Qualität des Nachweises und der Schwere der Krankheit.

Ein geringer klinischer Zusatznutzen [ASMR IV] wird einem Fortschritt zugesprochen, der im Vergleich zu bestehenden Therapien gering ist. Er entspricht einem nicht optimalen Nachweis und/oder einer nicht optimalen Effektgröße (Wirksamkeit, Lebensqualität, Unbedenklichkeit) angesichts des medizinischen Kontextes. Es kann sich um ein Arzneimittel handeln, das eine relevante Wirksamkeit mit einer geringfügigen und akzeptablen Beeinträchtigung der Lebensqualität oder der Sicherheit gezeigt hat. Umgekehrt kann es sich um ein Arzneimittel mit geringer oder nicht optimal nachgewiesener zusätzlicher Wirksamkeit handeln, das jedoch mit einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Sicherheit verbunden ist. Es kann sich um eine wesentliche Verbesserung der Versorgungsbedingungen handeln, die entweder nachgewiesen oder vom HTA erwartet wird.

Die Ausarbeitung dieser Doktrin und die Klärung der Art und Weise, wie Arzneimittel vom HTA-Ausschuss bewertet werden, die öffentlich zugänglich sind, wurde durch die Schaffung einer unabhängigen öffentlichen Agentur ohne staatliche Aufsicht und mit ergänzenden Aufgaben, einschließlich HTA für Arzneimittel, Medizinprodukte und Verfahren sowie klinische Leitlinien, möglich. Die Stärke des HTA beruht auch auf einer konsequenten Nutzung der verfügbaren Methodik und der Evidenzbasierten Medizin bei Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung. Alle für eine Erstattung in Frage kommenden Arzneimittel werden bewertet und können bei Bedarf jederzeit neu bewertet werden. Der TC kann die Erhebung von Daten aus der Praxis verlangen. Die Klärung der Bewertungsmodalitäten durch die Veröffentlichung der Doktrin seit 2011, die regelmäßig aktualisiert wird, hat zu einer besseren Lesbarkeit des Ansatzes und vielleicht zu einer besseren Vorhersehbarkeit der Schlussfolgerungen geführt.

Die Stellungnahmen des HAS werden von den Entschei-

dungsträgern (Ministerium für Gesundheit und soziale Sicherheit, nationale Krankenkasse) zu 100 Prozent befolgt. Sie gelten als solide, und es gibt kaum Rechtsstreitigkeiten darüber.

Es gibt immer noch einige Meinungsverschiedenheiten über die Anwendung der evidenzbasierten Medizin, über die niedrige Zahl der ASMR I, II, III, was zu schwierigen Preisverhandlungen führt und niedrigere Preise ergibt, als die Pharmaindustrie erwartet. Das ist die Kehrseite der Medaille für die Anerkennung von Innovation in Verbindung mit einem höheren Preis und der Förderung der wirtschaftlichen Entwicklung durch die Begünstigung der Arzneimittelindustrie in einer wirtschaftlichen Situation, in der die Ausgaben für die Gesundheitsversorgung begrenzt werden müssen.

Es besteht auch ein Spannungsfeld zwischen den Anforderungen des HAS in Bezug auf die Evidenz und dem Nachweis des Ausmaßes einer Wirkung im Vergleich zu einer geeigneten Vergleichsgruppe. Es muss anerkannt werden, dass dieser Nachweis eine lange und kostenintensive Entwicklung erfordert. Der derzeitige Trend zu kurzen, nicht vergleichenden Studien, die nicht geeignet sind, den Mehrwert des Medikaments nachzuweisen, zielt jedoch darauf ab, die Rechtfertigung einer Innovation zu unterstützen, die zu einem hohen Preis führen sollte. Dieses Spannungsfeld ist immer noch nicht gelöst, obwohl HAS alle Anstrengungen unternommen hat, um zu definieren, wann ein atypisches Design von klinischen Studien für die Anerkennung von Innovationen akzeptiert werden kann.⁴

Diese Bewertungsmodalitäten werden höchstwahrscheinlich in das Verfahren integriert, sobald neue Arzneimittel mit EU-Zulassung von den Mitgliedstaaten im Rahmen der gemeinsamen klinischen Bewertungen bewertet werden. Man sollte jedoch bedenken, dass es sich bei den gemeinsamen klinischen Bewertungen um Beurteilungen

und nicht um Bewertungen handelt, die ein nationales Privileg bleiben. Die Entscheidungen über die Innovation werden weiterhin auf nationaler Ebene getroffen.

Es gibt noch viele andere Gesichtspunkte, die ausgebaut werden könnten: die Beteiligung der Patienten an der HTA, einschließlich der frühzeitigen Erkennung von Innovationen, ihre Beteiligung an der Bewertung auf europäischer Ebene, aber auch die Fristen für den Zugang zu Innovationen etc. Diese Themen könnten als spezifische Themen in weiteren Konferenzen erarbeitet werden.

Obgleich ich als ehemaliges Mitglied des HAS wahrscheinlich eine voreingenommene Sichtweise habe, sind bis dahin das subtile Gleichgewicht zwischen einem starken HTA-Gremium, einer klar definierten Art der Bewertung von Arzneimitteln und einem hohen Maß an Anerkennung von Innovationen durch Preispräferenzen die Schlüsselemente des französischen HTA mit all seinen Stärken und Schwächen.

Literatur

¹ Transparenzausschuss-Doktrin: Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. Aktualisiert am 15. Februar 2023. <https://go.sn.pub/MW6x9C>

² 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

³ <https://go.sn.pub/Ylr7A4>

⁴ Vanier A, Fernandez J, Kelley S et al. 2023 Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment (Rascher Zugang zu innovativen Arzneimitteln bei gleichzeitiger Gewährleistung einer angemessenen Gesundheitstechnologiebewertung). Position of the French National Authority for Health. (Position der nationalen Gesundheitsbehörde Frankreichs.) *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 14 February 2023. doi: 10.1136/bmjebm-2022-112091

Das niederländische HTA-System für hochpreisige Arzneimittel im Krankenhaus

Dr. Maureen Rutten-van Mölken | Professorin für Ökonomische Bewertung von Innovationen im Gesundheitswesen an der Erasmus School of Health Policy & Management, Erasmus Universität Rotterdam

In den Niederlanden gibt es ein obligatorisches soziales Krankenversicherungssystem mit einem relativ großzügigen Grundleistungspaket. Um dem Problem von hochpreisigen Arzneimitteln zur stationären Behandlung zu begegnen, hat die niederländische Regierung ein Sperrverfahren (das sogenannte „Lock-Verfahren“) für die Verwaltung des Marktzugangs (Market Access Management) eingeführt. Bei Arzneimitteln, die bestimmte Schwellenwerte für die Kosten pro Patient und/oder die Auswirkungen auf das Budget überschreiten, müssen die Entwickler neben dem klinischen Dossier ein umfassendes pharmako-ökonomisches Dossier einreichen. Die anschließende Bewertung erfolgt durch das Zorginstituut Netherlands (ZIN), wobei die „Kosten pro QALY“ (qualitätsadjustierte Lebensjahre) einer Intervention mit einem Schwellenwert verglichen werden, der mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigt. Die endgültigen Preisverhandlungen werden von einem Team des Gesundheitsministeriums geführt. Konzeptionell geht das ZIN schrittweise zu einem risikobasierten und zyklischen HTA-System über.

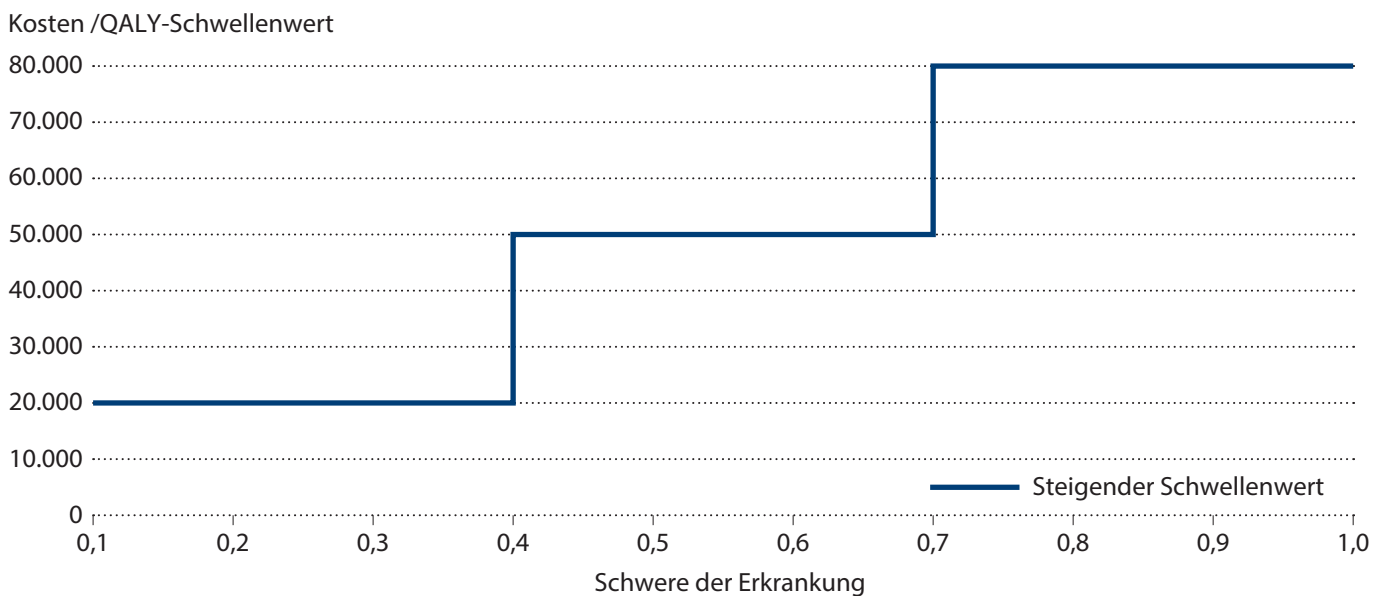
In den Niederlanden gibt es ein obligatorisches soziales Krankenversicherungssystem mit einem relativ großzügigen Grundleistungspaket. Dieses offene System ermöglicht es, dass über 90 Prozent der Dienstleistungen und Technologien in das Leistungspaket aufgenommen werden können, ohne dass eine formelle Gesundheitstechnologiebewertung (HTA) oder eine nationale Entscheidung zur Erstattung erforderlich ist.

Wenn Ärzte die Wirksamkeit einer Leistung oder Technologie für ausreichend erwiesen halten und das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, können sie diese anbieten. Dann sind Verhandlungen mit den einzelnen Krankenkassen über die Erstattung erforderlich. Nur wenn eine Leistung oder Technologie ein erhebliches zusätzliches Budget erfordert, muss ein Antrag auf einen neuen Zahlungscode gestellt werden. In solchen Fällen kann sich die Entscheidung auf ein formelles HTA stützen, das vom niederländischen HTA-Gremium, dem Zorginstituut Netherlands (ZIN), durchgeführt wird.

Das offene Zuflussverfahren sieht drei Ausnahmen vor, die eine obligatorische Gesundheitstechnologiebewertung (HTA) erfordern: bestimmte Arzneimittel (siehe Abbildung 1), das nationale Impfprogramm und das nationale Screening-Programm. Die Erstattung hochpreisiger Arzneimittel zur stationären Behandlung, insbesondere onkologischer Medikamente, stellt eine große Herausforderung dar, da sie einen wachsenden Teil des Krankenhausbudgets in Anspruch nimmt. Um dieses Problem anzugehen, hat die niederländische Regierung das sogenannte „Lock-Verfahren“ für die Verwaltung des Marktzugangs eingeführt. Medikamente werden in die „Sperrung“ aufgenommen, wenn sie bestimmte Kriterien erfüllen:¹

1. Wenn die Gesamtkosten für eine neue Indikation oder für mehrere neue Indikationen zusammen voraussichtlich mehr als 20 Millionen Euro pro Jahr betragen, werden alle

Schwellenwerte für die Kosten pro gewonnenem QALY in den Niederlanden



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 1: Für die Erstattung hochpreisiger Arzneimittel im Krankenhaus ist in den Niederlanden das „Lock-Verfahren“ (Sperrverfahren) für die Verwaltung des Marktzugangs eingeführt worden.



Dr. Maureen Rutten-van Mölken ist Professorin für Ökonomische Bewertung von Gesundheitsinnovationen an der Erasmus School of Health Policy & Management, Erasmus Universität Rotterdam, und wissenschaftliche Direktorin des Institute for Medical Technology Assessment (IMTA). Sie erwarb einen MSc in Gesundheitspolitik und

-management und einen PhD in Gesundheitsökonomie an der Universität Maastricht (1994). 1996 kam sie als wissenschaftliche Leiterin zum IMTA und war Assistenzprofessorin für Gesundheitsökonomie und medizinische Technologiebewertung an der Universität Maastricht.

neuen und künftigen Indikationen in die Sperre aufgenommen (vor dem 1. Juli 2023 waren dies mehr als 40 Millionen Euro);

2. Wenn die Gesamtkosten für eine neue Indikation voraussichtlich ≥ 50.000 Euro pro Patient und Jahr UND die Gesamtkosten voraussichtlich > 10 Millionen Euro pro Jahr betragen, wird die Indikation in das Sperrverfahren aufgenommen.

Im Rahmen des Lock-Verfahrens müssen die Entwickler neben dem klinischen Dossier ein umfassendes pharmakoökonomisches Dossier einreichen. Das ZIN bewertet die-

ses Dossier anhand von vier Schlüsselkriterien:

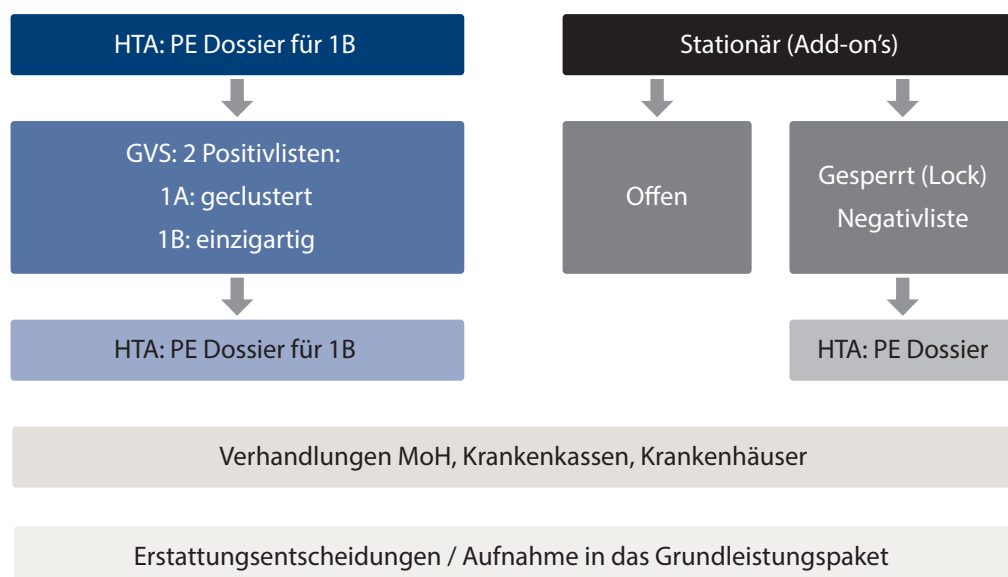
1. Notwendigkeit, in erster Linie bestimmt durch die Schwere der Erkrankung, die eine aus öffentlichen Mitteln zu erstattende Behandlung erfordert;

2. Relative Wirksamkeit, gemessen am zusätzlichen therapeutischen Nutzen im Vergleich zur bestehenden Standardbehandlung;

3. Kostenwirksamkeit, gemessen an den Kosten pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY);

4. Durchführbarkeit, die in erster Linie unter finanziellen Gesichtspunkten definiert wird, um sicherzustellen, dass

Arzneimittel, für die in den Niederlanden ein pharmako-ökonomisches Dossier erforderlich ist



GVS: Medicine reimbursement system [Geneesmiddelenvergoedingsstysteem]; MoH: Ministry of Health, Welfare and Sport; PE Dossier: Pharmako-ökonomisches Dossier

Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 2: Die Kosten einer Intervention pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) werden mit einem Schwellenwert verglichen, der mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigt.

die Auswirkungen auf das Budget erschwinglich sind.

Die „Kosten pro QALY“ einer Intervention werden mit einem Schwellenwert verglichen, der mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigt (siehe Abbildung 2)². Wenn die Kosten pro QALY unter den Schwellenwert fallen, gilt das Arzneimittel als kosteneffektiv.

Je nach Bewertung empfiehlt das ZIN, einen Preisnachlass für das Medikament auszuhandeln, um die Kosteneffizienz zu erhöhen und die Auswirkungen auf das Budget zu verringern. Die Preisverhandlungen werden von einem Team des Gesundheitsministeriums geführt. Im Jahr 2021 konnte das Team einen durchschnittlichen Preisnachlass von 46 Prozent aushandeln, was zu einer Reduzierung der Ausgaben um 745 Millionen Euro führte. Auch wenn dies aus Sicht der Öffentlichkeit erfolgreich zu sein scheint, ist nicht bekannt, inwieweit die Entwickler mit dieser Gewinnspanne gerechnet haben. Wie die Entscheidung des Gesundheitsministers aus dem Jahr 2023, Troveldy® (Sacituzumab Govitecan) und Libmeldy® (Atidarsagen autotemcel) nicht zu erstatten, zeigt, sind die Verhandlungen nicht immer erfolgreich.

Das „Lock-Verfahren“ entstand als Ersatz für ein relativ erfolgloses Experiment mit bedingten Erstattungsvereinbarungen, bei dem nach vier Jahren zusätzlicher Datenerhebung eine Neubewertung erforderlich war.³ In zahlreichen Fällen konnten die gesammelten Daten die Unsicherheit in Bezug auf die Wirksamkeits- und gesundheitsökonomische Evaluationen nicht wesentlich verringern. Obwohl die bedingte Erstattung in den Niederlanden weiterhin eine Option ist, wird sie nur in geringem Umfang genutzt. Darüber hinaus werden ergebnisorientierte Vereinbarungen über den kontrollierten Zugang zu Arzneimitteln aufgrund von Bedenken hinsichtlich der gesellschaftlichen Risikotoleranz, der Durchführbarkeit, des Verwaltungsaufwands, der mit der Ergebnismessung verbun-

denen Kosten, der Diskussionen über die Entschädigung im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit der Behandlung und des Mangels an unterstützenden Einrichtungen für Ärzte zur Überwachung der Ergebnisse nicht in großem Umfang angenommen. Folglich werden in den Niederlanden Vereinbarungen über den kontrollierten Zugang überwiegend in Form von Finanzvereinbarungen getroffen.

Interessant ist auch, dass das ZIN einen neuartigen Bewertungsrahmen eingeführt hat, der auf Tumordiagnostika und von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf der Grundlage einarmiger Studien anerkannte Arzneimittel zugeschnitten ist.⁴ Je nach Kontext kann das ZIN Folgendes berücksichtigen:

- Evidenz aus einarmigen Basket-Studien, auch wenn diese keine Bewertung der Wirksamkeit pro Tumorlokalisierung erlauben;
- Anerkennung möglicher Datenlücken im natürlichen Verlauf oder in der Standardbehandlung von Patienten mit denselben Mutationen, auf die die Tumordiagnostika abzielen, da diese Patienten in der Vergangenheit nicht untersucht wurden;
- Akzeptanz von Zwischenergebnissen wie der objektiven Ansprechrate (Objective response rate, ORR), der Dauer des Ansprechens (Duration of response, DoR), dem krankheitsfreien Überleben (Disease-free survival, DFS) und dem progressionsfreien Überleben (Progression free survival, PFS), sofern die Wahl des Ergebnisses und der minimale wichtige Unterschied (Minimal important difference, MID) in den PICOs während der Scoping-Phase definiert werden und diese Ergebnisse das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) vorher-sagen können;
- Anerkennung der Notwendigkeit, in gesundheitsökonomischen Modellen einen synthetischen Kontrollarm zu konstruieren.

Diese Überlegungen hängen weitgehend von der Plausibilität der Annahme ab, dass es ohne Behandlung überhaupt kein Ansprechen des Tumors geben wird.

Das ZIN geht schrittweise zu einem risikobasierten und zyklischen HTA-System über⁵, beginnend mit verlässlichen Methoden zur strategischen Vorausschau (dem sogenannten Horizon-Scanning), um potenziell transformative Gesundheitstechnologien frühzeitig zu erkennen und die damit verbundenen Risiken zu quantifizieren. Anschließend erfolgt eine rasche Risikobewertung, die Unsicherheiten in Bezug auf den therapeutischen Wert, finanzielle Erwägungen und das Potenzial für eine unsachgemäße Anwendung umfasst. Diesen Risiken wird durch umsichtige Risikomanagementstrategien begegnet, die HTA, bedingte Erstattung, kontrollierte Zulassungsprogramme, Preisverhandlungen und Vereinbarungen zur Gewährleistung einer angemessenen Verwendung in der Praxis umfassen.

Literatur

¹ <https://go.sn.pub/OMADRo>

² <https://go.sn.pub/0zFr9n>

³ [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)30111-5/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)30111-5/pdf)

⁴ <file:///C:/Users/19680mvm/Downloads/Module+Beoordeling+SWP+tumoragnostische+geneesmiddelen.pdf>

⁵ <https://go.sn.pub/uq4HXI>

Direkte und indirekte Vergleiche: Kommentar zur EUnetHTA-Guidance

Von Prof. Heiner C. Bucher | MD, MPH, Emeritus, Professor für klinische Epidemiologie
Universität Basel, Abteilung für klinische Epidemiologie, Universitätsspital Basel

Mit der neuen EU-Verordnung zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessments, HTA) werden ab 2025 HTAs erstmalig im Europäischen Netzwerk für HTAs (EUnetHTA) staatenübergreifend durchgeführt. Für die Harmonisierung der HTA-Aktivitäten wurden von EUnetHTA methodische Standards entwickelt. Für Prüfer und Antragssteller von innovativen Produkten der Life Sciences sind aufgrund von beschränkten Patientenzahlen oder seltenen Erkrankungen die Guidelines zu indirekten Vergleichen von nicht-randomisierten kontrollierten Studien für die Marktzulassung von besonderem Interesse. EUnetHTA legt in den Guidelines für HTAs von indirekten Vergleichen den Schwerpunkt von methodischen Kriterien auf die Evidenzsynthese von indirekten Vergleichen, vernachlässigt jedoch verbindlichere Vorgaben zu Validitätskriterien von Netzwerk-Meta-Analysen und zur Methodik von indirekten adjustierten Vergleichen mittels externen Kontrollen aus Beobachtungsstudien. Damit erhöht sich jedoch das Risiko unterschiedlicher Einschätzungen von HTA-Anträgen durch HTA-Gutachter in den einzelnen HTA-Organisationen der Mitgliedstaaten. In diesem Beitrag werden Möglichkeiten zur Standardisierung von Validitätskriterien von indirekten Vergleichen für HTAs vorgestellt, welche eine transparente und einheitlichere Bewertung des Zusatznutzens von Interventionen ermöglichen sollen, welche für einen Effektivitätsnachweis extern gewonnene Evidenz beziehen.

Einleitung

Im Rahmen der im Januar 2022 in Kraft getretenen neuen EU-Verordnung zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessments, HTA) werden ab 2025 HTAs erstmalig gemeinsam von einem Konsortium von 13 HTA Organisationen aus 12 Mitgliedstaaten in sogenannten Joint Scientific Assessments (JSA) staatenübergreifend durchgeführt. Damit sollen innerhalb der EU HTA-Aktivitäten, welche in den drei vorhergehenden Joint Actions Programmen des Europäischen Netzwerkes für HTA (EUnetHTA) entwickelt wurden, unter einem Dach koordiniert und nach Möglichkeit standardisiert und vereinfacht werden.

Aufbauend auf die vorhergehenden Joint Actions Programme von EUnetHTA, wurde durch die European Health and Digital Executive Agency (HaDEA) eine Vereinbarung zum Aufbau eines europäischen HTA-Systems gezeichnet, welches unter anderem die Förderung und Standardisierung von HTA-Bewertungsprozessen sowie Methodik beinhaltet. Im Rahmen dieser Aktivitäten wurden mehrere methodische HTA-Guidelines entwickelt, die Methodik-Guidelines 4.3.2 zu direkten und indirekten Vergleichen¹ und die Praktische-Guideline D 4.3.1. zu direkten und indirekten Vergleichen.²

In diesem Beitrag sollen insbesondere die praktischen Aspekte der Methodik-Guideline D 4.3.1. zu direkten und indirekten Vergleichen von Netzwerk-Meta-Analysen kritisch analysiert werden soll. Diese Guideline ist deshalb von großem Interesse, da die Joint Scientific Assessments in einem ersten Schritt nur für HTAs im Bereich der Onkologie eingeführt werden sollen und hier die methodischen Herausforderungen von HTAs, welche auf indirekten Vergleichen beruhen von großer Bedeutung sind.

Die Praktische Guideline D 4.3.1 für direkte und indirekte Vergleiche ist ein Update und eine Ergänzung früherer, aus

dem Joint Action Programm entstandener Guidelines³ und beschreibt die verfügbaren Methoden zu direkten und indirekten Vergleichen. Sie ist von einer ‚Hands on Gruppe‘ (im Folgenden Arbeitsgruppe) von Fachorganisationen bestehend aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), der Haute Autorité de Santé (HAS), Frankreich, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dem National Centre for Pharmacoeconomics, St. James Hospital (NCPE), Irland, und der Norwegischen Medicines Agency (NOMA) entwickelt und von einem Komitee sowie dem Konsortium aller im EUnetHTA Programm aktiven Mitgliedstaaten überarbeitet, respektive gutgeheißen worden. Die Guideline ist explizit für HTA-

Gutachter:innen (Assessors und Co-Assessors) bestimmt.

In diesem Beitrag erfolgt eine kritische Beurteilung der EUnetHTA Practical-Guideline D 4.3.1. Aus praktischen Gründen beschränken wir uns auf indirekte Vergleichsmethoden von Netzwerk-Meta-Analysen. Eine umfassende Beurteilung aller in der Guideline beschriebenen Methoden insbesondere zu Propensity Scores oder Möglichkeiten der Target trial-Simulation übersteigt den Rahmen dieses Beitrages. Deren Bedeutung wurde bereits in früheren Beiträgen des Autors in dieser Zeitschrift erläutert.^{4,5}

Gültigkeitsbereich und Ziel der Praktischen Guideline D 4.3.1. zu direkten und indirekten Vergleichen von EUnetHTA

Das Ziel der Guideline ist eine praktische Anleitung zur Evidenzsynthese (sic!) in JCA-Berichten, sowie eine Anleitung für Gutachter:innen zum Umgang mit HTA Berichten zu direkten und indirekten Vergleichen zu geben. Insbesondere sollen die Guidelines ermöglichen, dass Gutachter:innen potenzielle Probleme, Biases sowie Unsicherheiten von direkten und indirekten Vergleichen erkennen. Hierbei erwähnt die Arbeitsgruppe, dass in der Beurteilung von Validitätskriterien und Annahmen von indirekten Vergleichen ein bestimmtes Subjektivitätsmass nicht abstreitbar ist, welches zwischen Gutachter:innen in den Mitgliedsstaaten zu unterschiedlichen Einschätzungen der vorgelegten Evidenz führen kann. Es ist nicht Ziel der Guideline – so die weitere Argumentation – explizite Empfehlungen zur Akzeptanz oder Ablehnung von auf direkten oder indirekten Vergleichen basierenden HTA-Berichten für einzelne Mitgliedstaaten abzugeben, jedoch durch die methodologischen Vorgaben die Voraussetzung zu einer individuellen Beurteilung durch Mitgliedstaaten zu schaffen.

Zudem wird klargestellt, dass ‚in außerordentlichen Situationen Methoden der Evidenzsynthese zur Anwendung



Prof. Dr. Heiner C. Bucher MPH, Emeritus, Professor für klinische Epidemiologie der Universität Basel und Konsiliariums Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel 2001 -2021, Lehrbeauftragter der ETH Zürich 2017-2021 Departement Gesundheitswissenschaften und Technologie. Forschungsaufenthalte an der University of California, Berkeley, USA, McMaster Universität Hamilton, Kanada, sowie Stanford University, Palo Alto, USA. 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.

kommen können, trotz Unsicherheit oder Zweifel bezüglich ihrer Validität' (...) und dass deren Anwendung , minimal gehandhabt und nur in Situationen angewandt werden soll, wo keine anderen Optionen zur Generierung eines relativen Behandlungseffektes zur Verfügung stehen'.²

Konzeptionelle Probleme der Praktischen Guideline D

4.3.1. zu direkten und indirekten Vergleichen

Die einleitende Wortwahl und der weitere Aufbau der Guidelines lassen bereits mehrere grundsätzliche Probleme des Dokumentes erkennen.

Erstens, das Dokument ist in erster Linie eine Anleitung zur Bewertung von direkten und indirekten Vergleichen durch meta-analytische Synthesetechniken (diesen werden 17 von 31 Seiten zugewiesen), mit einem ex-post anmutenden Kapitel von lediglich 3 Seiten zu indirekten nicht randomisierten Vergleichsmethoden mittels Propensity Scores. Die Praktische Guideline suggeriert hierdurch, dass indirekten meta-analytischen Synthesemethoden ein höherer Stellenwert zukommt, als der Neugenerierung von Evidenz aus qualitativ hochstehenden Kohortenstudien mit standardisierter, prospektiver Datenerfassung und analytischen Methoden, die sich beispielsweise an einer Target trial-Simulation^{6, 7} orientieren.

Die mangelnde Stringenz im Aufbau des Dokumentes unterstreicht diese Denkweise. So beschränken sich im einleitenden Kapitel 3 die generellen Betrachtungen in ihren Ausführungen zur Beurteilung der Austauschbarkeit der Untersuchungsgruppen (Exchangeability) anhand des Assessments der Gleichheit (Similarity), Homogenität sowie der Konsistenz von Behandlungseffekten von direkten und indirekten Vergleichen in (Netzwerk)-Meta-Analysen. Es findet sich in den generellen Bemerkungen kein einziges generelles Statement zu indirekten, nicht auf Randomisierung basierenden Vergleichen.

Zweitens, die Einführung und weitere Argumentation macht nicht klar, wann ,außerordentliche Umstände der Evidenzgenerierung'² vorliegen und Evidenz von nicht-randomisierten Studien zulässig sein kann. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA im Gegensatz definiert außerordentliche Umstände ,als einen Typus der Markt- autorisierung, wo der Antragsteller nicht in der Lage ist, umfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes unter normalen Bedingungen zu erbringen, weil die zu behandelnde Kondition selten, oder die Beschaffung der vollständigen notwendigen Information nicht möglich oder unethisch ist'.⁸ Die Argumentation der Arbeitsgruppe verkennt völlig den Bedarf an indirekten nicht randomisierten Vergleichsstudien für innovative Medikamente in der Hämatologie/Onkologie, bei seltenen Erkrankungen (Rare Diseases) oder in der Pädiatrie, wo immer seltener bei Zulassung Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegt, geschweige denn die Möglichkeit einer auf randomisierten Studien basierender Evidenzsynthese besteht.

Drittens, die mangelnde Spezifikation von Ausnahmesituationen für die Generierung von Evidenz in HTA-Anträgen, welche nicht auf randomisierten Studien beruhen, sowie von Validitätsproblemen indirekter Vergleiche in (Netzwerk)-Meta-Analysen erhöht die Bedeutung von subjektiven Einschätzungen von auf indirekten Vergleichen basierenden HTA-Berichten, insbesondere durch verschiedene Mitgliedstaaten. Die Guideline legt ihren Fokus auf Standards des Reportings, was mittels in Boxen aufgeführten Stichpunkten unterstrichen wird und nicht auf eine ausführliche und begründete Beschreibung von Validitätskriterien von indirekten Vergleichen, die Mitgliedsstaaten übergreifend eine einheitliche Beurteilung der vorgelegten Evidenz ermöglichen würde. Damit bewirkt die Guideline das Gegenteil dessen, was der Intention der Joint

Scientific Assessments entsprechen soll, nämlich verlässliche länderübergreifende Standards mit transparenten Kriterien der Methodik und Validität zu entwickeln, welche Gutachter:innen und Antragstellern einen verbindlicheren Rahmen für die Bewertung und Einreichung von HTA-Berichten ermöglichen.

Viertens, die Guideline sendet ein falsches Signal mit der suggestiven Gleichsetzung von hoher qualitativer Evidenz indirekter, auf randomisierten kontrollierten Studien bestehender Evidenzsynthesen und der Betonung bestimmter zu bevorzugender Studiendesigns und analytischer Verfahren. Sie unterläuft somit das Prinzip der Entscheidungsfindung in Klinik und Public Health, welche sich unter Berücksichtigung bekannter Standards und Validitätskriterien an der besten verfügbaren Evidenz orientiert. Die Auflistung von methodischen Verfahren und Anleitung zum Reporting ist zweifelsfrei notwendig, jedoch nicht hinreichend in der Evidenzbeurteilung für die Entscheidungsfindung. Eine Begründung der Sicherheit und Verlässlichkeit einer Evidenzlage für eine bestimmte Entscheidung ist zwingend, deren Herleitung ist jedoch in den vorliegenden EUnetHTA-Guidelines unzureichend oder überhaupt nicht vorhanden.

Fünftens, der Auswahl und Bestimmung der Zielpopulation, Vergleichsbehandlung(en) (Comparators) sowie Outcomes im Rahmen der Entwicklung der PICO Fragestellung wird viel zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. In Kenntnis der Komplexität der HTA-Welt in den verschiedenen Mitgliedstaaten mutet es etwas akademisch an, die PICO Fragestellung einzig unter dem Gesichtspunkt der ‚Forschungsfrage‘ abzuwickeln, ohne der eminenten Bedeutung ökonomischer oder systemimmanenter limitierender Faktoren bei der Wahl der besten verfügbaren Vergleichstherapie Rechnung zu tragen.

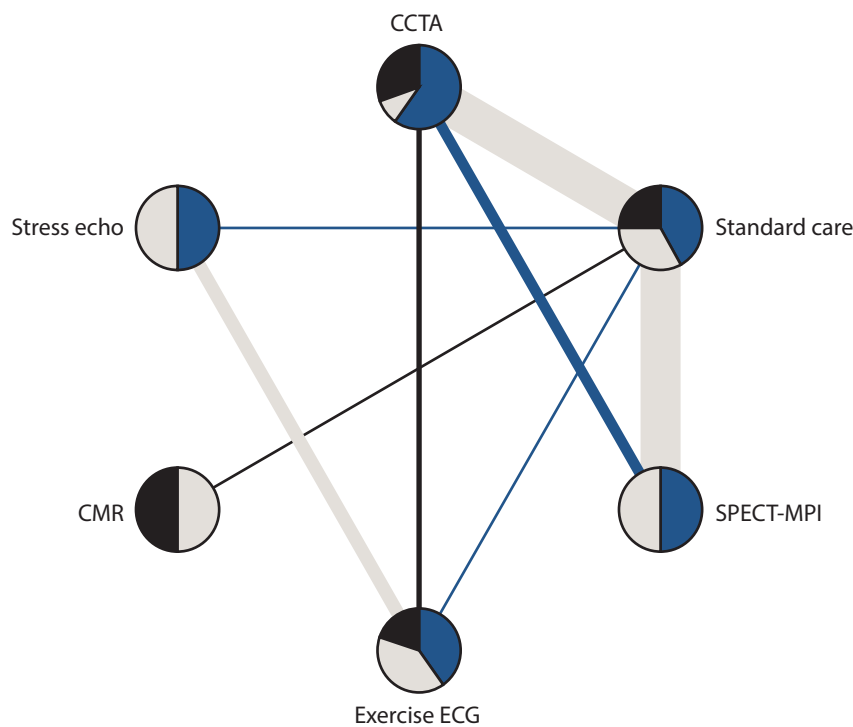
Methodologische Aspekte zu Netzwerk-Meta-Analysen in der EUnetHTA praktischen Guideline D 4.3.1

In der Guideline D 4.3.1 fehlen Angaben zur Beurteilung der Validität der Methodik von indirekten Vergleichen. Da die Methodik indirekter Vergleiche komplex ist, ist die Bedeutung von Validitätskriterien für die Beurteilung der Qualität und Evidenz von Netzwerk-Meta-Analysen sehr wichtig. Basierend auf den Grundlagen von Methodik Gruppen der Cochrane Collaboration wurde das Bewertungssystem Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) zu Validitätskriterien von Netzwerk-Meta-Analysen entwickelt.⁹⁻¹³ Die Integration von CINeMA in die Guidelines würde die Transparenz und Reproduzierbarkeit in der Beurteilung der Validität von Netzwerk-Meta-Analysen erhöhen und soll deshalb in einer Zusammenfassung der Schlüsselpublikation vorgestellt werden.⁹

Das CINeMA-Bewertungssystem zur Validität von Netzwerk-Meta-Analysen beinhaltet sechs Bereiche: Within-study bias, Reporting Bias, Indirektheit, Präzision der Effektschätzer, Heterogeneity und Inkohärenz.⁹ Die Bereiche Within-study und Reporting Bias interessieren hier weniger und werden hier nicht weiter erläutert, da sie in Meta-Analyse von direkten Vergleichen ebenso auftreten und deren Bedeutung hinlänglich bekannt ist. Within-study-Bias bezieht sich auf die Validitätskriterien, der adäquaten Randomisierung, Verblindung von Studienteilnehmer:innen und klinischem Staff, der verblindeten Endpunktbestimmung und der Vollständigkeit der Nachbeobachtung. Dem Reporting Bias liegt ein einseitiger, nicht vollständiger, oder unsystematischer Einschluss von Studien zu Grunde, dessen Ursache ein Publikationsbias zugrunde liegen kann.

In komplexen Netzwerk-Meta-Analysen kann Evidenz zu indirekten Vergleichen über mehrere Loops gewonnen werden, von Behandlungen, welche nie direkt verglichen

Beispiel einer Netzwerk-Meta-Analyse mit Risiko von Bias-Angaben für direkte und indirekte Vergleiche von diagnostischen Tests zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit



Farben von Verbindungen und Knoten beziehen sich auf das Risiko von Bias: niedrig (blau), moderat (grau), und hoch (schwarz)

Legende: CCTA Coronare computerisierte Tomographie-Angiografie, CMR cardiovaskuläre magnetische Resonanz, ECG Elektrokardiogramm, echo Echocardiographie, SPET-MPI Single Photon Emission Computerisierte Tomographie-Myocardial Perfusion Imaging

Quelle: [9]

Abbildung 1: Beispiel einer Netzwerk-Meta-Analyse zu diagnostischen Testverfahren für eine akute koronare Herzkrankheit.

wurden. Ein weiterer Vorteil des Einbezugs von indirekter Evidenz ist, dass präzisere Effektschätzer für direkte Vergleiche gewonnen werden können als in direkten paarweisen Vergleichen. Es gilt zu beachten, dass jedoch direkte Vergleiche und solche von großen Studien mehr und

robustere Evidenz zu einem Netzwerk beitragen können als Stufenvergleiche über mehrere Loops. Das heißt, ein Beitrag eines Vergleichs im Netzwerk hängt nicht nur von dessen Genauigkeit ab, sondern auch von dessen Stellung im Netzwerk. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel einer Netz-

werk-Meta-Analyse zu diagnostischen Testverfahren für eine akute koronare Herzkrankheit.

In diesem Netzwerk stammt die indirekte Evidenz eines Vergleichs von Belastungs-EKGs und SPECT-MPI von zwei näheren Loops (via CCTA oder via Standard Care) und zwei ferneren Loops (via CCTA–Standard Care, Stress Echo–Standard Care, Standard Care–CCTA). Dem indirekten Vergleich von Belastungs-EKG und SPECT-MPI, über den näheren Loop kommt trotz niedriger Patientenzahl ein größeres Gewicht zu als dem über zwei Stufen erfolgenden Loopvergleich bei doppelter Patientenzahl. In einer Matrixtabelle kann der prozentuale Anteil jeder Studie im Netzwerk zu einem bestimmten Vergleich aufgelistet werden.

Ein großer Vorteil des CINeMA-Instrumentes ist, dass es die Bias-Bewertung mit dem Gewicht einer Studie im Netzwerk kombiniert und somit einen einsehbareren Matrixansatz zur Beurteilung der Validität einer Netzwerk-Meta-Analyse liefert. Die Beurteilung der Validität einer Netzwerk-Meta-Analyse beruht hierbei im Gegensatz zum Ansatz von GRADE nicht auf einem metrischen Ansatz der Beurteilung von Heterogenität und Konsistenz, sondern darauf, den Einfluss dieser Parameter auf die klinische Entscheidungsfindung bezüglich geprüfter Interventionsvergleiche abzuschätzen. Das heißt, CINeMA liefert transparente Einschätzungen, wann wir Effektschätzern zu indirekten und direkten Vergleichen bezüglich ihrer Bias-Anfälligkeit in einem Netzwerk eher trauen oder misstrauen sollten.

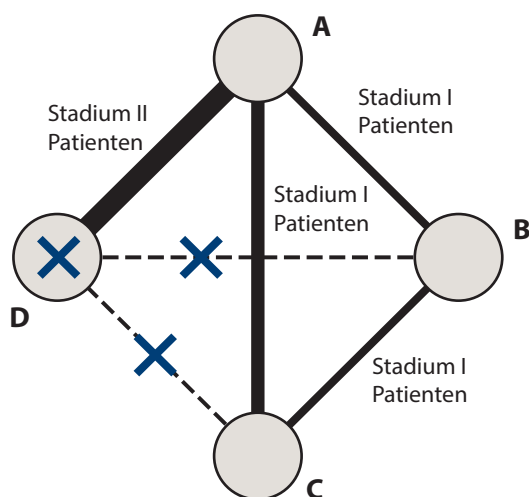
Indirektheit bezieht sich auf die wichtigste Modellannahme in Netzwerk-Meta-Analysen, nämlich der erfüllten Voraussetzung der Transitivität: In einem verbundenen Netzwerk ergibt sich unter der Annahme der Konsistenz ein kohärentes Set von Effektschätzern für jegliche Intervention im Netzwerk (z. B. im einfachsten Fall eines Netz-

werkes AB versus BC versus AC) relative zu einem anderen Interventionsvergleich. In einem z. B. Fixed effect-Modell bedeutet dies, dass in jeder Studie im Netzwerk – unabhängig von der aktuellen evaluierten Intervention – der wahre Effekt d_{iXY} von Intervention Y relative zu Intervention X derselbe ist.¹⁴ Dies bedingt jedoch, dass alle Effektmotivatoren wie z. B. Patientencharakteristika oder prognostische Faktoren erhoben und in den Vergleichsarmen gleich verteilt sind. Transitivität bedeutet im erweiterten Sinn, dass jedes Individuum, dessen Daten in eine Netzwerk-Meta-Analyse eingeschlossen werden, für jegliche im Netzwerk geprüfte Intervention randomisierbar sein sollte. Das hypothetische Beispiel in Abbildung 2 zeigt das Netzwerk für den Vergleich von vier Chemotherapeutika gegen einen bestimmten Tumor.¹⁰

Therapie D wird nur in Tumorstadium II, Therapie A in Tumorstadium I und II und Therapien B und C nur in Tumor I eingesetzt. Die Vergleiche von A und D für Tumorstadium II und A, B und C in Tumorstadium I verletzen offensichtlich die Transitivitätsannahme, da nicht alle im Netzwerk eingeschlossenen Individuen für alle Therapien in Frage kommen. Verletzung von Transitivität führt zu Inkonsistenz der Behandlungseffekte, die auf direkten und indirekten Vergleichen beruhen.

Netzwerk-Meta-Analysen ohne miteinander verbundene Loops (ein Loop besteht aus mindestens drei Knoten (Behandlungsvergleichen), einer geringen Zahl eingeschlossener Studien, sowie die niedrige Kraft (Power) statistischer Verfahren zur Prüfung von Inkonsistenz, erschweren oder verunmöglichen eine adäquate Prüfung von Inkonsistenz in einem Netzwerk. Ergebnisse der empirischen Meta-Forschung von über 200 Netzwerk-Meta-Analysen zeigen, dass je nach gewähltem statistischem Verfahren in einer von 5 oder 7 Netzwerk-Meta-Analysen Inkonsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen vorhanden

Hypothetisches Beispiel einer Netzwerk-Meta-Analyse von vier Chemotherapeutika gegen einen bestimmten Tumor, mit Verletzung der Transitivitätsannahme



Quelle: [10]

Abbildung 2: Die Vergleiche von A und D für Tumorstadium II und A, B und C in Tumorstadium I verletzen offensichtlich die Transitivitätsannahme.

war.¹⁵ Da die statistische Kraft von globalen Tests zur Prüfung von Inkonsistenz niedrig ist, muss von einem noch größeren Problem ausgegangen werden. Aus diesem Grund sind Anleitungen zum Abschätzen von Inkonsistenz in Netzwerk-Meta-Analysen hilfreich, welche wie in den vorliegenden Guidelines² über eine kurze Beschreibung gebräuchlicher statistischer Verfahren zu deren Bemessung (Bucher-Methode für einzelne Loops, Bayesianische Inkonsistenz und Node-splitting Verfahren) hinausgehen.

Die Arbeitsgruppe der Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) empfiehlt deshalb selbst bei statistisch nicht signifikanten glo-

balen Tests für Inkonsistenz in einem Netzwerk die paarweise Überprüfung von Konsistenz auf dem Loop-Niveau.

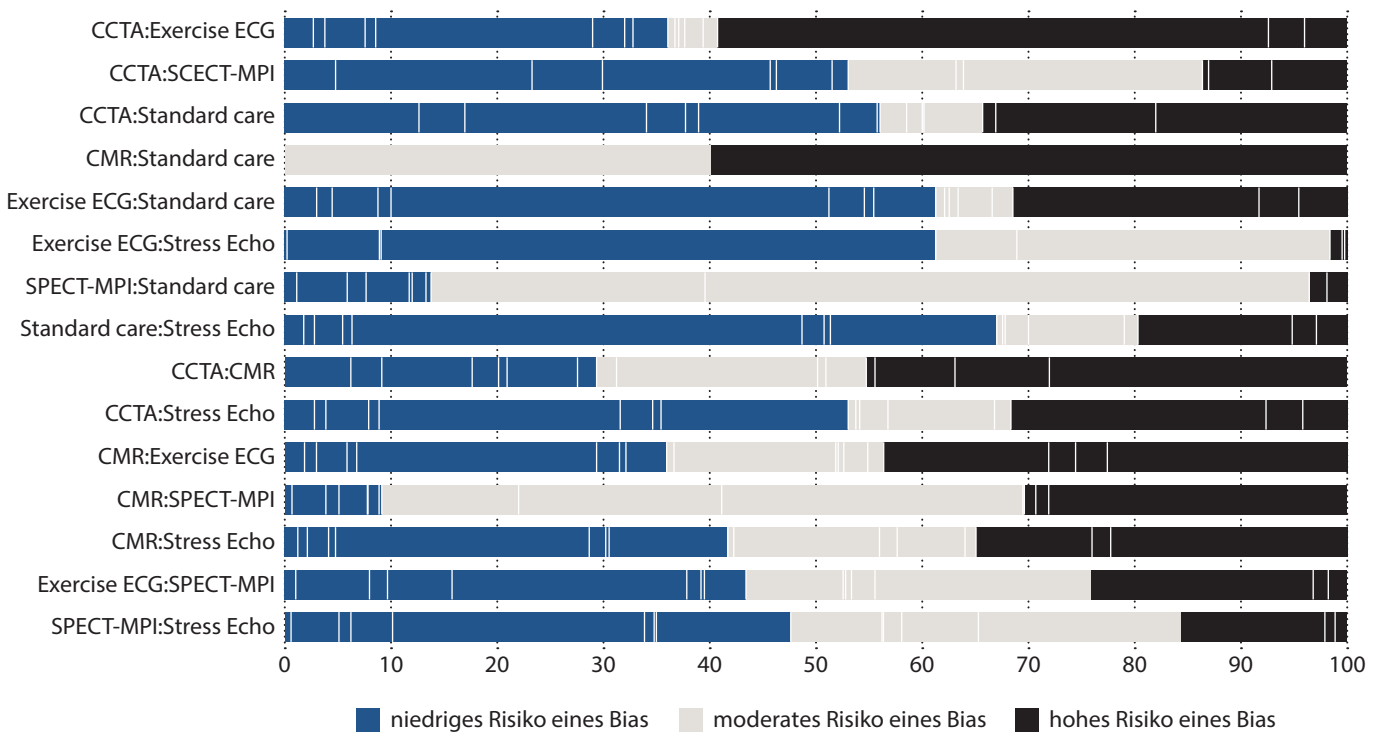
¹⁶ Diese Methode ist jedoch insbesondere in der Analyse von Konsistenz in komplexen Netzwerken, wo zum Teil indirekte Evidenz über mehrere Loops generiert wird, nicht zielführend. Zudem ist eine Prüfung der Überlappung oder Unterschiede von Vertrauens- oder Credible-Intervallen von direkten und indirekten Vergleichen ratsam, nebst der Prüfung der Netzwerk-Geometrie und dem Vorhandensein von Multiarm-Studien, welche per se (bei adäquater Methodik und Randomisierung) frei von Inkonsistenz sind. Des Weiteren kann medizinische klinische Expertise in der Interpretation von Konsistenz von Netzwerk-Meta-Analysedaten notwendig sein.

Abbildung 3 zeigt ein Balkendiagramm des Netzwerkes mit direkten und indirekten Vergleichen zur Güte von Tests zur Diagnose einer koronaren Herzkrankheit, welches für jeden Vergleich das Ausmaß des Biases in Abhängigkeit des Studiengewichtes im Netzwerk veranschaulicht.¹¹ Jeder Balken repräsentiert einen relativen Vergleich, wie in Abbildung 1 zur Netzwerkconfiguration dargestellt. Die weißen Unterbrechungslinien stellen den prozentualen Beitrag zur Effektgröße einzelner Studien mit einem geringen, moderaten oder großen Risiko von Bias dar.

Während beispielsweise für den Vergleich von Belastungs-EKG versus Stress-Echokardiographie der Prozentsatz von Studien mit hohem Risiko eines Bias sehr gering ist, besteht für den Vergleich des Belastungs-EKGs mit der Coronaren Computerisierten Tomographie Angiographie (CCTA) ein moderates bis hohes Risiko eines Bias von über 60 Prozent.

Indirektheit bestimmt die Transitivität in einem Netzwerk, d.h. das Ausmaß, mit dem man in einem Netzwerk zusätzliche indirekte Evidenz von Behandlungseffekten zur Bestimmung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

Balkendiagramm mit Angaben zum proportionalen Beitrag von Studien in einem Netzwerk von direkten und indirekten Vergleichen zu Diagnoseverfahren einer koronaren Herzkrankheit und dem jeweiligen Risiko eines Biases eines bestimmten relativen Effektschätzers



Quelle: [9]

Abbildung 3: Das Balkendiagramm veranschaulicht für jeden Vergleich das Ausmaß des Biases in Abhängigkeit des Studiengewichtes im Netzwerk.

miteinbeziehen kann.⁹ Jede Studie im Netzwerk wird in Bezug zu ihrer Relevanz für die Forschungsfrage in niedrige, moderate oder hohe Indirektheit eingeteilt. Hierzu werden nur Patienten-Charakteristika, Intervention, und Charakteristika der Endpunkte, welche mit dem zu untersuchenden relativen Behandlungseffekt assoziiert sein können (sog. Effektmodifikatoren), berücksichtigt. Unter-

schiedliche Verteilung von Effektmodifikatoren in einem Netzwerk bedeutet Intransitivität und geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Bias einher. Intransitivität liegt oftmals vor, wenn zu wenig Studien in einem Netzwerk vorliegen, Effektmodifikatoren nicht gemessen oder berichtet werden und wenn Studien in einem Netzwerk nur unvollständig miteinander verbunden sind. Das Aus-

maß der Indirektheit einzelner Studien in den verschiedenen Vergleichen kann wiederum in einem Balkendiagramm mittels der Matrixstruktur visualisiert werden.

Der Einbezug von externer Evidenz durch indirekte Vergleiche kann in einer Netzwerk-Meta-Analyse zu präziseren Effektschätzern führen. Der Ansatz von CINeMA unterteilt die Genauigkeit von Effektschätzern in drei Kategorien: A besser, kein Unterschied zwischen A und B und B besser, wobei der mittlere Bereich als Äquivalenzbereich definiert wird, der einem klinisch nicht relevanten Unterschied entspricht. Dieser sollte einem absoluten Effekt entsprechen, der für Patienten relevant (in unserem Fall nicht relevant) ist. Wenn das 95 Prozent-Vertrauensintervall über den Bereich der Äquivalenz jenseits der Nulleffektlinie des Punkteffektschätzers hinausreicht, wird ein Rating mit ‚großer Ungenauigkeit‘ für den Effektschätzer gegeben, da dann ein klinisch relevanter Effekt besteht, der in beide Richtungen gehen kann (Szenario 1 in Abbildung 4).

Die Genauigkeit eines Effektschätzers wird als ungenau eingestuft, wenn das Vertrauensintervall in den Äquivalenzbereich hineinreicht, jenseits der Nulllinie aber nicht über den Äquivalenzbereich hinausreicht (Szenario 2 in Abbildung 4). Keine Ungenauigkeit liegt vor, wenn das Vertrauensintervall ganz auf der einen Seite der Nulllinie oder vollständig im Äquivalenzbereich liegt (Szenarien 3 und 4 in Abbildung 4).

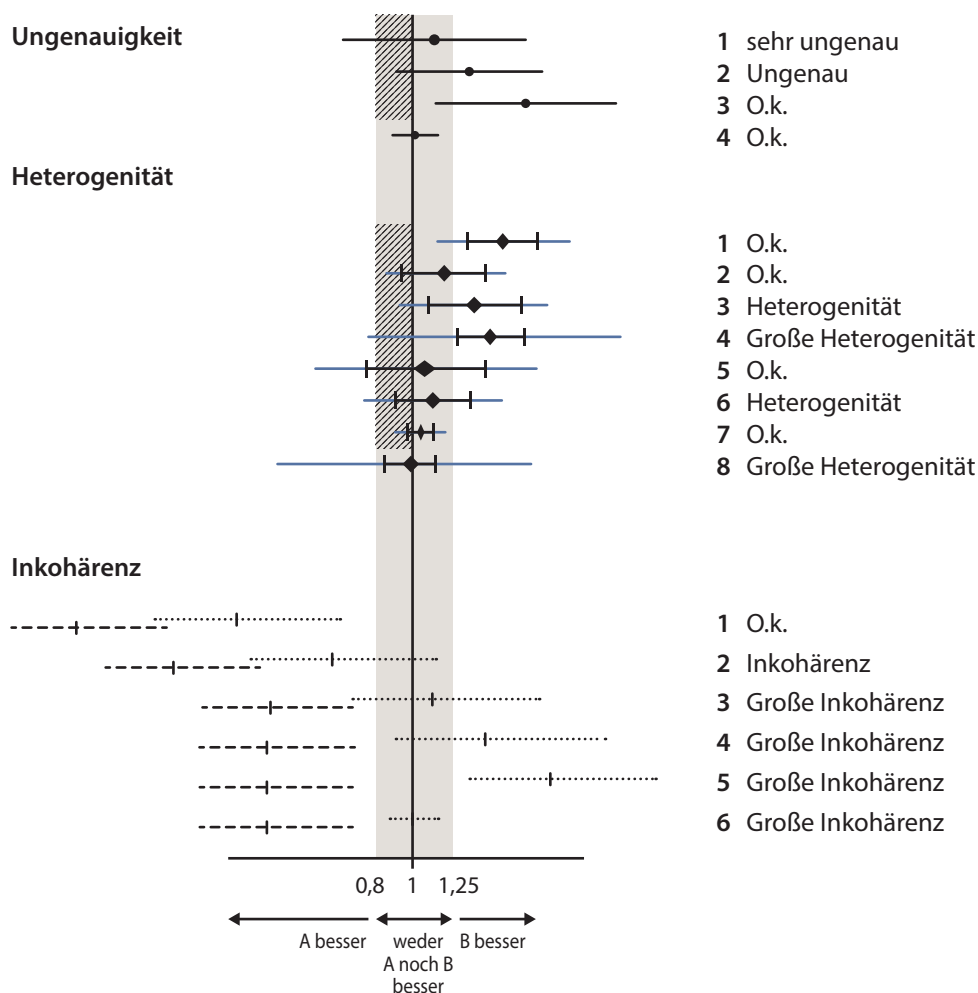
Heterogenität bezeichnet genuine Variabilität von Effektschätzern von einzelnen Studien, welche über zufällige Streuung hinausgeht. In Netzwerk-Meta-Analysen ergibt sich Variation in Behandlungseffekten zwischen Studie, d.h. Heterogenität und Variation zwischen Behandlungseffekten von direkten und indirekten Vergleichen, welche in CINeMA (im Gegensatz zu GRADE) als Inkohärenz bezeichnet wird. Die Varianz der Verteilung eines zugrundeliegenden Behandlungseffektes (τ^2) ist ein Maß

der Heterogenität und wird in einem Random Effect Modell und mit einem Prediction-Intervall bestimmt, welches zeigt, in welchem Bereich der wahre Effekt einer neuen Studie, ähnlich zu den existierenden Studien, zu erwarten ist. Beim CINeMA-Ansatz wird Heterogenität wiederum bezüglich der Überlappung der Vertrauens- und Prediction-Intervalle mit dem die Äquivalenzbereiche von Effektschätzern beurteilt. Wenn wie in Szenarien 1, 2, 5, und 7 in Abbildung 4 beide Szenarien kongruent sind, wird eine geringe Heterogenität angenommen. In Fällen wo Vertrauens- und Prediction Intervalle, die Nulllinie oder den Äquivalenzbereich überschreiten, wird von einer bestimmten (Szenarien 3 und 6) respektive großen Heterogenität (Szenarien 4 und 8 Abbildung 4) ausgegangen.

Inkohärenz bezeichnet das mittels Statistik berechnete Ausmaß von Transitivität, d.h. der Annahme, dass relative Effektschätzer von direkten Vergleichen sowie über einen Brückenkomparator von indirekten Vergleichen kongruent sind. Wenn direkte und indirekte Vergleiche nicht übereinstimmen, ist die Annahme der Transitivität verletzt und es besteht Inkohärenz. Das Ausmaß der Kohärenz kann mittels verschiedener Methoden berechnet werden. Das ‚Node splitting‘-Verfahren (sogenanntes lokales oder Loop Verfahren) bestimmt für jeden direkten und indirekten Vergleich im Netzwerk die Konsistenz, indem für die beiden Vergleiche das Verhältnis (Ratio mit 95 Prozent Vertrauensintervall der Odds Ratios für den direkten und indirekten Vergleich) oder die Differenz ermittelt wird.

Ein breiterer oder globaler Ansatz ist die simultane Modellierung aller Vergleiche und Konsistenzratios im Netzwerk, mit der Bestimmung des Ausmaßes von Kohärenz mittels eines Design by Treatment-Interaktionstestes von direkten und indirekten Vergleichen. Für beide Ansätze besteht eine niedrige statistische Kraft. Szenario 3 in Abbildung 4 zeigt verschiedene Möglichkeit von Inkohä-

Entscheidungsregeln von CINeMA zur Beurteilung von Ungenauigkeit, Heterogenität und Inkonsistenz in Netzwerk-Meta-Analysen



Legende: Schwarze Linien: Konfidenz Intervalle, blaue Linien: Prediction Intervalle, graue Fläche: Bereich der Äquivalenz mit Bereich einer odds ratio von 0.8 bis 1.25, gestrichelte Fläche: Intervall zwischen keinem Effekt und klinisch relevantem Effekt in gegenteiliger Richtung vom beobachteten Effekt. Für Kohärenz: gestrichelte Linie: direkter Effekt, gepunktete Linie: indirekter Effekt.

Quelle: [9]

Abbildung 4: Die Genauigkeit eines Effektschätzers wird als ungenau eingestuft, wenn das Vertrauensintervall in den Äquivalenzbereich hineinreicht, jenseits der Nulllinie aber nicht über den Äquivalenzbereich hinausreicht (Szenario 2).

renz, deren Ausmaß für die klinische Entscheidungsfindung mit dem CINeMA-Ansatz im Verhältnis zum Äquivalenzbereich beurteilt werden kann. Hierbei gilt es zu beachten, dass Kohärenz mittels des ‚Node splitting‘-Verfahrens in einem Netzwerk für ein Vergleichspaar, wo nur entweder direkte oder indirekte Vergleiche vorliegen, nicht bestimmt werden kann. In diesem Fall kann nur der globale Ansatz genutzt werden, wobei CINeMA in dieser Situation bei einem Interaktionstest von $p < 0.10$ von bedeutender oder großer Inkonsistenz ausgeht.

Eine finale Evaluation der Validität einer Netzwerk-Meta-Analyse erfolgt mit einem Rating über alle sechs Domänen. Dies ist anspruchsvoll und notwendig, da die einzelnen Domänen nicht voneinander unabhängig sind. Hohe Heterogenität kann die Bestimmung oder statische Kraft zur Bemessung von Inkohärenz erschweren oder verunmöglichen, ebenso hat eine hohe Ungenauigkeit Einfluss auf das Ausmaß von Heterogenität.

Mit der zunehmenden Verbreitung der Netzwerk-Meta-Analyse-Technik hat auch der Gebrauch von Rankings insbesondere mittels Bayesianischen Modellen zur Empfehlung einer ‚besten‘ Intervention zugenommen. Die Praktische Guideline D 4.3.1 empfiehlt denn auch Rankings mittels sogenannter Surface Under the Cumulative Ranking Kurven (SUCRA) und der Angabe von Wahrscheinlichkeiten zu einer besten Behandlung, schränkt jedoch richtigerweise ein, dass die Klassifikationssysteme oft inkorrekt interpretiert werden.² Es fehlen jedoch Anleitungen zu einer nicht missbräuchlichen Interpretation.

Mittels einer im Studienprotokoll definierten Behandlungshierarchiefrage, welche die Kriterien beschreibt, nach denen eine Hierarchisierung von Behandlungen erstellt wird, kann bessere Klarheit geschaffen werden. Der Ansatz von Salanti et al, welcher in Zukunft auch in CINeMA eingebaut werden wird, soll hier kurz vorgestellt werden.¹⁷ Die

Kriterien orientieren sich an für Entscheidungsträger relevanten Fragen, wie z.B. welche Behandlung am wahrscheinlichsten mit einem mittleren Überleben von mindestens zwei Jahren oder mit dem längsten mittleren Überleben assoziiert ist. Eine Empfehlung wird gemäß Behandlungshierarchiefrage dann anhand des Maximierungsprozesses mittels Ranking-Statistik vorgenommen. Eine Ranking-Statistik stellt eine behandlungsspezifische übergreifende Wahrscheinlichkeitsverteilung von absoluten oder relativen Behandlungseffekten dar.

Da in Netzwerk-Meta-Analysen verglichene relative Behandlungseffekte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet sind, gestaltet sich eine eindeutige Hierarchisierung von multiplen mit Irrtum gemessenen Vergleichen als schwierig. Ein Ranking von lediglich Punktschätzern beantwortet die Frage, welche Behandlung mit dem am größten möglichen mittleren Vorteil gegenüber anderen Vergleichsbehandlungen verbunden ist, berücksichtigt jedoch nur das jeweilige Unsicherheitsmaß jedes Punktschätzers jedoch nicht dasjenige des gesamten Netzwerkes. Dieses Ranking ist insbesondere bei Netzwerken mit kleinen Studien und Fallzahlen unzuverlässig.

In einem Bayesianischen Modell werden hingegen posteriore gemittelte Behandlungseffekte mit einem Credible-Intervall für einen Bereich möglicher Werte angegeben. Ein wahrscheinlichkeitsbasiertes Ranking beantwortet die Frage, welche Behandlung am wahrscheinlichsten das beste gemittelte Ergebnis bezüglich des interessierenden Endpunkts hat. Rankogramme und kumulative Ranking-Plots berücksichtigen nicht nur Mittelwerte oder Ratios, sondern berechnen die Wahrscheinlichkeiten für ein Ranking anhand der gesamten Verteilungskurven von Effektschätzern und sind somit Verteilungskurven von Rankings. SUCRA ermitteln eine numerische Zusammenfassung von Rankogrammen und beantworten die Frage, welche

Behandlung den größten Anteil von Vergleichsbehandlungen schlägt oder überbietet. SUCRA reflektieren gegenüber einem einfachen Ranking die Überlappung von Behandlungsvergleichen.

Je höher die Überlappung, desto ähnlicher sind SUCRA-Werte. Hohe Streuwerte (Varianz) von Effektschätzern führt zu hoher Überlappung der untersuchten Behandlungen und kann Positionen im Ranking verändern: D.h. hohe Streuwerte und mangelnde Präzision eines interessierenden Effektschätzers können bei kleineren Streuwerten von kompetitiven Vergleichstherapien zu einem schlechteren Ranking des interessierenden Effektschätzers führen.

Aufgrund dieser Gesichtspunkte sollte auf ein ‚naives‘ Rating verzichtet und eine Klassifizierung von Therapien unter Einbezug aller Validitätskriterien von CINeMA sowie unter spezieller Berücksichtigung des Ausmaßes von Überlappung von SUCRA Werten erfolgen.¹⁸ Nevill et al.¹⁹ haben eine erweiterte graphische Methode entwickelt, welche eine bessere Interpretation des SUCRA-Rankings in Abhängigkeit von Netzwerkstruktur und Genauigkeit von Effektschätzern erlaubt.

Abbildung 5 zeigt ein Beispiel eines SUCRA-kreisförmigen Rankingplots einer Netzwerk-Meta-Analyse zu gewichtsreduzierenden Medikamenten, der eine bessere Interpretation eines Rankings erlaubt und das Ranking mit Netzwerkcharakteristika kombiniert. Die Methodenentwicklung für Berechnung und Visualisierung von Rankings ist im Fluss, dennoch müssen Guidelines auch hier Richtlinien für eine verbesserte Interpretation von Behandlungsrangings in Netzwerk-Meta-Analysen vorgeben.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Indirekten Vergleichen kommen bei HTAs und der Bewertung eines Zusatznutzens eine wachsende Bedeutung zu, da aufgrund der Innovation in den Life Sciences-Zulassun-

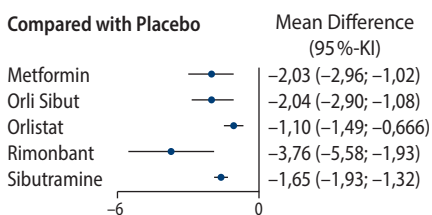
gen aufgrund sogenannter Pivotal Trials durch die EMA in Zunahme begriffen sind. Die Methodik Guidelines 4.3.2¹ und Praktische Guideline D 4.3.1. zu direkten und indirekten Vergleichen² legen ihr Schwergewicht in der Beschreibung methodischer Verfahren zu indirekten Vergleichen auf Netzwerk-Meta-Analysen von randomisierten kontrollierten Studien, welche auf aggregierte Daten basieren. Zusätzlich werden sogenannten populationsadjustierte Verfahren wie Multilevel Netzwerk Meta-Regression oder Matching-adjustierte indirekte Vergleiche diskutiert. Analytische Verfahren von auf prospektiven, standardisierten erfassten Beobachtungsdaten basierenden Studien werden nur cursorisch erwähnt. Die methodologischen Vorteile einer Target trial-Simulation und deren Bedeutung eines standardisierten Vergleichs unter Einbezug aller bekannten Confounder und inverser wahrscheinlichkeitsbasierter Adjustierungsverfahren^{6,20} wird lediglich in der Methodik Guidelines 4.3.2 cursorisch erwähnt. Vertiefte Angaben zur Bemessung der Validität von Target trial-Simulationen oder Propensity Score Matching fehlen.

Damit stellt die vorliegende Guideline einen Rückschritt dar im Vergleich zur Publikation der französischen Haute Autorité de Santé (HAS), welche ihre Anforderungen bezüglich des Gebrauchs von Target trial Simulation für HTA-Berichte, die nicht auf randomisierten kontrollierten Daten beruhen, formuliert hat und ebenfalls an der Entwicklung der vorliegenden Guidelines beteiligt war.²¹

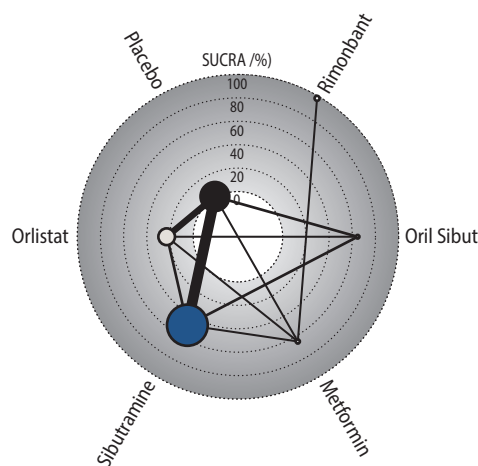
Auch wenn ein breiter Überblick über methodische, auf Netzwerk-Meta-Analysen beruhender indirekter Vergleichsverfahren ihre Berechtigung hat, steht die inhaltliche Gewichtung in der Guideline im Gegensatz zur Realität von HTA-Einreichungsverfahren. Dies unterstreicht eine Analyse der von IQWiG von 2011 (Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG)) bis 2017 bewerteten Anträge von Nutzenverfahren zu Wirkstoffen,

Graphische Darstellung zu Therapieeffekten und hierarchischer Klassifizierung mittels eines SUCRA-Kreisplots

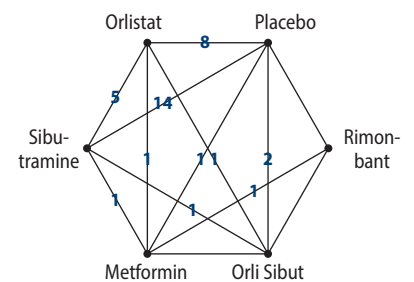
A. Relative Effekte von Therapien zur Reduktion von Körpergewicht (Body Mass Index)



B. Ranking Resultate



C. Netzwerk aller eingeschlossener Studien



Erläuterung: Abbildung B: Die Wahrscheinlichkeit eines höheren Rankings nimmt vom Zentrum zur Peripherie zu (Spannweite von 0 bis 100%). Die Dicke der Balken entspricht der Anzahl vergleichender Studien (Anzahl in Abbildung C). Die Dicke der Knoten entspricht der Anzahl Patient:innen im Vergleich. Sibutramine (blauer Knoten) hat das höchste Rating und die höhere Patientenzahl, ist aber bezüglich direkten Vergleichen mit Konkurrenzinterventionen zur Gewichtsreduktion lediglich mit Orlistat mit mehr als einer Studie untersucht

Quelle: [19]

Abbildung 5: Beispiel eines SUCRA-kreisförmigen Rankingplots einer Netzwerk-Meta-Analyse zu gewichtsreduzierenden Medikamenten, der eine bessere Interpretation eines Rankings erlaubt.

welche auf indirekten Vergleichen beruhen.²² In diesem Zeitraum wurden 267 Verfahren abgeschlossen, von welchen 62 Anträge indirekte Vergleichen beinhalteten. Diese Anträge umfassten insgesamt 111 indirekte Vergleiche und hiervon beruhten 52 Prozent auf Meta-Analysen mit der Bucher-Methode²³, 5 Prozent auf Netzwerk-Meta-Analysen, 41 Prozent auf nicht adjustierte indirekten und 5 Prozent auf adjustierten indirekten Vergleichen.

Insgesamt wurden 96 Prozent der Anträge abgelehnt wobei die unzureichende Vergleichstherapie (8,1 Pro-

zent), unvollständige Studiendaten (38,7 Prozent), unzureichende Studieneignung (47,7 Prozent), Studienähnlichkeit (39,6 Prozent), statistische Verfahren (25,2 Prozent) sowie fehlende Homogenität (2,7 Prozent) die Hauptgründe der Ablehnung darstellten. Von den akzeptierten indirekten Vergleichen beruhten drei auf der Bucher-Methode, wobei in keinem Fall ein Zusatznutzen attestiert wurde.

Die Daten zu Beurteilungsverfahren des IQWiG können sicherlich nicht auf die Praxis der HTA-Institutionen der übrigen Mitgliedstaaten vollumfänglich übertragen wer-

den und Angaben zu den Trends in den Folgejahren fehlen. Dennoch zeigt sich, dass bei Anträgen mit indirekten Vergleichen Meta-Analysen mit dem einfachsten Vergleichsmuster (trianguläres Netzwerk AB versus BC versus AC) und kleinen Studienpools nebst indirekten nicht randomisierten Vergleichen im Vordergrund stehen.

Bei Netzwerk-Meta-Analysen mit einfacher Loopstruktur und begrenzter Studienzahl sind jedoch Validitätsprobleme durch die mangelnden Möglichkeiten des Nachweises von Transitivität und Kohärenz gehäuft. Damit stellen sich grundsätzliche Fragen zur Gewichtung der Evidenz von HTA Berichten, welche auf kleinen Netzwerk-Meta-Analysen beruhen. Beide, die Methodik Guidelines 4.3.2¹ und die Praktische Guideline D 4.3.1. zu direkten und indirekten Vergleichen² suggerieren in ihrem Aufbau und Argumentation jedoch indirekten auf Meta-Analysen beruhenden Verfahren einen höheren Stellenwert einzuräumen.

Einer Prüfung alternativer Ansätze mittels standardisierter indirekten Vergleichen mit individuellen prospektiv erfassten, hoch-standardisierter Patientendaten wird zu wenig Gewicht gegeben. Diese Gewichtung widerspricht empirischer Evidenz, welche eine hohe Übereinstimmung zwischen Ergebnissen selektionierter randomisierter kontrollierter Studien und anhand von Beobachtungsdaten emulierten Trials zur gleichen Studienfrage zeigt.^{24,25}

Die Konstellation der Methodenwahl für indirekte Vergleiche der in der Studie von Werner et al²² untersuchten AMNOG-Anträge unterstreicht des Weiteren die Dringlichkeit des Ausbaus methodischer Aspekte in HTA-Guidelines für indirekte adjustierte Vergleiche. Im Vordergrund stehen hier die prospektive standardisierte Erfassung von Real World Evidence, Target trial-Simulation mit Target trial-Protokollentwicklung, die sorgfältige Spezifikation von Confounding und Effektmodifikation mit Hilfe von Confounderdiagrammen (Directed Acyclical Graphs (DAGs)) sowie

statistische Analysen mittels inversen Wahrscheinlichkeitsgewichtungsverfahren (Inverse probability weighting).

Die bald in Kraft tretenden mitgliedstaatenübergreifenden EUnetHTA-Prozesse bedürfen nicht nur Guidelines, welche methodische Verfahren für HTAs auflisten und beschreiben, sondern auch Anleitung zur Beurteilung der Validität von insbesondere auf indirekten Vergleichen beruhenden HTA-Anträgen. Am Beispiel der Netzwerk-Meta-Analyse wurde der innovative CINeMA-Ansatz zur Beurteilung der Validität von Netzwerk-Meta-Analysen vorgestellt.

Nur die Verwendung einheitlicher Standards zur Beurteilung der Validität von HTA-Berichten mit indirekten Vergleichen erlauben eine Reduktion von ‚Elementen der Subjektivität in der Beurteilung vieler Annahmen und dass [hierdurch] Entscheidungen zwischen Mitgliedstaaten variieren [können]‘und somit eine über Mitgliedstaaten übergreifende einheitlichere Bemessung und Gewichtung von in HTA-Berichten präsentierter indirekter Evidenz.²

Der gegenwärtige Entwicklungsstand der Guidelines 4.3.2 zu Methodik¹ und der Praktischen Guideline D 4.3.1² zu direkten und indirekten Vergleichen leisten berechtigten Befürchtungen Vorschub, dass zukünftig im Rahmen von EUnetHTA zu erfolgende Einreichungen von HTA-Berichten zu innovativen Medikamenten und Therapien, welche auf indirekten Vergleichen beruhen, nicht von vereinfachenden Mitgliedstaaten übergreifenden Prozessen profitieren können, sondern im Gegenteil, aufgrund von unzureichend spezifizierten Vorgaben mit höheren Hürden konfrontiert sein werden. Es wird sich zeigen, ob und in welchem Umfang HTA-Anträge, welche auf optimaler Methodik und standardisierten hochwertigen Daten von indirekten Vergleichen beruhen, in den Mitgliedstaaten übergreifenden HTA-Prozessen eine Chance für eine Markteinführung erhalten werden.

Literatur

- ¹ EUnetHTA. Methods Guideline D4.3.2 DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS. 29. 07. 2022 (Version 1.0). <https://go.sn.pub/pc25Cx>. Accessed August 20, 2023.
- ² EUnetHTA Individual Practical Guideline Document D4.3.1: DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS. 16.12.2022 (Version 1.0). <https://www.eunetha.eu/d4-3/>. Accessed August 20, 2023.
- ³ EUnetHTA. COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons. November 2015. <https://go.sn.pub/BMu1ld>. Accessed August 20, 2023.
- ⁴ Bucher HC. Methoden für indirekte Behandlungsvergleiche – eine Fallanalyse. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung 2023 September (Auswirkungen von EU HTA auf das AMNOG-Verfahren) (in press);2023; 17:44-57.
- ⁵ Bucher HC. Bemessung des Zusatznutzens von Arzneimitteln ohne RCT – ein Fallbeispiel. INTERDISCIPLINARY PLATFORM ON BENEFIT ASSESSMENT AMNOG: Finanzstabilisierung – neue Behandlungsparadigmen. März 2023;16:48-59.
- ⁶ Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-764.
- ⁷ Hernan MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. *JAMA*. 2022;328(24):2446-2447.
- ⁸ Agency EM. Exceptional circumstances. <https://go.sn.pub/5JH8Zm> Accessed 20.08., 2023.
- ⁹ Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082.
- ¹⁰ Cochrane Collaboration Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. 2023. <https://go.sn.pub/7fppPN>. Accessed 20. August 2023.
- ¹¹ Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Rucker G, et al. Estimating the contribution of studies in network meta-analysis: paths, flows and streams. *F1000Res*. 2018;7:610.
- ¹² Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e99682.
- ¹³ CINeMA Confidence in Network Meta-Analysis. Institute of Social and Preventive Medicine; University of Bern; 2020. <https://cinema.ispm.unibe.ch/>. Accessed August 20, 2023.
- ¹⁴ Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013;33(5):641-656.
- ¹⁵ Veroniki AA, Tsokani S, White IR, et al. Prevalence of evidence of inconsistency and its association with network structural characteristics in 201 published networks of interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):224.
- ¹⁶ Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36-44.
- ¹⁷ Salanti G, Nikolakopoulou A, Efthimiou O, Mavridis D, Egger M, White IR. Introducing the Treatment Hierarchy Question in Network Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2022;191(5):930-938. ¹⁸ Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017;6(1):79.
- ¹⁹ Nevill CR, Cooper NJ, Sutton AJ. A multifaceted graphical display, including treatment ranking, was developed to aid interpretation of network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2023;157:83-91.
- ²⁰ Hernán MA RJ. Causal Inference.: Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2016.
- ²¹ Vanier A, Fernandez J, Kelley S, et al. Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evid Based Med*. 2023.
- ²² Werner SL, L. Rasch, A. Merkesdal, S. Ruof, J. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. *Gesundh ökon Qual manag*. 2020;25((01)):24-36.
- ²³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-691.
- ²⁴ Wang SV, Schneeweiss S, Initiative R-D, et al. Emulation of Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Database Analyses: Results of 32 Clinical Trials. *JAMA*. 2023;329(16):1376-1385.
- ²⁵ Ewald H, Speich B, Ladanie A, Bucher HC, Ioannidis JPA, Hemkens LG. Marginal structural models and other analyses allow multiple estimates of treatment effects in randomized clinical trials: Meta-epidemiological analysis. *J Clin Epidemiol*. 2019;107:12-26.

AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System? Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen und Referenten

Dr. Harald Herholz, MPH | Abteilung Arznei-, Heil- & Hilfsmittel der KV Hessen, Frankfurt am Main

Vor dem Hintergrund des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) und den drei Vorträgen von Herrn Dr. Georg Kippels, MdB, zu „Innovation und Effizienz – Synergie oder Widerspruch?“, Herrn Olaf Weppner zu „Effizienzreserven im AMNOG-Prozess – die Sicht der Industrie“ sowie Frau Dr. Antje Haas zu „Effiziente Preisgestaltung bei Gentherapien“ wurden im Rahmen der Panel-Diskussion folgende Themenkomplexe reflektiert:

- Die erwarteten Einsparziele des GKV-FinStG werden nach ersten Analysen verschiedener Institute bei Weitem nicht erreicht. Krankenkassen mahnen, die Zügel müssten weiter angezogen werden. Was tun?
- Eine Reform des Bürgergelds (früher Arbeitslosengeld II) sowie die Senkung der Umsatzsteuer von 19 Prozent auf 7 Prozent für Arzneimittel wurden von mehreren Referenten vorgeschlagen. Beide Punkte würden zu großen Entlastungen führen. Es sei falsch, von den im GKV-FinStG genannten Instrumenten kurzfristig wirksame Einsparungen zu erwarten. Einzig der Zwangsrabatt zeigt unmittelbare Einsparungen, zudem mit 1,3 Milliarden Euro höher als erwartet.



Dr. Harald Herholz, MPH, Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Promotion in der Abteilung für Kardiologie. Klinische Tätigkeit in der Rheumatologie. Public Health-Studium an der Medizinischen Hochschule Hannover (Professor F. W. Schwartz). Forschungsaufenthalt und wissenschaftlicher

Mitarbeiter an der Abteilung für Epidemiologie der School of Public Health, University of Texas, Health Science Center at Houston. Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Frankfurt am Main. Persönlicher Referent des Vorstandes, später Qualitätssicherungsbeauftragter. Seit 2012 Abteilung Arznei-, Heil- & Hilfsmittel der KV Hessen.

- *Es wird davor gewarnt, die Evidenzbewertung noch komplexer zu gestalten. Die Umsetzbarkeit durch den Gemeinsamen Bundesausschuss und den GKV-Spitzenverband müsse im Auge behalten werden. Während Industrievertreter die neue Leitplankenregelung für Preise insbesondere in Verbindung mit dem 20-prozentigen Kombinationsabschlag deutlich ablehnen, zeigen Kassenvertreter Zufriedenheit mit der neuen Differenzierung zwischen patentgeschützter und nicht-patentgeschützter Vergleichstherapie. Zu oft hätten Therapien von teuren Komparatoren profitiert. Zudem sei es in den vergangenen Jahren zu oft auch bei kleinen Innovationsschritten durch Medikamente zu großen Preissprüngen gekommen. Dies sei nun anders.*
- *Kritisch wurde die handwerkliche Ausgestaltung des Kombinationsabschlags bewertet. Wann eine Kombination vorliege und in welchem zeitlichen Rahmen müsse aus dem Gesetzestext heraus verständlich sein – doch diese Grundlage fehle, äußerten einzelne Juristen.*
- *Aus Sicht der Industrie führe gerade der Kombinationsabschlag in Verbindung mit den Preis-Leitplanken dazu, dass zu niedrige Preise erzielt werden und dadurch Therapien nicht mehr in Deutschland eingeführt werden. Daher habe man Verfassungsklage eingereicht.*
- *Dass einzelne Krankenkassen dieses Instrument ablehnten, weil die Umsetzung viel Arbeit mache, wurde in der Diskussion bestritten. Immerhin gehe es hier um große Einsparmöglichkeiten. Es sei sinnvoll, sich auch den freien Kombinationen zu widmen. Doch hapere es an der Umsetzung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss. Die dort erstellten Listen seien zu aufwändig. Viel pragmatischer sei es, von Ärzten bei der Kombination von Arzneimitteln eine einfache Kodierung auf dem Rezept zu fordern.*

Innovation und Effizienz – Synergie oder Widerspruch?

Dr. Georg Kippels | Mitglied des Deutschen Bundestages,
Obmann der CDU/CSU-Fraktion im Gesundheitsausschuss

Das deutsche Gesundheitssystem zählt zu den leistungsfähigsten, aber auch teuersten weltweit. Die Synergie von Innovation und Effizienz ist erforderlich, um eine ‚gesunde‘ Fortentwicklung des Systems sowohl in inhaltlicher als auch in finanzieller Sicht zu betreiben. Innovation – mit Blick auf kontinuierliche Verbesserung der Therapieoptionen; Effizienz – mit Blick auf Prozessoptimierung und Ressourceneinsparung. Innovationen zeichnen sich häufig durch bedingte Planbarkeit aus. Der Umgang mit Unsicherheiten muss gerade bei den langfristig ausgerichteten Zell- und Gentherapien von den Akteuren im Gesundheitswesen erst erlernt werden. Dabei ist auch zu beachten, dass nicht immer nur Sprung-, sondern auch Schrittinnovationen relevante Verbesserungen für Patienten bewirken können. Die Kritik am GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und den ‚Leitplanken‘ deutet auf fehlende Balance und eine einseitige Schwächung des Innovationsanreizes hin.

Das deutsche Gesundheitssystem ist eines der leistungsfähigsten, aber auch eines der teuersten Gesundheitssysteme der Welt. Unser Anspruch ist es, den Patientinnen und Patienten eine bestmögliche und vor allen Dingen auch innovativste Versorgung zur Verfügung zu stellen. Dieser Anspruch steht im dauerhaften Wettbewerb mit der Finanzierbarkeit dieses Gesundheitssystems.

Die Konkurrenz dieser Interessen kann sehr schön mit dem Begriffspaar Innovation auf der einen und Effizienz auf der anderen Seite beschrieben werden. In der Tat stellt sich die Frage, ob hieraus Synergieeffekte gehoben werden können oder ob dieses einen Widerspruch, möglicherweise sogar einen unlösbaren Widerspruch darstellt.

Aus meiner Sicht spricht vieles dafür, dieses Begriffspaar partnerschaftlich zu betrachten und hieraus für das deutsche Gesundheitssystem in einer ständigen Wechselwirkung eine Fortentwicklung sowohl in inhaltlicher als auch in finanzieller Sicht zu betreiben. Auch die jetzige Bundesregierung hat in ihrem Koalitionsvertrag auf Seite 87 zunächst einmal die Forderung aufgestellt, dass die Versorgung mit innovativen Arzneimitteln und Impfstoffen sichergestellt werden soll. Engpässe sollen bekämpft und die Herstellung von Arzneimitteln nach Deutschland zurückgeholt werden.

In Redebeiträgen von Bundesgesundheitsminister Karl Lauterbach aus dem vergangenen Jahr wurde allerdings auch darauf verwiesen, dass zur Sicherstellung der langfristigen Finanzierbarkeit unseres Gesundheitssystems Effizienzreserven gehoben werden sollten und – seiner Meinung nach – offenbar auch gehoben werden können.

An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob es nicht gerade die Innovationen sind, die Effizienz herstellen und auch ständig verbessern können. Schauen wir zunächst zurück auf die eigentlichen Bedeutungen dieser beiden Begriffe.

Mit Innovationen beschreiben wir die ständige Suche nach Verbesserung und nach neuen Prozessen zur Lösung anstehender oder aber auch neu entstehender Fragestellungen. Es ist mithin ein ständiger Veränderungsprozess mit einer positiven Ausrichtung, um Antworten auf Fragen zu finden, die bislang unbeantwortet oder jedenfalls nicht zur Zufriedenheit beantwortet werden konnten. Demgegenüber orientiert sich die Effizienz an der Ablaufverbesserung, das heißt, bestehende Prozesse werden auf eine Optimierung hin untersucht, wodurch sie ressourcenschonend und ressourcensparend schneller, günstiger und häufig auch preiswerter gestaltet werden können.

Schon aus dieser Begriffsdefinition ergibt sich, dass die einzelnen Zielsetzungen sehr gut ineinandergreifen können, auch wenn sie möglicherweise im Hinblick auf die

ökonomische Situation zunächst einmal Widersprüche auslösen. Hierzu ist es dann allerdings erforderlich, einen entsprechenden Zeitstrahl zu definieren, auf dem die einzelnen Fortschritte gegeneinander abgewogen werden können.

Das deutsche Gesundheitssystem steht, wie schon eingangs angemerkt, unter einem dauerhaften Finanzierungsdruck. Große Reformen aus den vergangenen Jahrzehnten, so wie etwa im Jahre 2004, führten zu Veränderungen der Vergütungsstrukturen, etwa durch die Einführung der Fallpauschalen. Auch durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), das zum 01.01.2011 in Kraft trat, sollte durch eine Preisregulierung innovativer Arzneimittel das belohnt werden, was zu einer Verbesserung der Versorgung der Patienten führt, während nur die Schaffung von gleichwertigen Alternativen keinen Vergütungsanreiz auslösen sollte.

Diese Prozesse haben sich in den vergangenen Jahrzehnten zwar bewährt, sie sind allerdings auch einem ständigen Anpassungsdruck an die veränderten Verhältnisse ausgesetzt. Sowohl die Patientenstruktur infolge des demografischen Wandels als auch das Auftreten neuartiger medizinischer Techniken führen zu einer erkennbaren Effizienzsteigerung, bei der allerdings gleichzeitig zumindest die numerische Kostenbelastung ebenfalls steigt. Dies war unter anderem auch der Anlass für die Ampelregierung, im vergangenen Jahr das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz auf den Weg zu bringen, um die durch Innovationen deutlich steigenden Kostenbelastungen zu reduzieren, andererseits allerdings auch den Anreiz zu setzen, weitreichende Innovationen im Gegensatz zu Schrittinnovationen erkennbar zu belohnen.

Die Nachbetrachtung des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes und auch die Würdigung der Kritikpunkte, die in der Gesetzgebungsdebatte erhoben worden sind, zeigen



Dr. Georg Kippels hat Rechtswissenschaften in Köln und Düsseldorf studiert und übernahm im Anschluss eine selbstständige 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.

aber, dass Innovationen zwar ein ständiges Ziel von Forschung und Entwicklung sind, sie allerdings nur sehr bedingt einer Planbarkeit unterworfen werden können. Bewerten wir deshalb die Innovationen etwa im Bereich der individualisierten Medizin, der Zell- und Gentherapien, der sehr kostenaufwendigen Einmaltherapien oder aber auch der sogenannten Kombinationspräparate, so zeichnet sich der Effizienzeffekt in erster Linie dadurch aus, dass die Behandlungsintensität beziehungsweise die Behandlungsdauer deutlich komprimiert wird. Mit einem verbesserten Erfolg einer teilweise möglichen vollständigen Wiedergenesung ist die kurzfristige Kostenlast zwar hoch, die langfristige volkswirtschaftliche Betrachtung führt allerdings zu einem positiven Saldo.

Die Analyse der Veränderung der Entwicklungsprozesse und der Entwicklungsinhalte zeigt allerdings auch, dass nicht immer nur Sprunginnovationen, sondern durchaus auch die sogenannten Schrittinnovationen bei Veränderungsprozessen zu einer effizienten Steigerung der Versorgung an sich führen, die zeitlichen Abläufe des Eintretens derartiger Effizienzsteigerungen allerdings sehr unterschiedlich sein können.

Es dürfte deshalb unbestritten sein, dass wir mit Rücksicht auf die volkswirtschaftliche Belastbarkeit der Bürgerinnen und Bürger mit entsprechenden Beitragszahlungen eine wesentlich langfristige Effizienzbetrachtung vornehmen müssen, als dies möglicherweise in der Vergangenheit betrieben oder vorgenommen wurde. Es sollte auch nicht übersehen werden, dass es durchaus gerade bei der gesundheitlichen Versorgung eine subjektive Effizienzkomponente gibt, nämlich dergestalt, dass der Patient im Hinblick auf die Wiederherstellung oder Verbesserung der Lebensqualität und damit einer längeren unbeeinträchtigten Lebensführung durchaus Willens und durchaus auch in der Lage bzw. bereit ist, einen höheren Kostenaufwand in

einem frühen Stadium zu tätigen, um einen Qualitätsgewinn der Lebensführung generieren zu können.

Aus meiner Sicht spricht daher vieles dafür, dass Innovation auf der einen und Effizienz auf der anderen Seite ein durch Synergieeffekte geprägtes Interessenpaar ist, wobei allerdings die jeweiligen Fortschritte nicht zwangsläufig parallel, sondern durchaus auch in alternierender Abfolge gemacht werden können. Stellt sich nach Forschung und Entwicklung ein Innovationsergebnis ein, das – jedenfalls für einen überschaubaren Zeitraum – als solches nicht wieder weiterentwickelt werden kann, so ergeben sich durchaus Ansatzpunkte, dieses Stadium der Innovation in einem Effizienzentwicklungsprozess noch einmal inhaltlich zu optimieren. Das Ergebnis eines solchen Effizienzsteigerungsprozesses kann dann allerdings wiederum ein Wechseln in einen entsprechenden Innovationsprozess darstellen, weil die Erkenntnisse aus der Effizienzoptimierung zu einem Konzept- und Strukturwechsel führen, die eine neuerliche Innovation auslösen.

Für den deutschen Gesetzgeber besteht nun die besondere Herausforderung, dass bei allem Bemühen um Kostenbegrenzung (und deshalb durchaus auch Effizienzsteigerung) das Umfeld der wirtschaftlichen Betätigung nicht innovationsfeindlich und damit innovationshemmend ausfällt. Die Kritik am GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und den dortigen Regelungen zu den sogenannten Leitplanken deutet indes darauf hin, dass das Gesetz diesen Effekt ausgelöst hat. Innovationsanreize sind nun so schwer kalkulierbar bzw. fallen so gering aus, dass sie mit den wirtschaftlichen Risiken und Vorinvestitionen nicht mehr in ein vertretbares Gleichgewicht gebracht und damit ökonomisch zumutbar abgewogen werden können.

Den jüngsten Analysen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) über die Auswirkungen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes und des Gesetzes zur

Bekämpfung von Lieferengpässen bei Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) zufolge bekennen sich diese zwar rein inhaltlich zum Bedarf und der Notwendigkeit von Forschung und Entwicklung zum Erreichen von Innovationen. Die Unternehmen sind allerdings zu stark mit bürokratischen Rahmenbedingungen belastet, die sich nur oder nur zu einseitig möglichen Effizienzverbesserungen widmen. Innovation braucht aber das Umfeld von Entwicklungsräumen und experimentellen Betätigungen bei gleichzeitiger Aussicht, den messbaren Nutzen und Zusatznutzen dann auch wirklich im System etablieren zu können.

Ich bin deshalb sicher, dass die getätigten Schritte in den nächsten Wochen und Monaten noch einmal einer grundsätzlichen Analyse unterworfen werden müssen, da wir auch im Bereich der Preisgestaltung und Preisregulierung für innovative Arzneimittel den Anreizfaktor neu beschreiben und definieren und hierzu das System auf seine Effizienzreserven dauerhaft und intensiv untersuchen müssen.

Betrachten wir deshalb das Begriffspaar der Innovation und der Effizienz als eine sich gegenseitig bereichernde Wettbewerbssituation und deshalb in keiner Weise als Widerspruch, sondern sehr wohl als erstrebenswerte Synergie.

AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System?

Olaf Weppner | Vice President, General Manager, Geschäftsführer AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Das AMNOG, also die Kombination aus Nutzenbewertung und daran anschließender Preisverhandlung, steht am Scheideweg. Trotz andauernder intensiver Diskussion und mancher Kritik nicht nur von Seiten der Industrie hat es in den vergangenen mehr als zehn Jahren nicht optimal effizient, aber zumindest ohne größere Zwischenfälle für massive Einsparungen für die Kostenträger gesorgt, ohne die Versorgung der PatientInnen in Deutschland mit den neuesten und innovativsten Arzneimitteln aus dem Blick zu verlieren. Mit dem Ziel, weitere Einsparungen im Arzneimittelsektor zu erreichen, hat sich die Politik Ende 2022 zu ebenso tiefgreifenden wie kleinteiligen Eingriffen ins AMNOG-System entschlossen, die nicht nur die Effizienz des Systems infrage stellen, sondern seine Funktionsfähigkeit insgesamt. In diesem Beitrag soll beleuchtet werden, warum die aktuelle Gesetzgebung auf dem Weg in die falsche Richtung ist und welche konkreten Schritte nötig sind, um weiterhin Wirtschaftlichkeit und Versorgungsqualität in Deutschland unter einen Hut zu bringen.

A **MNOG: nicht immer optimal, aber planbar und unter dem Strich funktionsfähig**
 Seit der Einführung des AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) im Jahr 2011 müssen pharmazeutische Unternehmer bei der Markteinführung eines Arzneimittels belegen, ob und in welchem Ausmaß ein neues Medikament einen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie (der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie) hat. Auf Basis dieser Bewertung findet anschließend eine Preisverhandlung statt.

Mit dem Kernprinzip des AMNOG – einer Preisverhandlung, die sich an der Zusatznutzenbewertung und den Wert des Produktes orientiert –, wurde in Deutschland über mehrere Jahre eine allgemein akzeptierte Balance zwischen drei wichtigen Säulen gehalten:

- I. Den PatientInnen in Deutschland standen Innovationen schnell zur Verfügung.
- II. Die Preise für innovative Arzneimittel orientierten sich am Wert der Innovation und waren wirtschaftlich.
- III. Die Attraktivität des Standortes wurde durch verlässliche Rahmenbedingungen für die Versorgung der PatientInnen, für Innovationen und Arbeitsplätze in der innovativstrebenden Pharmabranche sichergestellt.

Das AMNOG war mit Blick auf unterschiedliche Aspekte nicht immer optimal. Aus Sicht der Industrie stellte insbesondere das methodische Korsett – wie die Definition der sogenannten patientenrelevanten Endpunkte, Umgang mit indirekten Vergleichen oder sich erst über eine lange Zeit materialisierenden Zusatznutzen – einige Therapien vor große Herausforderungen. Auch mit Blick auf die „technischen“ Anforderungen rund um die Modulvorlagen für die Dossiers ist das AMNOG zunehmend bürokratischer geworden und zum Teil ausgeüfert. Empirischen Untersuchungen zufolge sind die Anforderungen an Dossiers über

die Jahre um den Faktor 4 bis 5 von durchschnittlich ca. 750 auf 3.500 Seiten allein für die Module 1-4 gestiegen¹, wobei der Mehrwert einiger dieser Zusatzinformationen, z.B. zu Subgruppenanalysen, für die Entscheidungsfindung im AMNOG zumindest unklar erscheint.^{2, 3}

Positiv ist aber anzuführen:

- Deutschland ist europäischer Spitzenreiter mit Blick auf die Medikamentenverfügbarkeit: laut Statistik standen für PatientInnen in Deutschland 92 Prozent der zwischen 2017 und 2020 zugelassenen Medikamente zur Verfügung.⁴
- Das AMNOG hat viele Impulse gesetzt – wie beispiels-

weise bei der Verbesserung der Evidenz. Bei der Studienkonzeption haben sich insbesondere patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität etabliert.^{5, 6}

- Der GKV-Spitzenverband und die pharmazeutischen Unternehmen konnten sich in den meisten Fällen offensichtlich auf den Preis einigen. Und auch finanziell greift das Verfahren – so werden die Einsparungen für die gesetzliche Krankenversicherung für das Jahr 2023 voraussichtlich auf rund 8,3 Milliarden Euro geschätzt.⁷
- Nicht zuletzt waren die durch das System gesetzten Vorgaben und Rahmenbedingungen für Krankenkassen und die pharmazeutische Industrie größtenteils planbar.



Olaf Weppner stammt aus Mainz und ist studierter Betriebswirt. Er kam 1999 zum Unternehmen Abbott, aus dem 2013 AbbVie hervorging. Er war in unterschiedlichen Positionen in Vertrieb und Marketing tätig, sowohl in Deutschland als auch in der US-amerikanischen Unternehmenszentrale. Die deutsche Landesorganisation kennt er gut aus seiner Zeit als Direktor der für das Unternehmen wichtigsten Business Unit Immunologie. 2015 wurde Weppner zum Geschäftsführer von AbbVie in der Schweiz, bevor er 2018 als Vice President, Immunology, Global Marketing & Commercial Operations erneut in die USA wechselte. Seit 1. September 2019 ist Olaf Weppner Vice President und General Manager Commercial Germany.

GKV-Finanzstabilisierungsgesetz als Systembruch mit schädlichen Langzeitfolgen

Das Ende 2022 verabschiedete GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (FinStG)⁸ nahm nun tiefgreifende Eingriffe an Grundkonzeption und Praxis des AMNOG vor. Mit dem Gesetz wurde eine Reihe an Regeln verabschiedet, die auf großen Widerstand beinahe aller Akteure im Gesundheitswesen traf. Im Zentrum dieser Kritik stand unter anderem, dass derart massive und an mehreren Stellen nicht in allen Konsequenzen durchdachte Eingriffe ins bestehende System und die Logik des AMNOG für die Versorgung der PatientInnen in Deutschland und innovative Pharmaindustrie schädlich sind. Der Bundesrat stellte fest, das Gesetz gefährde die Innovationskraft und die Leistungsfähigkeit der Pharmaindustrie in Deutschland [z. B. ^{9, 10}].

Bis vor Kurzem galt im AMNOG das Prinzip: Arzneimittel mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen (Kategorien gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) dürfen mehr kosten als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Mit dem GKV-FinStG wurde nun dieses Prinzip verworfen –

hier werden künftig Mindestabschläge bei geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen wirksam, trotz eines patientenrelevanten Therapiefortschritts. Zusätzlich erreicht der Komplexitätsgrad vieler Regelungen ein Maß, das selbst Experten kaum überblicken können – beispielsweise rund um die Kombinationsabschläge, die rund ein Jahr nach dem Gesetzesbeschluss immer noch nicht final geregelt sind. Anstelle der Modernisierung der Methoden, der Stärkung des Verhandlungsprinzips und des Abbaus der Bürokratie, führt man für das AMNOG, das Markenzeichen des deutschen Gesundheitssystems im internationalen Kontext, innovationsbremsende Regelungen ein und entfernt sich so weiter von einem effizienteren System.

Die Eingriffe intendieren Einsparungen, sind allerdings unnötig – schaut man auf die Ausgabendynamik, so sind die Medikamente nicht der Treiber für die Ausgaben des GKV-Systems. Der Anteil der Arzneimittelausgaben an den GKV-Ausgaben beträgt ca. 12 Prozent¹¹ und ist seit vielen Jahren konstant.¹⁰ Zudem sinken die Arzneimittelpreise seit einigen Jahren – ganz anders als die allgemeinen Verbraucherpreise.^{12, 13}

Entwertung des Zusatznutzens und der Bedeutung der Schrittinnovationen für Betroffene

Die sogenannten „Leitplanken“ formulieren Vorgaben für die AMNOG-Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischen Unternehmen. Sie regeln kleinteilig Preisobergrenzen für innovative Arzneimittel in Abhängigkeit von Patent- und Unterlagenschutz der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Ausmaß des Zusatznutzens. Mit Einführung der „Leitplanken“ wurde das bisher geltende und bewährte Grundprinzip „höhere Preise für Produkte mit Zusatznutzen“ und „gleicher Preis für gleichen Nutzen“ zerstört. Nun gilt in vielen Fällen: „höchstens der gleiche Preis trotz nachgewiesenen

Zusatznutzens“ (bei geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen) und außerdem „mindestens 10 Prozent geringerer Preis, obwohl der Nutzen nicht geringer ist“ (bei nicht belegtem Zusatznutzen).

Durch diese neue Regel werden die Bedeutung des „geringen“ Zusatznutzens (laut Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln eine „nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“) und des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens (der zwischen gering und erheblich nicht sicher eingeordnet werden kann) als auch die Bedeutung des nachgewiesenen Therapiefortschrittes für Betroffene abgewertet und ignoriert.

Wie wichtig für PatientInnen und die Gesellschaft grade Schrittinnovationen sind, lässt sich an einem Beispiel eindrucksvoll erläutern: Aus der tödlich verlaufenden Infektionskrankheit HIV ist durch inzwischen 33 neue Wirkstoffe aus sieben Klassen (Stand 2021) eine chronische Krankheit geworden.¹⁴ Die Entwicklung fand hier in zahlreichen kleinen Schritten statt – Schritten, die gemäß des GKV-FinStG kein anerkennenswerter Fortschritt gewesen wären und die auch keinen höheren Preis eines Medikaments gerechtfertigt hätten. Wenn wir die einzelnen Schritte zukünftig nicht mehr honorieren, dann werden wir diese Schritte und Innovationen für die deutsche Versorgung verlieren.

Die Abwertung des Zusatznutzens geht einher mit einer ganzen Reihe weiterer neuer Sparvorschriften in den „Leitplanken“, die Abschläge für verschiedenste Fallkonstellationen definieren: Abschläge für patentgeschützte Vergleichstherapie, Abschläge für vergleichbare Arzneimittel, die das AMNOG noch nicht durchlaufen haben, Abschläge für Kombinationstherapien usw. Besonders drastische Auswirkungen hat die Tatsache, dass sich diese Abschläge addieren, wenn mehrere Fallkonstellationen zusammentreffen. Die Folge sind absurde Gesamtabschläge, die in Einzelfällen den Verhandlungsparteien für den Erstattungs-

betrag kaum noch Spielraum lassen, um eine Einigung zu finden.

Insgesamt verliert Deutschland massiv an Flexibilität – sinnvolle Verhandlungslösungen werden durch die vorgegebenen Regelungen verunmöglicht. Das System nimmt sich den Spielraum für besondere Therapiesituationen, den man sich in der Vergangenheit erst mit mehreren Gesetzesänderungen erarbeitet hatte.

Kombinationsabschlag: ein ineffizientes Regelwerk

Künftig gilt für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die in einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zuvor benannten Kombination eingesetzt werden, und in freien Kombinationen gegeben werden, ein sogenannter Kombinationsabschlag von 20 Prozent, es sei denn, die Kombination kann einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen zeigen.

Auch hier ist zunächst festzustellen, dass Kombinationen in vielen Therapiegebieten das Rückgrat des medizinischen Fortschritts bilden, auch die Kombinationen mit einem Zusatznutzen unterhalb von beträchtlich. Deshalb sind heute Therapieerfolge bei einer ganzen Reihe von Krankheiten – zum Beispiel in der Therapie onkologischer Erkrankungen – zu verzeichnen. Diese Therapieerfolge waren noch vor wenigen Jahren oft nicht denkbar.

Auch wurden Arzneimittelkombinationen schon vor dem FinStG mit ihrem Gesamtnutzen der Bewertung und der Verhandlung ihres Gesamtpreises unterzogen. Ein Sonderabschlag lässt sich daher inhaltlich nicht begründen. So bewertet selbst der GKV-Spitzenverband das Einsparpotenzial als sehr begrenzt.¹⁵ Auch die Umsetzung des Kombinationsabschlags über die Benennung der Kombinationspartner oder Abwicklung des Kombinationsabschlags wirft seit fast einem Jahr nur Fragezeichen auf und gestaltet sich aus vielerlei Sicht schwierig. Durch den Kombinati-

onsabschlag wurde keine Sparmaßnahme, sondern ein weiteres Bürokratiemonster geschaffen.

GKV-FinStG bringt negative Folgen für die Betroffenen und den Innovationsstandort Deutschland

Durch die zuvor bestehenden Rahmenbedingungen haben sich die deutschen Niederlassungen eine bedeutende Rolle bei den international agierenden Unternehmen erarbeitet. Unternehmen haben in der Vergangenheit Studien durchgeführt, die explizit für den deutschen Markt geplant wurden, bzw. die globalen Studienprogramme an die deutschen HTA- Anforderungen angepasst. Schlechtere Erstattungsbedingungen führen dazu, dass globale Unternehmen kritischer auf den deutschen Markt schauen.

Zum einen werden die klinischen Studien dann immer weniger auf den deutschen Versorgungskontext angepasst, zum anderen werden sich weniger deutsche Zentren an den klinischen Studien beteiligen. Der erwartete Anreiz für mehr Evidenzgenerierung in Deutschland wird dadurch konterkariert. Insgesamt wird in der Perspektive der Zugang zu neuen Medikamenten in Deutschland schwieriger, Innovationen erreichen nicht die PatientInnen.

Lösungsansatz

Es steht außer Debatte – eine Weiterentwicklung und die Verbesserung der Effizienzen im AMNOG sind notwendig. Für diese Weiterentwicklung sind jedoch sinnvolle und durchdachte Maßnahmen zur langfristigen Stabilisierung und Modernisierung der Nutzenbewertungs- und Erstattungsregeln notwendig. Nur so können Innovationen in Deutschland zukünftig bei Betroffenen ankommen. Neben der Korrektur des GKV-FinStG und der Abschaffung der eingeführten Regeln bietet sich eine Reihe an Maßnahmen an, die die pharmazeutische Industrie als zwingend notwendig erachtet und zu denen einen gemeinsamen Dialog anregt.¹⁶

- **Stärkung des AMNOG-Prinzips und der wertbasierten Preisverhandlung, Freiraum für neue Vertragsmodelle:** Das Kernprinzip der nutzenbasierten Preisfindung für innovative Arzneimittel war stets: Die gesetzlichen Krankenkassen dürfen mehr zahlen, wenn eine Verbesserung gegenüber der bisherigen Standardtherapie besteht. Der Stellenwert des Zusatznutzens muss durch die Abschaffung der „Leitplanken“ wiederhergestellt werden. Darüber hinaus ist es notwendig, das Verhandlungsprinzip des AMNOG zu stärken, dessen Grundgedanke ist, dass sich die Verhandlungspartner – der GKV-SV und das pharmazeutische Unternehmen – auf eine gemeinsame Perspektive auf den Wert eines Arzneimittels einigen. Die Verhandlungspartner brauchen kein Mikromanagement, sondern den nötigen Spielraum, um auch in besonderen Therapiesituationen die Therapieverbesserungen anzuerkennen und die jeweilige Marktsituation zu berücksichtigen.
- **Berücksichtigung besonderer Therapiesituationen bei der frühen Nutzenbewertung:** Neue Therapien werden zunehmend zielgerichteter, die Gruppe der zu behandelnden PatientInnen kleiner. Der wissenschaftliche Fortschritt wird damit im bestehenden AMNOG-Korsett zu einer Herausforderung für die Nutzenbewertung, weil Effekte in AMNOG-konformen patientenrelevanten Endpunkten nicht bzw. schwer nachweisbar sind. Auch wenn randomisierte kontrollierte Studien als Standard weiterhin gelten, ist deren Durchführung nicht immer sinnvoll. Hier kann das AMNOG viel von den Zulassungsbehörden lernen, die situativ, einzelfallgerecht begründet entscheiden, was jeweils adäquate Studiendesigns sind. Das deutsche HTA-System muss lernen, methodisch mit solchen Situationen umzugehen und mehr Flexibilität im Umgang mit Unsicherheit der Datenlage erlauben.
- **Sonderbestimmung für therapeutische Solisten:** In Therapiesituationen, in denen bislang keine ausreichende Behandlungsmöglichkeit existiert, insbesondere für seltene Leiden, ist jede neue Behandlungsmöglichkeit von hoher Bedeutung und von einem Wert für die Betroffenen. Allen neuen Therapien, die eine Situation ohne ausreichende Behandlungsmöglichkeit abdecken und die mit positiven klinischen Studien bereits eine Verbesserung der Behandlungssituation nachgewiesen haben, sollte per se mindestens ein verhandlungsrelevanter Zusatznutzen zuerkannt werden. Sie werden dann unter diesen Ausgangsbedingungen im AMNOG preisreguliert.
- **Kritische Überprüfung und Anpassung der nationalen Anforderungen an das entscheidungsrelevante Maß:** Nicht nur die Methoden sollen sich weiterentwickeln, sondern das AMNOG muss insgesamt weniger bürokratisch werden. Die technischen Anforderungen rund um die frühe Nutzenbewertung, vor allem die Dossieranforderungen z.B. rund um Subgruppen oder Nebenwirkungen, müssen an deren Notwendigkeit geprüft und auf das relevante Maß reduziert werden. Dies trägt der Effizienz für den gesamten Prozess und bei allen Beteiligten bei.
- **Vorfahrt für EU-HTA:** Ab 2025 werden neue Arzneimittel und deren Indikationserweiterungen schrittweise einer gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung unterzogen. Hier muss das AMNOG das Momentum nutzen, von anderen europäischen HTA-Systemen zu lernen und die lokalen Methoden weiterzuentwickeln. Aktuell mit Blick auf die Ergebnisse aus EUnetHTA21 besteht die Gefahr, dass wir die europäische Bewertung additiv durchführen werden und dann noch zusätzliche umfangreiche Prozesse in Deutschland durchlaufen müssen. Hier brauchen wir eine klare Vorfahrtsregelung für EU-HTA.³

Fazit:

In dem Versuch, Einsparungen zu generieren, wurden mit dem FinStG eine Reihe von Regelungen rund um innovative Arzneimittel und das AMNOG eingeführt, die weder effektiv noch effizient sind und zudem die Versorgung von PatientInnen in Deutschland und den Innovationsstandort als solchen gefährden. Sie entwerfen Schritttinnovationen und schwächen bisher verlässliche Rahmenbedingungen für die Versorgung der Versicherten als auch den Wirtschaftsstandort.

Eine Korrektur des FinStG und die Abschaffung dieser Regelungen ist in diesem Zusammenhang zwingend geboten. Eine Weiterentwicklung vom AMNOG ist zwar notwendig, dies sollte jedoch im Dialog mit der pharmazeutischen Industrie erfolgen. Im Kern dieser Weiterentwicklung sollen folgende Prinzipien verankert sein:

- Stärkung des AMNOG-Prinzips und der wert-basierten Preisverhandlung, Freiraum für neue Vertragsmodelle,
- Berücksichtigung besonderer Therapiesituationen bei der frühen Nutzenbewertung,
- Sonderbestimmung für therapeutische Solisten,
- Kritische Überprüfung der nationalen Anforderungen, z.B. rund um die Modulvorlagen oder Komplexität der Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen,
- Vorfahrtsregelung für EU-HTA: Weiterentwicklung der deutschen Methoden und stärkere Nutzung der Synergien mit Einführung des EU-HTA.

Literatur

¹ Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa). AMNOG-Dossiervorlagen: Reduzierung nötig 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/TkzkPn>. [Zugriffsdatum: 22.11.2023].

² Schweitzer MK, Dold MN, et al. Auswirkungen der neuen Dossieranforderungen auf Nutzendossiers und Bewertungen durch das IQWiG des G-BA. *Monitor Versorgungsforschung*. 2023;03/23:40-4.

³ Schweitzer MK, Dold MN, et al. Shaping a suitable EU HTA dossier template: why the German template is not fit for purpose. *The European journal of health economics*. 2023.

⁴ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/chWcjU>. [Zugriffsdatum: 27.11.2023].

⁵ Verband deutscher Ersatzkassen. „Mehr Daten allein reichen nicht“ (Interview mit Dr. Thomas Kaiser, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)) 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/tVmdba>. [Zugriffsdatum: 11.12.2023].

⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Seit 10 Jahren als lernendes System etabliert: Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln 2021. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/wEB811>. [Zugriffsdatum: 11.12.2023].

⁷ IGES. AMNOG-Rabatte: Einsparungen von 8,3 Milliarden Euro in 2023 erwartet. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/s2yNtx>. [Zugriffsdatum: 27.11.2023].

⁸ Bundesgesetzblatt. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 07.11.2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/9cb8OL>. [Zugriffsdatum: 22.11.2023].

⁹ Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen (BAG SELBSTHILFE e.V.). Stellungnahme der Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e.V. (BAG SELBSTHILFE) zum Gesetzentwurf der Fraktionen SPD, BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und FDP Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKVFinStG) 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/gKQwE2>. [Zugriffsdatum: 27.11.2023].

¹⁰ Bundesrat. Stellungnahme des Bundesrates Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz - GKVFinStG) 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/Xo9aaV>. [Zugriffsdatum: 27.11.2023].

¹¹ Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa). Arzneimittelausgaben schnell erklärt 2023. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/c3kmXG>. [Zugriffsdatum: 27.11.2023].

¹² Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2023. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/YjFYVb>. [Zugriffsdatum: 22.11.2023].

¹³ Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa). Stellungnahme Evaluation der Auswirkungen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes auf die Versorgung und den Wirtschaftsstandort 2023. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/RjxAbZ>. [Zugriffsdatum: 01.12.2023].

¹⁴ Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa). Individual-Kombis: In der HIV-Therapie ein Muss 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/rJChfx>. [Zugriffsdatum: 11.12.2023].

¹⁵ Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV). Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 23.09.2022 zum Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 19.09.2022, Bundestagsdrucksache 20/3448 2022. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/ghJOT5>. [Zugriffsdatum: 22.11.2023].

¹⁶ Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa). AMNOG 2025 – aktuelle Handlungsfelder 2023. Verfügbar unter: <https://go.sn.pub/269M2K>. [Zugriffsdatum: 22.11.2023].

Effiziente Preisgestaltung bei Gentherapien

Andreas Nickel, Dr. Anja Tebinka-Olbrich, Dr. Antje Haas | GKV-Spitzenverband

Gentherapien zeigen ein erhebliches Potenzial bei der Behandlung von Krankheiten. Bis 2030 werden voraussichtlich immer mehr dieser Therapien verfügbar sein, wobei der Fokus zunehmend auf häufigen Erkrankungen liegt. Die Preisbildung von Gentherapieprodukten weist weiterhin eine beträchtliche Diskrepanz zur vorhandenen Evidenz auf. Ob die Einführung erfolgsorientierter Vergütungssysteme Teil einer effizienten Lösung sein kann, ist fraglich. Hierzu wären umfangreiche rechtliche und technische Änderungen und die Behebung bestehender Datenlücken erforderlich, die derzeit nicht absehbar sind.

Die Bedeutung von Gentherapien in Vergangenheit und Zukunft
Der aktuelle Stand

Die Gentherapie hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und bietet vielversprechende Möglichkeiten für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten. Seit dem Jahr 2017 begann die Dynamik in diesem Bereich deutlich zuzunehmen. In Deutschland waren im Jahr 2022 bereits 14 Gentherapien verfügbar.¹ Auf europäischer Ebene wurden bis zu diesem Zeitpunkt 18 Therapien zugelassen.¹ 95 Prozent der Gentherapien waren dabei Orphan Drugs.² Sie profitieren damit in Deutschland von dem Privileg der gesetzlichen Fiktion des Zusatznutzens und damit auch der Möglichkeit, bei den Erstattungsbeitragsverhandlungen hohe Preise zu erzielen.

Ausblick 2030

Eine Prognose des MIT Center for Biomedical Innovation (CBI) geht im Median von 63 zugelassenen Gentherapien zum Dekadenwechsel in den USA aus.³ Diese decken unterschiedliche Indikationsfelder ab. Auffällig ist, dass die Hälfte der Gentherapien im onkologischen Bereich zugelassen werden sollen, was vor allem auf die hämatologischen Krebserkrankungen abzielt (siehe Abbildung 1).

Dies zeigt, dass sich die Forschung und Entwicklung von Gentherapien durchaus auf verbreitete Erkrankungen konzentriert. Wenn man aber meint, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit doch eher bei den seltenen Erkrankungen höher ist, ist nicht unwesentlich, dass die Wahrnehmung von Häufigkeit und Seltenheit in Bezug auf Krankheiten je nach Region unterschiedlich sein kann. Während einige Krankheiten in Deutschland als selten gelten, sind sie in anderen Teilen der Welt weit verbreitet. Ein Beispiel hierfür ist die Thalassämie, die in Deutschland selten ist, aber

bspw. im Mittelmeerraum häufiger auftritt. Insgesamt nimmt der Anteil der häufigeren Erkrankungen sogar den größten Teil der klinischen Forschungsprojekte bei Gentherapien ein. Gentherapien zu Alzheimer-Demenz und Parkinson werden genauso erforscht wie zu koronarer Herzkrankheit oder Diabetes.⁴

Das MIT CBI hat die prognostizierten 63 zugelassenen Gentherapien auf Basis von geschätzten Listenpreisen auf einen erwarteten Umsatz in den USA von ca. 24,4 Milliarden US-Dollar im Jahr 2030 geschätzt (siehe Abbildung 2).³ Rechnet man diesen Wert mittels der Bevölkerungszahlen auf Deutschland um, würde sich ein Umsatz, und damit Kosten in Höhe von ca. sechs Milliarden Euro ergeben. Bezogen auf den derzeitigen AMNOG-Markt wäre dies ein Anteil von ca. 25 Prozent – allein für Gentherapien.

2. Preisbildung und Evidenz

Nach wie vor zeigt sich in der Entwicklung von Gentherapieprodukten eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Preisbildung und verfügbarer Evidenz. Von den 18 zugelassenen Gentherapien hat lediglich eine einzige Therapie, Talimogen, eine aktive Vergleichsgruppe in ihre klinische Prüfung einbezogen. Dieser Vergleich erfolgte zwar mit einem off-label angewandten Arzneimittel, dennoch stellt er eine bemerkenswerte Ausnahme dar. Im Gegensatz dazu fehlte bei allen anderen bisher zugelassenen Gentherapien eine aktive Vergleichsgruppe.

Es stellt sich die Frage, warum es bei den meisten Zulassungsstudien von Gentherapien an aktiven Vergleichsgruppen mangelt. Dies ist bedenklich, wenn es Therapien betrifft, die sich potenziell mit bestehenden, gut einge-



Dr. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Krankenhäuser des GKV-Spitzenverbands als Referatsleiterin tätig. Zuvor arbeitete sie langjährig klinisch und wissenschaftlich in der stationären und ambulanten Krankenversorgung.

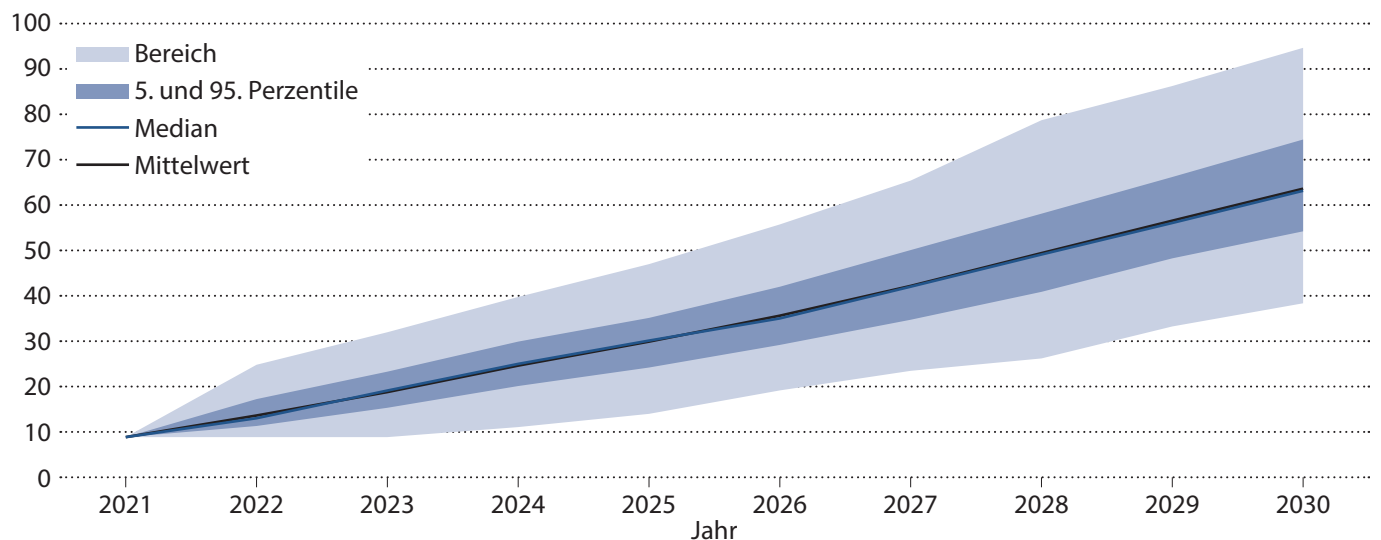


Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist Volkswirtin und Gesundheitsökonomin. Seit 2012 leitet sie das Referat AMNOG des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands als Referentin beschäftigt. Davor arbeitete sie in Forschung und Lehre an verschiedenen Universitäten im In- und Ausland.

Andreas Nickel ist Apotheker. Seit 2013 ist er als Fachreferent für das Referat AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbandes tätig.

Prognostizierte kumulative US-Zulassungen für Gentherapien

Kumulative zugelassene Therapien



| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2030 |
|----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Krebs, hämatologisch | 6,0 | 6,8 | 8,0 | 9,8 | 11,7 | 31,6 |
| Krebs, solider Tumor | 0,0 | 0,4 | 0,9 | 1,4 | 2,0 | 4,1 |
| Kardiovaskulär | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 |
| Hämatologisch | 0,0 | 1,6 | 2,9 | 4,2 | 5,2 | 9,1 |
| Immunologisch | 0,0 | 0,1 | 0,3 | 0,5 | 0,6 | 1,4 |
| Metabolisch | 0,0 | 0,2 | 0,5 | 0,6 | 0,9 | 3,1 |
| Muskuloskelettal | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,4 | 1,0 |
| Neurologisch | 1,0 | 1,3 | 1,8 | 2,2 | 2,5 | 3,7 |
| Ophthalmologisch | 2,0 | 2,8 | 3,3 | 4,1 | 4,5 | 6,2 |
| Andere | 0,0 | 0,4 | 0,9 | 1,6 | 1,9 | 3,1 |
| Gesamt | 9,0 | 13,6 | 18,7 | 24,7 | 29,7 | 63,5 |

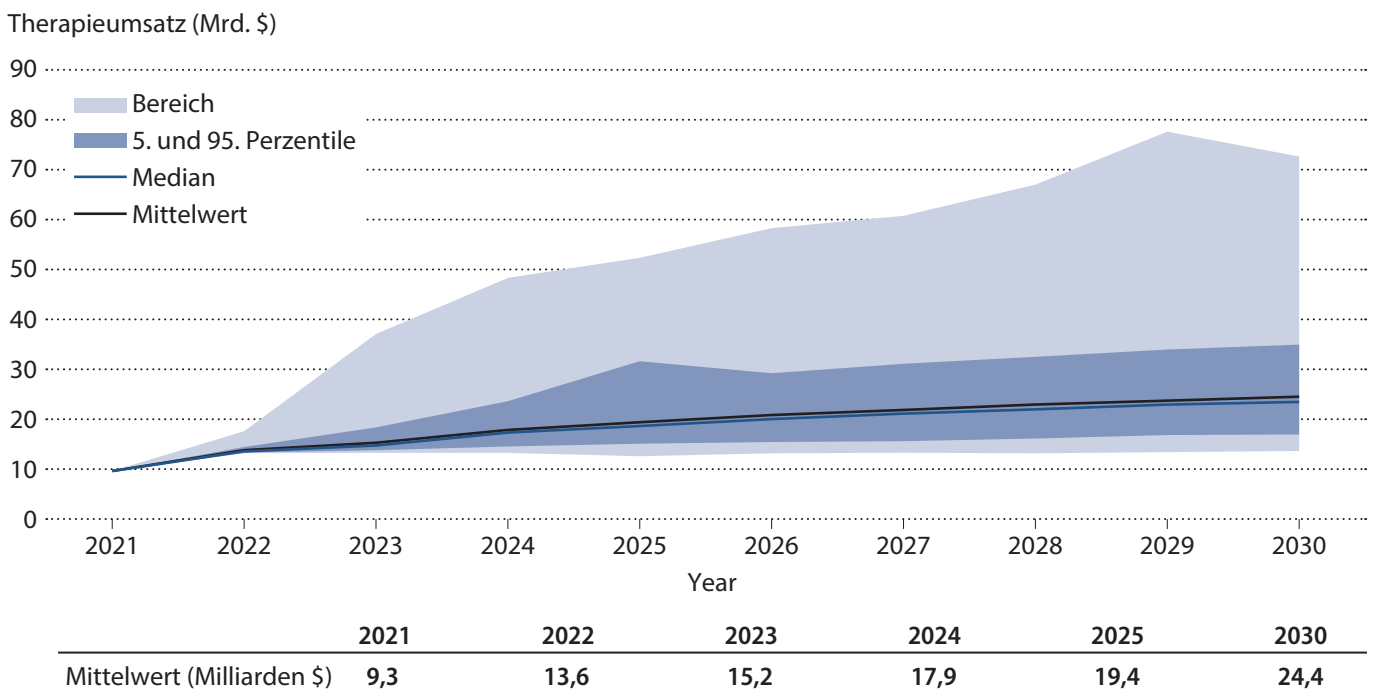
Quelle: [3]

Abbildung 1: Rund die Hälfte der Gentherapien soll nach der Prognose des MIT Center for Biomedical Innovation im onkologischen Bereich zugelassen werden.

fürten Behandlungen vergleichen lassen. Ein Beispiel hierfür ist die Situation in der Hämophilie. Auch bei den Gentherapien Zynteglo® und Zolgensma® bestand die

Möglichkeit, einen Vergleich gegenüber etablierten Therapiestandards durchzuführen. Diese Diskrepanz zwischen den Möglichkeiten für Vergleichsstudien bei rund zwei

Prognostizierte Jahresumsätze der Gentherapien für den US-Markt



Quelle: [3]

Abbildung 2: Das MIT CBI prognostiziert den Umsatz der 63 zugelassenen Gentherapien in den USA auf Basis von geschätzten Listenpreisen im Jahr 2030 auf etwa 24,4 Milliarden US-Dollar.

Drittel der zugelassenen Gentherapeutika und der tatsächlichen Umsetzung wirft ein deutliches Licht auf das Defizit in Bezug auf die Evidenzbasis.

Hinzu kommt die durchgehend kurze Studiendauer bei Zulassung der Gentherapien. Die vorgelegte Evidenz beschränkt sich auf ein bis wenige Jahre. Die Hoffnungsperspektive und damit einhergehend die Preiserwartungen der Hersteller erstrecken sich aber auf eine unter Umständen lebenslange Wirkung und die damit verbundene Einsparung anderer Therapiekosten. Die aufgerufenen Preise und die vorliegende Evidenz sind vollständig entkoppelt.

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) im Jahr 2019 hat der Gesetzgeber einen Anreiz für die Industrie geschaffen, diese Evidenzlücken mittels Anwendungsbegleitender Datenerhebungen (AbD) zu schließen. Die ersten AbD haben jedoch gezeigt, dass das Verfahren extrem aufwändig ist. Sehr viele formal-technische Hürden binden Ressourcen, die eine effiziente und zeitnahe Evidenzgenerierung mittels AbD unmöglich machen. Als Beispiel sei hier Zolgensma® aufgeführt, das im Juli 2020 in Deutschland auf den Markt kam und das erst im Juli 2027 Daten aus der AbD liefern

wird.⁵ Erst dann schließt sich die nächste Nutzenbewertung an, die zu einer neuen Preisverhandlung führt.

3. Vergütungsansätze und Vertragsoptionen

Die Diskussion über die Vergütung von Gesundheitsleistungen ist ein zentrales Thema im Gesundheitswesen. Im Bereich der Gentherapie stehen wir vor besonderen Herausforderungen, da es um die Bezahlung einer Einzeltherapie geht. Erfolgsorientierte Vergütungssysteme werden als ein möglicher Lösungsansatz für die Preisbildung von Gentherapieprodukten diskutiert. Diese Modelle basieren auf der Idee, dass die Bezahlung von Therapien an ihren tatsächlichen Erfolg gekoppelt wird. Dies bedeutet, dass Zahlungen an die tatsächliche Wirksamkeit der Therapie aller Patientinnen und Patienten in der realen Versorgung gebunden sind, anstatt einen festen Preis auf Basis von wissenschaftlichen Studienergebnissen zu setzen.

Die Einführung erfolgsorientierter Vergütungssysteme in der Gentherapie beinhaltet verschiedene Vertragsmodelle, die sorgfältig bewertet werden müssen.

Ein besonders im laufenden Jahr für die Häemophilie intensiv diskutiertes Modell sind Ratenzahlungen. Bei diesem Modell wird z. B. jährlich eine Zahlung von den Krankenkassen an den pharmazeutischen Unternehmer ausgeschüttet, so lange, bis ein Therapieversagen festgestellt wurde oder das vertraglich festgelegte Zahlungsende erreicht ist. Dieses Modell ist jedoch mit erheblichen Herausforderungen verbunden.

Die Umsetzung erfordert einen hohen administrativen Aufwand und ist daher ausschließlich selektivvertraglich für die Krankenkassen darstellbar. Eine Verpflichtung der Krankenkassen im Zuge von Erstattungsbeträgen selektivvertraglich einheitliche Modelle zu verwenden, erscheint nicht realistisch. Datenverfügbarkeit, Monitoring im Einzel-

erfassungsaufwand und Wettbewerbsinteresse der Krankenkassen sind hier nicht miteinander vereinbar. Langfristige Ratenmodelle sind weder rechtlich noch technisch derzeit mit dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) und dem Risikopool in Einklang zu bringen. Es ist wichtig zu beachten, dass die Erstattungsbetragsvereinbarungen nicht nur die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) betreffen, sondern auch die private Krankenversicherung (PKV), Krankenhaus-Aufsichtsbehörden, Justizvollzugsanstalten, Beihilfestellen und sogar ausländische Selbstzahler, für die ggf. unterschiedliche Preisebenen entstünden.

Die Anwendung von Ratenmodellen oder klassischen Erstattungsbeträgen für unterschiedliche Versicherungsgruppen nebeneinander ist schwer vorstellbar. Weitere bestehende Herausforderungen sind vielfältig. Die Meldevoraussetzungen der Preis- und Produktinformationen solcher Verträge sind von der IFA GmbH noch nicht gelöst, ebenso sind Regelungen im Zusammenhang mit der Bezugsbasis für Herstellerabschläge, Umsatzsteuer und Handelszuschläge rechtlich und technisch unklar.

Auch die Interaktionen mit dem Orphan Drug-Monitoring im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Umsatzschwelle vor einer Vollbewertung im Rahmen des Paragraphen 35a SGB V werfen Fragen auf. Ineffizienzen in der Vertragsgestaltung sind ebenfalls relevant, einschließlich der Situation von Krankenkassenwechslern, für die bislang keine tragfähigen Lösungsvorschläge vorliegen.

Ein wichtiger ethischer Aspekt betrifft die Verteilung der Innovationsrendite bei Gentherapien. Es stellt sich die Frage, ob es angemessen ist, sämtliche eingesparten Kosten in den Preis der Gentherapie einzubeziehen, wodurch dem Unternehmen die gesamte Innovationsrendite allein zukommen würde bzw. in welcher Weise die Innovationsrendite zwischen Versichertengemeinschaft und dem Unter-

nehmen aufzuteilen ist. Schließlich wirft ein Ratenmodell auch noch Fragen zur Wirtschaftlichkeitsbeurteilung durch Ärzte auf, die mit einem dann nicht bekannten tatsächlichen Preis unmöglich geworden ist. Insgesamt handelt es sich um ein Modell, das unter derzeitigen rechtlichen und technischen Voraussetzungen nicht umsetzbar ist.

Das Rückzahlungsmodell ist ein weiteres erfolgsorientiertes Vergütungsmodell. Die Probleme sind hier vergleichbar mit der Ratenzahlung. Der Zahlungsmodus ist grundsätzlich anders, da der zu vereinbarende Gesamterstattungsbetrag direkt bei Behandlung bezahlt wird. Dadurch verlagert sich zum einen ggf. die Beweislast und zum anderen das Risiko der Überzahlung zusätzlich hin zu den Krankenkassen.

Ein weiteres Modell ist das prospektive Kohortenmodell. Es basiert auf einem transparenten, prospektiv anzupassenden Erstattungsbetrag. Hierbei werden von Jahr zu Jahr die Erfahrungen aus der Behandlung aller Patienten innerhalb der Behandlungskohorte gesammelt. Dies schließt auch das Follow-up der zuvor behandelten Kohorten ein. Dabei ist der erste Erstattungsbetrag zunächst ein vorläufiger Preis, der sich aus den Daten der Zulassungsstudien im G-BA-Beschluss ergibt. Diese Daten decken in der Regel einen Zeitraum von ein bis drei Jahren ab. Anschließend hängt die Höhe des Erstattungsbetrags von den Behandlungsergebnissen innerhalb der beobachteten Kohorte entsprechend den vertraglichen Bedingungen zu unter anderem den Erfolgskriterien ab. Dieses Modell hat den Vorteil, dass es keine zusätzlichen Zahlungsströme wie Rückzahlungen oder Raten beinhaltet und einen transparenten Erstattungsbetrag gewährleistet, der immer zeitlich nach vorne gerichtet ist (siehe Abbildung 3).

Die Datenbeschaffung ist Gegenstand der vertraglichen Vereinbarung und kann z.B. auf Register- oder Abrechnungsdaten beruhen. Die Datenerhebung und Auswer-

tung muss nicht, wie bei den anderen Modellen, von jeder Krankenkasse einzeln geleistet werden. Dies und auch die entsprechende Anpassung des Erstattungsbetrages geschieht durch den GKV-Spitzenverband.

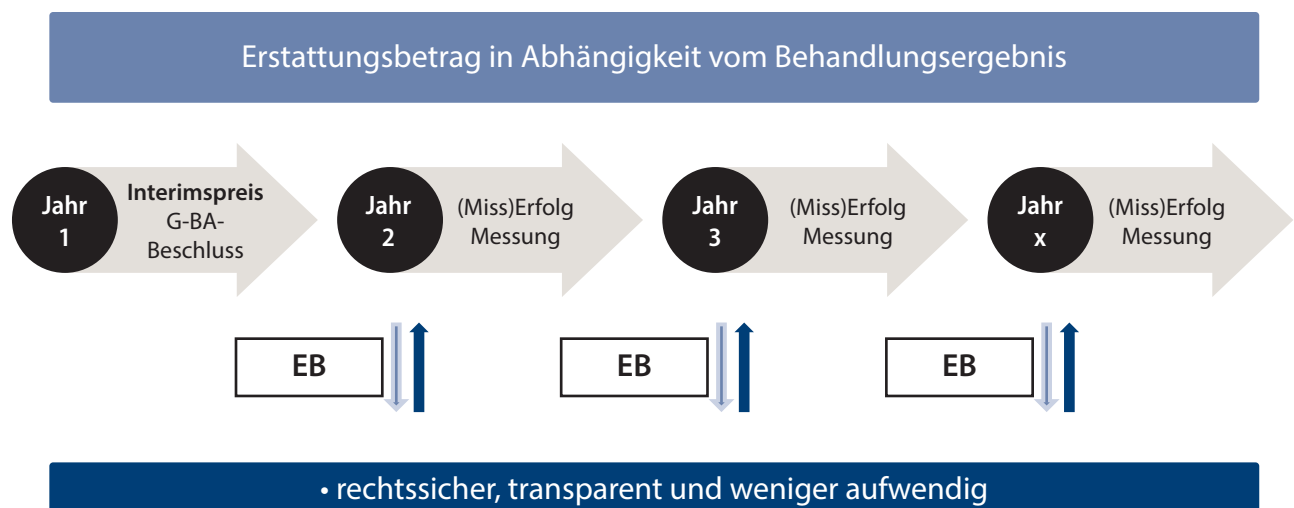
Ein Nachteil auch dieses Modells ist die zumindest zeitweise Entkopplung von der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Dem kann man begegnen, indem statt eigenständigen Auswertungen des Therapieerfolgs innerhalb des Kohortenmodells die Ergebnisse der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung genutzt würden. Es könnten die Zwischenergebnisse der AbD in z.B. jährlichen oder auch mehrjährigen Abständen ausgewertet und in das Modell zur Anpassung des Erstattungsbetrages übertragen werden. Man überführt ein Pay for Performance-Modell somit zu einem Pay for Evidence-Modell. Der neue Erstattungsbetrag kann in Verhandlungen vereinbart werden, aber auch Ergebnis einer vereinbarten Berechnungsmethodik entsprechend den Erfolgskriterien sein.

Trotzdem behält dieses Modell seinen Vorteil eines transparenten Erstattungsbetrags bei und basiert auf den tatsächlichen Behandlungsergebnissen in der behandelten Kohorte. Es verbinden sich das Konzept wissenschaftlicher Studiendaten zur Erfolgswahrscheinlichkeit mit systematischer Evidenz aus der AbD des G-BA bei allen behandelten Patientinnen und Patienten. Es ist somit eine Möglichkeit, die wachsende Evidenz in die Vergütung einzubeziehen.

4. Fehlende Datengrundlagen

Die Problematik, die allen erfolgsorientierten Vergütungskonzepten innewohnt, ist die in Deutschland lückenhafte oder fehlende Datengrundlage. Um eine effiziente Durchführbarkeit zu gewährleisten, müsste als Erstes sichergestellt werden, dass geeignete Daten über einen längeren Zeitraum und mit geringerer zeitlicher Verzögerung, als

Kollektives Kohortenmodell



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3: Das Kollektive Kohortenmodell hat den Vorteil, dass es keine zusätzlichen Zahlungsströme beinhaltet und einen transparenten Erstattungsbetrag gewährleistet, der immer zeitlich nach vorne gerichtet ist.

dies bislang möglich ist, analysiert werden können. Derzeit stellt sich die Datenverfügbarkeit für Erstattungsbetragsverhandlungen folgendermaßen dar. Die Daten aus dem ambulanten Sektor haben entweder keinen Versichertenbezug (Daten nach Paragraph 84 Absatz 5 SGB V – GAMSI-Daten), oder wenn sie einen Versichertenbezug haben, haben sie nur eine maximale Beobachtungsdauer von zwei Jahren und einen zeitlichen Verzug von bis zu 21 Monaten (Daten nach Paragraph 217f SGB V).

Die Daten aus dem Krankenhausbereich haben ebenfalls einen langen Verzug und lediglich einen Fallbezug. Noch fundamentaler sind jedoch die Schwierigkeiten, die sich aus der fehlenden Verknüpfung von stationären und ambulanten Daten ergibt. Ein Patient, der im Krankenhaus

mit einer Genterapie behandelt wird, ist nach Verlassen des Krankenhauses datentechnisch „verschwunden“. Eine Nachverfolgung hinsichtlich seiner weiteren Krankheitsentwicklung und möglicherweise ambulant notwendigen Behandlungen ist somit unmöglich.

Die Datenlücken betreffen nicht nur Genterapien, sondern auch andere medizinischen Behandlungen. Eine technische Lösung wäre ein einheitliches, sektorenübergreifendes Versichertenpseudonym ohne zeitliche Begrenzung, oder zumindest mit einer erheblich längeren Zeitspanne, um die Nachverfolgung einer (genterapeutischen) Behandlung im Laufe der Zeit zu gewährleisten und somit wiederholte Therapien, Folgetherapien oder Hospitalisierungen zu identifizieren.

5. Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es derzeit unklar ist, ob und inwieweit erfolgsorientierte Vertragsebenen eine Antwort auf die Finanzierungsrisiken der GKV im Zusammenhang mit hochteuren Gentherapien bieten können. Keines der vorgestellten Vertragsmodelle kann als effizient angesehen werden. Das prospektive Kohortenmodell wäre rechtlich sicher, transparent und aufwandsarm. Die vorgestellten technischen und datenrelevanten Defizite betreffen nicht nur Gentherapien, sondern haben Auswirkungen auf alle medizinischen Bereiche und erfordern dringende Lösungen.

Literatur

¹ CAT quarterly highlights and approved ATMPs. EMA/CAT/247792/2023

² Union Register of medicinal products – Public health – European Commission
Community Register of orphan medicinal products 10/10/2023

³ Young CM, Quinn C, Trusheim MR. Durable cell and gene therapy potential patient and financial impact: US projections of product approvals, patients treated, and product revenues. Drug Discov Today. 2022 Jan;27(1):17-30

⁴ IQVIA Blog Piping Hot: A look at the state of cell, gene and RNA therapies in early 2023
Stefan Lutzmayer, Consultant, EMEA Thought Leadership, Aaron Wright, Analyst, EMEA Thought Leadership, May 02, 2023

⁵ Pressemitteilung Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V; Nr. 05 / 2022, Registerstudie zur Gentherapie mit Zolgensma® startet

Ordnungspolitische „Leitplanken“ für ein AMNOG-Update: Der Konsens ist noch rar

Dr. Florian Staeck

Auch nach den jüngsten gesetzgeberischen Initiativen der Ampel-Koalition durch das GKV-Finanzstabilisierungs-Gesetz (GKV-FinStG) zeichnet sich ein Reformpfad für das Nutzenbewertungsverfahren nach dem AMNOG nicht ab. Die jüngsten Eingriffe des Gesetzgebers bleiben hinsichtlich der erhofften Einspareffekte hinter den Erwartungen zurück. Zugleich werfen Instrumente wie beispielsweise der Abschlag für Kombinationstherapien oder die Leitplanken-Regelung bis zum Herbst 2023 unge löste (methodische) Probleme der Umsetzung auf.

Vor diesem Hintergrund haben sich die Teilnehmer der 18. Tagung der Interdisziplinären Tagung zur Nutzenbewertung ganz überwiegend davon überzeugt gezeigt, dass eine Fortschreibung evidenzbasierter Strategien bei der Nutzenbewertung am ehesten erfolgversprechend sein werde. Das dafür gebotene Instrumentarium sowie nötige Zwischenschritte zur Wahrung einer Balance zwischen Innovation und Finanzierbarkeit der GKV waren bei der Plattform-Tagung am 29./30. September 2023 in Berlin Gegenstand kontroverser Debatten. Die Veranstaltung stand unter dem Tagungstitel „AMNOG 2.0 – auf dem Weg zu einem effizienten System?“

Dabei wurden die Diskussionen angetrieben von mannigfachen gesundheitsökonomischen, methodischen und finanziellen Erwägungen zur Zukunft des AMNOG-Systems. Dies beginne bereits bei der Frage, wie mit Blick auf welche Effizienzkennzeichen das Verfahren verbessert werden soll, betonten Teilnehmer – die alloкатive Effizienz müsse mit Fragen beispielsweise der Lieferverfügbarkeit von Arzneimitteln in Vereinbarung gebracht werden. Bei einem Fokus auf die volkswirtschaftliche Produktivität hinsichtlich zusätzlich gewonnener Lebensjahre müssten immer auch externe Effekte wie die finanzielle Stabilität der GKV beachtet werden. Schließlich müssten bei jeder

geplanten Verfeinerung der AMNOG-Regulation auch die sich daraus ergebenden zusätzlichen Transaktionskosten beachtet werden.

Vor diesem Hintergrund wurden insbesondere diese beiden grundsätzlichen Positionen vertreten:

Plädoyer für die Rückkehr zur stärkeren Evidenzorientierung: Vertreter dieser Position vertreten die Ansicht, mit dem GKV-FinStG sei ein bisher funktionierendes Verfahren der Nutzenbewertung destabilisiert worden, da Elemente eingefügt wurden, die dem ursprünglichen Prinzip der Preisbildung entlang der Evidenz widersprechen.

Plädoyer für die notwendige Ergänzung des AMNOG-Verfahrens durch begleitende kostendämpfende Instrumente: Das AMNOG habe in seiner bisherigen zehnjährigen Geschichte die Balance zwischen Innovation und Finanzierbarkeit verloren. Obwohl jeder zweite neue Wirkstoff ohne belegten Zusatznutzen bleibe, stiegen die Ausgaben in bedeutenden Teilsegmenten des patentgeschützten Arzneimittelmarkts überproportional. Daher seien Alternativen zum alleinigen Value Based Pricing vonnöten.

Diskutiert wurden bei der Tagung insbesondere diese Instrumente und Aspekte:

Kontrovers bewertete Bilanz des GKV-FinStG: Mehrere Teilnehmer der Tagung bezeichneten das im Oktober 2022 vom Bundestag beschlossene Gesetz als handwerklich schlecht gemacht. Weil man dauerhafte Entlastungen der GKV – beispielsweise durch kostendeckende Beiträge für die Bezieher von (ehemals) Arbeitslosengeld 2 – nicht durchsetzen konnte, habe die Ampel-Koalition stattdessen auf „Filigran-Reparaturen“ im AMNOG gesetzt, die nun aber mit großen Unwägbarkeiten einhergingen. So seien etwa die Vorgaben für den pauschalen Abschlag von 20 Prozent bei Kombinationstherapien nicht ausreichend präzise im Gesetz bestimmt. Entsprechend sei bis zum Herbst

2023 die Umsetzung dieser Regelung an fehlenden gesetzlichen Konkretisierungen gescheitert.

Offenbar bevorzuge die Politik aktuell sogenannte Budget Impact-Instrumente, die auf eine finanzielle Entlastung der GKV zielen, nicht aber primär die Evidenzgenerierung bei neuen Medikamenten anreizen, hieß ein Erklärungsansatz dazu. So habe etwa die neu geschaffene Verpflichtung zu Preis-Mengen-Regelungen nichts mit Evidenz zu tun – hier gehe es allein darum, durch Skalen-Effekte zu zusätzlichen Einsparungen zu kommen.

Vielstimmig wurde auch die von 50 auf 30 Millionen Euro gesenkte Umsatzschwelle für Orphan Drugs kommentiert, ab der eine vollständige Nutzenbewertung ausgelöst wird. Angesichts der bisher begrenzten Einspar-effekte wurde die Forderung erhoben, den Sonderstatus für dieses Segment ganz aufzugeben. Orphan Drugs sollten „fair und transparent“ bewertet werden im Rahmen eines vollumfänglichen Nutzenbewertungsverfahrens. Die Incentivierung für die Beforschung von seltenen Erkrankungen sollte an anderer Stelle stattfinden – eine Umsatzschwelle stelle kein geeignetes Kriterium dafür da, ob eine methodisch vernünftige Studie aufgesetzt werden könne oder nicht, hieß es. Andererseits wurde auf die nach wie vor sehr umfängliche – und im europäischen Kontext führende – Verfügbarkeit von Medikamenten für die Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen hingewiesen.

Besonders harsche Kritik übten Teilnehmer am Kombinationsabschlag sowie an der Leitplanken-Regelung – durch letztere werden bei neuen Medikamenten mit keinem, einem geringen oder einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen starre Preisobergrenzen definiert, insoweit die zweckmäßige Vergleichstherapie patentgeschützt ist. Dies bedeute einen Strukturbruch im Vergleich zur alten AMNOG-Logik, der mit der Entwertung von Schrittinno-

tionen einhergehe. Gefordert wurde von einzelnen Teilnehmern stattdessen die Rückkehr zu Verhandlungslösungen. Anderenfalls würden Situationen eintreten, bei denen neue Wirkstoffe nicht mehr in Deutschland eingeführt werden könnten, hieß es. Das könnte beispielsweise dann geschehen, wenn im Falle von Kombi-Therapien mit einem vom G-BA festgestellten geringen Zusatznutzen der Kombi-Partner de facto das „Preisschild Null“ erhalten würde, hieß es.

Dem wurde entgegengehalten, ein System, das immer höhere Preise auch bei geringem Zusatznutzen im Vergleich zu einer bereits hochpreisigen patentgeschützten ZVT aufrufe, sei nicht länger darstellbar. Die Preisbildung von Seiten der Hersteller erfolge immer stärker auf Basis von Erwartungen, nicht aber auf Grundlage präsentierter Daten. Es gelte daher, nun die „Zügel etwas anzuziehen“, lautete die Schlussfolgerung.

Kritiker wiesen indes auf die rechtlichen Unwägbarkeiten von Instrumenten wie dem Kombinationsabschlag hin und erinnerten an die beim Bundesverfassungsgericht eingereichte Verfassungsbeschwerde – der klagende Hersteller sieht in den Regelungen des GKV-FinStG ein Verstoß gegen das Gleichbehandlungsgebot. Ob das Karlsruher Gericht die Beschwerde annehme, werde sich freilich erst im Jahr 2024 entscheiden, hieß es. Als ein möglicher Ausweg aus Methodik-Debatten, wann tatsächlich von der Verordnung einer Wirkstoffkombination ausgegangen werden kann, wurde der Rückgriff auf den verordnenden Arzt vorgeschlagen. Dieser, so die Idee, könnte das Rezept entsprechend kennzeichnen, beispielsweise mit einem „K“ für Kombinationsabschlag. Dies wäre dann ein klares Signal, dass der Arzt mit der Kombi-Therapie eine bewusste Verordnungsentscheidung getroffen hat, hieß es.

Die „Evidenz-Maschine“, die das AMNOG-Verfahren antreibt, sei schwer zu organisieren und müsse mit

„geschmeidiger Technik“ unterfüttert werden, lautete ein Resümee – der richtige Weg, auf dem dies gelingen kann, bleibt aktuell umstritten.

Für und Wider einer Kosten-Nutzen- oder Kosten-Effektivitäts-Bewertung: Das Ringen um eine Neuausrichtung des AMNOG-Verfahrens müsse auch vor dem Hintergrund bewertet werden, dass Deutschland als einziges Land in Westeuropa auf Informationen als Folge von Kosten-Nutzen- oder Kosten-Effektivitäts-Bewertungen verzichte. Damit blieben ohne Not Informationen ungenutzt, die ein Value Based Pricing sinnvoll ergänzen könnten. Durch die fortgesetzte Nicht-Nutzung solcher Daten werde das AMNOG-Verfahren bisheriger Prägung an seine Grenzen kommen, hieß eine der vorgetragenen Positionen. Gleichmaßen kritisiert wurde, dass Pay-for-Performance-Verträge (P4P) bisher nicht stärker eingesetzt würden – dieses Instrument berge ein großes Potenzial. Auch sei die Methodik für Kosten-Nutzen-Bewertungen auf Seiten des IQWiG mittlerweile viel elaborierter als noch vor einigen Jahren.

Dem wurde entgegengehalten, P4P-Verträge seien enorm transaktionsaufwändig und im Rahmen von Kollektivvereinbarungen mit allen Krankenkassen nicht darstellbar. Zentraler Knackpunkt sei, dass bei P4P das Arzneimittel am Ende einen intransparenten Preis habe. Essenziell sei bei dem Verfahren, dass die Verhandlungspartner sich auf Parameter einigen müssen, die man messen will. Wenn im Zuge dieses Monitorierungsverfahrens aber die Datengrundlagen uneinheitlich bewertet werden, könne aus P4P kein gangbares Modell werden.

Widerspruch dazu wurde dahingehend laut, ob angesichts der Notwendigkeit von Kostendämpfungsmaßnahmen es nicht sogar ein ethisches Gebot sein müsse, Kosten-Nutzen-Informationen für die Bewertung hinzuzuziehen. Dass für die KNB ein Bezugsrahmen festgelegt wer-

den muss, auf welche Größe sich Kosten-Nutzen-Abschätzungen beziehen – beispielsweise die Gesetzliche Krankenversicherung oder die Volkswirtschaft – sei keine Herausforderung, die sich originär nur beim Instrument KNB stellt. Im Gegenteil sei es sogar hochgradig geboten, sich darüber zu verständigen, wofür in der GKV vorrangig Geld ausgegeben werden soll.

Denn gegenwärtig werde in einem Indikationsgebiet wie der Onkologie eine sehr hohe Zahlungsbereitschaft unterstellt, wohingegen die für neue Antibiotika aufgerufenen Preise vergleichsweise gering seien. Vor diesem Hintergrund könnte die KNB ein Werkzeug sein, um Anhaltspunkte für die Monetarisierung des Zusatznutzens zu erhalten. Auch hier wurde als Gegenargument aufgeführt, mit der Nutzenbewertung im AMNOG sei ein „Wert an sich“ geschaffen worden. Demgegenüber wäre die KNB ein völlig neues Instrument, bei dem ungewiss sei, wie viel zusätzliche „Leitplanke“ es im AMNOG-Verfahren gewähren könne.

Herausforderungen für alternative Modelle der Preisgestaltung bei Genterapien: Welche Optionen für eine effiziente Preisgestaltung auf dem Tisch liegen und zugleich operationalisierbar sind, diskutierten die Teilnehmer am Beispiel von Genterapien. Weltweit gebe es aktuell rund 2600 laufende Studien mit Zell- und Genterapien am Menschen. Dabei stünden keineswegs nur seltene Erkrankungen im Fokus, geforscht werde auch viel zu Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz, Parkinson oder Arthritis. Von den 18 bislang in der EU zugelassenen Genterapien habe es nur in einem Fall in der Zulassungsstudie eine aktive Vergleichsgruppe gegeben, obwohl in weit mehr Fällen aktive Komparatoren möglich gewesen wären, hieß es.

Zu beobachten sei daher eine Entkoppelung von Preisbildung und vorgelegter Evidenz. Und für das Jahr 2030 sei von Ausgaben-Prognosen auszugehen, nach denen für

Gentherapien bereits ein Viertel des AMNOG-Markts aufgewendet werden müssen. Allein mit anwendungsbegleitenden Datenerhebungen werde sich diese Evidenzlücke nicht schließen lassen. Zudem sei bei AbD mit einem enormen Zeitverzug zu rechnen – so werde beispielsweise der Hersteller des Wirkstoffs Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma) erst 2027 neue Daten vorlegen.

Mehrere theoretisch sich anbietende Vergütungsansätze wie etwa Raten- oder Rückzahlungsmodelle kämen wegen fehlender Preistransparenz, zu hohem Monitoringaufwand oder fehlender Datenverfügbarkeit nicht in Frage. Allein ein ergebnisorientierter Vergütungsansatz als ein prospektives Kohortenmodell biete nach jetzigem Stand die Option einer rechtssicheren Umsetzung. Dieses Modell würde mit einem transparenten Erstattungsbetrag einhergehen. Dieser würde dann in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis immer wieder neu justiert. Hersteller und Kassen würden sich dabei nicht in einem fortgesetzten Verhandlungsmodus befinden. Das setze allerdings voraus, dass sich beide Partner vorab über Preis Anpassungsregeln verständigt haben. Zudem müsse in Kauf genommen werden, dass sich der Erstattungsbetrag zumindest zeitweise vom Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA entkoppeln könne.

Allerdings werfe auch dieses Modell in der Monitorierung des Behandlungserfolgs große Herausforderungen auf, wurde zu bedenken gegeben. Dies gelte beispielsweise angesichts des nach zwei Jahren wechselnden Versicherungspseudonyms. Auch Therapieverläufe über Sektorengrenzen hinweg – Folgetherapien oder (Re-)Hospitalisierungen – könnten mit den verfügbaren Datenkörpern nach Paragraph 217f SGB V nicht nachverfolgt werden. Vor diesem Hintergrund lasse sich gegenwärtig noch nicht sagen, ob P4P-Verträge eine ausreichende Antwort auf die Finanzierungsrisiken insbesondere von Einmaltherapien geben können.

Indirekte Vergleiche und ihre bisherige Berücksichtigung in der EUnetHTA-Guidance: Mit Blick auf die im Januar 2025 startende gemeinsame europäische Nutzenbewertung stellt sich die Frage, inwiefern sich das Verfahren der Joint Clinical Assessments (JCA) mit Blick auf die wachsende Zahl klinischer Studien mit unreifer Evidenz methodisch hinreichend vorbereitet zeigt. Zwei dazu untersuchte EUnetHTA-Guidelines zeigen indes einen Verfahrensstand, der keine angemessene Antwort auf diese Herausforderungen erkennen lässt. Das sei problematisch, da als eine Folge das Risiko subjektiver Bewertungen im Rahmen von HTA-Verfahren zunehmen könnte, hieß es.

Damit gehe von diesen EUnetHTA-Guidelines aktuell ein falsches Signal aus, da angesichts mangelnder methodischer Stringenz das Prinzip der „Best Evidence for Decision Making“ unterlaufen wird. Als ein Beispiel wurde die unzureichende Berücksichtigung von indirekten Vergleichen angeführt. Auch werde zu wenig oder gar nicht spezifiziert, wann indirekte Vergleiche von nicht randomisierter Evidenz valide und zulässig sind. Diese mangelnde Beschäftigung mit Validitätskriterien lasse erwarten, dass indirekte Vergleiche in künftigen JCA mit wachsenden Schwierigkeiten konfrontiert sein könnten.

Hinzu komme, dass in Deutschland seit dem Jahr 2011 in keinem einzigen Fall ein indirekter Vergleich in einem AMNOG-Verfahren zu einem attestierten Zusatznutzen geführt hat. Insoweit sei eine Harmonisierung der Verfahren von Zulassung und HTA dringlich, hieß eine Forderung. Bislang hingegen werde in Deutschland nicht ausreichend erkannt, welche Konsequenzen sich aus veränderten Datenkörpern bei der Zulassung für das Verfahren der Zusatznutzenbewertung ergeben.

Als ein Zwischenfazit hielten mehrere Teilnehmer fest, die Pole Innovation und Effizienz als einen Widerspruch anzusehen, würde die Fortentwicklung des AMNOG läh-

men. Die gegebenenfalls nötigen Weichenstellungen sollten jedoch – anders als beim GKV-FinStG – sorgsam und mit ausreichend Zeit vorbereitet werden. Zusätzlich warnen Teilnehmer auch davor, sich zu sehr in kleinteiligen, nationalstaatlichen Reformdebatten zu verlieren.

Denn ungeachtet der bundesdeutschen Novellierungsforderungen rund um das AMNOG liege der Fokus forschender Unternehmen sehr stark bei der künftigen gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung, die ab Januar 2025 starten wird. Forschende Hersteller wollten wissen, wie künftig das PICO auf EU-Ebene festgelegt werden wird. Als These wurde in den Raum gestellt, angesichts von möglicherweise bis zu zehn PICOs im EU-Verfahren müsse sich ein „Lead-PICO“ herausbilden. Bei den übrigen PICOs müsse dann ein höheres Maß an Unsicherheit bei den vorzulegenden Daten der Hersteller akzeptiert werden.

In der Gesamtschau der 18. Plattformtagung stellten Regelungsansätze aus den Niederlanden und aus Frankreich zwar eine weitere Informationsquelle für die Teilnehmer in der Diskussion dar. Gleichwohl war unschwer auszumachen, dass der Weg zu einem „effizienten“ AMNOG 2.0 an vielen Stellen neu gepflastert werden muss, wenn die Bemessung des patientenrelevanten Nutzens in klinischen Studien mit der Finanzierbarkeit des GKV-Systems in Einklang gebracht werden soll.

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 Pugge
 Dr. Heinz Riederer
 Prof. Dr. Jörg Ruof
 Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Jürgen Bausch
 Dr. Antje Behring
 Britta Bickel
 Prof. Dr. Heiner Bucher
 Claus Burghardt
 Dr. Anne d'Andon
 Dr. Jan Daniels-Trautner
 Dr. Martin Danner
 Elmar Dolezal
 Dr. Mathias Flume
 Edith Frénoy
 Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke
 Marcel Fritz
 Tobias Gemmel

Dr. Ulrike Götting
 Prof. Dr. Wolfgang Greiner
 Dr. Antje Haas
 Dr. Harald Herholz
 Dr. Jasmin Hotzky
 Sabine Jablonka
 Dr. Elaine Julian
 Dr. Georg Kippels
 Prof. Dr. Sebastian Kluckert
 Dr. Werner Kulp
 Jutta Lienek
 Dr. Eberhard Lüdtke
 Dr. Ulf Maywald
 Michael Pröschel

Dr. Hendrik Pugge
 Dr. Heinz Riederer
 Prof. Dr. Jörg Ruof
 Prof. Dr. Maureen Rutten-van Mölken
 Dr. Felix Schönfeldt
 Henning Stötefalke
 Wolfgang van den Bergh
 Prof. Dr. Jürgen Wasem
 Olaf Weppner
 Dr. Julia Witte
 Natalia Wolfram
 Bernd Ziesemer

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

AUTOREN

Dr. Martin Danner
Prof. Dr. Wolfgang Greiner
Dr. Daniel Gensorowski
Dr. Julian Witte
Marcel Fritz
Sabine Jablonka
Dr. Mathias Flume
Dr. Anne d'Andon
Prof. Dr. Maureen Rutten-van Mölken
Prof. Dr. Heiner C. Bucher
Dr. Harald Herholz
Dr. Georg Kippels
Olaf Weppner
Andreas Nickel
Dr. Anja Tebinka-Olbrich
Dr. Antje Haas

BILDNACHWEIS

Titelbild:
cacaroot / stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

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

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, März 2024
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.

Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

AMNOG 2.0: Auf dem Weg zu einem effizienten System

**Ausgabe 18
März 2024
ISSN 2364-916X**