



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 22
März 2026

ATMP & Orphan Diseases: Datenquellen jenseits von RCT

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
- HEFT 19 Zusammenspiel von HTA und Zulassung
- HEFT 20 Welche Endpunkte sind patientenrelevant?
- HEFT 21 EU-Pharma-Regulierung: Impulse für Deutschland
- HEFT 22 ATMP & Orphan Diseases: Datenquellen jenseits von RCT

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

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

Inhalt

EDITORIAL

**Nutzenbewertung neuartiger Therapien:
Wie kann eine Welt jenseits von RCTs aussehen?** 6

THOMAS MÜLLER / JANA STRAßBURGER

Perspektiven des BMG auf ATMP und Seltene Erkrankungen 8

DANIEL NOVAK / STEFAN VIETHS

ATMP und Seltene Erkrankungen: Initiativen und Perspektiven der Zulassung 18

RIMMA BEERENSTEIN

ATMP und Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren 22

HENNING KLEINE

ATMP und seltene Erkrankungen: Potenzial und Herausforderungen 30

SUSANNE TEUPEN

**Datenbasis bei ATMP und seltenen Erkrankungen
aus Sicht von Patientinnen und Patienten** 36

HARALD HERHOLZ

**Datenbasis bei seltenen Erkrankungen und ATMP:
Was sehen wir? Was würden wir gerne sehen?** 38

WOLFGANG MIESBACH

**AAV-Gentherapie bei Hämophilie: Klinische Perspektive zu
Wirksamkeit, Sicherheit und Implementierung in die Regelversorgung** 42

MONIKA KLINKHAMMER / SYLKE ZEIBIG / JUDITH HANSINGER / ANNE HENNINGS / BIANCA FRANKE

Klinische Perspektive – Register in der Präzisionsonkologie 48

FLORIAN JANTSCHAK

**Die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD):
Eine kritische Bestandsaufnahme** 56

ULRIKE MIKULIĆ / CHRISTINA KEKSEL / VOLKER VERVÖLGYI

Erfahrungen mit der AbD im Kontext der frühen Nutzenbewertung 68

HEINER C. BUCHER

Thesen zur Weiterentwicklung der EU HTA-Methodik 76

ENRICO COSTA / PIA RIVETTI DI VAL CERVO

**Advanced therapeutic medicinal products for rare diseases:
The Italian Perspective** 86

FLORIAN STAECK

**Breit akzeptierte Standards für Studien abseits von RCTs
zeichnen sich erst vage ab** 94

Ziele der Plattform

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Nutzenbewertung neuartiger Therapien: Wie kann eine Welt jenseits von RCTs aussehen?

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen und Leser, Nutzenbewertung, Preisbildung und Erstattung von neuartigen Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) und Innovationen für seltene Erkrankungen (Orphan Diseases, OD) sind zentrale Themen im aktuellen Pharmadialog der Bundesregierung. Das vorliegende Berichtsheft ermöglicht einen guten Überblick über die Diskussionsfelder. Gemäß den Zielen der Plattform liegt der Fokus dabei eher auf der wissenschaftlichen Fragestellung von Evidenz und (Zusatz-) Nutzen, als in den Details der Preisfindung.

Über den gesamten pharmazeutischen Lebenszyklus hinweg von der Erforschung der Wirkgrundlagen über die Entwicklung der klinischen Datensätze bis hin zur Herstellung und zur Anwendung am Patienten, sowohl in Bezug auf Pharmakokinetik als auch hinsichtlich Pharmakodynamik sind neuartige Therapieverfahren wie Gentherapien, Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte mit einem fundamentalen biomedizinischen Paradigmenwandel verbunden.

Für das Gesundheitssystem sind damit Chancen für eine Optimierung der Patientenversorgung, aber auch große Herausforderungen sowohl hinsichtlich der Beurteilung von Nutzen und Risiko – wie im einführenden Beitrag des PEI dargestellt – als auch in Bezug auf die Einschätzung des für die HTA-Verfahren relevanten Zusatznutzens verbunden. Hier erscheint es unumgänglich, dass fortschrittliche und integrative Methodik künftig die Fokussierung der HTA-Verfahren auf den Goldstandard der RCTs ergänzt:

- Die Aussagekraft und Aussagesicherheit von RCTs ist umso höher, je höher die Anzahl eingeschlossener Patienten ist. Der Trend bei ATMP, Orphan Drugs und auch bei den zielgerichteten Therapien geht dagegen hin zu immer kleineren, diagnostisch klar beschriebenen Patientenkohorten.

- Die kontrollierten Bedingungen von RCT lassen sich für Zulassung und Nutzenbewertung nur über begrenzte Zeiträume abbilden. Der aktuelle Trend der innovativen Technologien geht eher hin zu längerfristigen Wirkzeiträumen (vgl. z.B. der Kausalitätsanspruch der Einmaltherapien), mit Hilfe zeitlich limitierter RCTs lassen sich diese Effekte nur partiell verifizieren.

- Die besondere Stärke der RCTs liegt in der hohen internen Validität. Der aktuelle Trend weist in Richtung einer Beschleunigung der Innovationszyklen. Daraus resultiert notwendigerweise eine hohe Relevanz der externen Validität für die zielführende Nutzenbewertung. Ein methodisch hervorragender konzipierter RCT, der jedoch eine zwischenzeitlich abgelöste Vergleichstherapie im Vergleichsarm hat, ist nur bedingt aussagekräftig im Nutzenbewertungsverfahren. Adaptive Methodiken sollten daher mehr Berücksichtigung finden.

Verschiedentlich wird im Berichtsband die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) thematisiert – ein Konzept, um RCT-Daten durch die externe Validität von Real-World-Daten (RWD) zu ergänzen. Allerdings, hier neige ich dazu, der Einschätzung von Herrn Jantschak zuzustimmen, erweist sich das AbD-Instrument doch als ungeeignet, um die Evidenzgrundlage für die Beurteilung des Zusatznutzens in den AMNOG-Verfahren zu verbessern.

So bleibt die Frage, wie es vorangehen kann. Vier Argumente möchte ich zur Diskussion stellen:

- Im Rahmen von klinischen Entwicklungsprogrammen sollten sowohl Fragen *zur internen als auch zur externen Validität* frühzeitig, explizit und ausführlich thematisiert und integriert werden.

- Das *Instrument der frühen Beratung* (z.B. im Rahmen gemeinsamer regulatorischer & HTA-Beratungen) sollte umfangreich verfügbar sein, kontinuierlich weiterentwickelt werden und seitens der Hersteller genutzt werden. Dabei

sollte jeweils die Realisierbarkeit geeigneter Studiendesigns frühzeitig diskutiert werden und seitens der für Zulassung und HTA zuständigen Experten explizit kommentiert werden. Zu erwähnen ist die bedauerliche Tatsache, dass das JSC-Instrument (Joint Scientific Consultation) auf europäischer Ebene noch im Explorationsstadium ist und die anstehenden JCA-Verfahren (Joint Clinical Assessment) auf absehbare Zeit ohne vorherige Beratung erfolgen – ein Beispiel politischer Fehlplanung, das den zielgerichteten Einsatz industrieller Forschungsmittel deutlich erschwert.

- David Sackett, einer der Gründungsväter von Evidence Based Medicine (EBM), betont wiederholt das Konzept der ‚Best Available Evidence‘, d.h. die Nutzung der bestverfügbaren Evidenz im Dienste einer Optimierung der Patientenversorgung. Im regulatorischen Bereich wird hierbei die Totalität der präklinischen und klinischen Daten herangezogen, um zu einer Abschätzung von Nutzen und Risiko zu kommen. Analog sollte perspektivisch bei der Bewertung des Zusatznutzens immer die Gesamtheit der für einen Vergleich vorliegenden und aufbereiteten Daten berücksichtigt werden. Die pharmazeutische Industrie, IQWiG und G-BA müssen zu Lösungen kommen, die die Akzeptanz von indirekten Vergleichen im Nutzenbewertungsverfahren erhöhen – zumal angesichts der avisierten Vielzahl an PICO-Schemata (Patienten/Intervention/Comparator/Outcome) im europäischen Vergleich.

- Zuletzt sollten sich alle Stakeholder regelmäßig vergewissern, dass das Konzept der Evidenzbasierten Medizin auf drei Grundpfeilern basiert: i) Wissenschaftliche Evidenz bzw. Daten; ii) die Perspektive von Patienten und iii) die Perspektive der Kliniker. Das hohe Engagement der Patienten und Kliniker ist eine der wesentlichen Erfolgskomponenten des AMNOG-Prozesses. Die *Rolle der Fachgesellschaften und der Patientenorganisationen* bei der zielführenden Umsetzung von HTA kann nicht genug betont

werden; eine rein wissenschaftlich durchgeführte HTA-Bewertung der Datengrundlage allein kann der humanistischen Dimension dieser Verfahren und der damit verbundenen Priorisierungsentscheidungen niemals gerecht werden. Auch hier liegt in der EU HTA-Regulation durch den Fokus auf ‚Individual Contributors‘, d.h. der mit den zuständigen Fachgesellschaft nicht abgestimmten Perspektive von Einzelexperten, ein systematischer Webfehler vor.

Zuletzt ist trotz dieses nutzenzentrierten Fokus‘ unserer Plattform auf den Zusammenhang mit den Verschiebungen der makropolitischen Tektonik hinzuweisen. Durch das differentielle internationale Preisgefüge und die wirtschaftspolitisch disruptiven Entwicklungen in der Most-Favoured-Nation ergeben sich Szenarien, die die zeitnahe Verfügbarkeit innovativer Therapieverfahren in Deutschland und Europa erheblich beeinträchtigen können.

Der bereits aktuell beobachtbare Trend zur Primärzulassung in den USA und der nachrangigen Versorgung des ‚Rest of the World‘ wird sich weiter verstärken. Ein schlanker, schneller und effektiver HTA-Prozess wird für Deutschland und Europa unumgänglich sein, um in diesem sich rasch verändernden globalen Kontext als innovationsoffener und konkurrenzfähiger Markt weiter präsent sein zu können – im kontinuierlichen Bestreben um eine Optimierung der Patientenversorgung.

Wie immer geht ein herzlicher Dank an alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Tagung, an die Sponsorinnen und Sponsoren, ohne die die Plattforntagungsinitiative nicht möglich wäre, und vor allem an die Autorinnen und Autoren des Berichtsheftes.

Mit herzlichem Gruß

Jörg Ruof

Kontakt: joerg.ruof@r-connect.org

Perspektiven des BMG auf ATMP und Seltene Erkrankungen

Thomas Müller | Leiter der Abteilung „Arzneimittel, Medizinprodukte und Biotechnologie“
Dr. Jana Straßburger | Leiterin des Referats „Biotechnologische Innovationen, Nanotechnologie
und Gentechnik“, Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Arzneimitteln für neuartige Therapien spiegeln in besonderem Maße den technologischen und wissenschaftlichen Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung wieder. Sie stehen mit ihren hochinnovativen Versorgungsansätzen stellvertretend für einen Paradigmenwechsel hin zu einer personalisierten Arzneimittelversorgung. Damit stellen sie das Versorgungssystem vor neue vielfältige Herausforderungen und bieten gleichzeitig erhebliche Chancen für dessen Fortentwicklung. Mit dem Modellvorhaben Genomsequenzierung konnte bereits ein Meilenstein für eine innovative Versorgungs- und Forschungsstruktur insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Seltenen Erkrankungen als auch für die Weiterentwicklung der personalisierten Medizin in Deutschland erreicht werden. Diese kann als Vorbild für weitere innovative Bereiche dienen.

Mit Blick auf die europäischen und globalen Entwicklungen stehen wir vor enormen Herausforderungen. Im Rahmen der aktuellen EU-Initiativen und unserem nationalen Pharma- und Medizintechnikdialog werden wir klare Impulse für Forschung, Entwicklung sowie Produktion setzen, die Wettbewerbsfähigkeit der Branche stärken und damit Deutschland als globalen Innovations- und Produktionsstandort positionieren.

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)
Bei Arzneimitteln für neuartige Therapien, sogenannte Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP), handelt es sich um eine eigenständige Arzneimittelklasse von Humanarzneimitteln, die auf Genen, Zellen oder Geweben basieren. ATMP umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Kombinierte ATMP, also Kombinationen von ATMP und Medizinprodukten, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen, zählen auch zur Gruppe der ATMP.

ATMP spiegeln in besonderem Maße den technologischen und wissenschaftlichen Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung wieder. Bei ATMP handelt es sich vielfach um Sprunginnovationen. Aufgrund ihrer besonderen Wirkungsweise bieten sie zum einen Therapieoptionen für Erkrankungen, die bisher mit herkömmlichen Methoden schwer oder nicht zu behandeln sind, mit potenziell heilender Wirkung. Hiervon profitieren bislang besonders Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen sowie Seltenen Erkrankungen. Zum anderen bringen die innovativen Wirkmechanismen eine neue Komplexität in die Arzneimittelversorgung. Dies gilt insbesondere für die Bereiche Herstellung, Logistik und Anwendung. Sie fordern pharmazeutische Unternehmen, Anwender und zuständige Behörden gleichermaßen.

Seit Inkrafttreten der ATMP-Verordnung Ende 2008¹ wurden über dreißig ATMP in der Europäischen Union (EU) zugelassen: 4 biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, 5 somatische Zelltherapeutika und 21 Gentherapeutika. Aktuell sind insgesamt 21 ATMP zugelassen (siehe Abbildung 1):²

Bei den zugelassenen ATMP handelt es sich ganz überwiegend um Gentherapeutika (17 Zulassungen, Stand 12/2025).

Beispielhaft für diese hochinnovative Arzneimittelgeneration stehen die CAR-T-Zelltherapien: Dabei werden patienteneigene Immunzellen (T-Zellen) außerhalb des Körpers (ex vivo) mit einem genetisch veränderten (chimären) Antigenrezeptor (CAR) versehen. Dies erfolgt mit Hilfe von sogenannten Genfähren (viralen Vektoren), welche die genetische Information für den CAR in das Genom der T-Zellen übertragen. Die so veränderten T-Zellen können Krebs-

zellen spezifisch erkennen und bekämpfen. Nach der ersten Zulassung eines CAR-T-Zelltherapeutikums im Jahr 2018 sind in der EU aktuell bereits sieben CAR-T-Zelltherapeutika zugelassen (hämatologische und lymphatische Krebserkrankungen). Die Behandlung diverser solider Tumore wird international in verschiedenen Studien erprobt. Des Weiteren wurden erste Erfolge in der Therapie von Autoimmunerkrankungen erzielt. Klinische Prüfungen zu



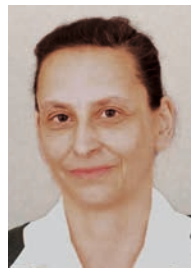
© BMG

Thomas Müller

Thomas Müller ist approbierter Arzt und Apotheker. Er studierte in Berlin und London Pharmazie und Humanmedizin. Nach Stationen in der Dermatologischen Abteilung der Berliner Charité und in Krankenhausapotheken der Universitätskliniken von Erlangen und Rostock übernahm er die Leitung der Krankenhausapotheke am Universitätsklinikum Rostock.

Von 2007 bis 2018 war Thomas Müller Leiter der Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin. Im Rahmen seiner Tätigkeit im G-BA spielte Thomas Müller eine Schlüsselrolle bei der erfolgreichen Gestaltung, Planung und Umsetzung der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (AMNOG) in Deutschland.

Seit 2018 leitet er die Abteilung 1 für Arzneimittel, Medizinprodukte, Biotechnologie im Bundesministerium für Gesundheit. Er ist Lehrbeauftragter der Universität Bonn.

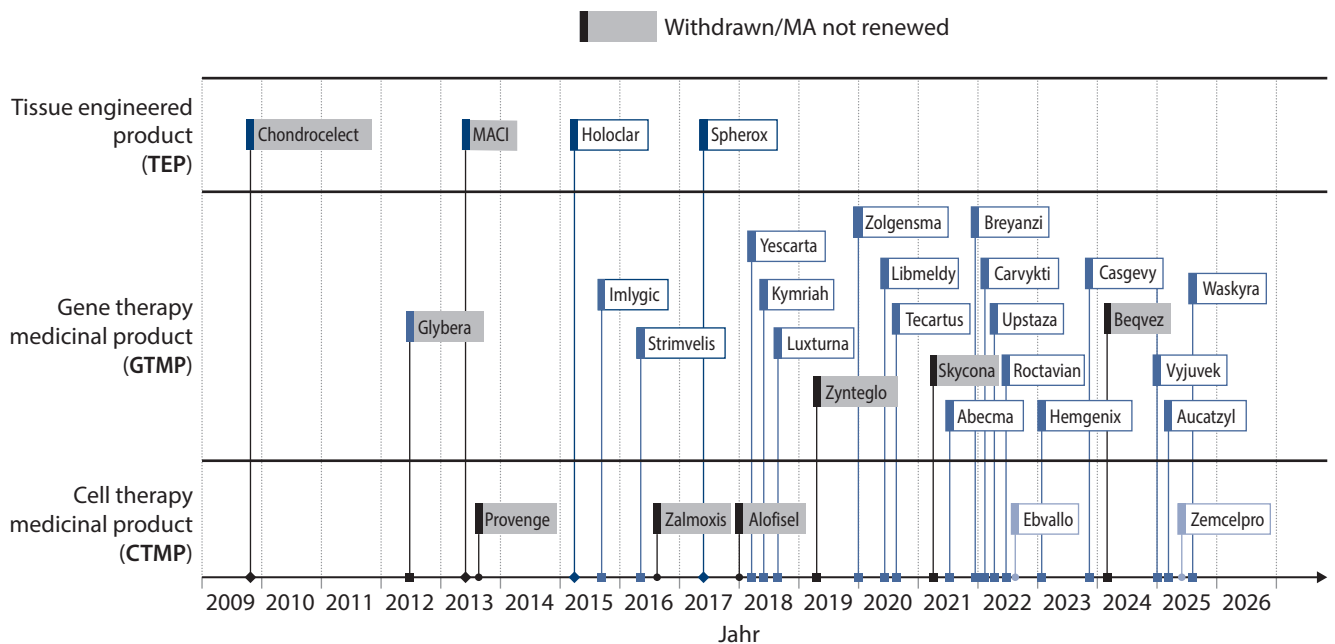


© BMG

Dr. Jana Straßburger

Dr. Jana Straßburger ist promovierte Juristin. Seit Herbst 2023 leitet Dr. Jana Straßburger das Referat „Biotechnologische Innovation, Nanotechnologie und Gentechnik“ im Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Von 2007 bis 2023 war sie in verschiedenen Bereichen der Abteilung „Arzneimittel, Medizinprodukte, Biotechnologie“ im BMG tätig. Zuvor war sie Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Juristischen Fakultät der Technischen Universität Dresden und Mitglied der Ethikkommission des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der TU Dresden.

ATMP, die seit 2009 zugelassen worden sind



Quelle: CAT quarterly highlights and approved ATMPs, December 2025;
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>

Abbildung 1: Seit Inkrafttreten der ATMP-Verordnung Ende 2008 sind über 30 ATMP in der Europäischen Union zugelassen worden, darunter sind 21 Gentherapeutika.

CAR-T-Zellen in Kombinationstherapie, als Zweitlinientherapie oder auch gegen Hämophilie laufen derzeit.

Ein weiterer hochinnovativer Therapieansatz eröffnet sich durch Genomeditierung mittels CRISPR/Cas9: Damit können in Zellen DNA-Teile oder einzelne Nukleotide in einem Gen durch Mutagenese ex vivo oder in vivo schneller und präziser verändert werden. Die erste EU-Zulassung einer CRISPR-Cas-Therapie wurde Mitte Februar 2024 für das Arzneimittel Casgevy® (Exagamglogene autotemcel) zur Therapie der Sichelzellanämie und der Beta-Thalassämie

erteilt. Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um seltene genetische Erkrankungen des blutbildenden Systems. Mögliche neue Therapieansätze, die sich in der Entwicklung befinden, betreffen weitere Erbkrankheiten, zunehmend aber auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ 2, Krebserkrankungen, HIV-Infektionen und Malaria.³

Das BMG verfolgt und begleitet die Entwicklungen im ATMP-Bereich gemeinsam mit der für biomedizinische Arzneimittel zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut. Dies gilt für das Bundesministerium insbeson-

dere im Hinblick auf die regulatorischen, ökonomischen wie auch infrastrukturellen Herausforderungen, die diese hochinnovativen Arzneimittel für das Gesundheitssystem mit sich bringen.

ATMP tragen maßgeblich zur Dynamik in der Arzneimittelentwicklung bei. Sie haben das Potenzial, die bestehenden Märkte und Geschäftsmodelle grundlegend zu verändern (hoher Innovationsdruck) und neue Wertschöpfungsketten zu etablieren. Immer mehr Unternehmen, von Biotech-Start-Ups bis hin zu großen, multinationalen Pharmaunternehmen, investieren in ATMP als Wachstumsfeld. Neue Geschäftsmodelle entstehen, ebenso wie neue Kooperationen und Netzwerke.

Die Zahl der ATMP in klinischer Entwicklung nimmt seit Jahren stetig zu. Weitere innovative Arzneimittelzulassungen, insbesondere im Bereich der Gentherapien, sind zu erwarten. Damit können einer steigenden Anzahl von Patientinnen und Patienten hochinnovative und personalisierte Therapieoptionen angeboten werden. Diese liegen eher im hochpreisigen Segment. Wir bewegen uns damit in einem strukturellen Spannungsfeld zwischen der zeitnahen Verfügbarkeit von innovativen Arzneimitteltherapien unter Wahrung einer sicheren und qualitätsgeprüften Versorgung der Patientinnen und Patienten und der Gewährleistung der Finanzierbarkeit im solidarischen System der gesetzlichen Krankenversicherung.

Nicht zuletzt werden auch Fortschritte in weiteren Technologiefeldern wie z.B. der Künstlichen Intelligenz (KI) sowie die fortschreitende Digitalisierung, die Entwicklung neuer und effizienter Produktionstechnologien, z.B. Plattformtechnologien, als auch die fortschreitende Automatisierung, die Forschung und Entwicklung von hochinnovativen Arzneimitteln immens beschleunigen und neue Wege ebnen.

Evidenzgenerierung: Schaffung und Ausbau von Dateninfrastrukturen

Mit dem Start der Nationalen Strategie Genommedizin – genomDE im Februar 2019 verfolgt das BMG das Ziel, die Vorteile der Genommedizin Patientinnen und Patienten langfristig zugänglich zu machen. Die Genommedizin ermöglicht es inzwischen, Krankheiten immer besser zu diagnostizieren und zu behandeln sowie individuell angepasste Präventionsmaßnahmen einzuleiten. Diese personalisierte, auf das individuelle Erbgut eines Menschen angepasste Medizin bietet damit erhebliche Vorteile. Davon können Patientinnen und Patienten mit Seltenen Erkrankungen im besonderen Maße profitieren.

Wesentlicher Bestandteil der Nationalen Strategie genomDE ist das Modellvorhaben Genomsequenzierung nach Paragraph 64e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Es umfasst eine qualitätsgesicherte standardisierte und nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu erbringende Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei Seltenen und onkologischen Erkrankungen. Im Juli 2024 konnte das Modellvorhaben erfolgreich starten. Wichtige Grundlagen hierfür sind:

- ein bundeseinheitlicher Vertrag zwischen GKV-Spitzenverband und Leistungserbringern, der im Juli 2024 geschlossen wurde und dem im September 2024 auch die PKV beigetreten ist, d.h. eine einheitliche Kostenübernahme von Diagnostik und Therapiefindung auf Basis von gestuften Kostenpauschalen;
- eine bundesweite, dezentral organisierte Dateninfrastruktur mit BfArM als Plattformträger und RKI als zentraler Vertrauensstelle zum Schutz der sensiblen genomischen und klinischen Daten der Patientinnen und Patienten;
- standardisiert erhobene, hochqualitative genomische und klinische Daten (auf Grundlage der Genomdaten-

verordnung) zur Nutzung für Versorgungs- und (einwilligungsbasiert) Forschungszwecke, z. B. im Rahmen der Prüfung neuer Arzneimitteltherapien.

Das Vorhaben konnte nur durch ein intensives und konsequentes Zusammenwirken aller am Modellvorhaben Beteiligten starten⁴ und wird von diesem gemeinsamen Bewusstsein weiterhin profitieren. Mit einer mindestens fünfjährigen Laufzeit soll das Modellvorhaben die Integration der Genommedizin in die Gesundheitsversorgung in Deutschland ermöglichen und den Weg in die Regelversorgung ebnen. Dafür wird es kontinuierlich von unabhängiger Stelle evaluiert.

Mit dem Modellvorhaben investiert die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) während der Laufzeit bis zu 700 Mio. Euro und bereitet damit den Weg für eine bessere, innovative Versorgung für die Versicherten. Dies geschieht weltweit erstmalig – Deutschland nimmt damit eine Vorreiterrolle ein⁵. An dem Modellvorhaben beteiligen sich aktuell 30 Universitätskliniken (Stand 12/2025), die auf der Grundlage eines einheitlichen Datenkranzes⁶ gezielt sowohl klinische als auch genomische Daten über die behandelten Patientinnen und Patienten erheben. In einem Zulassungsverfahren wurde vom GKV-Spitzenverband (GKV-SV) vorab geprüft, welche Krankenhäuser über die notwendigen personellen und technischen Voraussetzungen für diese komplexen Leistungen in einem qualitätsgesicherten Prozess verfügen.

Durch die Zusammenführung von klinischen und genomischen Daten in einer sicheren Dateninfrastruktur wird – im Sinne einer wissensgenerierenden Versorgung – ein Erkenntnisgewinn ermöglicht, der sowohl den teilnehmenden Patientinnen und Patienten als auch zukünftig weiteren betroffenen Personen zugutekommen kann. Die von den Patientinnen und Patienten erhobenen Daten können

neben der direkten Versorgung mit einer entsprechenden Einwilligung auf Antrag auch für die Forschung genutzt werden. Dazu werden die Daten pseudonymisiert in einer sicheren Verarbeitungsumgebung bereitgestellt.

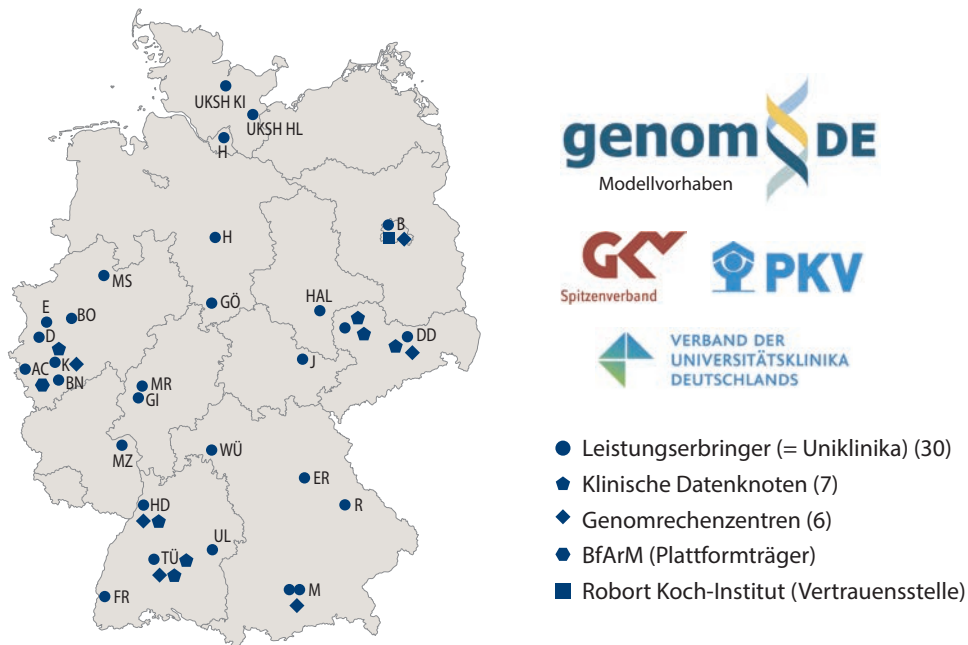
So können mögliche ursächliche Veränderungen im Erbgut und molekulare Mechanismen erforscht, eine gezieltere und schnellere Entwicklung von Medikamenten ermöglicht sowie differenziert Erkrankungsrisiken, Therapiemöglichkeiten und -verläufe diagnostiziert und prognostiziert werden. Damit kann das Modellvorhaben auch einen wichtigen Vorteil für den Pharmastandort Deutschland erbringen.

Das Modellvorhaben Genomsequenzierung ist aus unserer Sicht ein Meilenstein für die Versorgung von Patientinnen und Patienten wie auch für die Weiterentwicklung der personalisierten Medizin in Deutschland. Damit steht das modernste und anspruchsvollste Verfahren zur Verfügung, um das Vorliegen einer Seltenen Erkrankung mit einer genetischen Ursache zu untersuchen und Therapieempfehlungen treffen zu können. Davon profitieren z. B. im pädiatrischen Bereich junge Patientinnen und Patienten wie auch deren Angehörige.

Aktuell wird von Seiten des Bundesministeriums für Gesundheit und des Plattformträgers bereits an der zukünftigen Datenverknüpfung gearbeitet. Im Vordergrund steht dabei die Verknüpfung mit den Daten des Forschungszentrums Gesundheit. Ein weiteres großes Vorhaben ist der europäische Anschluss des Modellvorhabens im Sinne der europäischen 1+Million Genomes-Initiative⁷ und im Einklang mit den Regelungen zum Europäischen Gesundheitsdatenraum.

Das Modellvorhaben Genomsequenzierung schafft eine innovative Forschungs- und Versorgungsstruktur, die als Vorbild für weitere innovative Bereiche dienen kann – im Sinne einer lernenden, evidenzbasierten und nachhaltigen fi-

Forschungs- und Versorgungsstruktur im Modellvorhaben Genomsequenzierung



Quelle: Plattformträger genomDE, BfArM

Abbildung 2: Das Modellvorhaben Genomsequenzierung schafft eine innovative Forschungs- und Versorgungsstruktur, die als Vorbild für weitere Bereiche dienen kann – im Sinne einer lernenden, evidenzbasierten Gesundheitsversorgung.

nanzierbaren Gesundheitsversorgung.⁸ Aufbauend auf den positiven Erfahrungen mit dem Modellvorhaben Genomsequenzierung und einem ersten Erfahrungsaustausch mit Expertinnen und Experten konzipiert das BMG derzeit ein Modellvorhaben für ATMP-Innovationszentren. Ziel ist es, Patientinnen und Patienten, für die es bisher keine zugelassenen Therapien gibt, eine Therapieoption mit ATMP wie z. B. CAR-T-Zelltherapien in einem strukturierten, wissensgenerierenden, qualitätsgesicherten Versorgungsablauf im Rahmen eines Modellvorhabens anzubieten.

Biotechnologische Plattformen wie CAR-T oder auch

Genscheren bieten große Chancen für Patientinnen und Patienten, stellen aber auch höchste Anforderungen an die technologische Kompetenz der Kliniken und die Qualitätssicherung der Herstellungsverfahren. Das Modellvorhaben ATMP-Innovationszentren soll sicherstellen, dass spezialisierte Zentren in Deutschland mit der Entwicklung Schritt halten und geeignete Strukturen aufgebaut werden.

Die Entwicklung von innovativen Therapieansätzen im universitären Kontext in Verbindung mit einer strukturierten Datenerfassung kann einen wichtigen Beitrag für innovative Therapieansätze und deren Weiterentwicklung leis-

ten und damit auch zur Schließung von Translationslücken oder zur Vermeidung von Verzögerungen beitragen, zum Beispiel bei kleinen Patientengruppen. Mit dem Modellvorhaben werden gleichzeitig wichtige Ziele des Koalitionsvertrags adressiert, insbesondere die Stärkung des Pharma- und Biotechnologiestandorts Deutschland, die Ermöglichung des Zugangs und der nachhaltigen Finanzierung innovativer Therapien sowie ein Beitrag zur Entbürokratisierung.

Bei der weiteren Konzeption des Modellvorhabens ATMP-Innovationszentren wird auch der nach Paragraph 4c des Arzneimittelgesetzes bestehende Auftrag für die Erstellung eines Konzepts für ein indikationsbezogenes ATMP-Register mitberücksichtigt. Das Konzept ist bis zum 31. Dezember 2027 vorzulegen; erste Arbeiten dazu haben begonnen.

Ausgewählte EU-Initiativen im Bereich Biotechnologie

Mit der am 2. Juli 2025 veröffentlichten EU-Strategie für die Biowissenschaften (Life Science Strategy)⁹ verfolgt die Europäische Kommission das Ziel, die Europäische Union bis zum Jahr 2030 weltweit wieder an die Spitze der Innovation in den Lebenswissenschaften zu bringen. Die EU-Strategie, die mit mehr als 10 Milliarden Euro jährlich aus dem laufenden EU-Haushalt unterstützt wird, sieht einen koordinierten Ansatz für die gesamte Wertschöpfungskette der Lebenswissenschaften vor. Als gesundheitspolitische Maßnahmen sind z. B. Erleichterungen für länderübergreifende klinische Studien und eine Stärkung der europäischen Infrastrukturen für klinische Forschung vorgesehen. Dies umfasst auch die Schaffung von Europäischen ATMP-Exzellenzzentren. Der Marktzugang für biowissenschaftliche Innovationen soll beschleunigt werden.¹⁰ Ein besonderer Fokus liegt auch auf der Datennutzung und dem Einsatz von KI für bahnbrechende Innovationen.

Des Weiteren hat die Europäische Kommission am 16. Dezember 2025 ihren Entwurf für einen Europäischen Rechtsakt zur Biotechnologie für den Gesundheitsbereich vorgelegt (sog. EU Biotech Act I).¹¹ Der Rechtsakt hat für die Kommission eine hohe Priorität und ist Teil politischer Leitlinien und mehrerer Kommissions-Initiativen bzw. -Strategien (Förderung der Biotechnologie, Life Science Strategy). Mit dem Vorschlag will die Kommission die Gesundheitsbiotechnologie-Branche in der EU stärken. Wesentliche Schwerpunkte sind die Projektförderung und die Verbesserung des Patentschutzes durch Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats, Beschleunigungen und Vereinfachungen im Bereich der klinischen Prüfung (auch im Hinblick auf ATMP), darüber hinaus die Unterstützung von Gesundheitsinnovationen sowie Maßnahmen im Bereich der Datennutzung und KI.

Mit Blick auf die wachsende Bedeutung der Biotechnologie für die Arzneimittelversorgung und die steigende wirtschaftspolitische sowie strategische Bedeutung begrüßen wir die Initiative der Europäischen Kommission. Es ist wichtig, zügig voranzukommen, damit Patientinnen und Patienten auf der einen Seite schnellen Zugang zu wissenschaftlichen Fortschritten und Innovationen haben und davon profitieren können, und damit auf der anderen Seite die globale Wettbewerbsfähigkeit der EU gestärkt wird.

Perspektiven zu Kosten, Erstattung, HTA

Arzneimittelausgaben

Für das 1. bis 3. Quartal 2025 weisen die amtlichen Statistiken einen Anstieg der Arzneimittelausgaben um sechs Prozent (+2,5 Milliarden Euro) aus. Damit liegt die Steigerungsrate unterhalb des Anstiegs der GKV-Gesamtausgaben im selben Zeitraum, die bei rund 7,8 Prozent lag, jedoch weiterhin höher als im Durchschnitt der Jahre 2013 bis 2024 (5,6 Prozent) und deutlich über der langfristigen

Entwicklung der Einnahmen.

Die Dynamik im Arzneimittelbereich liegt 2025 unterhalb der zwei weiteren großen Ausgabenblöcke Krankenhausbehandlungen mit einem Anstieg von 9,9 Prozent (+7,4 Milliarden) und ambulant-ärztliche Behandlung mit einem Anstieg von 7,6 Prozent (+2,9 Milliarden). Die Beitragseinnahmen sind im gleichen Zeitraum um 5,3 Prozent angestiegen. In 2024 waren die Arzneimittelausgaben, insbesondere auch aufgrund der Ende 2023 ausgelaufenen (einmaligen) Anhebung des Herstellerabschlags, um 10,7 Prozent (+5,4 Milliarden Euro) angestiegen.

Der Ausgabenanstieg bei Arzneimitteln ist einerseits durch die Kosten- und Preisdynamik bei hochinnovativen Patentarzneimitteln geprägt. Patentgeschützte Arzneimittel machen über 50 Prozent der Arzneimittelausgaben aus, bei unter 10 Prozent der Verordnungen. Das zeigt, dass die ärztlichen Verordnungen teurer innovativer Wirkstoffe stark auf spezifische Patientengruppen fokussiert sind, z. B. in der Onkologie. Für die Jahre 2026-2027 ist für Arzneimittel weiterhin auch wegen neuer Entwicklungen, z. B. der personalisierten Therapie, eine dynamische Entwicklung prognostiziert. Nach neuen Zahlen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK¹² lag die Veränderungsrate der Nettokosten für diese Arzneimittel bei 6,9 Prozent, d.h. auch das Marktsegment der Nicht-Patentarzneimittel hat im Jahr 2024 an Dynamik dazugewonnen.

Der Koalitionsvertrag sieht vor, zur Vermeidung weiterer Anhebungen der Beitragssätze die Finanzsituation der GKV zu stabilisieren durch ein Gesamtpaket aus strukturellen Anpassungen und kurzfristigen Maßnahmen, wobei zugleich eine hohe Qualität und ein hohes Niveau der Leistungen gesichert sein sollen. Vorschläge soll eine Expertenkommission unter Beteiligung der Sozialpartner erarbeiten.

Der Koalitionsvertrag sieht gleichzeitig vor, Deutschland

zum weltweit innovativsten Chemie-, Pharma- und Biotechnologiestandort zu machen. Die Rahmenbedingungen für die Entwicklung und Produktion von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten sollen weiter verbessert werden. Die industrielle Gesundheitswirtschaft, insbesondere die pharmazeutische Industrie und Medizintechnik, soll als Leitwirtschaft gestärkt werden. Es ist vorgesehen, das AMNOG mit Blick auf die „Leitplanken“ und auf personalisierte Medizin weiterzuentwickeln.

Preisbildung & Pay for Performance

Gen- und Zelltherapien mit einmaliger Anwendung und teilweise sehr hohen Einmalkosten sind bereits seit einigen Jahren in der deutschen Versorgung. Sie stehen den betroffenen Patientinnen und Patienten unmittelbar nach Markteinführung zur Verfügung und haben das AMNOG-Verfahren erfolgreich durchlaufen.

Aktuell ist die Ausgabenbelastung der GKV durch diese Therapieformen – trotz der sehr hohen Einmalpreise – auf Grund der sehr kleinen Patientengruppen und einer beobachtbaren geringen Marktdurchdringung noch untergeordnet. Perspektivisch könnte aber auch die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit häufigen Erkrankungen durch Gen- und Zelltherapien erreicht werden, beispielsweise neurologische Erkrankungen wie die Parkinson-Erkrankung.

Diese Arzneimitteltherapien verdeutlichen somit das Spannungsfeld zwischen dem berechtigten Interesse an einer möglichst zeitnahen Verfügbarkeit von neuen Therapien und der Gewährleistung der finanziellen Stabilität der GKV. Die Gen- und Zelltherapien müssen daher nicht nur für neue medizinische Indikationen weiterentwickelt werden, sondern die Weiterentwicklung muss auch die Effizienz der Produktionsprozesse adressieren. Die Prozesse müssen schneller, einfacher und stärker automatisiert wer-

den, um Gentherapien auch für breite Patientengruppen verfügbar zu machen.

Sehr hohe Preise bei Gentherapien stellen die solidarische Finanzierung der gesetzlichen Krankenversicherung auf die Probe. Hierbei wird auch die Option des Pay-for-Performance-Ansatzes („P4P“) zwischen den Beteiligten diskutiert. Bei Pay-for-Performance-Verträgen handelt es sich um erfolgsabhängige Vergütungsmodelle, bei denen die Kosten einer Arzneimitteltherapie an den jeweiligen Behandlungserfolg gekoppelt werden. Aufgrund der hohen Einmalkosten und der bestehenden Unsicherheit der Langzeiteffekte werden diese im Zusammenhang mit Gentherapien vermehrt in Betracht gezogen. Die bereits bekannt gewordenen Einigungen zwischen dem GKV-SV und einzelnen Unternehmen zu P4P-Erstattungsbeträgen (z.B. Zynteglo®, Roctavian® oder Hemgenix®) bestätigen dies.

Allerdings sind Pay-for-Performance-Verträge abhängig von der Ausgestaltung mit hohen Transaktionskosten verbunden. Dies gilt insbesondere, weil individuelle Verläufe über längere Zeiträume beobachtet, gemessen und ausgewertet werden, um die zugrundeliegenden Erfolgsparameter im Einzelfall zu messen. Es ist die Entscheidung der jeweiligen Vertragsparteien, ob und in welcher Ausgestaltung erfolgsabhängige Vergütungsmodelle im konkreten Einzelfall auf kollektivvertraglich- und/oder selektivvertraglicher Basis vereinbart werden. Der Themenkomplex wird auch im Pharmadialog eine Rolle spielen.

EU-HTA

Auf EU-Ebene werden derzeit die ersten gemeinsamen klinischen Bewertungen neuer Arzneimittel durchgeführt. Entsprechend der schrittweisen Ausweitung der Verordnung (EU) 2021/2282 (EU-HTA-Verordnung), wird zunächst mit Onkologika und ATMP begonnen. Aktuell befinden sich auf EU-Ebene zwölf Produkte in der Bewertung. Mit

ersten Abschlüssen der Bewertungen ist ungefähr im zweiten Quartal 2026 zu rechnen.

Die gemeinsam bewerteten Arzneimittel unterliegen bei Markteinführung in Deutschland weiterhin der Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V. Dabei sind die Vorgaben der EU-HTA-Verordnung für die nationalen HTA-Verfahren zu beachten, zu deren Durchführung die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit Wirkung vom 8. März 2025 angepasst wurde.¹³ Mit den zunächst lediglich geringfügigen Änderungen sollen europäisches und nationales Verfahren sachgerecht verzahnt werden. Insbesondere entscheidet der pharmazeutische Unternehmer, inwieweit er die auf EU-Ebene eingereichten Nachweise, die er aufgrund des europäischen Doppelanforderungsverbots nicht erneut übermitteln muss, für die nationale Nutzenbewertung verwenden möchte, und nimmt auf die entsprechenden Nachweise Bezug (Verweislösung).

Das BMG begleitet die Einführungsphase der gemeinsamen klinischen Bewertungen auf EU-Ebene intensiv, wird die Ergebnisse auswerten und gegebenenfalls weitere notwendige Änderungen am nationalen Nutzenbewertungsverfahren vornehmen, insbesondere mit dem Ziel, Doppelarbeit zu vermeiden.

Ausblick

Das aktuelle globale Umfeld mit seinen Entwicklungen bedeutet neue Herausforderungen auch für die pharmazeutische Industrie. Insbesondere die US-Pharmapolitik mit Zollvereinbarungen und dem Most-Favoured-Nation-Konzept sind Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie.

Trotz der politischen Grundsatzeinigung der EU mit den USA im Juli 2025 zu Zöllen auch für Arzneimittel, sind weitere Diskussionen hierzu nicht ausgeschlossen. Zudem schließt die US-Regierung unter Anwendung des soge-

nannten Most-Favoured-Nation-Konzeptes Vereinbarungen mit Pharmaunternehmen mit dem Ziel, zu Preissenkungen in den USA auf dem Niveau vergleichbarer entwickelter Staaten zu kommen und gleichzeitig zu Preiserhöhungen in diesen Staaten.

Umso wichtiger ist es daher, die pharmazeutische Industrie als Leitwirtschaft in Deutschland weiter zu stärken, wie es der Koalitionsvertrag vorsieht. Die pharmazeutische Industrie ist eine tragende Säule des Wirtschaftsstandorts Deutschland. Neben den Vorteilen für Wachstum und Beschäftigung, kommt die Innovationskraft der Pharmaindustrie unmittelbar auch der Versorgung von Patientinnen und Patienten zugute.

Deshalb führt die Bundesregierung unter Federführung des BMG den Pharma- und Medizintechnikdialog durch. Ziel des Dialoges und der daraus zu entwickelnden Strategie der Bundesregierung ist es, klare Impulse für Forschung, Entwicklung sowie Produktion setzen und die Wettbewerbsfähigkeit der Branche zu stärken und damit Deutschland als globalen Innovations- und Produktionsstandort zu positionieren. Es sollen aktuelle Herausforderungen und zukünftige Entwicklungen identifiziert werden, um gemeinsam tragfähige Lösungen zu erarbeiten. In den Dialogprozess sind alle fachlich betroffenen Ministerien eingebunden, damit koordinierte Rahmenbedingungen in allen Bereichen geschaffen werden, die Innovationen und Investitionen fördern.

Literatur

*Mit bestem Dank für die Unterstützung durch das Referat „Versorgung mit neuen Arzneimitteln und Pandemiearzneimitteln“, BMG, zu Arzneimittelkosten, Erstattung und HTA.

¹ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, ABl. EU vom 10.12.2007, L 324/121.

² Für Waskyra® (Etuvetidigene Autotemcel), eine Gentherapie für das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), hat der CHMP im November 2025 eine positive Empfehlung abgegeben; die Zulassung durch die Europäischen Kommission steht noch aus. Mit Waskyra® steigt die Zahl der zugelassenen ATMP auf 22.

³ vfa, CRISPR-basierte Gentherapien, siehe unter: <https://www.vfa.de/de/forschung-entwicklung/pharmaforschung/crispr-basierte-gentherapien>, 13. Februar 2024.

⁴ Weitere Einzelheiten siehe bei Till et al., Germany's national genomDE strategy, Nature Medicine vom 15.10.2025, unter <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03991-2>.

⁵ Gemeinsame Pressemitteilung des GKV-Spitzenverbands und VUD vom 1. Juli 2024: https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_1848228.jsp und <https://www.uniklinika.de/aktuellespresse/presse/presse-detail/gemeinsame-pressemitteilung-des-vud-und-des-gkv-sv-grundstein-fuer-das-modellvorhaben-genomsequenzierung-gelegt-erstmal-wird-die-diagnostik-in-der-versorgung-und-fuer-zukuenftige-anwendungsfaelle-erprobt/>.

⁶ Zum einheitlichen Datenkranz siehe Anlage zur Verordnung zum Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen (Genomdatenverordnung - GenDV) vom 8. Juli 2024, unter <https://www.gesetze-im-internet.de/genov/>.

⁷ <https://digital-strategy.ec.europa.eu/de/policies/1-million-genomes>.

⁸ Nach Einschätzung des GKV-Spitzenverbandes und des Verbandes der Universitätsklinika kann die Kombination aus breitem Zugang, einheitlichen und hohen Qualitätsstandards der Universitätsmedizin und einer datengestützten Evaluation ein Vorbild sein für künftige Innovationen wie etwa im Bereich der Gen- und Zelltherapien, siehe Bussmann und Wolff, Ein Impulsgeber für die Zukunft der Genommedizin, Beitrag vom 15.9.2025, <https://observer-gesundheit.de/ein-impulsgeber-fuer-die-zukunft-der-genommedizin/>; Pressemitteilung von GKV-SV und VUD vom 26.2.2025 zum Thema Seltene Erkrankungen unter https://www.uniklinika.de/fileadmin/user_upload/Pressemitteilung/2025/VUD_GKV-PM_Seltene_Erkrankungen_250226.pdf

⁹ https://research-and-innovation.ec.europa.eu/strategy/strategy-research-and-innovation/jobs-and-economy/strategy-european-life-sciences_en.

¹⁰ Für innovative Arzneimittel, die dem zentralen Zulassungsverfahren unterfallen, enthält bereits das EU Pharmapaket einen Maßnahmenkatalog zur Verbesserung bzw. Beschleunigung des Marktzugangs.

¹¹ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/14627-Biotech-Act_en.

¹² Schröder, H, Thürmann, P et al; Arzneimittelkompass 2025, S. 294; Springer Verlag.

¹³ Erste Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 4. März 2025, BGBl. 2025 I Nr. 75 vom 7. März 2025. Referentenentwurf und Verordnungsbegründung sind unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/arzneimittel-nutzenbewertungsverordnung.html> abrufbar. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat seine Verfahrensordnung mit Beschluss vom 17. Juli 2025 (BAnz AT 17.11.2025 B4) entsprechend angepasst.

ATMP und Seltene Erkrankungen: Initiativen und Perspektiven der Zulassung

Prof. Dr. Daniel Nowak, Prof. Dr. Stefan Vieths | Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) bilden eine wachsende und innovative Produktklasse, die Gentherapien, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte umfasst. Sie eröffnen neue Behandlungsmöglichkeiten insbesondere für Patientinnen und Patienten mit seltenen oder schweren Erkrankungen. Mit der zunehmenden klinischen Entwicklung und Zulassung dieser Produkte steigt die Bedeutung angepasster regulatorischer Strukturen und effizienter Bewertungsverfahren. Nationale und europäische Behörden stehen vor der Aufgabe, die Ermöglichung wissenschaftliche Innovation mit hohen Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu verbinden. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über die rechtlichen Grundlagen, die behördliche Beratungs- und Genehmigungspraxis, die Umsetzung des Medizinforschungsgesetzes sowie aktuelle Maßnahmen zur Harmonisierung und Qualitätssicherung im Bereich der ATMP.

Bedeutung von ATMP im europäischen Arzneimittelrecht

ATMP werden seit 2008 durch die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007¹ unionsweit geregelt. Sie stellen eine hochdynamische Produktkategorie dar, die mittlerweile oftmals einen Übergang von konventionellen zu personalisierten Therapien markiert. In den vergangenen zehn Jahren wurden europaweit über 20 ATMP zugelassen. Hierbei dominierten vor allem CAR-T-Zelltherapien in der Hämato-Onkologie und Gentherapien für seltene genetische Erkrankungen wie zum Beispiel die spinale Muskelatrophie, Netzhautdystrophien oder Hämophilie A/B².

Anträge auf Marktzulassung werden für ATMP auf europäischer Ebene, durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) koordiniert und durch die Mitgliedsstaaten unter Einbindung des Committee for Advanced Therapies (CAT), des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sowie des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) bewertet. Die Dauer eines vollständigen Zulassungsverfahrens liegt typischerweise bei 12 bis 15 Monaten. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) fungiert als nationale zuständige Behörde für die Bewertung, Beratung und Überwachung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) und ist zugleich aktiv in europäischen Expertengremien vertreten.

Im Rahmen der zentralen EU-Zulassungsverfahren hat das PEI bei derzeit insgesamt 21 zugelassenen ATMP bei 10 die Rolle des Rapporteurs (Rapp) oder Co-Rapporteur (Co-Rapp) übernommen und war bei 11 weiteren Verfahren als Concerned Member State (CMS) beteiligt. Dieser hohe Anteil an Rapp- bzw. Co-Rapp-Beteiligungen von fast 50 Prozent unterstreicht die zentrale Rolle des Instituts in Europa und seine wissenschaftliche wie regulatorische Expertise im Bereich der neuartigen Therapien.

Beratung und regulatorische Begleitung

Ein zentrales Element der PEI-Arbeit ist die wissenschaftliche Beratung von Unternehmen, akademischen Entwicklern und Kliniken. Diese Beratungen dienen dazu, Studiendesigns, Qualitätsanforderungen und regulatorische Fragestellungen frühzeitig zu klären und so Entwicklungsrisiken zu reduzieren und die Antragstellung für klinische Studien oder Zulassungsverfahren zu bahnen. Die Nachfrage für Beratungsgespräche am PEI und in der für ATMP zuständige Abteilung Hämatologie, Zell- und Gentherapie (HZG) ist konstant hoch und es wird angestrebt, das Angebot noch auszubauen.

So führte die Abteilung HZG im Jahr 2024 insgesamt 73 Beratungsgespräche durch, ergänzt durch schriftliche Anfragen und externe Fachbegleitungen. Im ersten Halbjahr

2025 wurden bereits 53 Beratungen verzeichnet. Parallel gelang eine deutliche Verkürzung der Wartezeiten, die durch gezielte Priorisierung, Prozesscontrolling und eine engere Abstimmung zwischen internen Fachgruppen erreicht wurde. Trotz gleichbleibender Personalressourcen konnte die Beratungsleistung somit gesteigert werden – ein Beleg für die Effektivität organisatorischer Anpassungen und die hohe Relevanz der Beratungsfunktion für die klinische Entwicklung von ATMP in Deutschland.

Umsetzung des Medizinforschungsgesetzes (MFG)

Das im Jahr 2024 in Kraft getretene Medizinforschungsgesetz (MFG) hat das Ziel, Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen zu beschleunigen und die Zusammenarbeit zwischen den Bundesoberbehörden zu optimieren³.



© Paul-Ehrlich-Institut

Prof. Dr. Daniel Nowak, Humanmediziner (Approbation 2005, Promotion 2006); Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie; Habilitation 2012. 2017 Ruf auf eine W3-Professur für Leukämieforschung an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. 2018-2024 Leiter des Molekularen Tumorboards der Universitätsmedizin Mannheim. Seit 2024 Leiter der Abteilung Hämatologie, Zell- und Gentherapie am PEI.



© Jansen/Paul-Ehrlich-Institut

Prof. (apl.) Dr. Stefan Vieths, staatlich geprüfter Lebensmittelchemiker (Abschluss Studium 1986, Promotion 1989, Habilitation 1995 an der TU Berlin); 2001 außerplanmäßiger Professor am Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main; 1995 bis 2002 Fachgebietsleiter Entwicklung und Standardisierung, 2002 bis 2007 Abteilungsleiter Allergologie, zusätzlich 2010-2023 Vizepräsident, 2024 kommissarischer Präsident, seit 2025 Präsident des PEI.

Für ATMP bedeutet dies insbesondere:

- Verkürzte Bearbeitungsfristen in den Bundesoberbehörden für klinische Prüfungen,
- zentrale Koordinierung von Bewertungsprozessen durch das BfArM,
- sowie die Einrichtung einer spezialisierten Ethik-Kommission für besondere Verfahren (SEKbV) nach Paragraph 41c AMG. Die SEKbV ist seit dem 1. Juli 2025 für bestimmte klinische Prüfungen zuständig, darunter solche mit neuen Arzneimitteln am Menschen sowie ATMP.⁴

Diese strukturellen Maßnahmen sollen Deutschland als Standort für biomedizinische Forschung stärken und die Wettbewerbsfähigkeit im europäischen Kontext erhöhen.

Harmonisierung und Qualitätssicherung

Das PEI beteiligt sich aktiv an der Weiterentwicklung und Interpretation regulatorischer Grundlagen. Für den Bereich der Guten Herstellungspraxis (GMP) wurde mit der im AMG neu verankerten Regelung (Paragraph 14 Abs. 6 und 7 AMG) die Möglichkeit geschaffen, behördliche Empfehlungen zur Auslegung der GMP-Grundsätze für ATMP zu veröffentlichen. Ziele bestehen hierbei in einer praxisorientierten, einheitlichen deutschlandweiten Auslegung, die Herstellern und Prüfern mehr Planungssicherheit geben könnte. Ferner fördert das PEI Kommunikation zwischen Aufsichtsbehörden, forschenden Einrichtungen und Herstellern, um eine kohärente Bewertung von Nutzen-Risiko-Profilen sicherzustellen.

Herausforderungen und Ausblick

Trotz der erheblichen Fortschritte in der Entwicklung und Regulierung von ATMP bestehen weiterhin zentrale Herausforderungen bei der Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit. Insbesondere für seltene Erkrankungen entsteht oftmals ein Spannungsfeld zwischen einem hohen

„unmet medical need“, unterschiedlicher Perspektiven auf Produktinnovationen und häufig nur begrenzter klinischer Datenlage. Kleine Patientenkohorten, heterogene Krankheitsverläufe und individuelle Behandlungsansätze können dabei die Durchführung aussagekräftiger Nutzen-Risiko-Analysen erschweren.

Dieses Spannungsfeld ist unvermeidlich, aber produktiv. Der Austausch zwischen Antragstellern und Behörde dient der Schließung von Informations- und Datenlücken, der Verbesserung der Studienqualität und letztlich der Erhöhung der Patientensicherheit. Eine offene und strukturierte Kommunikation, insbesondere im Rahmen frühzeitiger wissenschaftlicher Beratungen, hat sich dabei als nützliches Element für erfolgreiche Genehmigungsprozesse erwiesen. Des Weiteren misst das Paul-Ehrlich-Institut vor diesem Hintergrund der systematischen Evidenzgenerierung im Rahmen klinischer Prüfungen eine zentrale Bedeutung bei. Nur unter kontrollierten Bedingungen lassen sich Daten zu Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung so erheben, dass sie wissenschaftlich valide und reproduzierbar sind.

Demgegenüber sind Erkenntnisse aus Nachbeobachtungen oder Registerdaten häufig weniger strukturiert, heterogen dokumentiert und methodisch schwer vergleichbar. Sie können wertvolle ergänzende Hinweise liefern, ersetzen jedoch keine strukturiert geplante und durchgeführte klinische Prüfung. Eine belastbare Nutzen-Risiko-Bewertung erfordert daher Studiendesigns, die Datenerhebung gezielt ordnen und Verzerrungen minimieren. Mit seiner Rolle als wissenschaftliche und regulatorische Leitbehörde unterstützt das PEI die Weiterentwicklung evidenzbasierter Bewertungsansätze und arbeitet kontinuierlich daran, die methodischen Grundlagen für eine belastbare Nutzen-Risiko-Bewertung von ATMP zu stärken.

Fazit

Das Paul-Ehrlich-Institut leistet mit seiner wissenschaftlichen und regulatorischen Expertise einen entscheidenden Beitrag zur erfolgreichen Entwicklung und sicheren Anwendung von ATMP in Deutschland und Europa. Durch Effizienzsteigerungen in der Beratung, neue Instrumente zur Harmonisierung und eine enge Zusammenarbeit mit europäischen Partnern stärkt das Institut die translationale Brücke zwischen Forschung, Zulassung und Nutzenbewertung. Die hier vorgestellten Maßnahmen zeigen, dass regulatorische Innovation und wissenschaftliche Exzellenz Hand in Hand gehen müssen, um die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen nachhaltig zu verbessern.

Literatur

¹ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-may-2025_en.pdf (Stand 14.10.2025).

³ Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Medizinforschungsgesetz (MFG), Berlin 2024.

⁴ https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Spezialisierte-Ethik-Kommission/_node.html (Stand 11.11.2025).

ATMP und Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren

Dr. Rimma Berenstein | Stellvertretende Leiterin der Abteilung Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) und Orphan Drugs liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V häufig limitierte vergleichende Evidenz vor. Oftmals wird dies durch die komplexen Therapieansätze und die kleinen Patientengruppen, für die diese Produkte entwickelt werden, begründet. Hierdurch gehe die Planung und Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien mit entsprechenden Herausforderungen einher.

Definition von Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) und Orphan Drugs
ATMP lassen sich in drei Produktkategorien einteilen:¹

- Gentherapeutika, bei denen die therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung auf dem Einbringen rekombinanter Gene in den Körper basiert.
- Somatische Zelltherapeutika, die sich durch manipulierte Zellen oder Gewebe auszeichnen, deren biologische Eigenschaften verändert wurden, oder durch Zellen oder Gewebe, die nicht für die gleichen wesentlichen Funktionen im Körper vorgesehen sind.
- Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, die veränderte Zellen oder Gewebe zur Reparatur, Regeneration oder zum Ersatz von menschlichem Gewebe enthalten.

Bisher wurden nach Empfehlung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) überwiegend Gentherapeutika im Bereich der Hämatologie und Hämato-Onkologie zugelassen und nach Markteintritt in Deutschland im Rahmen der Nutzenbewertung bewertet (z.B. CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung von Lymphomen und weitere Gentherapien zur Behandlung der Hämophilie, Sichelzellkrankheit und β -Thalassämie). Neuere Zulassungen von Gentherapien betreffen auch weitere Indikationen mit bisher limitierten Behandlungsoptionen wie Epidermolysis bullosa (DEB).²

Die Zulassung von ATMP ist häufig mit der Vergabe eines Orphan-Drug-Status verbunden. Orphan Drugs sind Produkte, die zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose einer lebensbedrohlichen oder chronisch belastenden Krankheit bestimmt sind, wobei die Prävalenz der Erkrankung in der Europäischen Union (EU) nicht höher als 5 von 10.000 betragen darf. Darüber hinaus darf für die Indikation keine zufriedenstellende Methode zur Diagnose, Prä-

vention oder Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen sein oder das Arzneimittel muss, falls eine solche Methode existiert, für die von der Erkrankung Betroffenen einen erheblichen Nutzen im Vergleich zu den bestehenden Behandlungsoptionen haben.³

Für die Feststellung des erheblichen Nutzens gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen werden Kriterien herangezogen, die über die in der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AMNutzV) festgelegten Kriterien für die Feststellung eines Zusatznutzens in der Nutzenbewertung hinausgehen. So bezieht die EMA zusätzlich zur verbesserten Wirksamkeit und Verträglichkeit auch einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung der Patientinnen und Patienten in Form einer erleichterten Selbstmedikation oder einer Verbesserung für die Compliance mit ein. Zudem muss für die

Feststellung einer verbesserten Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht zwingend ein quantitatives Element vorhanden sein, sondern diese kann sich auch auf die qualitative Beurteilung anhand klinischer Erfahrung stützen.^{4,5}

Status quo der Regelungen zu ATMP und Orphan Drugs in der Nutzenbewertung

Da sowohl ATMP als auch Orphan Drugs zentral durch die Europäische Kommission zugelassen werden, unterliegen diese Produkte in der Regel der Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V. Für Gentherapien und somatische Zelltherapien besteht nach Paragraph 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen für die Nutzenbewertung. Für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte ist weiterhin zu prüfen, ob diese in den Bereich der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den Paragraphen 135, 137c oder 137h SGB V fallen. Zumeist werden biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte ebenfalls dem Regelungsbereich des Paragraphen 35a SGB V zugeordnet.

In Bezug auf die Bewertungsmaßstäbe bestehen für die Produktklasse der ATMP keine Sonderregelungen in der Nutzenbewertung. So sind für ATMP gleichermaßen Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Besteht für ein ATMP gleichzeitig ein Orphan-Drug-Status, dann greifen die in Paragraph 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V definierten Sonderregelungen. Hiernach gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Übersteigt der Umsatz eines Orphan Drugs mit der gesetzlichen Krankenversicherung innerhalb von zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, entfällt diese Privilegierung und der pharmazeutische Unternehmer muss im Rahmen



© Svea Pleischmann G-BA

Dr. Rimma Berenstein ist seit Juni 2024 stellvertretende Leiterin der Abteilung Arzneimittel im Gemeinsamen Bundesausschuss. Zuvor ist sie dort Teamkoordinatorin für den Bereich Hämatologie und Hämato-Onkologie (2022-2024) sowie Referentin in der Abteilung Arzneimittel gewesen. Von 2013 bis 2017 war sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Charité in Berlin. Sie hat medizinische Biotechnologie an der TU Berlin studiert (2007-2013). Dem schloss sich ein weiterbildendes Studium der Wirtschaftswissenschaften an der Ostfalia Hochschule für angewandte Wissenschaften (2014-2016) an.

einer erneuten Nutzenbewertung Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen.

Da Orphan Drugs anwendungsgebietsbezogen ein Marktexklusivitätsrecht erhalten können, führt der G-BA Nutzenbewertungen dann nur in denjenigen Anwendungsgebieten von Orphan Drugs durch, in denen weiterhin aktive Schutzrechte in Form des Unterlagenschutzes und/oder der Marktexklusivität bestehen.⁶

Seit dem 12. Januar 2025 ist die EU-Verordnung (EU) 2021/2282 über die gemeinsame Bewertung von Gesundheitstechnologien auf EU-Ebene in Kraft. Als erste Produkte werden onkologische Arzneimittel und ATMP bewertet, auch dann, wenn für diese Arzneimittel ein Orphan-Drug-Status besteht. Ab Januar 2028 wird der Bewertungsrahmen auf alle weiteren Orphan Drugs ausgeweitet.⁷

Der G-BA wirkt als Mitglied der HTA-Koordinierungsgruppe und der dazugehörigen Subgruppen an der Erstellung der Joint Clinical Assessments (JCA) mit. Das Verfahren beginnt mit Validierung des Zulassungsantrages durch die EMA. Daraufhin wird der Bewertungsumfang (PICO-Fragestellung) für das jeweilige Arzneimittel zwischen den Mitgliedsstaaten abgestimmt und an den pharmazeutischen Unternehmer für die Dossiererstellung übermittelt. Der G-BA meldet hierfür den aus deutscher Sicht relevanten Bewertungsumfang zurück. Da für Orphan Drugs auf EU-Ebene keine Ausnahmeregelungen bestehen, wird dementsprechend auch in diesen Fällen ein Komparator, der unter Berücksichtigung des nationalen Versorgungskontextes einen geeigneten Vergleichsmaßstab darstellt, durch den G-BA festgelegt und gemeldet.

Ergebnisse der Nutzenbewertungen zu Orphan Drugs und ATMP

Orphan Drugs und meist auch ATMP werden für Anwen-

dungsbereiche mit verhältnismäßig niedrigen Patientenzahlen entwickelt. Deshalb wird in den zugehörigen Nutzenbewertungsbeschlüssen überwiegend eine Anzahl von Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung von unter 1.000 Patientinnen und Patienten ausgewiesen, in etwa einem Drittel sogar unter 100 Patientinnen und Patienten. Gleichzeitig stellen insbesondere ATMP komplexe Therapieansätze dar, die häufig auf der genetischen Manipulation patientenindividueller Zellen basieren.

Dies führt zu entsprechenden Herausforderungen beim Studiendesign randomisierter kontrollierter Studien (RCT) beispielsweise in Bezug auf die Möglichkeit der Verblindung oder geeigneter Erhebungsstrukturen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte. Werden diese Produkte für Behandlungssituationen mit fehlenden kausalen Therapiemöglichkeiten entwickelt, kann sich ggf. aus ethischen Gesichtspunkten zudem eine Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in einen Vergleichsarm mit ausschließlich Best-Supportive-Care als Therapieoption als schwierig gestalten.

Dies führt dazu, dass für diese Arzneimittel die Zulassung häufig allein auf einarmigen Studien basiert und für eine vergleichende Nutzenbewertung indirekte bzw. historische Vergleiche erforderlich werden. Die Einreichung solcher nicht-randomisierten Vergleiche ist in der Nutzenbewertung regelhaft möglich und diese werden folglich durch das IQWiG bzw. den G-BA bewertet. Es ist jedoch festzustellen, dass sich aufgrund der Verwendung ungeeigneter Datenquellen oder einer nicht validen Methodik in den meisten Fällen keine hinreichend sicheren Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung aus den vorgelegten nicht-randomisierten Vergleichen ziehen lassen.

Schwierigkeiten ergeben sich, wenn die verglichenen Patientengruppen sich in ihren Patientencharakteristika

wesentlich unterscheiden, die Daten aus dem verwendeten Register nicht geeignet sind, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten, oder die im Dossier dargestellte Methodik inadäquat oder nicht nachvollziehbar ist.

Indikationsspezifische Register stellen eine wichtige Datenquelle für die Durchführung nicht-randomisierter bzw. historischer Vergleiche dar. Bestehende Register wurden jedoch häufig ohne Berücksichtigung der Anforderungen, die für die Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung erforderlich wären, aufgesetzt. So fehlt in vielen Fällen eine systematische Identifikation von potenziellen Confoundern im Anwendungsgebiet und es findet dadurch keine Erhebung aller erforderlichen Baseline-Charakteristika durch den festgelegten Datensatz statt, oder die Daten werden zu unregelmäßig gemeldet, oder die Definition der Endpunkte ist im Vergleich zu den klinischen

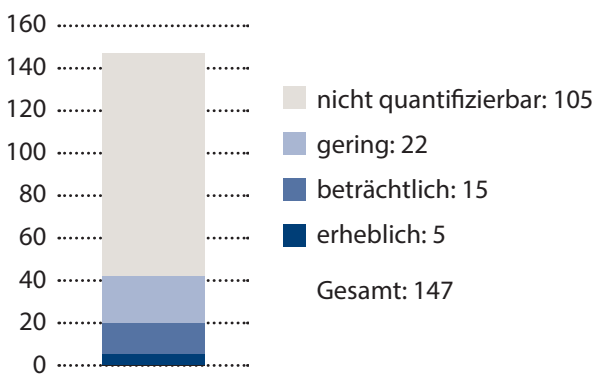
Studien nicht einheitlich oder es liegt eine hohe Anzahl von fehlenden Werten im Datensatz vor.

Weiterentwicklungen im allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in Bezug auf neue Tumormarker und prognostische Faktoren, die bislang in der Routineversorgung nicht erhoben wurden, können zusätzlich die Verwendung retrospektiver Daten aus indikationsspezifischen Registern erschweren. Für viele seltene Erkrankungen fehlt es zudem grundlegend an den erforderlichen Datenerhebungen in einem Medizinregister, um entsprechende Daten für die Nutzenbewertung vorlegen zu können.

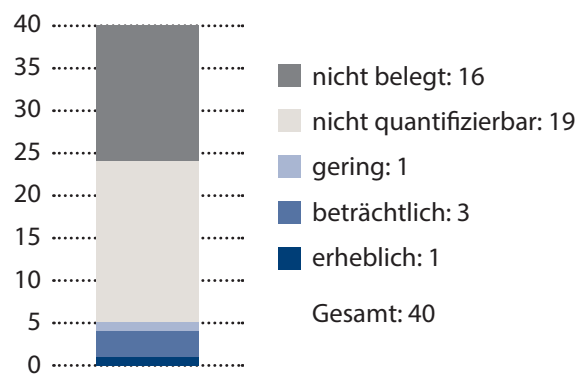
Im Ergebnis liegen für mindestens 50 Prozent der Orphan- und ATMP-Verfahren keine bewertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor (Abbildung 1). Hinzukommt, dass Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einarmigen Studien häufig gar nicht erhoben werden (Ab-

Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Orphan Drugs und ATMPs (Stand der gültigen Beschlüsse Dezember 2025)

a) Orphan Drugs



b) ATMPs



Quelle: G-BA

Abbildung 1: Für mindestens 50 Prozent der Nutzenbewertungen zu Orphan Drugs und ATMP liegen keine bewertbaren Daten vor.

bildung 2). Die Nutzenbewertung ist als vergleichende Fragestellung angelegt und eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist basierend auf einarmigen Studiendaten oder methodisch ungeeigneten nicht-randomisierten Vergleichen in der Regel nicht möglich. In denjenigen Situationen, in denen die Durchführung einer RCT tatsächlich aufgrund ethischer Aspekte nicht machbar ist, können Registerdaten aus indikationsspezifischen Medizinregistern trotz der oben beschriebenen Schwierigkeiten die Möglichkeit eines nicht-randomisierten Vergleichs eröffnen.

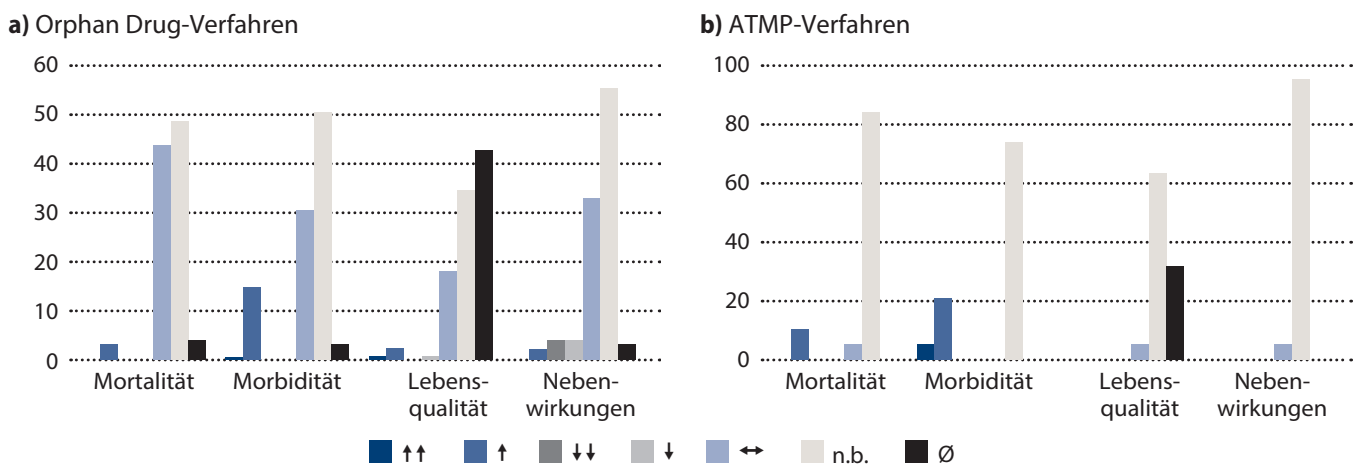
Voraussetzung ist, dass diese Daten auch für die Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind und in einer hinreichenden Datenqualität erhoben werden sowie eine adäquate statistische Methodik zur Auswertung des nicht-randomisierten Vergleiches eingesetzt wird. Dafür ist eine frühzeitige und präspezifizierte Planung durch den pharmazeutischen Unternehmer unter Erstellung eines Studi-

enprotokolls und statistischen Analyseplans notwendig.

Zudem muss bei der Auswahl der Datenquelle berücksichtigt werden, dass für das zu betrachtende Anwendungsgebiet alle erforderlichen Angaben, die im Rahmen der Routineversorgung erhoben werden können, dokumentiert werden. Ist dies nicht der Fall, sollten entsprechende Datenfelder in der Datenquelle ergänzt werden. Da sich insbesondere in denjenigen Therapiesituationen ohne eine kausale Behandlungsmöglichkeit die prospektive Generierung versorgungsnaher Vergleichsdaten bzw. Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf nach Inverkehrbringen des neuen Arzneimittels schwierig gestaltet, sollte die Datenerhebung im Register optimalerweise bereits parallel zur Durchführung der klinischen Studie bzw. vor Inverkehrbringen des Arzneimittels initiiert werden.

Darüber hinaus ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich auch die Vorlage von Daten aus alternativen Studiende-

Zusammenfassung Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte (Stand: September 2025)



Quelle: G-BA

Abbildung 2: Die Ergebnisse der Bewertung relevanter klinischer Endpunkte lassen erkennen, dass bei Orphan Drugs und ATMP beispielsweise Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität häufig nicht erhoben werden.

signs (z. B. Plattform-Studien) möglich, die eine vergleichende Beurteilung der Therapieeffekte zulassen. Um eine verbesserte Nutzung und Aussagekraft von Daten aus Medizinregistern oder von Daten aus alternativen Studiendesigns für die Nutzenbewertung zu ermöglichen, sind jedoch auch entsprechende Investitionen zur Förderung des Aufbaus geeigneter Registerstrukturen und in den Ausbau der Forschungsdateninfrastruktur in Deutschland notwendig.

Abzugrenzen von den oben skizzierten ethischen Erwägungen in Bezug auf die Machbarkeit einer RCT sind Entscheidungen des pharmazeutischen Unternehmens aufgrund wirtschaftlicher oder anderweitiger strategischer Abwägungen auf die Durchführung einer vergleichenden klinischen Studie zu verzichten. So wird der zunehmende Anteil der Orphan Drugs in Anwendungsgebieten entwickelt, in denen bereits kausale Therapieansätze vorhanden sind. Aus der Evaluation der EMA zur Orphan Drug-Regulation geht hervor, dass nur 28 Prozent der Orphan Drugs das Kriterium des erheblichen Nutzens gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen nicht nachweisen mussten.⁸

Zudem werden über 50 Prozent der Orphan Drugs in Anwendungsgebieten mit einer Prävalenz von über 1 in 10.000 entwickelt, wogegen 96 Prozent der seltenen Erkrankungen eine Prävalenz von unter 1 in 10.000 aufweisen.⁹ Das Argument fehlender Behandlungsalternativen, die aus ethischen Erwägungen ein vergleichendes Studiendesign nicht ermöglichen, oder zu wenigen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet für eine ausreichende Rekrutierung greift daher für den Großteil der derzeit entwickelten Orphan Drugs nicht.

Darüber hinaus zeigen diverse Beispiele aus den Verfahren nach Paragraph 35a SGB V, dass auch in Anwendungsgebieten mit niedrigen Patientenzahlen (z. B. < 100 Patientinnen und Patienten) eine valide RCT realisierbar ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.^{10,11,12}

Auch komplexe Therapieansätze wie eine CAR-T-Zelltherapie sprechen nicht grundsätzlich gegen die Durchführung einer vergleichenden klinischen Studie wie aus verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren zu frühen Therapielinien des DLBCL und multiplen Myeloms ersichtlich ist.^{13,14,15,16}

Unbestritten ist, dass sich für Ultra-Orphan-Indikationen mit einer Prävalenz von <1 in 50 000 Fallgestaltungen ergeben können, in denen aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen keine RCT machbar ist.

Rolle der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD)

Der G-BA hat nach Paragraph 35a Absatz 3b SGB V die Möglichkeit, die Erhebung von anwendungsbegleitenden Daten und von Auswertungen vom pharmazeutischen Unternehmer einzufordern. Die Möglichkeit der Forderung beschränkt sich auf Arzneimittel mit einem Orphan Drug-Status oder auf Arzneimittel, die eine bedingte Zulassung oder eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erhalten.

Der G-BA kann die Befugnis zur Versorgung mit einem Arzneimittel, für das eine solche Datenerhebung gefordert wurde, auf diejenigen Leistungserbringer beschränken, die an der Datenerhebung teilnehmen. Darüber hinaus muss der G-BA Vorgaben an die Dauer, die Art und den Umfang der Datenerhebung und die Auswertung machen, inklusive zur Methodik und zu patientenrelevanten Endpunkten und deren Erfassung.

Derzeit laufen fünf anwendungsbegleitende Studien, von denen vier ATMP betreffen (Onasemnogen Abersparvovec (spinale Muskelatrophie), Brexucabtagen Autoleucel (Mantelzelllymphom), Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B), Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A)). Die erste Nutzenbewertung auf der Grundlage einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird voraussichtlich

Mitte 2027 für den Wirkstoff Onasemnogen Aporparvovec erfolgen, sieben Jahre, nachdem der Wirkstoff in Verkehr gekommen ist.

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung stellt aufgrund der bestehenden Herausforderungen in den Registerstrukturen in Deutschland kein geeignetes Instrument dar, um Evidenzlücken für Orphan Drugs und ATMP in der Nutzenbewertung zeitnah zu schließen. So kann der Beschluss zur Forderung einer AbD erst mit Markteintritt des betroffenen Arzneimittels seine Wirkung entfalten, wonach sich eine zeitaufwändige Abstimmung von Studienunterlagen mit dem pharmazeutischen Unternehmer anschließt.

Obwohl häufig umfassendere Änderungen an der Datenquelle zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung erforderlich sind, kann der G-BA dabei keine direkten Anforderungen an die Registerbetreiber selbst stellen, sondern nur an den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer. Dies verzögert wesentlich den Beginn der Datenerhebung. Durch die zusätzlich notwendige Studiedauer für eine ausreichende Beobachtungszeit der Endpunkte sind somit weitergehende Daten für die Nutzenbewertung oftmals erst mehrere Jahre nach Markteintritt verfügbar.

Aufgrund des nicht-randomisierten Charakters der Datenerhebung ist zudem eine ausreichende Patientenzahl für eine sachgerechte Adjustierung für potenzielle Effektmotifikatoren (Confounder) notwendig. Dies erfordert für die Realisierbarkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Daher ermöglicht das Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung auch in Bezug auf Ultra-Orphans keine weitergehende Schließung von Evidenzlücken.¹⁷

Fazit und Ausblick

Der Status als Orphan Drug oder als ATMP ist nicht gleichzusetzen mit der fehlenden Machbarkeit einer RCT. In spezifischen Behandlungskonstellationen, beispielsweise bei Fehlen kausaler Therapieansätze oder in Bezug auf sehr seltene Erkrankungen kann die Durchführung mit besonderen Herausforderungen verbunden und im Einzelfall aufgrund ethischer Erwägungen tatsächlich nicht möglich sein. Dies ist jedoch abzugrenzen von Therapiesituationen, in denen die Durchführung einer RCT zwar grundsätzlich möglich wäre, sich der pharmazeutische Unternehmer aber aufgrund der damit einhergehenden Herausforderungen aus strategischen oder wirtschaftlichen Gründen dagegen entscheidet. Dies führt dazu, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens in der Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der einarmigen Studiendaten in der Regel nicht möglich ist.

Ein proaktiver Ausbau der Forschungsdateninfrastruktur inklusive indikationsspezifischer Registerstrukturen in Deutschland kann genutzt werden, um die Evidenzbasis von Orphan Drugs und ATMP zu verbessern und für die Nutzenbewertung zugänglich zu machen. Für eine effiziente und zeitnahe Schließung von Evidenzlücken müssen frühzeitig Datenstrukturen etabliert werden, um Vergleichsdaten bereits vor Markteintritt eines Arzneimittels zu erheben und Potenziale für die Durchführung neuer Studiendesigns zu eröffnen. Hierdurch kann auch in Indikationen, in denen bisher keine geeignete Behandlungsoption zur Verfügung stehen, ein methodisch geeigneter nicht-randomisierter Vergleich zu Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf bzw. einer historischen Kohorte ermöglicht werden.

Literatur

- ¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
- ² <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-topical-gene-therapy-treatment-dystrophic-epidermolysis-bullosa>
- ³ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview>
- ⁴ Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, OJ L 18, 22.1.2000; <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/eng>
- ⁵ Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product' and 'clinical superiority' OJ L 103, 28.4.2000; <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/847/oj/eng>
- ⁶ G-BA Beschluss, 20. November 2025, Verfahrensordnung, Änderung zum 5. Kapitel – Änderungen aus Anlass der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – Unterlagenschutz, <https://www.g-ba.de/beschlusse/7546/>
- ⁷ Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (Text with EEA relevance); PE/80/2021/INIT; OJ L 458, 22.12.2021; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32021R2282>
- ⁸ Commission Staff Working Document Evaluation Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products SWD/2020/0163 final; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020SC0163>
- ⁹ Aartsma-Rus A., Dooms M., Le Cam Y., 2021, Orphan Medicine Incentives: How to Address the Unmet Needs of Rare Disease Patients by Optimizing the European Orphan Medicinal Product Landscape Guiding Principles and Policy Proposals by the European Expert Group for Orphan Drug Incentives (OD Expert Group), *Frontiers in Pharmacology*, Volume 12 – 2021, <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.744532>
- ¹⁰ G-BA Beschluss zu Tivozanib, 19. April 2018, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/324/#beschlusse>
- ¹¹ G-BA Beschluss zu Blinatumomab, 20. Januar 2022, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/720/#beschlusse>
- ¹² G-BA Beschluss zu Axitinib, 21. September 2017, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/283/#beschlusse>
- ¹³ G-BA Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel, 21. Dezember 2023, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#beschlusse>
- ¹⁴ G-BA Beschluss zu Lisocabtagen Maraleucel, 16. November 2023, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/#beschlusse>
- ¹⁵ G-BA Beschluss zu Ciltacabtagen Autoleucel, 15. Mai 2025, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1088/#beschlusse>
- ¹⁶ G-BA Beschluss zu Idecabtagen Vicleucel, 19. Dezember 2024, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1068/#beschlusse>
- ¹⁷ IQWiG, 14. Mai 2020, [A19-43] Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report, <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>

ATMP und seltene Erkrankungen: Potenzial und Herausforderungen

Dr. Henning Kleine | Director Market Access und Teil der Geschäftsführung
bei AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Immer mehr seltene Erkrankungen können mit zielgerichteten Medikamenten behandelt werden, und auch pathophysiologische Prozesse, die sich bislang einer Therapie entzogen haben, können zunehmend beeinflusst werden. Gen- und Zelltherapien spielen hierbei eine wichtige Rolle, da sie neue Zielstrukturen erschließen und zu verbesserten Nutzen-Risiko-Profilen führen können. Allerdings ergeben sich regelhaft Herausforderungen an die Nutzenbewertung und die Vergütung dieser innovativen Behandlungsregime: Therapien für kleine Patientengruppen oder zur Einmalanwendung werden mit Studienformaten zugelassen, die eine hinreichende Abschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit durch regulatorische Behörden erlauben aber den Nachweis des Zusatznutzens aufgrund hoher methodischer Hürden erschweren. Gleichzeitig müssen Vergütungsmodelle neu gedacht werden, wenn Therapiekosten, die sich bei Dauertherapien auf viele Jahre verteilen, durch eine Einmalanwendung vorgezogen werden.

N neue Chancen durch ATMP und Orphan Drugs

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP, deutsch: Arzneimittel für neuartige Therapien) sind Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.¹ Oft handelt es sich dabei um Therapien für Patienten ohne zufriedenstellende Optionen mit hohem medizinischem Bedarf. Dies zeigt sich auch im hohen Anteil von ATMP an den von der EMA als „Priority Medicines“ (PRIME) klassifizierten Arzneimitteln: mit Stand August 2025 waren von 96 Priority Medicines mehr als ein Drittel als ATMP klassifiziert.²

Auch bei Betrachtung der seitens der EMA bewerteten ATMPs (Stand 2024 waren es 27) zeigt sich der hohe medizinische Bedarf, der durch diese Arzneimittelklasse adressiert wird: 52 Prozent hatten eine PRIME-Klassifizierung und 74 Prozent hatten Orphan Drug-Status.³

ATMP werden durch CAR-T vor allem mit der Onkologie assoziiert, eine Analyse der PRIME-ATMP zeigt allerdings eine breiter gefächerte Entwicklung auch in anderen Therapiegebieten. So entfielen von 36 Produkten 12 auf die Onkologie, 8 auf die Endokrinologie (darunter auch einige hereditäre Formen), 6 auf kongenitale Erkrankungen, 5 auf die Ophthalmologie, 2 auf die Immunologie und 3 auf andere Anwendungsgebiete.⁴

Häufig können über ATMP pathophysiologische Prozesse beeinflusst werden, an denen mit klassischen „Small molecules“ oder Biologika kein Ansatzpunkt möglich ist. Ein Beispiel für den experimentellen ATMP-Einsatz außerhalb der Onkologie ist die Behandlung mit anti-CD19 CAR-T bei refraktärem Systemischem Lupus Erythematoses (SLE). SLE geht mit einem gut 5-fach erhöhten Sterberisiko bei inzidenten Patienten unter 45 Jahren einher.⁵

Der Einsatz von anti-CD19 CAR-T bei 5 Patienten unter

25 Jahren mit therapierefraktärem SLE mit Multiorganbeteiligung führte zu therapiefreier dauerhafter klinischer Remission bei allen 5 Patienten.⁶ Ausgehend von dieser hoch relevanten Proof-of-concept-Arbeit befinden sich inzwischen mehrere CAR-T in der klinischen Entwicklung für Autoimmunerkrankungen. Dennoch bleiben ATMP im Großen und Ganzen bisher eine Randerscheinung im Markt für verschreibungspflichtige Arzneimittel: 2024 wurden in Deutschland 43 neue innovative Arzneimittel eingeführt, darunter war keine neue Gen- oder Zelltherapie.⁷

Herausforderungen für den Marktzugang von ATMP und Orphan Drugs

ATMP und Orphan Drugs stellen für viele Patientinnen und Patienten eine bedeutsame und manchmal die einzige Therapieoption dar. Unterschiedliche nationale Regelun-

gen in den EU-Staaten und methodische Herausforderungen in der Nutzenbewertung haben Einfluss auf den Zugang von Patienten zu diesen wichtigen Therapieoptionen.

Ungleiche Bewertung innerhalb der EU

Bei den bereits zugelassenen ATMP stellt eine wesentliche Herausforderung die regelhafte Überführung in die Versorgung dar. Eine Analyse von 18 bis Ende 2023 von der EMA zugelassenen ATMP zeigt deutliche Unterschiede in der Verfügbarkeit in 23 von 27 analysierten EU-Mitgliedsstaaten. Die Verfügbarkeit von ATMP war mit 89 Prozent am höchsten in Deutschland, gefolgt von Frankreich und Italien mit je 61 Prozent. Nur ein Drittel der untersuchten ATMPs war in mehr als einem Drittel der Mitgliedsstaaten verfügbar, bei drei dieser sechs ATMP handelt es sich um CAR-T für hämatologische maligne Erkrankungen mit mehreren Indikationen.⁸

Neben Herausforderungen bei der häufig notwendigen Zertifizierung von Behandlungszentren, einer unzureichenden spezialmedizinischen Versorgung gerade in ländlichen Gegenden oder einer komplexen Supply Chain für CAR-T lohnt sich auch ein Blick auf die Nutzenbewertungsverfahren. Eine Analyse von HTA-Ergebnissen für ATMP in Deutschland, Frankreich, Italien und den Niederlanden zeigt eine erhebliche Variabilität hinsichtlich des anerkannten Zusatznutzens (ZN). Während in Italien 5/5 bewertete Indikationen von Gentherapien einen bedeutsamen Zusatznutzen und Innovationsstatus (Anmerkung: höchster Zusatznutzenstatus) zugesprochen bekommen haben, wurde in Frankreich nur 1/8 Bewertungen ein erheblicher ZN attestiert (ASMR II) und in 6/8 Bewertungen ein moderater ZN abgeleitet. In Deutschland wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in 6/8 Fällen ein nicht-quantifizierbarer ZN attestiert, ein durch den Or-



© Dr. Henning Kleine

Dr. Henning Kleine

ist Director Market Access und Teil der Geschäftsführung bei AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Als promovierter Molekularbiologe hat er viele Jahre mit steigender Verantwortung bei AbbVie im Bereich Medical Affairs gearbeitet, zuletzt als Vice President für Europa. Er bringt vielfältige Expertise bei der Forschung und Entwicklung sowie Kommerzialisierung von innovativen Arzneimitteln mit.

ATMPs und Orphans – Zahlen und Fakten

36 PRIME-ATMPs
ca. 1/3 aller Priority Medicines

27 ATMPs 2024 EMA
(<1/2 mit PRIME und ca. 3/4 mit Orphan-Status)

3,000+ Orphan Designations
ca. 1/3 aller Priority Medicines

260+ Orphan-Zulassungen

Quelle: EMA

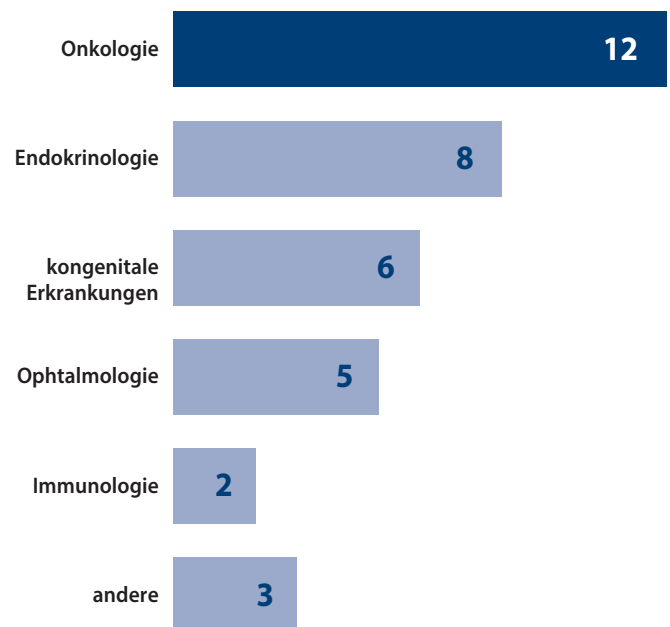
Abbildung 1: Der hohe medizinische Bedarf, den ATMP adressieren, zeigt sich auch im Anteil von 52 Prozent der Wirkstoffe, die eine PRIME-Klassifizierung erhalten haben.

phan-Status gesetzlich gesicherter Mindestzusatznutzen.⁹ Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu Italien geringere ZN-Einstufung in Deutschland liegt in den hohen Evidenzanforderungen, die besonderen Therapiesituationen oft nicht gerecht werden.

Herausforderungen durch kleine Patientengruppen

Häufig zielen ATMP auf kleine Patientengruppen: in 30 von 38 Verfahren stellt der G-BA weniger als 1.000 Patienten fest. Damit ergeben sich für ATMP hinsichtlich des

Therapiegebiete der aktuellen PRIME-ATMP



Quelle: ⁴

Abbildung 2: Die Therapiegebiete der aktuellen PRIME-ATMP entfallen vor allem auf Onkologie, Endokrinologie, kongenitale Erkrankungen und Ophthalmologie.

AMNOG-Verfahrens oft ähnliche Herausforderungen, wie sie im Allgemeinen bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen zu finden sind.¹⁰

Die Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs hat sich seit der Einführung der EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden vor gut 25 Jahren erheblich beschleunigt mit mehr als 3.000 vergebenen Orphan-Klassifizierungen und mehr als 260 zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden.¹¹ Diese für die betroffenen Patientinnen und Patienten erfreuliche Zunahme an Therapieoptionen

kann sicherlich als europäische Erfolgsgeschichte gelten. Mitunter wird die steigende Zahl von Orphan Drugs mit dem Vorwurf des willentlichen „Salami-Slicings“ zur Erlangung eines OD-Status in Verbindung gebracht, also der artifiziellen Verkleinerung einer Patientenpopulation. Dabei ist dies aus regulatorischer Sicht nicht möglich.^{12,13}

Im Gegenteil ergeben sich für Arzneimittel mit mehreren Indikationen häufiger Situationen, in denen der OD-Status aufgrund der Zulassung einer Indikation für die Teilpopulation eines größeren (Nicht-OD) Indikationsgebiets verloren geht und somit eine doppelte Dossierpflicht eintritt (für die Bestandsindikation jetzt unter Vollbewertungsmaßstäben und für die neue Indikation). Des Weiteren unterliegen bereits 80 Prozent der in Deutschland mit Orphan Drugs erzielten Umsätze einer „regulären“ Nutzenbewertung, die durch Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze ausgelöst wird (Analyse des vfa aus dem Jahr 2023).

Die Entwicklung von ATMP und Orphan Drugs im Allgemeinen ist aufgrund der aufwändigeren Forschung und Entwicklung in seltenen Indikationen eine Herausforderung für Arzneimittelhersteller, kann sich aber im Erfolgsfall aufgrund des oftmals bedeutsamen therapeutischen Fortschritts und des raschen Eintritts in die Versorgung trotzdem lohnen. Der derzeitige Anteil von Orphans am weltweiten Umsatz mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln liegt bei etwa 20 Prozent. Dieser Umsatzanteil wird voraussichtlich auch bis zum Ende der Dekade stabil bleiben, wenn man den Orphan Drug-Anteil an den fortgeschrittenen klinischen Entwicklungsprogrammen und den prognostizierten weltweiten Umsätzen betrachtet.¹⁴

Herausforderungen durch Einmalgabe

Neben oft kleinen Patientengruppen stellt sich im HTA-Verfahren für viele ATMP zusätzlich die Herausforderung die langfristige patientenrelevante Überlegenheit einer

Aussagen der EMA zu den Bedingungen für die Erteilung des Orphan Drug-Status

” The fact that a subset of patients exists in whom the medicinal product is expected to show a favourable benefit / risk (as defined in the proposed therapeutic indication) would generally not be sufficient to define a distinct condition.

” When evaluating an application for designation, the Committee on Orphan Medicinal Products will consider an orphan condition in broad terms in order to avoid designations related to artificial subsets of a particular condition.

Quelle:^{12,13}

Abbildung 3: Es ist regulatorisch laut der EMA nicht zulässig, die Patientenpopulation durch ein absichtliches „Salami-Slicing“ zu verkleinern, um den OD-Status zu erhalten.

Einmalgabe gegenüber einer kontinuierlich verabreichten Vergleichstherapie zu belegen. Während regulatorische Anforderungen oft mit Nicht-Unterlegenheitsstudien mit kürzerer Laufzeit befriedigt werden können, verlangen die HTA-Anforderungen mitunter dezidierte zusätzliche randomisierte kontrollierte Studien mit langfristigen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten.

Als Beispiel soll hier mit RGX-314 ein ATMP im Bereich der Ophthalmologie beschrieben werden: RGX-314 ist eine vektorbasierte Gentherapie, die mittels Injektion in das im-

munologisch abgrenzbare Augennere eingebracht wird und dort zur dauerhaften Expression eines gegen VEGF gerichteten Antikörpers führt. Hierdurch kann die regelhafte und breitflächig praktizierte intravitale Injektion von anti-VEGFs vermieden und somit eine dauerhafte Verlangsamung der Visusverschlechterung bei Patienten mit feuchter Makuladegeneration erreicht werden.¹⁵

Das zulassungsrelevante Studienprogramm zu RGX-314 besteht aus zwei Phase-III-Studien (ATMOSPHERE, ASCENT) im Vergleich mit Ranibizumab, die in einem Nichtunterlegenheits-Design mit dem Endpunkt BCVA zu Woche 52 durchgeführt werden. In einer zusätzlich laufenden H2H-Studie (ACHIEVE) wird eine Einmalgabe von RGX-314 mit einer Ranibizumab-Gabe PRN (pro re nata) über bis zu fünf Jahren mit 187 Patienten pro Arm verglichen.

Die aufwändige H2H-Studie soll die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens erhöhen. Die erheblichen Unterschiede bei den Anwendungsschemata der experimentellen Gentherapie und dem zulassungskonformen Einsatz der Vergleichstherapie stellen eine Herausforderung für die Operationalisierung solcher Studien dar und sind trotz hoher Qualitätsstandards ein Einfallstor für im Rahmen der Nutzenbewertung geäußerte methodische Kritik zum Verzerrungspotenzial der betrachteten Endpunkte.

Ein Lösungsansatz: Empfehlungen der Nationalen

Strategie für gen- und zellbasierte Therapien

Dass ATMP und Orphan Drugs hoch relevant sind für schwer erkrankte Patientinnen und Patienten steht außer Frage. Um den frühen und breiten Zugang in Deutschland auch zukünftig sicherzustellen, wurden konkrete Handlungsempfehlungen bereits in der nationalen Strategie für gen- und zellbasierte Therapien benannt, die hier abschließend zusammengefasst werden.¹⁶

Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung: Eine Anpassung rechtlicher Rahmenbedingungen und Ausführungsverordnungen (AM-NutzenV, G-BA-Verfahrensordnung) ist notwendig. Es soll nicht nur Evidenz der höchsten Evidenzstufe gefordert werden, sondern die Bewertung soll auf Basis der Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe erfolgen, so dass die eingereichten Studien berücksichtigt werden (müssen).

Anpassung der Kriterien für die Berücksichtigung versorgungsnaher Daten bei der Nutzenbewertung: Die Anforderungen an eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) sind unverhältnismäßig hoch. Die Angemessenheit und Realisierbarkeit einer AbD müssen daher bereits im ersten Verfahrensabschnitt und noch vor Beauftragung unter Einbindung der Fachkreise und des betroffenen Unternehmens beurteilt werden.

Konkretisierung der nutzenbasierten Preisbildung: Die im Rahmen des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) eingeführten Leitplanken sollen entfallen und die Nutzenkategorie „nicht quantifizierbar“ soll damit auf ihre ursprüngliche Bedeutung zurückgeführt werden (nicht kleiner als gering).

Verstärkte Nutzung von erfolgsabhängigen Erstattungsmodellen (Pay-for-Performance):

Auch wenn Pay-for-Performance-Verträge nach Paragraph 130b SGB V bereits heute geschlossen werden können, muss zur Schaffung von Anreizen durch verschiedene Vergütungsmodalitäten, insbesondere Einmalzahlungen gegenüber Ratenzahlungen, die derzeitige Struktur des Risikopools im Morbi-RSA an diese neuen Modelle angepasst werden. Außerdem muss die Möglichkeit des Trackings von Patientinnen

und Patienten gemäß dem Sondergutachten des Bundesamts für Soziale Sicherung geschaffen werden.

Vereinheitlichung und Kostendeckung der Vergütung:

Die Vergütung der (oft komplexen und teuren) Diagnostik und die Erstattung von Qualitätssicherung/Aufwänden in den Behandlungseinrichtungen ist angeraten.

Standardisierung der Erfassung und Dokumentation von Anwendungsdaten:

Ein nationales GCT-Register soll aufgebaut und angebunden werden für die standardisierte und digitalisierte Nachverfolgung von Anwendung, Langzeitsicherheit und Wirksamkeit, einheitliche Prüfprozesse zur Ermittlung der Evidenz für nicht-zulassungsfähige GCT. Es wird der Aufbau einer altruistischen Betreiberstruktur vorgeschlagen, wobei die Kosten von Staat und gegebenenfalls Herstellern getragen werden sollen.

Literatur

- ¹ Paul Ehrlich Institut, <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-no-de.html> letzter Zugriff 25. September 2025.
- ² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines> (Zugriff: 13.8.2025).
- ³ Alaburde S, Ivaska J, Kaspute G and Ivaskiene T (2025) *Front. Med.* 12:1623689. doi: 10.3389/fmed.2025.1623689
- ⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>
- ⁵ Zen et al. (2023) *Eur J Intern Med* 112: 45-51.
- ⁶ Mackensen et al. (2022) *Nat Med* 28: 2124-2132.
- ⁷ <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/innovationsbilanz-2024> (Zugriff: 13.8.2025).
- ⁸ Cechová, Z., Kubátová, J., Bártová, A. et al. (2025) *Ther Innov Regul Sci* 59, 728-736.
- ⁹ Gozzo L, Romano GL, Romano F, Brancati S, Longo L, Vitale DC and Drago F (2021) Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products: Comparison Among 3 European Countries. *Front. Pharmacol.* 12:755052. doi: 10.3389/fphar.2021.755052.
- ¹⁰ <https://www.amnog-monitor.com/de/> (Zugriff: 13.8.2025).
- ¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview#infosheet-orphan-medicines-in-the-eu-74571> (Zugriff: 13.8.2025).
- ¹² EMA, Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 27.03.2014; EMA/COMP/15893/2009, ENTR/6283/00 Rev 4, online abrufbar unter https://health.ec.europa.eu/document/download/97cd987c-9cfb-4226-8a34-d8250af59833_en (Zugriff am 24.Juni 2025).
- ¹³ Communication from the Commission on Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medicinal products; Official Journal C 178 , 29/07/2003 P. 0002 – 0008; online abrufbar unter [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52003XC0729\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52003XC0729(01)) (Zugriff 13.08.2025).
- ¹⁴ <https://www.evaluate.com/thought-leadership/orphan-drugs-2025-report/> (Zugriff: 13.8.2025).
- ¹⁵ Ding et al. (2019) *J Clin Invest.* 129(11):4901-4911.
- ¹⁶ https://www.bihealth.org/fileadmin/GZT/NEU_250619_Strategiepapier_DE.pdf (Zugriff: 13.8.2025).

Datenbasis bei ATMP und seltenen Erkrankungen aus Sicht von Patientinnen und Patienten

Susanne Teupen | Stabsstelle Patientenbeteiligung im Gemeinsamen Bundesausschuss

Oft unzureichende Datenbasis
In den Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products) und den „klassischen“ seltenen Erkrankungen stehen nach Zulassung häufig nicht ausreichende Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zur Verfügung.

Oftmals liegen nur Daten aus einarmigen Studien nach Zulassung vor. Die Gründe dafür sind oftmals kleine Patientenzahlen bei seltenen und schweren progredienten Erkrankungen und gleichzeitig hohem medizinischen Bedarf (unmet medical need).

Wenn zum Nachweis des Nutzens zum Beispiel indirekte Vergleiche nicht möglich oder dramatische Effekte bei ein-

armigen Studien nicht ableitbar sind, hat der Gesetzgeber dem G-BA die Möglichkeit eröffnet, eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu fordern, um eine spätere Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Bisher wurden AbDs vor allem dann beschlossen, wenn in einer schweren, oft lebensbedrohlichen Erkrankung mit schnellem Krankheitsprogress die Verfügbarkeit des Arzneimittels eine signifikante Verbesserung der Therapieoptionen versprach, etwa in einem supportiven oder palliativen Setting. In der Regel lagen zudem bedeutsame methodische Mängel im Studiendesign vor oder es fehlten geeignete Langzeitdaten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen. Voraussetzungen für eine AbD sind zudem möglichst bestehende Register sowie eine ausreichende Zahl an Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.

Sichere Verfügbarkeit von ATMP für Patientinnen und Patienten

Vielversprechende neue Arzneimittel sollen Patientinnen und Patienten insbesondere bei schweren und seltenen Erkrankungen schnellstmöglich zur Verfügung stehen. Die Forderungen der AbDs sind zudem mit einer Versorgungsbeschränkung auf spezifische Leistungserbringer sowie mit erneuten Erstattungsbetragsverhandlungen verbunden, selbst beim Scheitern einer AbD.

Mögliche Interessenskonflikte, wie die Verknüpfung von Datengenerierung und Kostenersparnis, scheinen hinderlich zu sein. Erste Erfahrungen zeigen, dass die Umsetzung der AbD schwierig ist. Kritisiert werden hohe methodischen Anforderungen, wie die verschobene Nullhypothese und die Confounder-Adjustierung, sowie die dadurch bedingte lange Studiendauer.

Insbesondere in dynamischen Therapiegebieten wie der Onkologie kann dies dazu führen, dass auf andere Thera-



© Georg J. Lopata/Axentis

Susanne Teupen (MPH) ist seit 2008 Referentin in der Stabsstelle Patientenbeteiligung im Gemeinsamen Bundesausschuss. Sie war zuvor Referentin eines Bundestagsabgeordneten für Gesundheitspolitik und wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Gesundheitssystemforschung an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Frau Teupen hat Humanmedizin an der FU Berlin und Pflegewissenschaften in Berlin studiert. Zudem absolvierte sie ein Public Health-Studium an der TU Berlin mit dem Schwerpunkt Statistik und Methoden.

piealternativen ausgewichen wird, die nicht einer AbD unterliegen oder dass Therapiewechler eine sinnvolle der Auswertung der Daten unmöglich machen.

Bessere Daten von Anfang an

Die AbDs benötigen teilweise sehr lange Zeiträume, bis patientenrelevante Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm aufweisen. Die Anforderungen an die AbDs sind, dass sich in den Daten konsistente Ergebnisse in Endpunktkategorien der Mortalität, Morbidität, Schweregrad von krankheitsspezifischen Symptomen und Nebenwirkungen mittels geeigneter etablierter und validierter Messinstrumente zeigen.

Eine besondere Schwierigkeit besteht bei den Erhebungszeitpunkten patientenberichteter Endpunkte insbesondere gesundheitsbezogener Lebensqualität. Entsprechend können gegebenenfalls bei Ende der Studie die in der Kontrolle verwendeten Arzneimittel schon nicht mehr dem aktuellen Versorgungsstandard entsprechen. Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, besteht die Gefahr, dass der G-BA aufgrund dessen keinen Zusatznutzen anerkennt.

Eine zeitnahe breite Erfassung von Patientendaten schon mit Zulassung sind daher von höchster Wichtigkeit und sollten von pharmazeutischen Unternehmern eingeplant werden. Auch hier ist zu diskutieren, welche Daten brauchen wir? Was ist die bestverfügbare Evidenz?

Effektivere Datengenerierung? Mehr Wissen statt Hoffnung

Während der Einführung des AMNOG-Verfahrens in Deutschland wurde oft der Kommentar des „lernenden Systems“ bemüht. Auch für eine bessere Datenlage sollten neue Wege überlegt und beschritten werden, da die bisherigen Erfahrungen mit den AbDs zeigen, dass die Verfah-

ren zu lange dauern und schwierig in der Umsetzung sind. Hier sollten bereits bestehende Indikationsregister auf nationaler und auch europäischer und internationaler Ebene ausgebaut werden. Auch der Austausch von Daten durch pharmazeutische Unternehmen bei Registern sollte im Interesse der Patientinnen und Patienten keine Hürde darstellen.

Trotzdem zeigen aktuelle Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung, dass randomisierte kontrollierte Studien grundsätzlich auch in kleinen Patientengruppen möglich und notwendig sind. Auch valide indirekte Vergleiche sind möglich. Gerade bei Gentherapien, insbesondere in Therapiegebieten wie der der Hämophilie oder der Sichelzellanämie ist dies wichtig, da trotz der Seltenheit der Erkrankungen effektive und sichere Therapiealternativen zur Verfügung stehen, gegen die sich ein ATMP vergleichen sollte. Patientinnen und Patienten müssen die Effektivität und Nebenwirkungen abwägen können.

Es muss sichergestellt sein, dass hinreichende Grundlagen geschaffen werden, die erlauben, dass ausreichende und qualitativ hochwertige/aussagekräftige Daten generiert werden können. Auf dieser Basis muss eine sichere und wissensbasierte Einschätzung und Abwägung des Nutzens und möglicher Risiken für Patientinnen und Patienten stattfinden – die Hoffnung allein reicht nicht aus.

Datenbasis bei seltenen Erkrankungen und ATMP: Was sehen wir? Was würden wir gerne sehen?

Dr. Harald Herholz, MPH | Kassenärztliche Vereinigung Hessen

Bei der Mehrheit der ATMP sowie Orphan Drugs ist in den vergangenen Jahren durch den G-BA ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vergeben worden. Die Hersteller erklären das oft mit Gründen wie: zu wenige Patienten, zu kurze Zeiträume oder die mangelnde Möglichkeit von RCT bzw. Head-to-head-Trials. 2019 wurde eine potenzielle Lösung des Problems implementiert: Die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD). Doch die Bilanz fällt ernüchternd aus. Welche Alternativen haben wir? Ein Vorschlag lautet, AbD bereits mit der Zulassung zu implementieren. Doch dies dürfte zu wenig Besserung führen angesichts der unmittelbaren Erstattungsfähigkeit in Deutschland direkt nach der Zulassung. Ferner wird vorgeschlagen, bereits in Phase II mit der AbD zu beginnen. Doch auch hier gibt es technische Probleme. Bei extrem kleinen Zielgruppen unter 100 Patienten sollten Real-World-Strategien entwickelt werden, die einen Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung bzw. zum Therapiestandard erlauben.

Was sehen wir?

In den letzten zehn Jahren zeigt sich immer wieder das gleiche Bild: ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen wird seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Mehrheit der Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) sowie den Orphan Drugs vergeben. Leider gibt es nur wenige Ausnahmen wie etwa Luxturna® oder Libmeldy®. Die Hersteller erklären das oft mit denselben Gründen wie zu wenigen Patienten, zu kurzen Zeiträumen oder der mangelnden Durchführbarkeit von randomisierten kontrollierten Studien bzw. Head-to-head-Trials.

2019 wurde eine potenzielle Lösung des Problems implementiert: Die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD). Ziel war es, durch eine bessere Datenbasis eine erneute Bewertung durchzuführen, um zu einem quantifizierbaren Zusatznutzen zu gelangen. Ein Jahr später, 2020, wurde die erste AbD mit Zolgensma® begonnen.

Doch die Bilanz fällt ernüchternd aus. Auswahl ist eine Einzelfallentscheidung des G-BA. Von 69 Kandidaten kam es bislang zu lediglich 20 begonnenen AbD-Verfahren, wobei davon nur neun Verfahren tatsächlich implementiert wurden – zwei Verfahren wurden vorzeitig eingestellt. Nach fünf Jahren existieren lediglich fünf AbDs, bei denen Daten erhoben werden. Das sieht nicht nach einer großen Lösung aus.

Der unterschätzte Faktor Zeit:

Wann liegen Ergebnisse vor?

Hinzu kommen Probleme angesichts der langen Verfahrensdauer von bis zu 87 Monaten, beispielsweise bei Roc-tavian®. Die durchschnittliche Dauer zwischen Beschluss und erneuter Nutzenbewertung liegt bei 6,5 Jahren. Hier drängt sich der Eindruck auf, dass AbDs bedauerlicherwei-

se keine brauchbaren Ergebnisse für eine erneute Bewertung liefern.

Wir sehen zudem, dass AbDs bzw. Register nicht unbedingt einfacher durchzuführen sind als randomisierte kontrollierte Studien für Orphan Drugs. Der Aufwand wurde unterschätzt. Alleine die Neuimplementierung eines Registers dauert durchschnittlich 1,5 bis 3 Jahre – erst dann beginnt die Datenerhebung. Die Ergebnisse kommen also zu spät für eine erneute Nutzenbewertung vor Ablauf des Patentschutzes. Hinzu kommen formelle Probleme durch die lange Laufzeit wie die Änderung der Komparatoren (SOC).

Aus Sicht der behandelnden Ärzte kann es zudem zu

möglichen negativen Effekten durch Verordnungsbeschränkungen im Rahmen von AbDs kommen. Der geforderte Dokumentationsaufwand kann erhebliche Ausmaße annehmen und abschreckend wirken in dem Sinne, dass eine andere Therapie ohne solche Dokumentationsanforderungen bevorzugt werden könnte.

Welche Alternativen haben wir?

Ein Vorschlag lautet, AbDs bereits mit der Zulassung zu implementieren. Doch dies dürfte zu wenig Besserung führen angesichts der unmittelbaren Erstattungsfähigkeit in Deutschland direkt nach der Zulassung. Der Zeitgewinn wäre minimal. Nun wurde vorgeschlagen, noch früher mit AbDs zu beginnen, nämlich bereits in Phase II, also vor der EMA-Zulassung. Doch auch hier gibt es technische Probleme, sodass es nicht allein die Lösung zu sein scheint, früh mit einer AbD zu starten.

Für Arzneimittel mit einer Zielgruppengröße über 100 Patienten dürften die klassischen randomisierten kontrollierten Studien die beste Lösung sein. Bei extrem kleinen Zielgruppen unter 100 Patienten sollten Real-World-Strategien entwickelt werden, die einen Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung bzw. zum Therapiestandard (Standard of Care) erlauben, bestenfalls parallel zu Zulassungsstudien.

Schließlich möchte ich noch die beiden Fragen beantworten, welche die Patientenvertreterin im Rahmen der Plattformtagung stellte (a) Was bedeutet das konkret für die betroffenen Patienten? und (b) Was müssen wir – Betroffene, Ärzte, Kassen – eigentlich genau wissen?

Für Patienten dürften die beiden entscheidenden Fragen sein: Ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv? Diese Frage ist durch die EMA-Zulassung beantwortbar.

Die zweite Frage, ob das neue Arzneimittel besser als der derzeitige Therapiestandard ist, sollte durch die Nutzenbe-



© privat

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 (Prof. 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 / USA (Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes). Ab 1994 Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Frankfurt am Main. Qualitätssicherungsbeauftragter, später persönlicher Referent des Vorstandes. Seit 2012 Abteilung Arznei-, Heil- & Hilfsmittel.

wertung des G-BA beantwortbar sein. Doch hier liegt das Problem: ein fiktiver, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beantwortet nicht diese klinisch wichtige Frage.

Prinzipiell sind Ärzte in Kliniken und Praxen an der Beantwortung der gleichen Fragen wie Patienten interessiert. Hinzu kommen jedoch noch zwei weitere Fragen. Erstens: Ist das Mittel verordnungsfähig? Die Arzneimittel-Richtlinie des G-BA beantwortet diese Frage. Üblicherweise sind die meisten rezeptpflichtigen Arzneimittel unmittelbar nach Zulassung in Deutschland verordnungsfähig.

Zweitens ist von Interesse, wann und durch wen das neue Arzneimittel eingesetzt werden soll. Hierzu gibt die Nutzenbewertung des G-BA bislang nur in Ausnahmefällen unter Abschnitt 3 der Beschlüsse „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ Auskunft. Insbesondere Vertragsärzte wünschen sich hier mehr Informationen und klarere Regelungen. Der G-BA sollte diesen Gestaltungsspielraum häufiger nutzen.

AAV-Gentherapie bei Hämophilie: Klinische Perspektive zu Wirksamkeit, Sicherheit und Implementierung in die Regelversorgung

Prof. Dr. Wolfgang Miesbach | Abteilung für Hämostaseologie und Hämophiliezentrum der Medizinischen Klinik 2 des Universitätsklinikums Frankfurt

Die AAV-basierte Gentherapie stellt heute eine wegweisende Therapieoption für erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie und teilweise mittelschwerer Hämophilie dar. Nach über 30 Jahren Entwicklung ermöglichen zugelassene Gentherapeutika eine dauerhafte körpereigene Faktorenexpression und können die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig verbessern. Gleichzeitig ergeben sich neue Herausforderungen bezüglich regulatorischer Anforderungen, Kostenerstattung und struktureller Umsetzung in der Versorgungsrealität. Die vorliegende Übersicht fasst den aktuellen Erkenntnisstand zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit zusammen und diskutiert die Anforderungen für eine erfolgreiche Implementierung in Deutschland.

Klinischer Bedarf bei schwerer Hämophilie
Die schwere Hämophilie ist gekennzeichnet durch spontane Blutungen, progressive Gelenkschäden und eine deutlich beeinträchtigte Lebensqualität. Trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte durch moderne Faktorenkonzentrate und nicht-faktorbasierte Therapeutika wie Emicizumab besteht weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf. Patienten sind auf häufige intravenöse Infusionen oder subkutane Injektionen angewiesen, wobei eine konsequente Therapietreue erforderlich ist. Erhöhte Faktorwerte sind notwendig, um auch subklinische Blutungen zu verhindern, dennoch kommt es trotz optimaler Behandlungsstandards weiterhin zu Blutungsereignissen. Die Belastung durch chronische Arthropathie führt nicht selten zur Arbeitsunfähigkeit und schränkt die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben erheblich ein.

Das Therapieziel einer „funktionellen Heilung“, also einer weitgehenden Normalisierung der Blutungsneigung ohne regelmäßige Substitution, konnte bislang nicht erreicht werden. Hier setzt die Gentherapie als innovativer Ansatz an, der nach einmaliger Gabe eine körpereigene Produktion des fehlenden Gerinnungsfaktors ermöglicht.

Die Entwicklungsgeschichte der Hämophilie-Gentherapie begann bereits 1993 mit den ersten präklinischen Versuchen. Nach verschiedenen Verabreichungswegen wie intramuskulärer und intraarterieller Applikation gelang 2011 der entscheidende Durchbruch mit der ersten erfolgreichen AAV-basierten intravenösen Gentherapie für Hämophilie B. Diese jahrzehntelange Forschungsarbeit mündete schließlich in die ersten regulären Produktzulassun-

gen: 2022 wurde Roctavian® für Hämophilie A zugelassen, 2023 folgte Hemgenix® für Hämophilie B. Im Jahr 2024 erhielt Beqvez®/Durveqtix® als drittes Gentherapeutikum für die Hämophilie die FDA-Zulassung und EMA-Zulassung für Hämophilie B, wurde jedoch nach Zulassung von Pfizer nicht weiter kommerziell angeboten und die Entwicklung wurde 2025 eingestellt. Das Grundprinzip der derzeit zugelassenen AAV-Gentherapien besteht in der einmaligen intravenösen Infusion eines modifizierten Adeno-assoziierten Virus-Vektors, der das intakte Gen für den fehlenden Gerinnungsfaktor primär in die Leber einbringt. Die nachfolgende körpereigene Synthese des Gerinnungsfaktors reduziert oder eliminiert die Notwendigkeit für eine regelmäßige Therapie der Hämophilie.



© privat

Prof. Dr. Wolfgang Miesbach ist Facharzt für Innere Medizin mit einer Zusatzqualifikation in Hämostaseologie an der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Frankfurt, Deutschland. Er leitet die Abteilung für Hämostaseologie und das Hämophiliezentrum der Medizinischen Klinik 2 des Universitätsklinikums Frankfurt, wo zahlreiche Studien zur Zulassung, Wirksamkeit und therapeutischen Sicherheit neuer Medikamente für Gerinnungsstörungen durchgeführt werden. Er ist Mitglied verschiedener Fachgesellschaften und Editorial Boards wissenschaftlicher Fachzeitschriften.

Langzeitwirksamkeit und Sicherheit bei Hämophilie B

Die Langzeitdaten zur Gentherapie der Hämophilie B sind klinisch relevant: Zehn Männer mit schwerer Hämophilie B, die eine einmalige intravenöse Infusion des Vektors scAAV2/8-LP1-hFIXco erhielten, zeigten dosisabhängige FIX-Aktivitätsspiegel zwischen 1,7 und 4,8 IE/dl über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 13 Jahren. Sieben der zehn Teilnehmer kehrten nicht zur prophylaktischen Substitution zurück und entwickelten eine anhaltende Anti-AAV8-Kapsid-spezifische Antikörperreaktion ohne relevante Sicherheitssignale.¹

Die Phase-3-Studie HOPE-B mit Etranacogen dezaparvovec umfasste 54 erwachsene Männer im Durchschnittsalter von 41,5 Jahren (Spanne: 19-75 Jahre). 81,5 Prozent hatten eine schwere Hämophilie B (< 1 Prozent), 18,5 Prozent eine mittelschwere Form (1-2 Prozent). Nach 24 Monaten blieben 96 Prozent der Teilnehmer prophylaxefrei mit einer mittleren FIX-Aktivität von 36,7±19,0 Prozent. 60 Prozent der Patientinnen und Patienten hatten nach der Behandlung keine Gelenkblutungen mehr, und 46,3 Prozent erhielten nach der Gentherapie keine FIX-Infusionen mehr.²

Das Sicherheitsprofil erwies sich als günstig: Infusionsreaktionen traten bei 13 Prozent (n=7) der Teilnehmer auf, ALT-Erhöhen bei 18,5 Prozent (n=10). Die Transaminasenerhöhungen waren durch Kortikosteroid-Therapie gut kontrollierbar. Schwerwiegende vektorbedingte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Klinische Ergebnisse bei Hämophilie A

Die Phase-3-Studie zu Valoctocogen roxaparvovec schloss 132 Männer im Durchschnittsalter von 31,4 Jahren (18-70 Jahre) ein.³ Nach fünf Jahren erreichte die Behandlungsgruppe eine mittlere FVIII-Aktivität von 15,9±2,5 IE/dl bei einem Median von 6,2 IE/dl.⁴ Dies entspricht Faktorwerten im Bereich einer milden Hämophilie. Die Blutungsrate für

behandelte Blutungen zeigte eine klinisch relevante Reduktion um 88,1 Prozent. 81,3 Prozent der Teilnehmer verblieben über den gesamten Beobachtungszeitraum ohne prophylaktische Faktorsubstitution. Der Median der jährlichen Blutungsrate lag bei null Ereignissen über alle Beobachtungsjahre hinweg.

Die FVIII-Aktivität zeigte jedoch eine erhebliche interindividuelle Variabilität. Am Ende des vierten Jahres hatten 24 Prozent der Teilnehmer FVIII-Werte unter 5 IE/dl, während 52 Prozent Werte über 5 IE/dl aufwiesen.³ Diese Variabilität unterstreicht die Bedeutung einer individuellen Beratung und eines angepassten Erwartungsmanagements.

In der Phase-3-Studie GENEr8-1 entwickelten 90,3 Prozent der Patienten (121 von 134) ALT-Erhöhungen nach Valoctocogen roxaparvovec-Behandlung. Die meisten ALT-Erhöhungen (85,1 Prozent) traten im ersten Jahr auf, wobei 89 Prozent der Erhöhungen innerhalb der ersten 26 Wochen beobachtet wurden.³ Der Median der Zeit bis zur ersten ALT-Erhöhung betrug 7 Wochen mit einer medianen Dauer von 4 Wochen. Die Langzeitbeobachtung zeigt eine deutliche Abnahme der ALT-Erhöpfungsfrequenz nach dem ersten Jahr. Im vierten Jahr traten ALT-Erhöhungen bei 42,7 Prozent der Teilnehmer auf, wobei die meisten Erhöhungen unterhalb der oberen Normgrenze lagen. Wichtig ist, dass im vierten Jahr keine Kortikosteroide zur Behandlung von ALT-Erhöhungen initiiert wurden.

Langzeitsicherheit und Insertionsmutagenese

Molekulare Sicherheitsanalysen zeigen eine geringe genomische Integrationsrate von AAV-Vektoren. Umfangreiche Leberbiopsie-Studien beim Menschen zeigen eine Integrationsfrequenz von lediglich 1-6 Ereignissen pro 1.000 Zellen genomweit.⁵ Über 99 Prozent der Sequenzierungs-Reads entfallen auf episomale oder konkatemere Vektorformen, was für eine überwiegend nicht-integrative Persis-

tenz des Vektors spricht. Wichtig ist, dass keine klonale Expansion oder Anreicherung in der Nähe von Krebsgenen beobachtet wurde.

Bei den bisher gemeldeten Malignomen (Leberzellkarzinom, B-ALL, Schwannom, myelodysplastisches Syndrom) konnte keine Insertionsmutagenese als Ursache identifiziert werden. Die molekularen Analysen zeigten, dass diese Tumoren nicht durch AAV-Insertionen verursacht wurden, was die grundsätzliche Sicherheit des Ansatzes unterstreicht. Dennoch bleibt die 15-jährige Nachsorge essenziell für die langfristige Sicherheitsbewertung.

Strukturelle Anforderungen und regulatorischer Rahmen

Das Hub-and-Spoke-Modell wurde entwickelt, um Gentherapie unabhängig von Zentrumsgröße, Erfahrung oder Verfügbarkeit spezifischer Konsiliardienste zugänglich zu machen.^{6,7} Dabei übernehmen spezialisierte Zentren (Hubs) die Indikationsstellung und Durchführung der Gentherapie, während die langfristige Nachsorge auch durch qualifizierte Partnereinrichtungen (Spokes) erfolgen kann. Dieses Konzept ermöglicht eine dezentrale Versorgung unter Gewährleistung höchster Qualitätsstandards. Die praktische Umsetzung variiert erheblich zwischen den Ländern, wobei Deutschland, Frankreich und das Vereinigte Königreich unterschiedliche Ansätze für die Hub-and-Spoke-Modelle entwickelt haben.

Die European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) hat 2024 ihre Akkreditierungskriterien aktualisiert, um den Anforderungen neuer Therapien gerecht zu werden.⁸ Die überarbeiteten Kriterien definieren Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität für Hämophiliezentren einschließlich spezifischer Laboranforderungen, Pharmakovigilanz-Systeme und standardisierter Datenerfassung. Mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie vom März

2024 wurden in Deutschland spezifische Mindestanforderungen für Behandlungseinrichtungen definiert. Zentren müssen mindestens 30 schwere Hämophilie-Patientinnen und -Patienten pro Jahr betreuen, über einen Facharzt mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie verfügen und gastroenterologische Expertise vorhalten. Die strukturierte 15-jährige Nachsorge ist verpflichtend vorgeschrieben.

Nachsorgeeinrichtungen benötigen mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen pro Jahr und müssen in ein qualitätsgesichertes Netzwerk eingebunden sein.

Implementierung und Erstattungs Herausforderungen

Die Gentherapie geht mit erheblichen Einmalkosten einher, die innovative Erstattungsmodelle erfordern. Die Unsicherheit bezüglich Langzeitwirksamkeit und interindividueller Variabilität macht erfolgsbasierte Verträge notwendig. Das Risiko eines Therapieversagens oder einer abnehmenden Wirksamkeit über die Zeit erfordert differenzierte Finanzierungslösungen, die sowohl das Innovationspotenzial würdigen als auch die Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme berücksichtigen. Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat Empfehlungen zur Gentherapie entwickelt, die vorhersehbare Ergebnisse, individuelle Risikoprofile und Patientenpräferenzen gleichermaßen berücksichtigen. Besonderes Augenmerk liegt auf der Lebergesundheit, dem Immunstatus gegenüber AAV-Vektoren und der psychosozialen Eignung für eine lebenslange Nachsorge.⁹

Ausblick: Gentherapie im klinischen Alltag 2025

Die AAV-Gentherapie für Hämophilie hat 2025 einen anerkannten Stellenwert in der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Hämophilie ohne Inhibitoren erreicht. Die langfristige Expression von FVIII und FIX führt zu einer

Übersicht über die GTH-Empfehlungen zur Gentherapie

Wichtige Aspekte der Gentherapie bei Hämophilie

- Vorhersehbare Ergebnisse, Risiken und von Patienten berichtete Ergebnisse

Überlegungen zur Umsetzung

- Verabreichung und Überwachung
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit (Hepatologie und andere Fachgebiete)

Datenmanagement und Zukunft

- Verwendung elektronischer Tagebücher zur Datenerfassung und Pharmakovigilanz
- Erstattung und zukünftige Anwendung bei Jugendlichen und Kindern

Modell SOP's – Organisatorische Anforderungen

- Hub-and-Spoke-Modell für Behandlungszentren

Quelle: (9)

Tabelle 1: Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat Empfehlungen zur Gentherapie entwickelt.

signifikanten Reduktion der Blutungsraten, einer erheblichen Verringerung des Konzentratsverbrauchs und einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.

Gleichzeitig bestehen weiterhin Herausforderungen: Die hohen Einmalkosten erfordern innovative Finanzierungsmodelle und erfolgsbasierte Verträge. Die interindividuelle Variabilität der Faktorenexpression macht eine personalisierte Beratung notwendig, und die komplexen Erstattungsmechanismen müssen weiterentwickelt werden. Das

Risiko eines Therapieversagens, strukturelle Anforderungen an die Zentren und die Verpflichtung zur 15-jährigen Nachsorge erfordern robuste Netzwerkstrukturen und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Zukünftige Entwicklungen werden neue Vektorsysteme, optimierte Gentherapie-Ansätze und Gene-Editing-Technologien umfassen. Die erfolgreiche Implementierung erfordert eine enge Verzahnung von klinischer Expertise, regulatorischen Rahmenbedingungen und innovativen Finanzierungsmodellen, um allen geeigneten Patientinnen und Patienten den Zugang zu dieser transformativen Therapie zu ermöglichen.

Literatur

- ¹ Reiss UM, Davidoff AM, Tuddenham EGD et al. Anhaltender klinischer Nutzen der AAV-Gentherapie bei schwerer Hämophilie B. *N Engl J Med* 2025; 392(22): 2226-2234.
- ² Coppens M, Hanley J, Terry G et al. Etranacogene dezaparvec gene therapy for haemophilia B (HOPE-B): 24-month post-hoc efficacy and safety data from a single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2024; 11(4): e265-e275.
- ³ Leavitt AD, Mahlangu J, Raheja P, Symington E, Quon DV, Giermasz A, López Fernández MF, Kenet G, Lowe G, Key NS, Millar CM, Pipe SW, Madan B, Chou SC, Klamroth R, Mason J, Chambost H, Peyvandi F, Majerus E, Pepperell D, Rivat C, Yu H, Robinson TM, Ozelo MC. Efficacy, safety, and quality of life 4 years after valoctogene roxaparvec gene transfer for severe hemophilia A in the phase 3 GENER8-1 trial. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Oct 30;8(8):102615. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102615. PMID: 39687929; PMCID: PMC11647608.
- ⁴ Mahlangu J, Kenet G, Accompanis T et al. Jahr 5-Daten der Phase 3-Studie mit Valoctocogen roxaparvec bei schwerer Hämophilie A. *WFH Congress* 2025.
- ⁵ Russell CB, Vettermann C, Agarwal S, Witt E, Clark W, Arens J, Fronza R, Obrochta Moss KM, Kasprzyk T, Robinson TM, Tran H, Kenet G, Raheja P, Lester W, Eggan K, Zoog S. Recombinant Adeno-Associated Virus Integration Profiles in Nonhuman Primates and Gene Therapy Participants after Treatment with Valoctocogene Roxaparvec. *Hum Gene Ther.* 2025 Jul;36(13-14):945-955. doi: 10.1089/hum.2024.236. Epub 2025 Jun 4. PMID: 40464094.
- ⁶ Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, Hart DP, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Makris M, Noone D, Peyvandi F. Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres-A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia.* 2021 Nov;27(6):967-973. doi: 10.1111/hae.14420. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34553460.
- ⁷ Miesbach W, Baghaei F, Boban A, Chowdary P, Coppens M, Hart DP, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Makris M, Noone D, Peyvandi F. Gene therapy of hemophilia: Hub centres should be haemophilia centres: A joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia.* 2022 May;28(3):e86-e88. doi: 10.1111/hae.14546. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263819.
- ⁸ Boban A, Baghaei F, Karin F et al. Accreditation model of European Haemophilia Centres in the era of novel treatments and gene therapy. *Haemophilia* 2023; 29(6): 1442-1449.
- ⁹ Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R, Eichler H, Koscielny J, Holzhauer S, Holstein K, Hovinga JAK, Alberio L, Olivieri M, Knöfler R, Male C, Tiede A. Gentherapie der Hämophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) [Gentherapie der Hämophilie: Empfehlungen der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)]. *Hamostaseologie.* Juni 2023; 43(3):196-207. doi: 10.1055/a-1957-4477. Epub 2022 Dez 14. Erratum in: *Hamostaseologie.* 2023 Jun;43(3):e1.

Klinische Perspektive – Register in der Präzisionsonkologie

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke, Prof. Dr. Sylke Zeißig, Dr. Judith Hansinger, Anne Hennings, Bianca Franke

Präzisionsonkologie verfolgt das Ziel, für einzelne Patienten/-innen die bestmögliche Therapie anhand molekularer Eigenschaften eines Tumors und klinischer Daten zu identifizieren. Grundlegende Voraussetzung zur Nutzung klinischer Krebsregister in der Präzisionsonkologie sind das 2013 verabschiedete Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz (KFRG Paragraf 65c SGB V) und das Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten aus dem Jahr 2021. Beide Gesetze haben dazu geführt, dass in Deutschland flächendeckende klinische Register etabliert wurden, die bundesweite Zusammenführung und Auswertung klinischer Krebsregisterdaten auf den Weg gebracht wurde – und damit eine Transparenz der Versorgung von an Krebs erkrankten Menschen zur Verfügung steht.¹ Voraussetzung für die Nutzung der Register in der Präzisionsonkologie ist die Erfassung der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Prozeduren, einschließlich des jeweiligen Follow-ups, auf der Grundlage des einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes (oBDS), der für alle meldenden Ärztinnen und Ärzte gesetzlich verpflichtend ist (Paragraf 65c SGB V).^{2,3}

Ausgangslage: **Flächendeckende Implementierung und Nutzung klinischer Krebsregister in Deutschland**

Im Rahmen der Etablierung der beiden Gesetzesinitiativen der Jahre 2013 und 2021 zur Nutzung bevölkerungsbezogener, flächendeckender klinischer Registerdaten zur Transparenz der Versorgung von Patienten/-innen wurde auch der einheitliche onkologische Basisdatensatz (oBDS) gesetzlich festgelegt. Er bildet die Grundlage aller onkologischen Prozeduren, die in der Meldepflicht an die jeweiligen klinischen Krebsregister in den Bundesländern festgelegt worden sind.^{2,3} Diese Basis und das zugehörige Follow-up können auch für die Abbildung und Ergebnisqualität der Präzisionsonkologie genutzt werden.

Um noch detailliertere Informationen zum Outcome von Patienten/-innen, die eine systemische Therapie erhalten haben, zu bekommen, ist es oftmals notwendig, andere Datenquellen (z. B. Routinedaten zu Komorbiditäten) mit den Daten der klinischen Krebsregistrierung zu verbinden. Da dies in Deutschland bisher nicht regelhaft möglich ist, schon alleine deshalb, weil es keinen einheitlichen Identifier gibt, wurde im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten ein Konzept für eine Plattform Stufe 2 (PLATO 2), die eine „bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“ (Paragraf 10 Satz 2 Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRGG)).

Dieses Konzept wurde von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe, den Klinischen



© Foto Daniel



© Privat



© Privat



© Foto Huber



© Privat

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

ist Ärztin und Theologin und leitet das Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg. Zudem leitet sie als Past-Präsidentin der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) die Querschnittsarbeitsgruppe Qualität und Vernetzung des Nationalen Krebsplans und erhielt für ihr Engagement 2025 den Deutschen Krebspreis der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung.

Prof. Dr. Sylke Zeißig

ist erfahren auf dem Gebiet der Krebs Epidemiologie und der Versorgungsforschung. Sie ist seit 2024 Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Sie verbindet über eine Brückenprofessur in Würzburg die Leitung des Regionalzentrums Würzburg des Bayerischen Krebsregisters mit einer Professur für Klinische Epidemiologie von Krebserkrankungen am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) der Universität Würzburg.

Anne Hennings

ist seit 2022 Referentin für Forschung und Kommunikation bei der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). In dieser Funktion koordiniert sie das Projekt „Plattform der Stufe 2 (PLATO 2)“, das die Weiterentwicklung der Nutzung von Gesundheitsdaten in der onkologischen Forschung und Versorgung unterstützt. Zuvor war sie von 2011 bis 2021 als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Büroleiterin (ab 2018)

im Abgeordnetenbüro von Bundesminister a.D. Dr. Gerd Müller, MdB, tätig.

Dr. Judith Hansinger

ist Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit umfassender Erfahrung in der klinischen Versorgung, ärztlicher Leitung und wissenschaftlicher Forschung. Seit November 2025 arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Ärztin bei der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Zuvor war sie von 2022 bis 2025 als Ärztin am Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg für den Bereich Versorgungsforschung zuständig. Ihre klinische Tätigkeit umfasst die Arbeit in Kinderarztpraxen und Kliniken, einschließlich einer Phase als ärztliche Leitung sowie die vollständige Facharztweiterbildung.

Bianca Franke

ist Wirtschaftswissenschaftlerin und studierte an der Humboldt-Universität zu Berlin. Seit 2008 leitet sie die Geschäftsstelle der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), nachdem sie zuvor im Konzerncontrolling und in der Beratung tätig war. In dieser Funktion verantwortet sie die Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz der ADT und koordiniert Projekte wie die Weiterentwicklung des einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes (oBDS) sowie das Projekt Krebsforschungsdatenzentrum (onkoFDZ).

Abbildung systemischer Therapie im einheitlichen onkologischen Basisdatensatz

Nummer	16.3
Gruppe	Systemische Therapie
Feldbezeichnung	Art der systemischen oder abwartenden Therapie
Definition	Gibt an, welche Art der Therapie bzw. abwartenden Strategie durchgeführt wurde
Ausprägung	CH = Chemotherapie HO = Hormontherapie IM = Immun-/Antikörpertherapie ZI = Zielgerichtete Substanzen CI = Chemo- und Immun-/Antikörpertherapie CZ = Chemotherapie und zielgerichtete Substanzen CIZ = Chemo- und Immun-/Antikörpertherapie + zielgerichtete Substanzen IZ = Immun-/Antikörpertherapie + zielgerichtete Substanzen SZ = Stammzelltransplantation (inklusive Knochenmarktransplantation) AZ = Active Surveillance WS = Wait and see WW = Watchful Waiting SO = Sonstiges
Hinweise	Antikörpertherapie (-mab) unter IM, alle anderen zielgerichteten Substanzen unter SZ melden. In der technischen Umsetzung ist pro Systemtherapie nur eine Therapieart möglich. Wait and see wenn nach Leitlinie/Therapiekonzept vorgesehen, nicht bei Therapiepausen. WW = Watchful Waiting, d.h. langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie.

Quelle: www.basisdatensatz.de

Abbildung 1: Der einheitliche onkologische Basisdatensatz (oBDS) bildet die Grundlage aller onkologischen Prozeduren, die in der Meldepflicht an die jeweiligen klinischen Krebsregister in den Bundesländern festgelegt worden sind.

Krebsregistern nach Paragraph 65c SGB V, dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI und Selbsthilfeorganisationen des Hauses der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband entwickelt und am 7. Mai 2025 dem Bundesministerium für Gesundheit übergeben.

Notwendigkeit einer Plattform zur breiten Datennutzung

Zahlreiche relevante Datenquellen existieren in separaten

Infrastrukturen: An erster Stelle stehen die gesetzlichen klinischen Krebsregister, die eine flächendeckende Dokumentation von Diagnosen, Therapien und Krankheitsverläufen sicherstellen und damit die Basis für Qualitätssicherung und Versorgungsanalysen bilden. Von zentraler Bedeutung für die Präzisionsonkologie sind daneben vor allem molekular orientierte Initiativen wie z. B. das Nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM), die Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) im Deutschen Netzwerk für

Herausforderung fragmentierte Datenlandschaft und Linkage



Quelle: ADT-Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung, Berlin

© Brian Jackson / stock.adobe.com

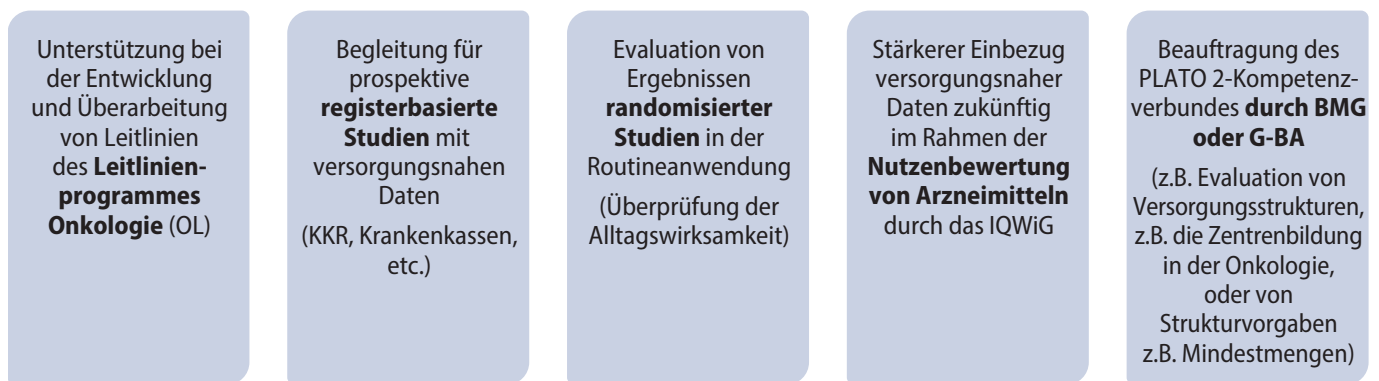
Abbildung 2: Bisher ist es oftmals schwierig, andere Datenquellen (z. B. Routinedaten zu Komorbiditäten) mit den Daten der klinischen Krebsregistrierung zu verbinden, auch, weil es keinen einheitlichen Identifier gibt.

Personalisierte Medizin (DNPM) sowie die bundesweite Plattform zur medizinischen Genomsequenzierung – genomDE. Darüber hinaus spielen die Abrechnungsdaten der gesetzlichen und privaten Krankenkassen eine wichtige Rolle, da sie Versorgungsrealität und Kostenstrukturen abbilden. Ergänzt wird diese Landschaft durch weitere Forschungsinitiativen wie das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM), die Medizininformatik-Initiative (MII), spezialisierte onkologische Register für bestimmte Tumorentitäten oder

Therapieformen sowie die Daten der Einwohnermeldeämter. Eine zunehmend bedeutende Ressource sind zudem große bevölkerungsbezogene Kohorten mit prospektivem Follow-up, allen voran die NAKO-Gesundheitsstudie.

Demgegenüber steht eine aktive onkologische Forschungscommunity, deren Schwerpunkt auf klinischen Studien liegt und die zusätzlich die Versorgungsforschung sowie die onkologische Grundlagenforschung umfasst. Dies und mangelnde Verknüpfungsmöglichkeiten haben

Strukturierte Nutzung von vorhandenen Daten für übergreifende Aufgaben in der Onkologie



Quelle: ADT-Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung, Berlin

Abbildung 3: Mit der Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) wird angestrebt, vorhandene und neu entstehende Dateninfrastrukturen durch Beratung und Unterstützung so zu vernetzen, dass sie für die Forschung effizient nutzbar sind.

eine geringe Forschungsnutzung der vorhandenen Datenressourcen zur Folge. Ein niederschwelliger Datenzugang und die Verbindung von klinischer und methodischer Expertise sind die notwendigen Voraussetzungen für eine evidenzgeleitete, „lernende“ Gesundheitsversorgung. PLATO 2 soll dies ermöglichen.⁴

Für die meisten klinischen und versorgungswissenschaftlichen Fragestellungen ist es notwendig, Daten aus mehreren Quellen zusammenzuführen. Diese Vorgehensweise sollte in der onkologischen Forschung zur Regel werden, da sie unter anderem hilft, doppelte Dokumentationen zu vermeiden.⁴

Die Lösung der Plattform Stufe 2

Mit der Plattform der Stufe 2 (PLATO 2) wird angestrebt, vorhandene und neu entstehende Dateninfrastrukturen durch Beratung und Unterstützung so zu vernetzen, dass sie für die Forschung effizient nutzbar sind. Dadurch sollen

die Möglichkeiten zur Nutzung bestehender Daten für Leitlinien, registerbasierte Studien, Nutzenbewertungen und die Analyse randomisierter Studien in der Routineversorgung deutlich verbessert werden.⁴

Kompetenzverbund und Koordinierungsstelle

Die komplexe Struktur der vorhandenen Datenquellen erfordert eine kompetente Unterstützung und Steuerung. Jede Datenressource bietet spezifische Möglichkeiten, bringt jedoch auch eigene Limitationen mit sich. Die Erstellung von Datennutzungsanträgen für die verschiedenen Datenquellen kann erheblich erleichtert werden, wenn erfahrene Fachleute unterstützen, die sowohl die Besonderheiten der Datenlandschaft kennen als auch die aktuellen und relevanten Fragestellungen der onkologischen Forschung verstehen.

Die Grundidee des PLATO 2-Kompetenzverbundes besteht darin, die Datenhoheit bei den jeweiligen Datenhal-

tenden zu belassen. Daten werden nicht zentralisiert, sondern anlassbezogen und fragestellungsspezifisch in den dafür vorgesehenen Institutionen zusammengeführt.⁴ Der PLATO 2-Kompetenzverbund würde bei der Spezifikation von Forschungsfragen beraten und deren Abbildung auf die vorhandenen Daten optimieren. Er sollte bei der Auswahl der erforderlichen Datenquellen helfen, bei Bedarf und Auftrag die notwendigen Abstimmungen zwischen den Beteiligten moderieren, die Antragstellungen unterstützen und beschleunigen sowie die Forschenden mit den geeigneten Infrastrukturpartnern für die Ausführung der erforderlichen Aufbereitung und Verknüpfung von Daten verbinden.⁴

Die Organisation und Steuerung dieser Beratungsprozesse übernimmt eine Koordinierungsstelle des Kompetenzverbundes als nach außen sichtbarer Ansprechpartner, verortet bei der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT). Mit seinen Mitgliedern vereint die ADT als Netzwerk in der Onkologie bereits wichtige Partner (u. a. Comprehensive Cancer Center, Organkrebszentren und weitere onkologische Zentren, Krebsregister und Universitäten) und pflegt intensive Kontakte zu den onkologischen Fachgesellschaften, den verschiedenen Arbeitsgemeinschaften und dem Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft sowie dem Leitlinienprogramm Onkologie.⁵

Darüber hinaus hat die ADT langjährige Erfahrung in der Auswertung von versorgungsnahen Daten (VeDa) in der Onkologie durch die Etablierung der bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz, die jeweils zum Deutschen Krebskongress erstmals präsentiert wurden.

Seit 2006 werden in dem Projekt der ADT onkologische Entitäten bundesweit zusammengeführt, beginnend mit Brust- und Darmkrebs, und nach vorhandenen Qualitätsindikatoren oder weiteren spezifischen klinischen Fragestel-

Aufgaben der Koordinierungsstelle

PLATO 2 Koordinierungsstelle

Erstberatung

Projektberatung

Antragsunterstützung zur Datennutzung (je Datenquelle)

Datenmanagement

Auswertung

Das Angebot von **PLATO 2** umfasst verschiedene Module, die von den Forschenden je nach Bedarf flexibel in unterschiedlicher Konstellation in Anspruch genommen werden können.

Quelle: ADT-Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung, Berlin

Abbildung 4: Die Organisation und Steuerung der Beratungsprozesse übernimmt eine Koordinierungsstelle des Kompetenzverbundes als nach außen sichtbarer Ansprechpartner.

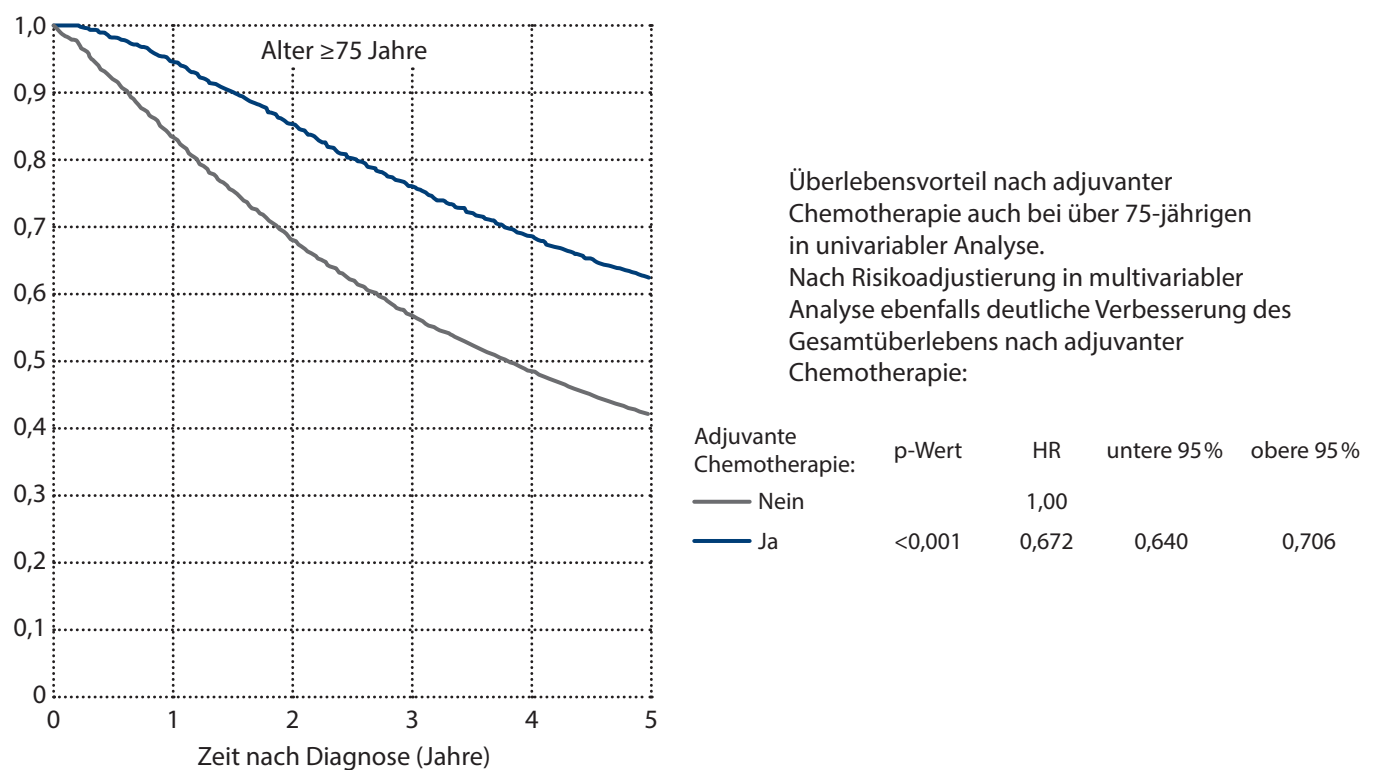
lungen ausgewertet. Zum 20-jährigen Bestehen dieser Qualitätskonferenz werden 2026 auf dem Deutschen Krebskongress Ergebnisse aus Analysen von 21 Entitäten vorgestellt.

Diese Auswertungen werden in einem inter- und multidisziplinären Team, bestehend aus Klinikern, Krebsregistervertretern, Statistikern und Versorgungsforschern, analysiert, diskutiert und durch Veröffentlichungen finalisiert.

Priorisiertes Ziel ist zum einen, die Umsetzung empfohlener Leitlinienempfehlung in der breiten Versorgung darzustellen, zum anderen, auch Analysen anhand der bevölkerungsbezogenen, flächendeckenden und verlaufs begleitenden Daten der klinischen Krebsregister und anderer Datenquellen intensiver zu nutzen. Hier gibt es großen Be-

Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie in Altersgruppen ≥ 75 Jahre

kumulatives Überleben (14.449 Patienten mit Kolonkarzinom Stadium UICC III, mittlerer Follow-up 11,4 gesamt)



Quelle: ADT-Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung, Berlin

Abbildung 5: Durch bevölkerungsbezogene Analysen kann die Wirkung von Therapien bei Patientengruppen erfasst werden, die aufgrund der Einschlusskriterien in der Regel nicht in randomisierten Studien abgebildet werden – hier das Gesamtüberleben nach adjuvanter Chemotherapie in der Altersgruppe der über 75-Jährigen mit Stadium III-Kolonkarzinom.

darf, diese versorgungsnahen Daten besser auch für offene Fragestellungen der Leitlinien zu nutzen, die z. B. keine randomisierten Studien zur Grundlage haben.

Dies gilt vor allem für die Wirkung empfohlener Therapien bei älteren Patienten/-innen, da diese Ergebnisse aufgrund der Einschlusskriterien und höherer Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten nicht in randomisierten Studien

abgebildet werden können.

Die Ergebnisse dieser bevölkerungsbezogenen Analyse aus der breiten Umsetzung der Therapie auch bei älteren Menschen, hier am Beispiel der postoperativen adjuvanten Chemotherapie beim Stadium III-Kolonkarzinom, zeigen einen eindeutigen Vorteil im Gesamtüberleben.

Auch die Ergebnisqualität von Strukturinnovationen⁶

kann auf der Grundlage der Auswertung mehrerer Datenquellen geprüft werden, wie die Studie „Wirksamkeit zertifizierter Zentren (WIZEN)“ in der Verbindung von Register- und Krankenkassendaten gezeigt hat.⁷

Ausblick

Versorgungsnahe Daten und ihre Verknüpfung untereinander schaffen Versorgungstransparenz

- in der Breite der Bevölkerung
- in einer alternden Gesellschaft – mehr Wissen über ältere Menschen zu erlangen
- seltene Krebserkrankungen und Zweiterkrankungen nach einer onkologischen Therapie im Kindesalter
- prognostische und therapeutische Bedeutung molekularer Items und genetischer Informationen
- personalisierte Therapien und deren Benefit.

Literatur

¹ Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten. Bundesgesetzblatt Teil I. 59, 2021 S. 3890–3900. Online: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/gesetz-zur-zusammenfuehrung-von-krebsregisterdaten.html> [18.12.2025]

² Onkologischer Basisdatensatz. Online: www.basisdatensatz.de [18.12.2025]

³ Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Informationen zu den Datensätzen. 09.11.2023. Online: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/Informationen_datensatz/info_datensatz_node.html [18.12.2025]

⁴ Konzept zur Schaffung einer Plattform für eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und -analyse in der Onkologie. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/plato2.html>. [15.12.2025]

⁵ Die ADT und ihr Netzwerk. Online: www.adt-netzwerk.de [18.12.2025]

⁶ Pfaff H., Schmitt J.: Shifting from theoretical best evidence to practical best evidence. An approach to overcome structural conservatism of evidence-based medicine and health policy. *Das Gesundheitswesen* 2024;86(S04):S239–S250. <https://www.doi.org/10.1055/a-2350-6435>

⁷ Schmitt J., Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum, V et al. 2023; Krebserstbehandlung in zertifizierten versus nichtzertifizierten Krankenhäusern – Ergebnisse der vergleichenden Kohortenstudie WiZen. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2023; 120: 647-54; DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0169

Die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD): Eine kritische Bestandsaufnahme

Dr. Florian Jantschak | Abteilung Arzneimittel der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Mit dem GSAV wurde die AbD für Arzneimittel mit schwacher Zulassungsevidenz eingeführt. Insbesondere für Orphan Drugs sollte durch nachgelagerte Datenerhebungen eine bessere Grundlage für eine erneute Nutzenbewertung geschaffen werden. Seit 2020 wurden jedoch lediglich fünf AbD-Verfahren tatsächlich umgesetzt. Probleme ergeben sich aus der langen Verfahrensdauer, der geringen Anzahl verfügbarer Patienten, dem Mangel an geeigneten Registern, den hohen Anforderungen an die Datenqualität und der grundsätzlich geringen Aussagekraft nicht-randomisierter Studien. Die erwartete Verbesserung der Evidenz ist unrealistisch und das Potenzial für Kostensenkungen gering. Das AbD-Verfahren sollte perspektivisch eingestellt werden, da es weder effizient noch wirksam ist. Es wird stattdessen vorgeschlagen, auch für Orphan Drugs eine reguläre Nutzenbewertung durchzuführen. Die bislang mit der AbD gewonnenen Erkenntnisse können zur Optimierung von Studiendesigns und zur Verbesserung der Registerqualität beitragen.

Am 16. August 2019 trat das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) in Kraft. Es wurde mit Paragraf 35a Abs. 3b SGB V eine Ergänzung vorgenommen, die es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermöglicht, bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), Arzneimitteln mit einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen (Conditional Marketing Authorisation, CMA) sowie Arzneimitteln mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances, MAEC) die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen (AbD) zum Zweck einer (erneuten) Nutzenbewertung zu fordern. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien und Registerstudien. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind ausgeschlossen.¹

Sollte nach der Durchführung einer AbD der Zusatznutzen eines Orphan Drugs anhand der gewonnenen Daten weiterhin nicht quantifizierbar sein, ermöglicht es dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) eine weitere Neuregelung in Paragraf 130b Abs. 3 SGB V einen Abschlag auf den im Rahmen der Erstbewertung verhandelten Erstattungsbeitrag zu vereinbaren. Bei einer alleinigen CMA oder MAEC finden ebenfalls erneute Preisverhandlungen statt.

Um möglichst vollständige und valide Daten aus der Versorgung von Versicherten zu erfassen, kann der G-BA die Befugnis zur Verordnung der betroffenen Arzneimittel zu Lasten der GKV auf solche Leistungserbringer beschränken, die an der geforderten AbD mitwirken.

Der Gesetzgeber formulierte folgende Ziele, die er mit dieser Gesetzesanpassung erreichen wollte:

1. Arzneimittel, die eine Zulassung auf Basis von schwacher Evidenz zugesprochen bekommen haben, insbesondere Orphan Drugs, sollen den Patientinnen und Patienten

in der GKV (weiterhin) zügig zur Verfügung stehen und gleichzeitig soll eine bessere Datenbasis zur (erneuten) Bewertung des Zusatznutzens geschaffen werden.

2. Es soll ein Anreiz geschaffen werden, AbDs durchzuführen und gleichzeitig vermieden werden, dass der Erstattungsbetrag dauerhaft gleich hoch bleibt, obwohl keine hinreichenden Belege für einen Zusatznutzen vorhanden sind.¹ Somit ist die AbD sowohl als Instrument zur Schaffung einer besseren Evidenzgrundlage als auch als Instrument zur Preisregulierung aufzufassen.

Da die Zusatznutzenfiktion für Orphan Drugs in Paragraph 35a Abs. 1 Satz 11 eine Ausnahme von der regulären Nutzenbewertung darstellt, kann die AbD zudem als korrigierende Sonderregelung innerhalb dieser Ausnahme angesehen werden.



© Matthias Friel

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

Zwischenstand des AbD-Verfahrens beim G-BA

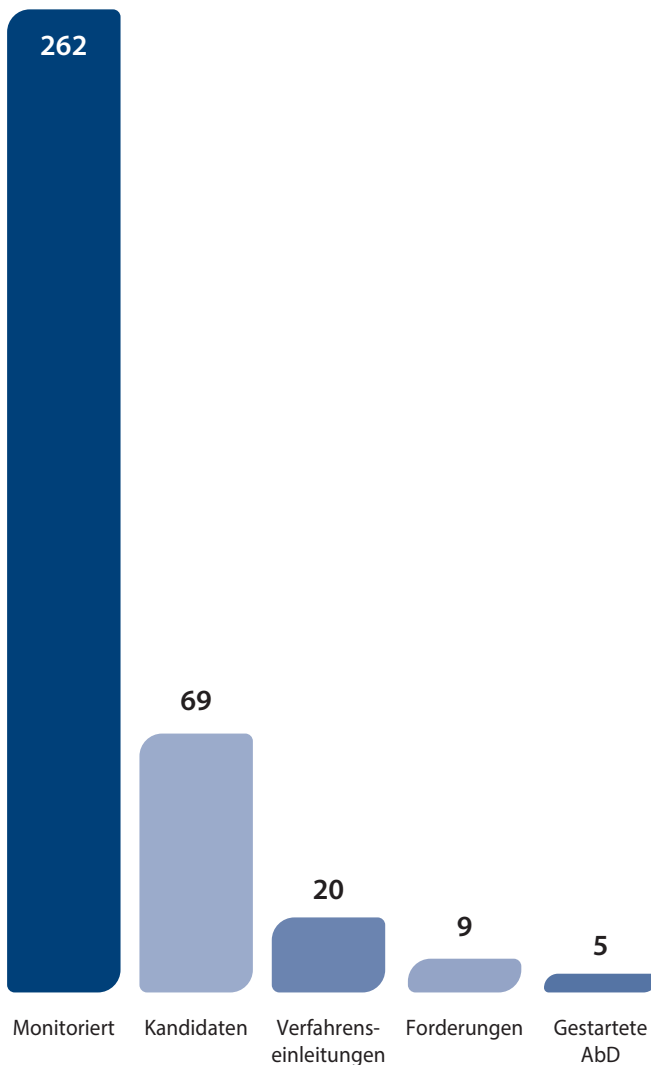
Seit März 2020 prüft der G-BA laufende Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Hinblick auf die Eignung der jeweiligen Arzneimittel für eine AbD unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben. Für ein erstes Screening werden üblicherweise öffentlich zugängliche Informationen aus den Zulassungsverfahren und aus Studienregistern herangezogen. Liegen im Rahmen eines Zulassungsverfahrens keine RCT-Daten vor, wird üblicherweise davon ausgegangen, dass eine ausreichende Evidenzgrundlage für eine spätere Nutzenbewertung nicht gegeben ist.²

Es wurden im Zeitraum von März 2020 bis März 2025 auf der Grundlage von 262 monitorierten Wirkstoffen insgesamt 69 Zulassungsverfahren für Arzneimittel mit Orphan Designation und/oder möglicher CMA/MAEC identifiziert, die auf Basis von einarmigen klinischen Studien erfolgten, so dass grundsätzlich von der Erforderlichkeit einer AbD auszugehen war (siehe Abb. 1). Diese bildeten den Pool der vom G-BA zu beratenden möglichen AbD-Kandidaten.

Die Auswahl ist eine Einzelfallentscheidung und erfolgt laut Paragraph 54 Abs. 2 VerFO unter Berücksichtigung der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung. Dazu kann eine Recherche nach verfügbaren Registern im Anwendungsgebiet (AWG) durchgeführt werden. Ebenfalls wird versucht, einzuschätzen, ob ein AWG mit besonders geringer Patientenzahl vorliegt. Man orientiert sich dabei an einer vom IQWiG vorgeschlagenen Grenze von 100 Patientinnen und Patienten, ab der ein adjustierter indirekter Vergleich methodisch sinnvoll durchführbar ist.^{3,4}

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird ebenfalls bestimmt, welche die Grundlage für die Diskussionen zu möglichen Komparatoren bildet. Wirkstoffkandidaten in AWGs ohne verfügbare Therapiealternative werden übli-

Kennzahlen zum AbD-Verfahren



Quelle: interne Daten (monitorierte Wirkstoffe und Kandidaten) und AbD-Beschlüsse, eigene Darstellung

Abbildung 1: Anzahl der AbD-Verfahren seit März 2020 (Stand 18. April 2025). Für nur fünf der 262 monitorierten Arzneimittel wurde bislang eine AbD umgesetzt.

cherweise nicht weiterverfolgt.

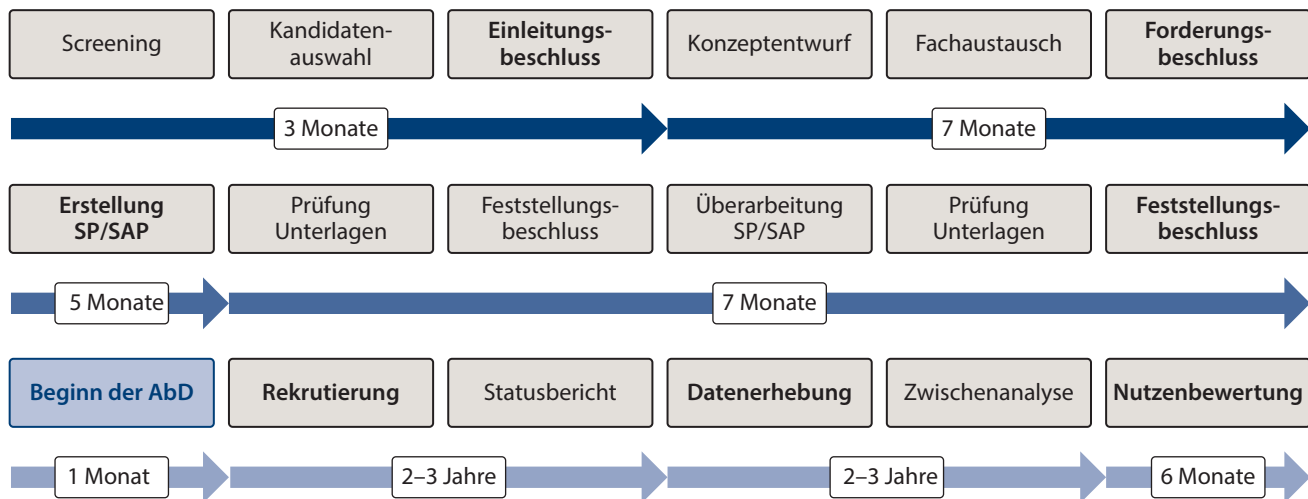
Sollte ein Kandidat als potenziell geeignet angesehen werden, erfolgt ein Beschluss zur Einleitung des Verfahrens und das IQWiG wird mit der Erstellung eines Konzeptes für die AbD beauftragt. Ein weiterer Beschluss zur verbindlichen Forderung der AbD wird nach einem Fachaustausch mit Registerbetreibern, betroffenen pharmazeutischen Unternehmen (pU), medizinischen Fachexperten und Vertretern vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gefasst.

Auf Basis von 69 Kandidaten wurden bislang 20 AbD-Verfahren eingeleitet. Von diesen wiederum konnte für neun Wirkstoffe eine AbD gefordert werden. Nach einem Forderungsbeschluss wurden zwei AbD-Verfahren wieder eingestellt, da die pUs ihrer Pflicht zur Erstellung eines Studienprotokolls (SP) und eines Statistischen Analyseplans (SAP) nicht nachkamen. Einmal führte der Verlust der Rechtsgrundlage mit der Zulassung zu einer Verfahrenseinstellung (siehe Abb. 1, Tab. 1, Tab. 2). Für acht Arzneimittel mit Verfahrenseinleitung liefen parallel RCTs in früheren Therapielinien. Davon wurden sieben Arzneimittel mit einer CMA in Verkehr gebracht.

Bis zum 20. März 2025, etwa sechs Jahre nach Inkrafttreten des GSAV, sind lediglich fünf AbDs gestartet und erheben Daten aus der praktischen Anwendung der jeweiligen Arzneimittel in Deutschland.

Die Dauer eines AbD-Verfahrens vom Zeitpunkt des Forderungsbeschlusses bis zum erneuten Beschluss über die Nutzenbewertung liegt bisher bei etwa 6,5 Jahren (81 Monaten) und umfasst die SAP/SP-Erstellung seitens des pU, deren Prüfung durch das IQWiG, die Anpassung des Registers, die Phase der Rekrutierung und Datenerhebung sowie die anschließende Nutzenbewertung. Für die zuvor erfolgte Kandidatenauswahl sind zusätzlich mindestens zehn Monate zu veranschlagen (siehe Abb. 2, Tab. 1). Eine Ver-

Übersicht zum Verfahrensablauf der AbD



Quelle: AbD-Beschlüsse und Verfahrensordnung des G-BA, eigene Darstellung

Abbildung 2: Die AbD ist ein langwieriges und administrativ komplexes Verfahren. Die mögliche Dauer von der Kandidatenauswahl bis zum Abschluss einer erneuten Nutzenbewertung kann bis zu acht Jahre betragen.

längerung des Verfahrens ist möglich, wenn etwa mehr Zeit für die Rekrutierung der notwendigen Patientenzahl erforderlich ist. Eine AbD kann aufgrund der gesetzlichen Vorgaben frühestmöglich mit Wirkung zum Zeitpunkt der Marktverfügbarkeit in Deutschland gefordert werden.

Evidenzlage und AbD-Potenzial von Orphan Drugs im AMNOG-Verfahren

In der auf den Internetseiten des G-BA zugänglichen AMNOG-Datenbank konnten insgesamt 217 Nutzenbewertungen für Orphan Drugs identifiziert werden, deren Einleitung in den Jahren 2020 bis 2024 erfolgte. Berücksichtigt wurden jene Verfahren, bei denen der G-BA im Rahmen der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion die Dossierbewertung durchführte und für die bis zum 20. März 2025

erstmalig ein Beschluss vorlag. Diese Auswahl bildet die Evidenzbasis zu Beginn der Verfügbarkeit in Deutschland gut ab und umfasste insbesondere auch Orphan Drugs, für welche die Durchführung einer AbD diskutiert werden konnte. Eingeschlossen wurden in die vorliegende Betrachtung 93 Bewertungsverfahren. Es wurden dabei 31 Verfahren für Onkologika und 62 Verfahren in nicht-onkologischen AWGs durchgeführt.

Insgesamt lagen für 60 von 93 Verfahren Daten aus RCTs vor. In nicht-onkologischen AWGs wurden dabei häufiger RCTs durchgeführt als in onkologischen AWGs. Der Zusatznutzen konnte auf Basis einer vorliegenden RCT jedoch lediglich in 26 von 60 Fällen quantifiziert werden. In weiteren elf Verfahren mit RCT konnte zumindest auf Endpunktebene ein Vorteil vom G-BA abgeleitet werden, in drei Ver-

fahren zeigten sich jedoch ausschließlich Nachteile. Insgesamt konnte der Zusatznutzen in 66 von 93 Fällen nicht quantifiziert werden. Dabei lagen für 33 Verfahren keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. In 52 von 93 Verfahren wurde der Zusatznutzen alleinig auf Basis der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion festgestellt. In nur einem Verfahren konnte der Zusatznutzen ohne RCT quantifiziert werden (Atidarsagen autotemcel).

Laut den veröffentlichten Beschlussdokumenten lag bei 33 Verfahren eine besonders geringe Populationsgröße von unter 100 Patientinnen und Patienten vor. Es wurde dabei die untere Spanne der angegebenen Patientenzahl betrachtet, um unter Berücksichtigung von Unsicherheiten, AWGs mit sehr kleinen Populationsgrößen sicher erfassen zu können. Bei AWGs mit mehreren Teilpopulationen wurden die Patientenzahlen im Rahmen der Auswertung addiert.

Lediglich 15 der 93 bewerteten Orphan Drugs erfüllten zwei zentrale AbD-Kriterien: Es lag keine RCT als Bewertungsgrundlage vor und das AWG umfasste mehr als 100 Patientinnen und Patienten (siehe Abb. 3). In dieser Gruppe wurde für sechs Wirkstoffe ein AbD-Verfahren eingeleitet.

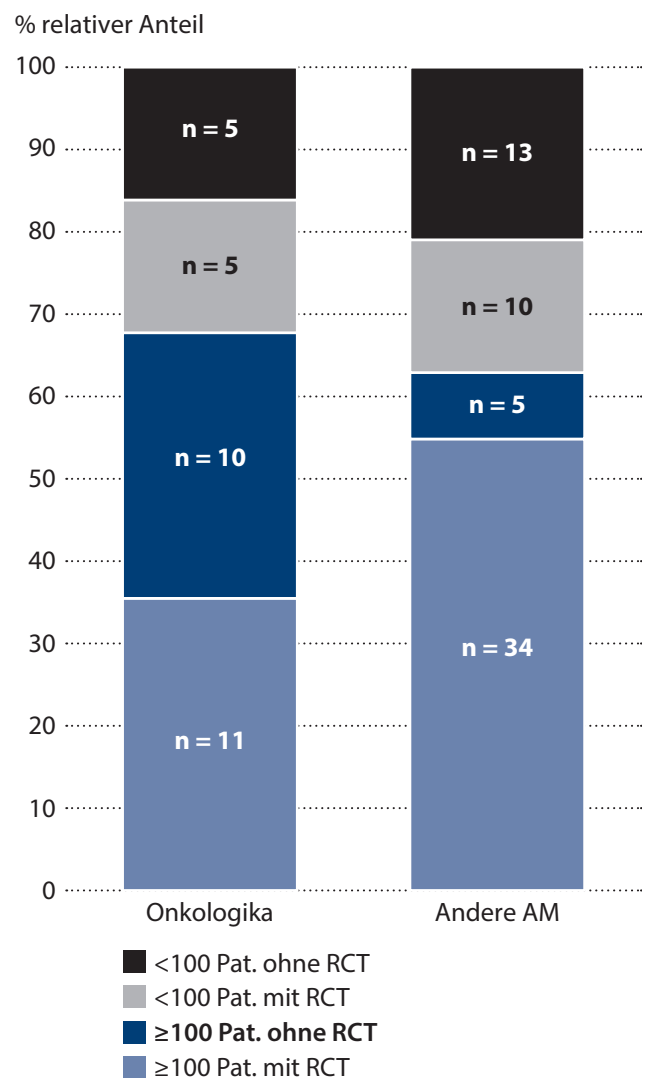
Grenzen der praktischen Umsetzung von AbD-Verfahren

• Lange Verfahrensdauer

Ein Kernproblem der AbD stellt die lange Verfahrensdauer dar. Insbesondere in dynamischen Anwendungsgebieten ist zu befürchten, dass die Versorgungsrelevanz der erhobenen Daten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht mehr gegeben ist.

Die EMA geht bei Zulassungsverfahren in onkologischen Indikationsgebieten häufig adaptiv vor. Ein Wirkstoff wird zunächst auf Basis erster klinischer Daten für ein begrenzt-

Das AbD-Potenzial von Orphan Drugs



Quelle: Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung, eigene Darstellung.

Abbildung 3: Nutzenbewertungen mit Verfahrensbeginn in den Jahren 2020 bis 2024. Nur 15 der 93 bewerteten Orphan Drugs erfüllten die zwei wichtigen AbD-Kriterien Patientenzahl über 100 und keine RCT.

tes Patientenkollektiv mit hohem medizinischem Bedarf mit einer CMA zugelassen. Die Phase-III-RCT in einer früheren Therapielinie rekrutiert bereits und der Wirkstoff wird voraussichtlich mittelfristig in dieser neuen Behandlungssituation zugelassen und eingesetzt werden.^{5,6} Damit ergibt sich die Frage nach der zukünftigen Versorgungsrelevanz von Daten aus einer AbD, die ausschließlich das zunächst adaptiv zugelassene Anwendungsgebiet adressiert. Kritisch ist es, wenn die AbD unter Berücksichtigung bisher veranschlagter Verfahrensfristen erst dann abgeschlossen werden kann, wenn höherwertigere Evidenz in dieser früheren Therapielinie bereits absehbar vorliegt.

Es besteht zudem das Risiko, dass die im Rahmen des Forderungsbeschlusses festgelegten Komparatoren nicht mehr dem Stand der medizinischen Erkenntnisse zum Zeitpunkt der späteren Nutzenbewertung entsprechen. Grundsätzlich besteht zwar die Möglichkeit, die Komparatoren-Auswahl im Verlauf der AbD anzupassen, insbesondere die Streichung von Wirkstoffen, auf die ein relevanter Anteil der bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten entfällt, ist jedoch problematisch. Für neu aufgenommene Komparatoren steht hingegen nur ein verkürzter Zeitraum zur Datenerhebung zur Verfügung.

- **Sehr große Effektunterschiede notwendig**

Bei methodisch adäquat durchgeführten vergleichenden Studien ohne Randomisierung setzt das IQWiG voraus, dass Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Intervention erst dann möglich sind, wenn das 95%-Konfidenzintervall für einen beobachteten Effekt bei Endpunkten der Kategorie schwerwiegende/schwere Folgekomplikationen einen Schwellenwert von 2-5 für das relative Risiko überschreitet.⁷

Dies liegt zwar unterhalb der Schwelle eines dramatischen Effekts, die AbD ist unter der Voraussetzung einer

verschobenen Nullhypothese jedoch absehbar nur ausreichend sensitiv, um sehr große Effektunterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten nachweisen zu können. Davon ist umso weniger auszugehen, je wirksamer die als Komparator zur Verfügung stehenden Therapiealternativen sind.

Hier ergibt sich ein offensichtliches Dilemma, da die AbD gerade bei Arzneimitteln ohne hinreichende Belege für einen Zusatznutzen zu niedrigeren Erstattungsbeträgen führen soll. Eine klassische Fallzahlabeschätzung, wie sie im Rahmen einer klinischen Studie zur Bestätigung einer Überlegenheitshypothese durchgeführt wird, stößt bei der AbD an Grenzen. Es bestehen zudem Zweifel, wie ein Behandlungseffekt mit notwendigen Abstufungen den laut Paragraph 5 Absatz 7 AM-NutzenV vorgegebenen Nutzenkategorien zugeordnet werden soll.

- **Selbst etablierte Register nur nach Anpassung nutzbar**

Für die Umsetzung einer AbD ist es vorteilhaft, ein vorhandenes Register nutzen zu können, welches bereits patientenrelevante Endpunkte erhebt und einen wesentlichen Anteil der jeweiligen Zielpopulation erfasst. Bisher waren allerdings selbst etablierte krankheitsspezifische Register nur unter dem Vorbehalt noch durchzuführender Anpassungen als Datenquelle für eine AbD geeignet.

Das IQWiG kritisierte im Rahmen der Konzepterstellung wiederholt, dass patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse nicht in ausreichendem Umfang erhoben werden, dass die Basisdaten relevante Störgrößen (Confounder) für indirekte Vergleiche nicht umfassten und dass die Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der erfassten Daten (Source Data Verification) nicht ausreichten.^{8,9}

Probleme können sich ergeben, wenn aufgrund des Feh-

Übersicht über aktive AbD-Verfahren und Verfahrensdauern laufender AbD

Wirkstoff und Handelsname Zulassungsstatus	Indikationsgebiet Wirkstoffklasse	Beschlussdatum	Erneute Nutzenbewertung
Onasemnogen - Zolgensma® Orphan Drug und CMA	Spinale Muskelatrophie ATMP: Gentherapie	Forderung: 04.02.2021 Start: 01.02.2022	01.07.2027 Verfahrensdauer: 83 Monate
Risdiplam - Evrysdi® Ehemals Orphan Drug	Spinale Muskelatrophie Niedermolekularer Wirkstoff	Forderung: 21.07.2022 Start: 30.10.2024	01.04.2028 Verfahrensdauer: 74 Monate
Brexucabtagen - Tecartus® Orphan Drug und CMA	MCL ab Drittlinie ATMP: CAR-T-Zellen	Forderung: 21.07.2022 Start: 21.08.2023	21.07.2028 Verfahrensdauer: 78 Monate
Valoctocogen - Roctavian® Orphan Drug und CMA	Schwere Hämophilie A ATMP: Gentherapie	Forderung: 02.02.2023 Start: 30.08.2024	02.11.2029 Verfahrensdauer: 87 Monate
Etranacogen - Hemgenix® Orphan Drug und CMA	Schwere Hämophilie B ATMP: Gentherapie	Forderung: 12.05.2023 Start: 30.08.2024	02.11.2029 Verfahrensdauer: 84 Monate
Fidanacogen - Beqvez® CMA	Schwere Hämophilie B ATMP: Gentherapie	Forderung: 18.04.2024 Nicht in Verkehr	offen
Exagamglogen - Casgevy® Orphan Drug und CMA	Schwere Sichelzellerkrankheit ATMP: Gentherapie	Forderung: 21.12.2023 Start: offen	offen

Übersicht über aktive AbD-Verfahren (Stand 18. April 2025).

ATMP = Arzneimittel für neuartige Therapien, CMA = Conditional Marketing Authorisation, MCL = Mantelzell-Lymphom

Quelle: AbD-Beschlüsse des G-BA

Tabelle 1: Insbesondere in dynamischen Anwendungsgebieten ist angesichts der langen Verfahrensdauern zu befürchten, dass die Versorgungsrelevanz der erhobenen Daten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht mehr gegeben ist.

lens eines geeigneten Registers zunächst von der Forderung einer AbD abgesehen wird, obwohl die Evidenzlage unzureichend ist. Aus Gründen der Gleichbehandlung kann es dann erforderlich werden, zu einem späteren Zeitpunkt eine AbD durchzuführen, wenn zwischenzeitlich ein Register verfügbar ist und die Durchführung einer AbD für einen weiteren neuen Wirkstoff im gleichen AWG diskutiert wird.¹⁰ Insbesondere wenn die Datenerhebung dann

für einen Wirkstoff erfolgen soll, der mehrere Jahre nach seinem Inverkehrbringen bereits fest in der Versorgungspraxis etabliert ist, kann dies im Hinblick auf die Verhältnismäßigkeit kritisch diskutiert werden.

- **Hoher administrativer Aufwand**

AbDs sind mit einem hohen administrativen Aufwand verbunden. Dies ist hauptsächlich auf die hohen Anforderun-

gen an den Datenumfang und die Datenqualität zurückzuführen. Obwohl der Gesetzgeber festgelegt hat, dass die Datenerhebung anwendungsbegleitend erfolgen soll und keine Einschränkungen für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Arzneimittelversorgung bestehen (keine Randomisierung oder Studienvorgaben), muss die AbD dennoch zum Zweck der Nutzenbewertung durchgeführt werden.¹

Insbesondere die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten ist mit einem hohen personellen und logistischen Aufwand verbunden. Hierbei ist auch das enge zeitliche Toleranzfenster der Datenerfassung für den jeweiligen Patienten zu berücksichtigen.^{11,12} Zudem stellen die Anforderungen an die Source Data Verification Registerbetreiber und Leistungserbringer vor Herausforderungen.¹²

Da die auf Kosten des pUs generierten Daten bei der erneuten Nutzenbewertung laut Paragraph 7 Absatz 2a AM-NutzenV berücksichtigt werden müssen, ist eine umfangreiche Prüfung und Beratung der jeweiligen AbD-Projekte seitens des G-BA im Vorfeld erforderlich. Beim IQWiG werden wichtige Ressourcen durch die Konzepterstellung sowie die Abnahme von Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen gebunden.

Wenn möglich, sollte für mehrere neue Arzneimittel im gleichen AWG eine gemeinsame AbD erfolgen. Die Datenerhebung über ein Masterprotokoll im selben Register oder derselben Plattformstudie mit gemeinsamer Kontrollgruppe kann Aufwand und Kosten senken.¹³ Bei einer AbD mit Versorgungsbeschränkung für mehrere Wirkstoffe im gleichen AWG hätte jedoch ein pU, der sich der AbD verweigert und stattdessen eine neue Erstattungsbeitragsverhandlung mit dem GKV-SV anstrebt, einen Wettbewerbsvorteil gegenüber Mitbewerbern, die zusätzliche Evidenz generieren.

• **Überschätzung der verfügbaren Patientenzahl**

Üblicherweise erfolgt eine Abschätzung der verfügbaren Patientenzahl durch das IQWiG im AbD-Konzept auf Basis öffentlich verfügbarer Informationen, insbesondere unter Berücksichtigung von bereits im Rahmen der Nutzenbewertung getroffener Beschlüsse. Die Berechnung von Populationsgrößen ist regelmäßig mit hohen Unsicherheiten verbunden. Ohne belastbare Daten zur erwartbaren Effektivität eines neuen Wirkstoffes in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte gestaltete sich auch die Fallzahlabstimmung schwierig. Unklar ist zudem die zukünftige Nachfrage nach einem neuen Wirkstoff in der Versorgungspraxis.

Der Grund für drei Verfahrenseinstellungen in den Indikationsgebieten follikuläres Lymphom und akute lymphatische Leukämie war eine in der Praxis absehbar geringere rekrutierbare Patientenzahl, die nach Einschätzung der Fachexperten und Registerbetreiber deutlich unter der vom IQWiG bestimmten Patientenzahl lag.^{14,15}

Schlussfolgerungen

Das AbD-Verfahren bleibt hinter den Erwartungen zurück. Der Gesetzgeber ging ursprünglich davon aus, dass etwa neun bis zehn AbDs pro Jahr vom G-BA gefordert und auch durchgeführt werden.¹ Nach fünf Jahren Verfahrenspraxis zeigt sich vor allem, dass die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer AbD in vielen Fällen bereits im Vorfeld infrage gestellt werden kann. Bereits in der Anfangsphase wurde das Verfahren lediglich als eine Notlösung im Einzelfall bewertet.¹⁶ Auch der Sachverständigenrat Gesundheit und Pflege (SVR) kommt in seinem Jahresgutachten 2025 zu dem Schluss, dass die AbD in ihrer derzeitigen Form als insgesamt dysfunktional anzusehen ist.¹⁷

Die Zahl der infrage kommenden Kandidaten ist gering, da für Orphan Drugs mehrheitlich Daten aus RCTs als Evi-

Übersicht über eingestellte AbD-Verfahren und die Gründe der Einstellung

Wirkstoff und Handelsname Zulassungsstatus	Indikationsgebiet Wirkstoffklasse	Beschlussdatum	Gründe Einsetzung
Fedratinib - Inrebic® Orphan Drug	Myelofibrose Niedermolekularer Wirkstoff	Einleitung: 21.10.2021 Forderung: 03.11.2022 Einstellung: 01.06.2023	Opt-out durch den pU. Nach der Forderung einer AbD wurden Studienprotokoll und SAP nicht vorgelegt.
Brexucabtagen - Tecartus® Orphan Drug und CMA	ALL ab Zweitlinie ATMP: CAR-T-Zellen	Einleitung: 03.11.2022 Einstellung: 20.07.2023	Stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit in der klinischen Praxis. Geringere Effektunterschiede als im Konzept erwartet.
Exagamglogen - Casgevy® Orphan Drug und CMA	Beta-Thalassämie ATMP: Gentherapie	Einleitung: 06.07.2023 Einstellung: 01.02.2024	Eingeschränktes AWG zugelassen. Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht rekrutierbar.
Marstacimab - Hympavzi® Reguläre Zulassung	Schwere Hämophilie A oder B Monoklonaler Antikörper	Einleitung: 04.04.2024 Einstellung: 05.12.2024	Keine Zulassung als Orphan Drug und keine CMA. Fehlende Rechtsgrundlage für die Forderung einer AbD.
Epcoritamab - Tepkinly® CMA	FL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 04.04.2024 Einstellung: 06.03.2025	Registerbetreiber gaben an, dass in drei Jahren nur 80–90 Patienten der Zielpopulation rekrutiert werden könnten.
Odronektamab - Ordspono® Orphan Drug und CMA	FL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 01.02.2024 Einstellung: 06.03.2025	Registerbetreiber gaben an, dass in drei Jahren nur 80 - 90 Patienten der Zielpopulation rekrutiert werden könnten.
Iptacopan - Fabhalta® Orphan Drug	Paroxysmale Hämoglobinurie Niedermolekularer Wirkstoff	Einleitung: 01.08.2024 Einstellung: 20.03.2025	Aufgrund der Struktur und Vertragsgestaltung ist das im AWG etablierte IPIG-Register für die AbD ungeeignet.
Talquetamab - Talvey® Orphan Drug und CMA	MM ab Viertlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 19.10.2023 Forderung: 18.07.2024 Einstellung: 17.04.2025	Opt-out durch den pU. Nach der Forderung einer AbD wurden Studienprotokoll und SAP nicht vorgelegt.

Übersicht über eingestellte AbD-Verfahren (Stand 18. April 2025).

ALL = Akute lymphatische Leukämie, CMA = Conditional Marketing Authorisation, FL = Follikuläres Lymphom, MM = Multiples Myelom

Quelle: AbD-Beschlüsse des G-BA

Tabelle 2: Opt-out durch den pU und die eingeschränkte Rekrutierbarkeit von Patientinnen und Patienten in der Praxis gehören zu den häufigen Gründen für die Einstellung eines AbD-Verfahrens.

denz für eine Nutzenbewertung zur Verfügung stehen. Dies trifft insbesondere für nicht-onkologische Indikationen zu. Zudem wird eine relevante Anzahl von Orphan Drugs auf Basis von einarmigen Studien in AWGs mit besonders geringer Patientenzahl zugelassen, in denen eine AbD aus methodischen Gründen nicht sinnvoll umsetzbar ist.

Qualitätsmängel innerhalb der vorgelegten RCTs können dazu führen, dass sich ein Zusatznutzen nicht quantifizieren lässt. Häufig zeigen sich aber auch keine Vorteile in den vom G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkten. Im Rahmen der Kandidatenauswahl kann vorab keine umfassende methodische und inhaltliche Prüfung der identifizierten Studien durchgeführt werden. Dies obliegt der anschließenden Nutzenbewertung.

Bestehende Evidenzlücken erst nach der Zulassung mit einer AbD zu schließen, ist mit hohen Hürden verbunden. In vielen Fällen ist es für ein Orphan Drug nach Marktverfügbarkeit nicht mehr möglich, die notwendige vergleichende Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens zu generieren, insbesondere in einem praktikablen Zeitrahmen und mit vertretbarem Aufwand. Insgesamt handelt es sich bei der AbD um ein komplexes Verfahren, das mit einem erheblichen Aufwand und Ressourceneinsatz verbunden ist, sowohl für den G-BA, die Registerbetreiber und die versorgungsbefugten Leistungserbringer, als auch das IQWiG.

Aufgrund der geringen Anzahl geeigneter Kandidaten ist das Potenzial für Kostensenkungen durch nachgelagerte AbDs im Vergleich zum gesamten AMNOG-Verfahren als marginal einzuschätzen. Angesichts der schnellen Innovationszyklen in der pharmazeutischen Industrie und der zugleich langwierigen Verfahren, erscheint zudem die Gewinnung versorgungsrelevanter Erkenntnisse häufig fraglich.

Ausblick und Vorschläge

RCTs bleiben auch zukünftig der Goldstandard im Rahmen der Zulassung und der Nutzenbewertung.¹⁸ Vorteile von RCTs bei seltenen Erkrankungen können darin bestehen, dass die benötigte Patientenzahl geringer sein kann als bei einer AbD, da keine Confounder-Adjustierung erforderlich ist. Zudem ist unter Berücksichtigung der Vorgaben des IQWiG eine RCT bei zu erwartenden geringen bis moderaten Effektstärken das geeignetere Instrument.

Primäres Ziel sollte es daher sein, RCTs durchzuführen und die Qualität von geplanten RCTs zu verbessern, um diese nicht nur für den Zulassungsprozess, sondern auch für die Nutzenbewertung oder das EU-HTA-Verfahren verwenden zu können. Falls RCTs nicht durchführbar sind, empfiehlt es sich, vergleichende Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung oder zum bisherigen Therapiestandard parallel zur Zulassungsstudie prospektiv zu erheben, um diese bereits für die Nutzenbewertung vorlegen zu können. Hierfür sollten etablierte Register gezielt angepasst und genutzt werden.

Für die EMA sind statistische Modelle und Tests, in denen Daten aus einarmigen Studien mit externen Kontrollen verglichen werden, nicht zum Nachweis der Wirksamkeit ausreichend, da weder Modellierungsverfahren noch Matchingansätze die Verzerrung ausreichend reduzieren könnten. Externe Daten aus Registern würden deshalb lediglich unterstützend herangezogen.^{18,19} Das Zulassungsverfahren setzt somit bislang keine ausreichenden Anreize, um in den Ausnahmesituationen, in denen einarmige Studiendaten zur Nutzen-Risiko-Abwägung akzeptiert werden, geeignete Daten für adjustierte indirekte Vergleiche bereits vorab zu erheben.

Orphan Drugs werden schon in der ersten Umsetzungsstufe des EU-HTA-Verfahrens erfasst, wenn es sich um Onkologika oder ATMPs handelt.²⁰ Das EU-HTA-Verfahren ist

grundsätzlich als vergleichende Bewertung angelegt. Im Rahmen des Scoping-Prozesses wird auch für ein Orphan Drug ein vollständiges PICO mit einem Komparator zur Festlegung des Bewertungsumfanges erstellt.²¹ Es bietet sich somit an, über den zukünftigen Umgang mit Orphan-Drugs im nachgelagerten nationalen AMNOG-Verfahren erneut zu diskutieren.

Im Sinne einer Vereinheitlichung des Vorgehens wäre es nur konsequent, die Nutzenbewertung aller Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen unabhängig vom Orphan-Drug-Status gegenüber einer zVT transparent durchzuführen. Ebenfalls konsequent wäre es, auch für Orphan Drugs fehlende Evidenz frühzeitig über einen reduzierten Erstattungsbeitrag zu berücksichtigen, da sich die als korrigierende Sonderregelung zur Zusatznutzenfiktion konzipierte AbD als nicht praxistauglich erwiesen hat. Anreize für ein zügiges Inverkehrbringen bleiben grundsätzlich sinnvoll und könnten ebenfalls auf der Ebene der Vereinbarungen über Erstattungsbeiträge in Paragraph 130 b SGB V verankert werden. Diese sollten jedoch gezielt auf solche Orphan Drugs fokussiert werden, die einen hohen medizinischen Bedarf adressieren oder aufgrund einer besonders geringen Patientenzahl Herausforderungen in der Evidenzgenerierung aufweisen.

Das AbD-Verfahren sollte hingegen perspektivisch eingestellt werden, da die vom Gesetzgeber angestrebten Ziele in der Praxis nicht erreicht werden können. Weder lassen sich durch AbDs systemrelevante Einsparungen erzielen, noch kann auf diesem Wege die zum Zeitpunkt der Zulassung von Orphan Drugs bestehende unzureichende Evidenzlage zeitnah und umfassend verbessert werden. Die im Rahmen der AbD bisher gewonnenen methodischen Erkenntnisse und Erfahrungen sollten vielmehr genutzt werden, um Studienplanungen für zukünftige Zulassungsverfahren und HTA-Prozesse zu optimieren sowie die

Qualität der Registerlandschaft in Deutschland nachhaltig zu stärken.

Die im Rahmen des Referates präsentierten Auswertungen waren Grundlage folgender Publikation: Jantschak et al. (2025): „Das Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der frühen Nutzenbewertung“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (04/25), S. 34–41. Online verfügbar unter <http://doi.org/10.24945/MVF.04.25.1866-0533.2737>

Literatur

Alle online verfügbaren Quellen wurden am 4. November 2025 abgerufen.

¹ Deutscher Bundestag (2019): Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Drucksache 19/8753. Online verfügbar unter <https://dserver.bundestag.de/btd/19/087/1908753.pdf>

² Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Talquetamab (rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9888/2023-10-19_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Talquetamab_2023-AbD-005_TrG.pdf

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024): AbD-Konzept Marstacimab (Hämophilie A und B). Projekt A24-39. IQWiG-Bericht Nr. 1834. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a24-39_marstacimab_abd-konzept_v1-0.pdf

⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Odronektamab (rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom, mindestens 2 Vortherapien); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11267/2025-03-06_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Odronektamab_2023-AbD-009_TrG.pdf

⁵ European Medicines Agency (2016): Final report on the adaptive pathways pilot. EMA/276376/2016. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-report-adaptive-pathways-pilot_en.pdf

⁶ European Medicines Agency: Conditional marketing authorisation. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

- ⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. Version 1.1. Auftrag A19-43. IQWiG-Bericht Nr. 863. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf
- ⁸ Cakir M., Starke P., Nolting A. et al. (2025): Versorgungsnaher Daten zur Bewertung der vergleichenden Effektivität von medizinischen Behandlungen: eine Bestandsaufnahme der verfügbaren Datenquellen in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von Registern. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; Volume 194, 1-7. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2025.01.008>
- ⁹ Vervölgyi V., Kaiser T. (2024): Datenerhebungen zu Arzneimitteln - eine Perspektive für die Krebsregister. Die Onkologie; Volume 30, 289 - 295. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.1007/s00761-023-01443-5>
- ¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss (2025). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Förderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11128/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004_TrG.pdf
- ¹¹ Singer S., Bayer O., Schranz M. et al. (2024): „Patient-reported outcomes“ in medizinischen Registern. Die Onkologie; Volume 30, 304 -311. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.1007/s00761-024-01494-2>
- ¹² Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Workshop anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) - Zusammenfassung. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5701/Zusammenfassung_AbD_Workshop_final.pdf
- ¹³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse - Rapid Report. Version 1.0. Auftrag A21-37. IQWiG-Bericht Nr. 1339. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a21-37_abd-bei-marktzugang-mehrerer-arzneimittel-einer-wirkstoffklasse_rapid-report_v1-0.pdf
- ¹⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell Vorläufer akute lymphatische Leukämie); Förderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9652/2023-07-20_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren-Brexucabtagen-Autoleucel-2022-AbD-008_TrG.pdf
- ¹⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom, mindestens 2 Vor-
- therapien); Förderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11272/2025-03-06_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren-Epcoritamab_2023-AbD-011_TrG.pdf
- ¹⁶ Bickel B., Jantschak F. (2022): Bedeutung der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die KBV. Springer Medizin, Schriftenreihe „Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung“; Ausgabe 15, 52 - 62. Online verfügbar unter <https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Weiterentwicklung-des-AMNOG-mit-Augenmass-u-Evidenz-d-570.pdf>
- ¹⁷ Sachverständigenrat Gesundheitswesen und Pflege (2025): Preise innovativer Arzneimittel in einem lernenden Gesundheitssystem – Gutachten 2025. Online verfügbar unter https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Gutachten_2025/SVR_Gutachten_2025.pdf
- ¹⁸ European Medicines Agency (2025): Joint HTAb-regulatory perspectives on understanding evidence challenges, managing uncertainties and exploring potential solutions - Outcome of a workshop series between HTA bodies and regulators. EMA/115125/2025. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-htab-regulatory-perspectives-understanding-evidence-challenges-managing-uncertainties-exploring-potential-solutions_en.pdf
- ¹⁹ Schüßler-Lenz M., Hofner B. (2024): Arzneimittelzulassung im Bereich seltener Erkrankungen: die europäische regulatorische Perspektive am Beispiel der Gen- und Zelltherapeutika. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; Volume 189, 73 - 81. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2024.08.007>
- ²⁰ The European Parliament and the Council of the European Union (2021): Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Online verfügbar unter <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282>
- ²¹ HTA Coordination Group (2024): Guidance on the scoping process. Version 1.0. Online verfügbar unter https://health.ec.europa.eu/document/download/7be11d76-9a78-426c-8e32-79d30a115a64_en?filename=hta_jca_scoping-process_en.pdf

Erfahrungen mit der AbD im Kontext der frühen Nutzenbewertung

Dr. Ulrike Mikulić, Christina Keksel, Dr. Volker Vervölgyi | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann nach der Zulassung von Arzneimitteln die Generierung vergleichender Evidenz als anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) fordern. Gemäß gesetzlichen Vorgaben handelt es sich um eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung. Hierzu kommen primär Register als potenzielle Datenquelle infrage. Neben registerübergreifend identifiziertem Anpassungsbedarf und möglichen Herausforderungen bei der Rekrutierung ergeben sich methodische Herausforderungen durch das Studiendesign (nicht randomisierter Vergleich) und die inhärente Gefahr für eine substanzielle Verzerrung. Daher ist die AbD nur die „zweitbeste“ Lösung nach (registerbasierten) randomisierten kontrollierten Studien (RCTs).

Ausgangslage
Anders als in anderen europäischen Ländern werden neu zugelassene Arzneimittel in Deutschland direkt mit dem Marktzugang von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet, ohne dass zusätzliche Kriterien zu Zusatznutzen oder Kosteneffizienz erfüllt werden müssen. Im Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG)¹ wurde 2011 jedoch festgelegt, dass für alle Arzneimittel mit neuem Wirkstoff direkt nach Markteintritt eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der bisherigen Standardtherapie im Anwendungsgebiet durchgeführt werden muss.

Zu diesem Zweck ist belastbare vergleichende Evidenz notwendig, im besten Fall aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Diese liegt jedoch häufig nicht vor. So konstatieren Abrams et al.², dass, obwohl RCTs als Goldstandard gelten, ein Großteil der weltweiten Zulassungsverfahren weiterhin auf nicht randomisierten Daten beruht. Abrams et al. führen aus, dass in Europa 77 Prozent der verfügbaren Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) auf Basis von non-RCTs zugelassen wurden und etwa 54 Prozent der laufenden Studien im Bereich Gentherapie non-RCTs sind, mit vergleichbaren Zahlen für die USA. Es liegen somit häufig keine ausreichend belastbaren vergleichenden Daten für eine adäquate Beantwortung der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung vor.

Ein hierzu häufig vorgebrachtes Argument ist, dass eine (randomisierte) vergleichende Studie im Rahmen von personalisierter Medizin nicht möglich sei. Es besteht jedoch die Möglichkeit, auch hochgradig personalisierte Therapien im Rahmen von Therapiestrategien in vergleichenden Studien zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür sind RCTs bei Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zelltherapien, die individuell aus den T-Zellen der Patientinnen und Patienten

hergestellt werden und speziell gegen die jeweiligen Tumorzellen gerichtet sind, wie beispielsweise Axicabtagen-Ciloleucel.³

Auch die Anforderungen der Zulassungsbehörden nach Zulassung (post-authorisation) liefern keine für die Nutzenbewertung relevanten vergleichende Daten. So wurden bisher für 15 Wirkstoffe (19 Anwendungsgebiete) Konzepte für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) erstellt. In keinem Fall wurde eine Studie von den Zulassungsbehörden beauftragt, die vergleichende Aussagen erlaubt hätte.

Rahmenbedingungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Um nach Zulassung bestehende Evidenzlücken zu schließen, wurde 2019 das Instrument der AbD eingeführt. Dieses Instrument berechtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), vom pharmazeutischen Unternehmer die Vorlage von AbDs und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung zu fordern (Paragraf 35a SGB V, Abs. 3b). Die AbD ist derzeit die einzige Möglichkeit des G-BA, vergleichende Evidenz nach der Zulassung von Arzneimitteln zu fordern und ist explizit auf Orphan Drugs, Arzneimittel mit bedingter Zulassung sowie solche mit Zulassung unter au-

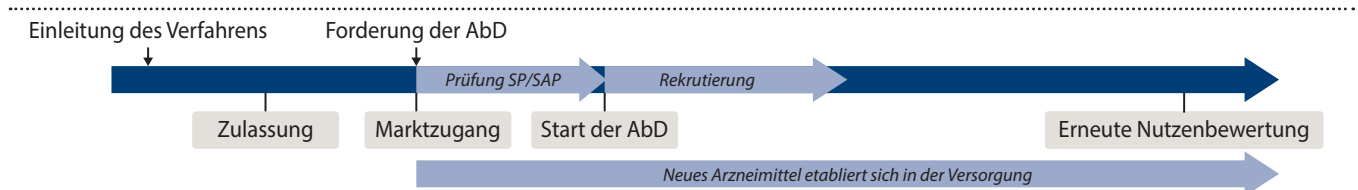


Dr. Ulrike Mikulić, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort Arzneimittelbewertung im IQWiG. Nach dem Biochemiestudium der an der Universität Greifswald schloss sie 2010 Ihre Promotion im selben Bereich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ab. Nach einem Postdoc-Aufenthalt in Linköping, Schweden, arbeitete sie bei einer CRO in Basel, bevor sie 2014 zum IQWiG kam.

Christina Keksel, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort Arzneimittelbewertung im IQWiG. Nach dem Studium der Angewandten Pharmazie an der Hochschule Kaiserslautern und Arzneimittelforschung an der Universität Bonn, arbeitete sie bei einer Agentur für Medical Writing, bevor sie 2019 zum IQWiG kam.

Dr. Volker Vervölgyi, Leiter des Bereichs Onkologie (solide Tumoren) und anwendungsbegleitende Datenerhebung im Ressort Arzneimittelbewertung des IQWiG. Nach dem Studium der Tiermedizin an der Universität Gießen schloss er 2007 seine Promotion an der Universität Bonn ab. Er arbeitet seit 2006 im Ressort Arzneimittelbewertung des IQWiG, zunächst als wissenschaftlicher Mitarbeiter, 2014 übernahm er die stellvertretende Ressortleitung, in den Jahren 2019-2023 die Leitung des Bereichs Onkologie (solide Tumoren). Parallel schloss er 2010 das Studium der Epidemiologie an der Universität Mainz ab.

AbD-Verfahren



Quelle: IQWiG

Abbildung 1: Die AbD ist derzeit die einzige Möglichkeit des Gemeinsamen Bundesausschusses, vergleichende Evidenz nach der Zulassung von Arzneimitteln zu fordern.

Bergewöhnlichen Umständen beschränkt. Die Datenerhebung kann seitens des G-BA als indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung gefordert werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Versorgungsbefugnis dahin gehend einzuschränken, dass nur noch diejenigen Leistungserbringer das neue Arzneimittel verordnen dürfen, die an der AbD teilnehmen. Der zeitliche Ablauf des Verfahrens ist in Abbildung 1 dargestellt. Während die Einleitung des Verfahrens vor der Zulassung liegen kann, kann eine AbD frühestens bei Marktzugang gefordert werden.

Daran anschließend ist der pharmazeutische Hersteller aufgefordert, ein Studienprotokoll und einen statistischen Analyseplan vorzulegen. Diese Dokumente werden einer Prüfung unterzogen. Sofern alle Anforderungen an die Datenerhebung erfüllt sind, beginnt die AbD. Im Anschluss an die erfolgte Datenerhebung findet eine erneute Nutzenbewertung auf Basis eines Dossiers mit anschließender Preisverhandlung statt, wobei unter bestimmten Umständen Preisabschläge möglich sind. Dies trifft auch zu, wenn z. B. keine Datenerhebung durchgeführt wurde.

Die Voraussetzungen für die Datenerhebung im Rahmen einer AbD sind eingehend im Rapid Report A19-43⁴ beschrieben. So muss die Datenerhebung sowohl für die in-

teressierende neue Therapie als auch den bisherigen Standard erfolgen. Über per se in der Versorgung erfasste Daten hinaus sollte bei Bedarf auch eine Erweiterung z. B. um Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgen. Die erhobenen Daten müssen Rückschlüsse auf die Versorgung in Deutschland anhand ausreichend valider und strukturierter Daten erlauben. Hierzu kommen neben studienindividuellen Datenerhebungen primär Register als potenzielle Datenquellen infrage.

Bisherige Erfahrungen im Rahmen von AbD-Konzepten

Aus der Bearbeitung der bislang durch den G-BA beauftragten AbD-Konzepte ergab sich, dass bereits bestehende Indikationsregister prinzipiell als primäre Datenquelle für die AbD geeignet sind. So liegen häufig umfassende Dokumente vor (Protokoll, Datenplan), die teilweise auch öffentlich verfügbar sind. Bestehende Indikationsregister enthalten oft umfangreiche Datensätze, zum Teil mit exakten Definitionen und/oder Datumsangaben. Auch finden Schulungen zu Datenerfassung, Plausibilitätsprüfungen und in gewissem Umfang Source Data Verification statt.

Die Abgrenzung der für die Nutzenbewertung interessierenden Patientenpopulation ist größtenteils ebenfalls möglich. Registerübergreifend wurde regelmäßig der fol-

gende Anpassungsbedarf identifiziert: Einführung einheitlicher Melde- und Erhebungszeitpunkte in ausreichender Frequenz sowie eine (standardisierte) Erhebung von unerwünschten Ereignissen und patientenberichteten Endpunkten. Darüber hinaus ist die Erhebung systematisch identifizierter Confounder von kritischer Bedeutung.

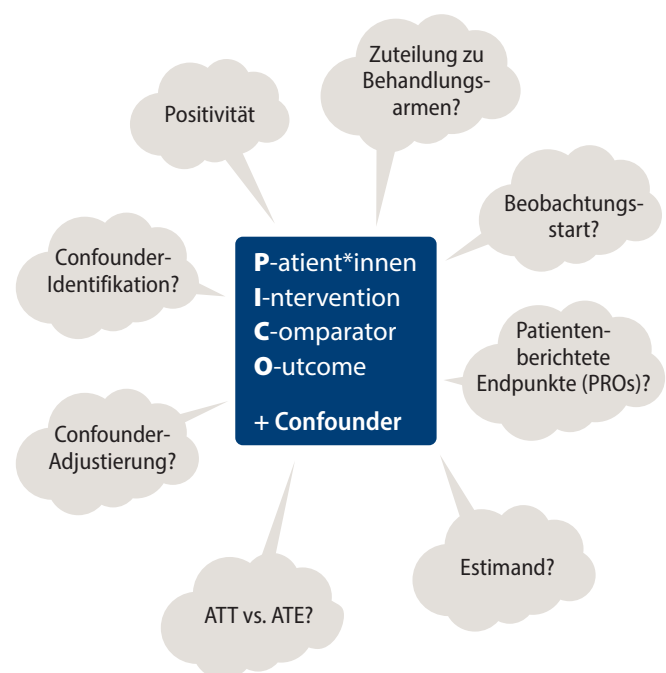
Allerdings waren nicht alle innerhalb der AbD-Verfahren identifizierten Register geeignet. Ein Negativbeispiel ist das IPIG-Register für paroxysmale nächtliche Hämoglobiurie, bei dem die Daten der einzelnen Hersteller nur isoliert in separaten Silos vorliegen und die vergleichende Analyse der Daten aus den einzelnen Silos wegen vertraglicher Regelungen nicht möglich ist. Daher kann das Register trotz umfangreicher erfasster Daten nicht für eine AbD herangezogen werden. Die Daten sind somit für die (Zusatz-)nutzenbewertung wertlos.⁵

Mit Beginn der AbD stehen sowohl das neue Arzneimittel als auch die Vergleichstherapie in der Versorgung zur Verfügung. Eine besondere Herausforderung für die Konzeption einer AbD ergibt sich, wenn bereits absehbar ist, dass eine starke Präferenz für das neue Arzneimittel besteht und somit fraglich ist, ob eine ausreichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm im Rahmen der prospektiven Datenerhebung erfolgen kann. Ein Beispiel hierfür liefert Brexucabtagen autoleucel beim Mantelzellymphom.⁶ In diesen Fällen kann unter Umständen die Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands erforderlich sein. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet sein muss.

Methodische Herausforderungen bei nicht randomisierten vergleichenden Studien

Neben den Registern und der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten spielen weitere, methodische Aspekte

Auswahl methodischer Aspekte bei der Planung einer nicht randomisierten vergleichenden Studie



Quelle: IQWiG

Abbildung 2: Bei der Planung einer nicht randomisierten vergleichenden Studie müssen viele methodische Aspekte beachtet werden.

eine wichtige Rolle bei der Planung einer nicht randomisierten vergleichenden Studie, diese finden sich in Abbildung 2. Im Folgenden werden einige der aufgeführten methodischen Aspekte adressiert.

Von zentraler Bedeutung ist die geeignete Wahl des Beobachtungsstarts. So muss dieser für die zu vergleichenden Behandlungsarme einheitlich sein, damit es nicht zu

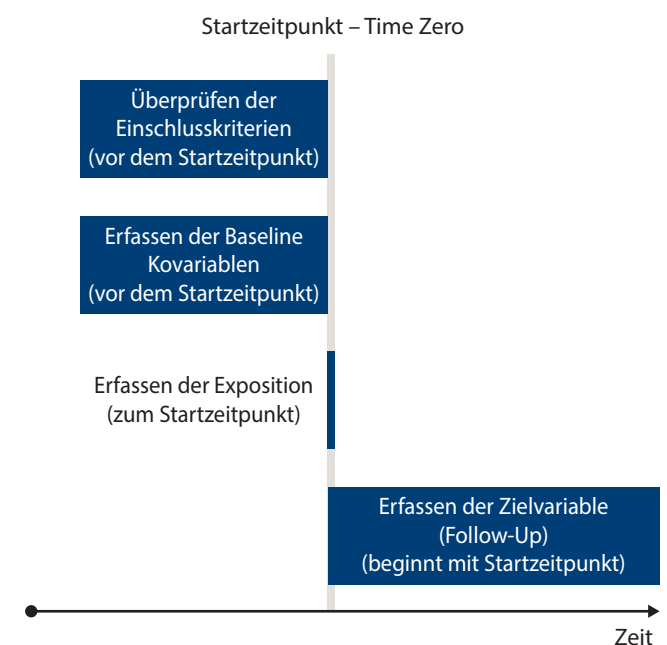
einer Verzerrung der beobachteten Effekte kommt, beispielsweise durch Immortal-Time-Bias. Ein Immortal-Time-Bias kann vorliegen, wenn es bedingt durch das Studiendesign einen Zeitraum gibt, in dem ein Ereignis (z. B. Tod) nicht auftreten kann.^{7,8} Dieses Problem tritt beispielsweise auf, wenn der Beobachtungsstart auf den Zeitpunkt der Erfüllung der Einschlusskriterien, aber vor den Zeitpunkt der Behandlungszuteilung gesetzt wird. Daraus folgt, dass die Behandlungszuteilung auf Basis von Informationen aus dem Follow-up erfolgt.⁹ Um dem zu begegnen, sind daher die zeitlichen Komponenten des Studiendesigns am Beobachtungsstart auszurichten (siehe Abbildung 3).¹⁰

Im einfachen Fall besteht bei den Patientinnen und Patienten eine Umstellungsindikation, die zu einem Wechsel auf die Intervention oder die Kontrolltherapie führt. Ideal ist, den Beobachtungsstart auf den Zeitpunkt der Therapieentscheidung (z. B. in einem Tumorboard) festzulegen. In den Fällen, wo dies nicht möglich ist, muss eine möglichst genaue Annäherung an diesen Zeitpunkt erfolgen. Komplizierter wird es, wenn die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine neue Therapie beginnen, sondern weiterhin die Standardtherapie fortführen.

In diesem Fall ist die adäquate Festlegung des Beobachtungsstarts für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm schwierig. Ein einheitlicher Beobachtungsstart für die Patientinnen und Patienten beider Arme ist, wie oben beschrieben, jedoch essenziell. Um den Startzeitpunkt zu schätzen, gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie beispielsweise das Prevalent-New-User-Design.¹¹

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in Registern. Insbesondere beim Vergleich von unterschiedlichen Therapieansätzen (z. B. CAR-T-Zelle vs. Chemotherapie, Einmalgabe einer Gentherapie vs. kontinuierliche Therapie) und alleiniger Kopplung der Erhebung an Visiten kann es zu unterschied-

Ausrichtung der zeitlichen Komponenten des Studiendesigns am Beobachtungsstart



Quelle: 10 Braitmaier M, Didelez V (2022) Emulierung von „target trials“ mit Real-world-Daten. Prävention und Gesundheitsförderung doi:10.1007/s11553-022-00967-9.

Abbildung 3: Der Beobachtungsstart muss für die zu vergleichenden Behandlungsarme einheitlich sein, damit es nicht zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte kommt.

licher Erhebungshäufigkeit und -frequenz kommen. Dies kann zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse führen, sodass eine Erhebung allein im Register ggf. nicht sinnvoll ist. Eine mögliche Lösung ist die Erhebung patientenberichteter Endpunkte außerhalb des Registers mit einheitlicher Erhebungshäufigkeit und -frequenz. Um

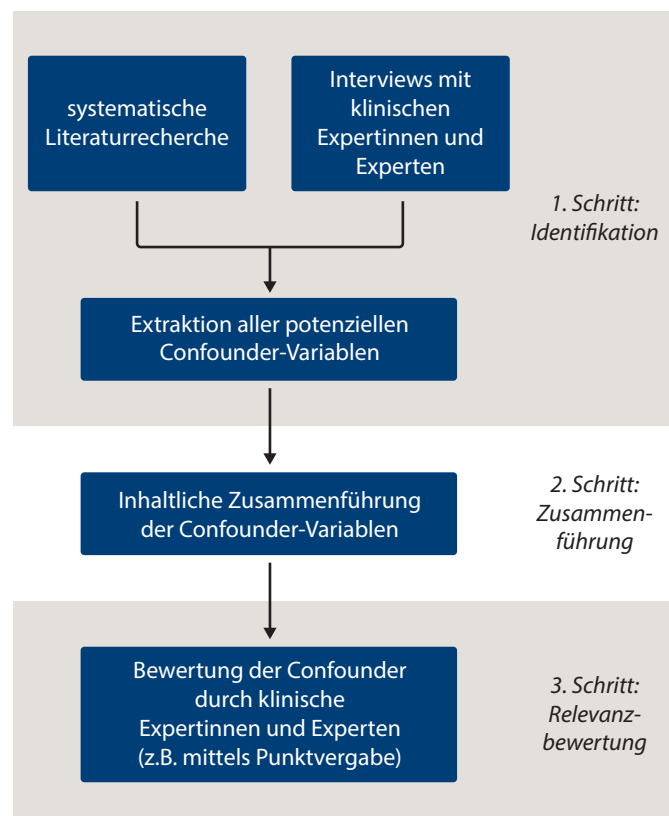
die Erhebung für Patientinnen und Patienten zu erleichtern, wird die Nutzung digitaler Lösungen empfohlen. Weitere relevante methodische Aspekte sind in dem IQWiG Rapid Report A25-13 adressiert.¹²

Gemäß den gesetzlichen Vorgaben handelt es sich bei der AbD um eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung. Durch die fehlende Randomisierung ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gegeben. Dies hat zur Folge, dass die Ergebnisse aus nicht randomisierten Vergleichen durch Störgrößen (Confounder) verzerrt sind, sofern in der Auswertung nicht mit angemessenen statistischen Methoden für diese adjustiert wird. Dafür müssen die relevanten Confounder bekannt sein und im Register für die Studie erhoben werden.

Eine Beschränkung auf diejenigen Confounder, die bereits in der Datenquelle erhoben werden, ist dabei nicht ausreichend. Die relevanten Confounder müssen vielmehr a priori systematisch identifiziert werden. Einen ersten Vorschlag für eine systematische Confounderidentifikation haben Pufulete et al. beschrieben.¹³ In dieser Publikation ist ein Vorgehen bestehend aus drei Bausteinen beschrieben: Als erstes erfolgt eine systematische Literaturrecherche (RCTs und Kohortenstudien), gefolgt von strukturierten Interviews mit Klinikerinnen und Klinikern und abschließend wird eine Umfrage unter Klinikerinnen und Klinikern (Nennung der fünf wichtigsten Confounder) durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde auch für die AbD empfohlen.

Die Erfahrung aus der Umsetzung dieses Vorgehens in den Studienprotokollen der bisherigen AbDs hat ergeben, dass die Suche häufig auf Sekundärliteratur (systematische Übersichten) beschränkt war und dass identifizierte Faktoren teilweise ohne ausreichende Begründung ausgeschlossen werden. Nicht adäquate Ausschlussgründe waren z. B. „Faktor ist Teil der Einschlusskriterien“ oder „Berücksichti-

Vorgeschlagenes 3-schrittiges Verfahren für eine systematische Confounderidentifikation

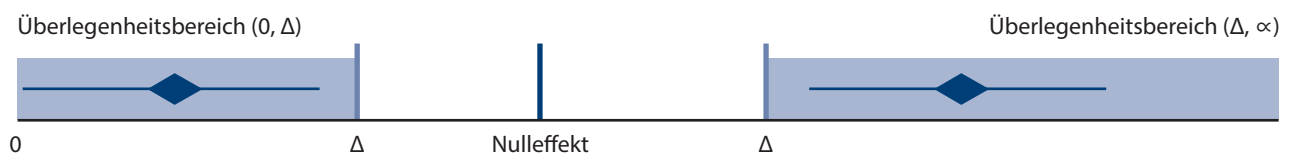


Quelle: IQWiG

Abbildung 4: Für die systematische Identifikation der relevanten Confounder wird ein Verfahren vorgeschlagen, das drei Schritte umfasst.

gung als Subgruppenmerkmal“. Aus diesen Erfahrungen heraus sowie aus einer vom IQWiG unter Beteiligung von externen Sachverständigen durchgeführten Confounderidentifikation in der Indikation schubförmige remittierende Multiple Sklerose wurde ein dreischrittiges Verfahren

Verschobene Nullhypothese



Quelle: IQWiG

Abbildung 5: Die Interpretation der Ergebnisse muss unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs erfolgen. Dies erfolgt mittels einer verschobenen Nullhypothese.

vorgeschlagen und im IQWiG-Arbeitspapier GA23-02¹⁴ dargestellt. Die grundlegenden Schritte sind in Abbildung 4 wiedergegeben. Im Vergleich zu der in Pufulete 2022 beschriebenen Methodik soll nach systematischer Literaturrecherche und Interviews mit klinischen Expertinnen und Experten, in einem 2. Schritt im Sinne der Aufwandsreduktion eine Zusammenführung inhaltlich überlappender Confounder-Variablen erfolgen. Anschließend findet eine Relevanzbewertung der identifizierten Confounder statt. Daneben ist eine detaillierte und transparente Dokumentation der Vorgehensweise sowie der Ergebnisse erforderlich. Im o.g. Arbeitspapier findet sich hierzu der Vorschlag einer Checkliste für den Hersteller.

Limitationen nicht randomisierter vergleichender Studien

Auch bei sorgfältigster Analyse unter Erfüllung aller genannten Qualitätsanforderungen bleibt aufgrund des Studiendesigns (nicht randomisierter Vergleich) die inhärente Gefahr für eine substanzielle Verzerrung, z. B. durch Abweichungen im Beobachtungsstart oder unbekannte und nicht messbare Confounder. Daher ist erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder

Schaden einer Intervention sinnvoll. Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt nicht durch die Intervention, sondern lediglich durch Verzerrung verursacht wurde.

Die Interpretation der Ergebnisse muss also unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs erfolgen. In der AbD wird dies mittels einer verschobenen Nullhypothese umgesetzt. Ein Zusatznutzen kann damit erst dann abgeleitet werden, wenn der beobachtete Effekt inklusive des Konfidenzintervalls jenseits des Schwellenwertes liegt (Test auf verschobene Nullhypothese, siehe Abbildung 5). Der tatsächliche Schwellenwert für eine AbD ergibt sich durch die konkrete Datenqualität.

Schlussfolgerungen und Ausblick

AbDs haben zum Ziel bestehende Evidenzlücken zu schließen, sind jedoch gemäß gesetzlichen Vorgaben ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung durch die zusätzliche Erhebung der relevanten Confounder. Zudem wird eine höhere Fallzahl benötigt u.a. wegen der notwendigen Adjustierung für relevante Confounder. In

der Regel wird der Aufwand für eine versorgungsnaher vergleichende Studie mit Randomisierung geringer sein als der für eine Studie ohne Randomisierung, weil die Erhebung und Adjustierung für die Confounder entfallen können. Auch aus diesem Grund ist die AbD nur die „zweitbeste“ Lösung nach (registerbasierten) RCTs. (Registerbasierte) RCTs sind auch für Interventionen für kleinere Populationen, wie z.B. Orphan Drugs oder ATMP möglich, sofern sie rechtzeitig (vor der Zulassung) durchgeführt werden.

Ist es in Ausnahmefällen nicht möglich, eine RCT durchzuführen, sollte unter Verwendung eines gemeinsamen Studienprotokolls möglichst mit Beginn der 1-armigen Zulassungsstudie eine prospektive Datenerhebung in einem Register für die Vergleichstherapie gestartet werden. In diesem Studienprotokoll sollten auch die vorab identifizierten Confounder festgelegt werden, die für alle Patientinnen und Patienten erhoben werden, damit die vergleichende Auswertung möglichst aussagekräftige Ergebnisse liefert.

Literatur

- ¹ Bundesministerium für Gesundheit (2010) Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 (67):2262-2277.
- ² Abrams K, Aiuti A, Eichler HG (2025) Considerations driving the choice in clinical trial design of cell and gene therapy products: weighing convenience versus necessity. *Cytotherapy* 27(10):1164-1172. doi:10.1016/j.jcyt.2025.06.001.
- ³ Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386(7):640-654. doi:10.1056/NEJMoa2116133.
- ⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020) Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report. https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf. Accessed 02.09.2025.
- ⁵ Flintrop J, IQWiG (2025) Anwendungsbezogene Datenerhebung: Register als Forschungsbasis denken. *Dtsch Arztebl International* 122(9):546-.
- ⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss Anwendungsbegleitende Datenerhebung und Beschränkung der Versorgungsbefugnis: Brexucabtagen-Autoleucel/Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen – Mantelzellymphom. <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/5/>. Accessed 11.11.2025.
- ⁷ Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A (2010) Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 340:b5087. doi:10.1136/bmj.b5087.
- ⁸ Suissa S (2007) Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology* 167(4):492-499. doi:10.1093/aje/kwm324.
- ⁹ Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S (2016) Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *Journal of Clinical Epidemiology* 79:70-75. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.04.014.
- ¹⁰ Braitmaier M, Didelez V (2022) Emulierung von „target trials“ mit Real-world-Daten. *Prävention und Gesundheitsförderung* doi:10.1007/s11553-022-00967-9.
- ¹¹ Suissa S, Moodie EE, Dell’Aniello S (2017) Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26(4):459-468. doi:10.1002/pds.4107.
- ¹² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2025) Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report. https://www.iqwig.de/download/a25-13_generierung-und-auswertung-versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-0.pdf. Accessed 26.11.2025.
- ¹³ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW (2022) Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 148:115-123. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.03.018.
- ¹⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2025) Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier. <https://doi.org/10.60584/GA23-02>. Accessed 26.06.2025.

Thesen zur Weiterentwicklung der EU HTA-Methodik

Prof. Dr. Heiner C. Bucher, MPH | Emeritus Prof. für klinische Epidemiologie, Universität Basel

HTA befindet sich in der EU im Umbruch und vor großen Herausforderungen. Seit 2025 werden in der Europäischen Union (EU) Anträge für die Vergütung von onkologischen Arzneimitteln im Rahmen eines Joint Clinical Assessments (JCA) zentral durch EU HTA (Health Technology Assessment) beurteilt. Eine zusätzliche Herausforderung stellt die zunehmende Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) von onkologischen Arzneimitteln aufgrund von einarmigen Studien ohne Kontrollgruppe dar. Dies bedingt für HTA-Anträge den Rückgriff auf indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen, welche von federführenden Entscheidungsträgern wie z. B. dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgrund von methodischen Problemen (keine RCT) und einem fehlenden Nachweis eines Zusatznutzens, überwiegend abgelehnt werden. In diesem Beitrag werden mittels sieben Thesen die grundlegenden methodischen Probleme von HTA in Europa aufgezeigt und Vorschläge zur weiteren notwendigen Entwicklung der HTA-Methodik insbesondere für indirekte Vergleiche gemacht.

HTA befindet sich in der EU im Umbruch. Seit Beginn 2025 gelten in der EU für neue onkologische Substanzen Joint Clinical Assessments (JCA) für Anträge für die Vergütung von Arzneimitteln, deren Bewertung (Appraisal) und allfällige Kostengutsprachen dann auf Niveau der Mitgliedsstaaten erfolgen. Die Zulassungsbehörden der USA, die Food and Drug Administration (FDA) und EMA bewilligen eine zunehmende Zahl von Zulassungen von Orphan und Non-orphan-Arzneimitteln im beschleunigten Verfahren. Des Weiteren nehmen Zulassungen von einarmigen (single arm) Studien ohne Kontrollarm durch FDA und EMA zu, wobei diese Trends in den USA stärker ausgeprägt sind als in der EU.¹ Diese Entwicklungen bedingen notwendigerweise die Verwendung von indirekten Vergleichen mit externen Kontrollen in HTAs.

EU HTA hat methodische Guidelines zu indirekten Vergleichsverfahren sowie Richtlinien für die Eingabe unter den neuen Regeln publiziert.^{2,3}

Die grundsätzlichen Probleme von HTAs von onkologischen Substanzen, welche nicht auf randomisierter Evidenz beruhen und den Anforderungen von HTA-Organisationen zum Nachweis eines Zusatznutzens genügen, haben sich unter diesen Entwicklungen verschärft. Diese bestehen vielfach in einem Mangel von Beobachtungsdaten aus Registern oder Beobachtungsstudien von ausreichender Qualität, als auch in datenanalytischen methodischen Mängeln. Zudem beurteilen führende Entscheidungsträger in der EU wie der G-BA Anträge, welche auf Evidenz von indirekten Vergleichen mit externen Kontrollen beruhen, überwiegend negativ.^{4,5}

In diesem Beitrag werden in sieben Thesen die grundsätzlichen methodologischen und prozessualen Probleme von EU HTA benannt. Deren Lösung ist die Voraussetzung für effizientere, maßgeregelte HTA-Prozesse, welche An-

tragstellern verbindlichere Vorgaben für Anträge mit Daten von limitierter Evidenz mit externen Kontrollen ermöglichen. Dies ist auch wichtig für Patienten mit limitierten Behandlungsmöglichkeiten, um diesen Gruppen einen zeitgerechten Zugang zu neuen Substanzen sicherstellen.

These 1: Unsicherheit in der Bemessung eines Zusatznutzens in HTAs und Opportunitätskosten zur Begrenzung von Entscheidungsunsicherheit müssen in einem definierten Gleichgewicht stehen

Bei Zulassungsbehörden erfolgt eine Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbezug aller verfügbarer Evidenz (Totality of

Evidence), welche den Kontext der Behandlungsmöglichkeiten, die Evidenz zu Nutzen und Risiko, Unsicherheit der Datenlage sowie die Optionen zur Risikominimierung und dem Risikomanagement mitbeinhaltet.⁶ Demgegenüber fokussiert die Risikoperzeption von HTA-Organisationen auf die Entscheidungsunsicherheit zur Effektivität und Sicherheit einer neuartigen Technologie oder Intervention im Vergleich zur aktuellen klinischen Praxis (Vergleichstherapie), sowie zu den finanziellen und für das Gesundheitssystem zu erwartenden Folgen bei Vergütung der neuen Technologie.^{7,8}

Die gegenwärtige Entwicklung hin zu mehr einarmigen Zulassungsstudien ohne aktiven Kontrollarm, erhöht die Entscheidungsunsicherheit von HTA-Organisationen, da die Vergleichsstandards auf (oft historischen) Beobachtungsdaten basieren und Bias-anfällig sind. Die Forderung zur Generierung von Daten experimenteller Studien oder hochwertiger prospektiv gesammelter Beobachtungsdaten zu Langzeiteffektivität und -sicherheit neuer Medikamente, muss die hiermit verbundenen Opportunitätskosten in einen Entscheidungs- oder Beratungsprozess zum Beispiel im Rahmen einer Joint Scientific Consultation (JSC) mit einbeziehen.

Die frühzeitige Vergütung einer Substanz mit unsicherer Datenlage kann dem Bedürfnis nach neuen Therapieansätzen insbesondere von Patienten mit limitierten Behandlungsoptionen entgegenkommen, mit dem eventuellen ‚Preis‘ einer Zulassung einer Substanz, welche im weiteren Verlauf keinen Zusatznutzen, oder noch zu wenig bekannte ernsthafte Nebenwirkungen zeigt (Fehler erster Art, Typ I-Fehler). Patienten werden in dieser Situation unnötigen oder gar schädlichen Therapien ausgesetzt und dem Gesundheitssystem, Sozialversicherern und Prämienzahlern werden zusätzliche Kosten ohne Nutzen aufgebürdet. Andererseits kann der Aufschub der Vergütung einer Subs-

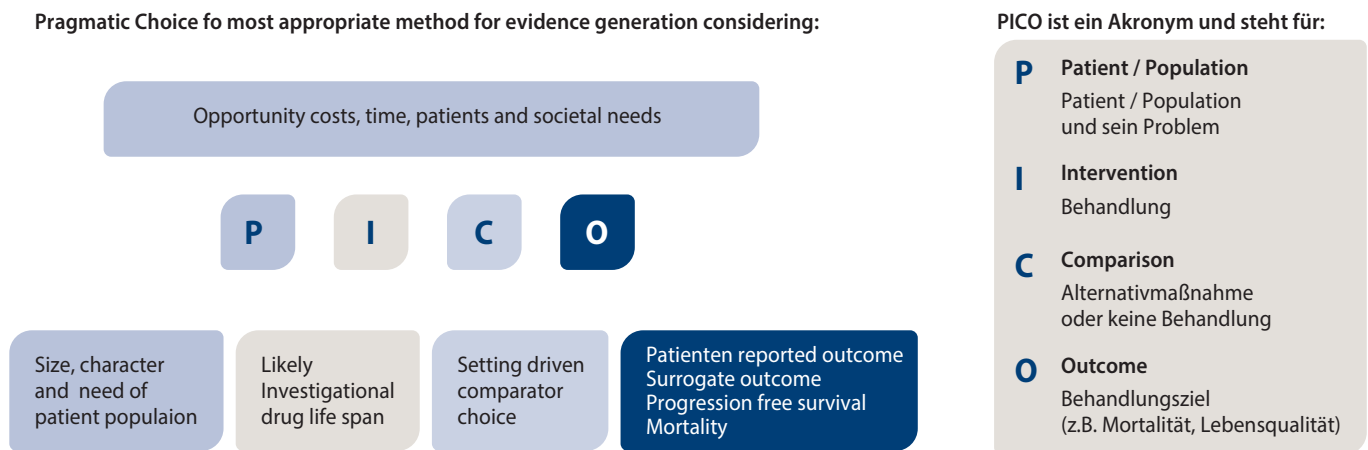


© privat

Prof. Dr. Heiner C. Bucher, MPH

Emeritus, Professor für klinische Epidemiologie der Universität Basel und Konsiliariums Abteilungsleiter 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.

Kontextualität des Prozesses für eine Evidenz-basierte Datenerhebung für HTA



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 1: Opportunitätskosten, Zeitrahmen, Nutzen für Patienten und Gesellschaft müssen berücksichtigt werden.

tanz, welche aufgrund von frühen klinischen Daten und Surrogatmarkerendpunkten vielversprechend aussieht, bis zum Vorliegen von (experimentellen) Daten von guter Evidenz, bei Patienten mit limitierten Behandlungsoptionen zur zeitlichen Vorenthaltung einer superioren Therapie und einer verschlechterten Prognose führen. Zudem entstehen erhebliche Zusatzkosten für Antragsteller, welche wiederum zu einer eventuellen Verteuerung einer Therapie mit ausgewiesenem Nutzen führen können (Fehler der zweiten Art, Typ II-Fehler).

Die Unsicherheiten im Entscheidungsfindungsprozess können durch mehrere Faktoren minimiert werden. Methodologische Unzulänglichkeiten von auf observationellen Daten basierenden Anträgen können durch neuere Ansätze minimiert werden (siehe nachfolgend). Conditional pricing- und Value based pricing-Modelle können das Risiko von Versicherern in der Vergütung von Substanzen mit

limitierter Evidenz zum Nutznachweis reduzieren. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) für die frühe Nutzenbewertung ist eine weitere Möglichkeit zur Begrenzung von Entscheidungsunsicherheit. Allerdings zeigt eine Review, dass zwischen 2019 und 2024 vom G-BA in Auftrag gegebene AbD für Orphan Drugs für lediglich fünf Verfahren umgesetzt wurden, wobei der Nachweis eines Zusatznutzens in den meisten Fällen nicht gegeben war und die Datenerhebung komplex und zu viel Zeit in Anspruch nahm.⁹

These 2: HTA ist immer kontextbezogen und muss sich stärker auf Prozesse evidenz-basierter Datengenerierung fokussieren

In einem dynamischen und kompetitiven Umfeld mit sich rasch entwickelnden neuen Therapieansätzen muss in pragmatischer Weise über die optimalen methodischen

Ansätze entschieden werden, um eine PICO-Frage für eine neue Substanz umzusetzen. Hierbei müssen ebenso Opportunitätskosten, erwarteter Zeitraum des Einsatzes einer Substanz, nebst Nutzen für Patienten und Gesellschaft in Betracht bezogen werden (Abbildung 1).

Die Kontextualität einer HTA ergibt sich leicht einsehbar aufgrund der Krankheitskondition, deren Häufigkeit sowie der Größe und den Bedürfnissen der Krankenpopulation (P von PICO). HTA-Organisationen einzelner Mitgliedsstaaten (MS) können z. B. im Rahmen eines Scopings die Einschränkung einer Patientenpopulation auf Untergruppen mit bestimmten prognostischen Krankheitscharakteristika verlangen. Dies kann weitreichende Folgen für die Planbarkeit und Erfüllung notwendiger Patientenzahlen haben. Weniger Beachtung finden jedoch kontextuelle Faktoren der zu untersuchenden Intervention (I von PICO), wie Ansprechdauer einer Intervention, oder die zu erwartende klinisch Einsatzzeit zur Behandlung einer gravierenden progredienten Kondition. Ein Beispiel verdeutlicht das Problem.

Antivirale Substanzen als Präexpositionsprophylaxe gegen Coronavirus-19-Erkrankung sind wichtig für Patienten mit krankheitsbedingter oder durch immunsuppressive Therapie bedingter Immunschwäche. Der antispitische monoklonale Antikörper Sipavibart wurde vom Antragssteller bezüglich seiner Möglichkeit zur Neutralisierungskraft von SARS-CoV-2 sowie der Verhütung von Covid-19-Infektionen in einer RCT bei Immunkompromittierten untersucht¹⁰, welche auch Grundlage des AMNOG-Antrags war. Die Studie schloss Infektionen mit bestimmten Virusvarianten aus, gegen welche der Wirkstoff nicht wirksam ist.

Während der Rekrutierungsphase wiesen bereits über ein Drittel der Patienten mit einer symptomatischen Infektion eine Mutation mit dieser resistenten Variante auf. Evaluationen zur Virusneutralisierung mussten deshalb im Rahmen eines sogenannten immun Bridging-Verfahrens

externe historische Kontrollen beziehen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags ergaben epidemiologische Studien, dass über 90 Prozent von symptomatischen Infektionen in der Bevölkerung mit der fraglichen gegen die Substanz resistente Variante verursacht waren.

Die rasche Virusevolution verunmöglichte es somit, im Rahmen einer RCT die Effektivität des Antikörpers zu untersuchen. Eine RCT kann bei einer Kondition mit einer raschen pathophysiologischen Evolution, welche die Ansprechrate eines Medikamentes (Drug susceptibility oder Drug resistance) limitiert, gegebenenfalls nicht das ideale Design für einen Wirksamkeitsnachweis sein.

Am offensichtlichsten ist die Kontextualität von HTA im Rahmen von JCA für die Frage der Vergleichstherapie (C von PICO, Comparator). Die Wahl der Vergleichsbehandlung sollte sich an klinischen Kriterien orientieren und ‚die beste verfügbare Alternativbehandlung‘ beinhalten. Verfügbarkeit, Art und Anwendung der Vergleichsbehandlung können jedoch unter MS variieren und eine oder mehrere als ‚äquivalent‘ betrachtete Vergleichstherapien umfassen. Dem Problem kann grundsätzlich mit einer Verfeinerung der PICOs mit Einschränkung auf bestimmte Patientenuntergruppen begegnet werden, oder mit der Erhöhung der PICOs für weitere Vergleichsstrategien. Beide Ansätze sind bezüglich erhöhtem Aufwand, Fragen zur Durchführbarkeit zusätzlicher Vergleiche, sowie eines zunehmenden Risikos eines Fehlers erster Art (Type I-Fehler) durch multiple Vergleiche problematisch.

Auch bezüglich der Wahl des Endpunktes (O in PICO Outcome) ist die Kontextualität von Bedeutung. Für viele Anträge insbesondere von onkologischen Substanzen und Substanzen für seltene Krankheiten sind die z. B. von IQWiG favorisierten Endpunkte wie Gesamtüberleben nicht realisierbar. Die progressionsfreie Überlebenszeit, ist aus Patientenperspektive ein sinnvoller Surrogatendpunkt,

der in frühen Phase II-III-Studien gut dokumentiert werden kann und von den Zulassungsbehörden akzeptiert wird. Patienten reported outcomes (PRO) werden in der Planungsphase früher klinischer Studien immer noch zu wenig berücksichtigt, sind jedoch aus der Patientenperspektive relevant.

Die Kontextualität von HTA, welche sich durch MS übergreifende JCA akzentuiert, bedarf einer verbesserten und frühzeitigen Kommunikation und Koordination zwischen Antragsteller, Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen. Den Prozessen der koordinierten Studienplanung und Datenerhebung im Rahmen von Phase II-III-Zulassungsstudien und eventueller zusätzlicher Real World Evidence (RWE)-Erhebung mittels Register ist größtmögliche Beachtung zu schenken.

Dies bedingt eine verbesserte Zusammenarbeit von involvierten Klinikern aus Exzellenzzentren und Netzwerken mit hohem Patientenrekrutierungspotenzial und der pharmazeutischen Industrie. Hierzu müssen neu gedachte Anreizmodelle geschaffen werden, welche für alle Stakeholders eine Win-win-Situation schaffen. Modelle, welche die Datenhoheit den Kliniken und Netzwerke überlassen sind zu favorisieren, da sie zeitgleich die unabhängige akademische Forschung stärken und weniger Konfliktpotenzial zu Fragen des Datenschutzes bieten.

These 3: HTA muss auf einer systematischen und umfassenden Suche und Einschluss aller Methoden zu vergleichender Effektivitätsanalysen beruhen

Aktuelle Guidelines von EU HTA zu indirekten Vergleichen legen ihr Schwergewicht auf meta-analytische Vergleichsverfahren insbesondere von aggregierten Daten aus RCTs.^{2,3} Eine systematische Suche und Beschreibung von Methoden der immer wichtiger werdenden Datenanalyse von observationellen Daten fehlt. Verfahren wie kausale

Modelle oder Target Trial Emulation, die Definition von Estimands,¹¹ quantitative Bias Analyse¹², der Einbezug eines Bayesian-Ansatzes zur Datenanalyse observationeller Daten¹³, welche über viele Jahre in verschiedensten klinischen Forschungsgebieten in Gebrauch sind, werden in den aktuellen Guidelines nicht einbezogen.

Es ist bezeichnend, dass Länder mit einer ausgeprägten akademischen klinisch-epidemiologischen und biostatistischen Forschungskultur wie die Niederlande, UK, Kanada und Australien in HTA-Guidelines neuere Forschungsmethoden früher und vermehrt aufnehmen als beispielsweise in Deutschland und in Frankreich. Die Zusammenarbeit von interessierten akademischen Zentren mit HTA-Organisationen und im Speziellen mit der HTA Coordination Group (HTACG) zur Schaffung von mehr evidenz-basierten Guidelines zu methodischen Fragen der Comparative Effectiveness ist wünschbar und dringlich.

These 4: HTA benötigt eine transparente und evidenz-basierte Darstellung und Gewichtung zu Methoden von Comparative Effectiveness

Die gegenwärtigen Guidelines von EU HTA fehlt eine transparente und systematische Darstellung von Methoden zu Comparative Effectiveness. Eine systematische Gewichtung der Vor- und Nachteile unterschiedlicher Methoden, welche Hinweise geben, bei welcher Datenlage der Einsatz einer bestimmten Methodik mit Einbezug von externen Kontrollen ein akzeptierter Ansatz für die Bearbeitung einer PICO-Frage sein kann, wäre für Antragsteller von großem Nutzen.

Handlungsempfehlungen und Guidelines zum Abschätzen des Risikos von Bias in observationellen Studien wurden erstmalig 2024 von EU HTA publiziert. In welchem Ausmaß sie Eingang in JCA finden werden muss sich erst zeigen.¹⁴ ROBINS-I ist ein seit 10 Jahren in Gebrauch ste-

hendes Instrument, welches die Einstufung des Risk of Bias von auf observationellen Daten beruhenden Interventionsstudien ermöglicht.¹⁵

Das Instrument beruht auf der Grundannahme zur Emulation eines hypothetischen pragmatischen randomisierten Trials und weist sieben Domänen auf. Diese beziehen sich auf Biases vor Intervention (Confounding und Selectionbias), während der Intervention (Differenzielle und nicht-differenzielle Fehlklassifikation der Intervention) und die Nach-Interventionsphase (Bias durch Abweichung von der intentionalen Intervention, Bias aufgrund von fehlenden Daten und Fehlklassifikation der Endpunkte, sowie Bias durch selektives Reporting der Ergebnisse). ROBINS I kann in GRADE, ein weltweit akzeptiertes Klassifizierungssystem von Evidenz integriert werden.¹⁶ GRADE hat ein Schwergewicht in der Gewichtung von Evidenz auf RCTs. Die Integration von ROBINS – I in GRADE erlaubt in einem einheitlichen Bewertungssystem die Evidenz von randomisierten und nicht randomisierten Studien zu vergleichen.

Dem Bias des selektiven Reportings kann auch durch eine stringente Umsetzung der Reporting-Richtlinien für observationelle Studien (STROBE) begegnet werden.¹⁷ Diesem Punkt wird von HTA-Organisationen und Antragstellern ebenfalls noch zu wenig Beachtung geschenkt.

GRADE hat auch ein System zum Umgang mit Unsicherheit in der Interpretation von Evidenz entwickelt und Faktoren aufgezeigt, welche unser Vertrauen in die Verlässlichkeit der identifizierten Evidenz herauf- oder herabsetzen.¹⁸ Desweiteren ist das von GRADE entwickelte Evidence to decision-Framework (Bezugsrahmen für Evidenz-basierte Entscheidungsfindung) ein transparentes System, welches Entscheidungsträgern ermöglicht, Evidenz in einer systematischen und transparenten Weise anzufordern, zu interpretieren und in transparenter Form Entscheidungen zu

formulieren.¹⁹ Der Bezugsrahmen unterstützt Entscheidungsträger und Patientenorganisationen, welche Empfehlungen umsetzen oder von diesen betroffen sind. Damit werden Beurteilungskriterien transparent und die Evidenz, auf welche sie sich abstützen. Des Weiteren unterstützt das Bewertungssystem Entscheidungsträger in der Frage, ob und in welcher Form die vorhandene Evidenz in das eigene Gesundheitssystem übertragen und implementiert oder allenfalls angepasst werden kann.

Das von GRADE entwickelte System zur Beurteilung und Bewertung von Evidenz sowie der Bezugsrahmen zur Entscheidungsfindung und Umsetzung von Evidenz sollte für die weitere Entwicklung von JCA beigezogen und geprüft werden, inwiefern es für HTA adaptiert und angewendet werden kann.

These 5: Doppelspurigkeit von HTA zwischen EU HTA und HTA-Organisationen von MS müssen reduziert werden

Damit JCA Synergien schafft, müssen die Methoden des Assessments von EU HTA für alle HTA-Organisationen der MS einsichtig sein und übernommen werden können. Eine bessere Systematik in der Beschreibung der Methoden insbesondere für HTA-Berichte, welche auf externen Kontrollen basieren, eine vollständige Transparenz in der Beschreibung und Bewertung der Methodik und Evidenz sind Grundvoraussetzung, um Redundanzen zwischen JCA und Assessorenteams von MS zu reduzieren. Die Wahl der Vergleichsbehandlung ist ein hauptsächlicher Grund der Divergenz zwischen Bedürfnissen von JCA und HTA-Organisationen von MS. Eine frühzeitige Konsultation und Einbindung aller HTA-Stakeholder der MS in die frühzeitige Planung im Rahmen der JSC sollte ermöglichen, die Anzahl der notwendigen PICOs auf ein sinnvolles und bewältigbares Niveau zu reduzieren.

These 6: Für JCA müssen die Bemessung (Assessments) und Bewertung (Appraisal) neuer Technologien strikt getrennt werden

Bemessung (Assessment) und Bewertung (Appraisal) des Zusatznutzens sind die beiden Kernbereiche zur Bestimmung des Zusatznutzens neuer Technologien und für die Entscheidungsfindung bezüglich der Vergütung neuer medizinischer Interventionen. Die Handhabung von Assessment und Appraisal ist in den MS nicht einheitlich geregelt oder definiert. Mit der Zentralisierung des Assessments auf europäischem Niveau und der getrennten Bewertung der Evidenz auf Länderebene ist jedoch eine strikte Trennung von Assessment und Appraisal zwingend.²⁰

Entscheidungen zur Vergütung neuer Medikamente erfolgen insbesondere bei früher Zulassung und limitierter Datenlage zu Wirksamkeit und Zusatznutzen unter Unsicherheit. In einem ersten Schritt muss im Appraisal-Prozess festgehalten werden, in welchem Ausmaß das Assessment eine Sicherheit der Evidenzgrundlage ermöglicht. Die Beurteilung des Evidenzgrades, internen Validität, und Robustheit des HTA-Berichtes sollte auf EU-weit gemeinsamen Kriterien beruhen. Verschiedene Faktoren wie Zugang sowie Potenzial oder Investitionsmöglichkeiten für Innovation können in MS die Unsicherheit zur Bestimmung eines Zusatznutzens erschweren. Der Wille oder die Fähigkeit diese Risiken zu tragen, kann von weiteren Faktoren abhängen, wie Bedeutung der Krankheit im jeweiligen System, Budget Impact oder Investitionsbedarf für andere dringlichere Gesundheitsprobleme, welche in einem zweiten Schritt bestimmt werden müssen.²⁰

Grundlagen des Appraisal-Prozesses sind im strikten Sinne nicht Aufgabe von JCA. Im Sinne der Harmonisierung und Vermeidung von Doppelspurigkeiten sollten die Prozesse und Kriterien des Appraisal jedoch innerhalb der MS vereinheitlicht werden.²⁰ Hierzu sind weitere finanzielle

Ressourcen und personelle Unterstützung für Know-how Transfer notwendig. Die Autonomie für die jeweiligen Entscheidungen zur Vergütung in den einzelnen MS wird durch übergreifende vereinheitlichte Entscheidungsgrundlagen für ein Appraisal nicht tangiert. Jedoch werden Prozesse für das Appraisal und die nationalen Entscheidungen zu Vergütungen für Stakeholder wie Patientenorganisationen und Antragsteller transparenter gemacht.²⁰

These 7: Joint Scientific Consultations (JSC) bedürfen einer engeren Abstimmung zwischen EMA und EU HTA

JSC sollen einen frühen Austausch zwischen Antragstellern und HTA-Organisation über ein klinisches Entwicklungsprogramm einer neuen Substanz ermöglichen, bevor ein Protokoll für eine Registrierungsstudie eingereicht wird. JSC kann und sollte parallel mit einer wissenschaftlichen Beratung mit EMA koordiniert werden, um Zeitplan und Einreichung der Antragsunterlagen zu synchronisieren. Ziel von JSC ist, Prozesse für Regulatorik und HTA zu vereinfachen und zu synchronisieren zur Generierung einer robusten Datenlage, welche sowohl für Zulassung als auch Vergütung optimale Entscheidungsgrundlagen ermöglichen. JSC ist insbesondere für die Entwicklung von Therapien bedeutsam, wo ein hoher Bedarf aufgrund von limitierten Behandlungsmöglichkeiten und große Datenunsicherheit besteht.

Die Koordinationsgruppe (HTACG) hat im ersten Jahr unter den neuen EU-Regeln nur eine limitierte Anzahl von 5 bis 7 Slots für JSC von medizinischen Produkten geplant, um Raum für die Schaffung von Kapazitäten in den MS zu schaffen. Auswahlkriterien für die limitierten Plätze sind, dass Studienprotokolle für die Zulassung eines neuen Produktes noch in der Planungsphase sind. Weitere Kriterien sind bedeutender Bedarf, First in Class, zu erwartender Ein-

fluss auf öffentliche Gesundheit und Gesundheitssysteme, Bedeutung über alle MS, Zusatznutzen EU-weit und EU-weite klinische Forschungspriorität. Die Dauer eines JSC wird auf 4 bis 5 Monate veranschlagt. Antragsteller müssen für die Entscheidung für ein JSC im Rahmen eines Risiko-Benefit-Assessments eine Güterabwägung treffen. Neben den Fragen zu Timing, Verfügbarkeit, Ziele von JSC, Wahrscheinlichkeit der Selektion und Budget gilt es zu bedenken, dass die Ergebnisse und Protokolle der JSC bei der Einreichung zu einem JCA mitbeigelegt werden müssen. Im Falle von erheblichen Abweichungen von den Beratungsvorschlägen von JSA mit den des tatsächlichen JCA (z. B. in der Wahl der finalen Vergleichsstandards), können sich Legitimationsprobleme ergeben, welche sich nachteilig für eine Vergütungsentscheidung auswirken können.

Die Chancen und Synergien eines JSA unter Einbezug von EMA und EUHTA sind insbesondere bei Anträgen von neuen Medikamenten, bei welchen keine RCT möglich ist, nicht zu unterschätzen. Fragen insbesondere zur Generierung von Daten aus externen Kontrollen von Kohortenstudien oder Registern können zu einer frühzeitigen Klärung des Datenbedarfes führen. Die Planung einer Phase II-Studie mit einem frühen Einbezug einer möglichst prospektiven Datenerfassung von Vergleichsgruppen können die Möglichkeiten für eine Target Trial-Simulation klären. Weitere Fragen, wie diejenige nach einem minimalen Datenset mit notwendigen erachteten Confoundervariablen sowie der Handhabung von Abweichungen vom Behandlungsprotokoll (beispielsweise bei Krankheitsprogression oder Medikamentenunverträglichkeit) können helfen, Anträge für HTA derart zu verbessern, dass ein Zusatznutzen besser ausgewiesen werden kann.

In einem kürzlich publizierten Positionspapier von EMA und den Heads of HTA-Agencies Group wird die Bedeutung von Real World Evidence aus prospektiv erfassten Re-

gistern und Kohortenstudie erkannt, wobei das Primat des RCTs als in jedem Fall anzustrebende beste mögliche Evidenz betont wird.²¹ Weiterreichende Überlegungen zu Kausalitätsmodellen und Target Trial Emulation fehlen im Positionspapier. Hingegen werden insbesondere für onkologische Substanzen pragmatische Studien, Plattform-Trials²² und in Kohortenstudien genestete RCTs (Trials within Cohort Studies Twics) propagiert.

Eine Übersichtsarbeit zeigt jedoch, dass bis 2023 lediglich 145 Plattform-Trials geplant oder durchgeführt wurden, zumeist in der Onkologie und zu Covid-19.²³ Viele Plattform-Trials bedienen sich eines Bayesian-Designs, welches es ermöglicht, Wahrscheinlichkeiten für Nutzen, fehlendem Vorteil oder Schaden zu spezifizieren, oder es wird ein Response-adaptive-Design zur Randomisierung benutzt. Diese Techniken sind wiederum anspruchsvoll und noch nicht weit verbreitet. Nach der Pandemie nahm der Gebrauch von Plattform-Trials massiv ab. Erste Twics wurden vor 20 Jahren entwickelt²⁴, doch ihre Validität steht und fällt mit der Qualität der zugrunde liegenden Kohortenstudien. Nur wenige akademische Zentren führen Kohortenstudien von ausreichender Qualität und beherrschen aktuell das Know-how, um dieses Design anzuwenden.

Eine Übersichtsarbeit zeigt, dass von 2005 bis 2022 lediglich 45 Twics von wenigen akademischen Zentren insbesondere zu Fragestellungen der Onkologie und Infektiologie durchgeführt wurden.²⁵ Unsere Gruppe hat als eine der Ersten einen Plattform-Trial in die Schweizerische HIV-Kohorte und die Schweizerische Transplantationskohorte genestet, um die immunologische Wirksamkeit und Sicherheit der ersten beiden zugelassenen Covid-19-Impfstoffe bei immunkompromittierten Patienten zu untersuchen.^{26,27} Hierbei erwies sich das Design sehr vorteilhaft zum raschen Einschluss von Patienten, wobei der Bedarf und Aufwand zur Planung und Etablierung der Plattform

enorm war. Diese ‚neueren‘ Studiendesigns sind sicherlich vielversprechend und sollten eine größere Verbreitung finden. Sie sind jedoch methodisch äusserst anspruchsvoll und bedürfen sehr guter Daten aus Registern und Kohortenstudien mit prospektiver Datenerfassung. Eine Panazee sind sie nicht und auch kein Ersatz für eine dringend notwendige Diskussion von HTA-Entscheidungsträgern und Methodikern zum Stellenwert von in HTA noch nicht etablierten Methoden der Comparative Effectiveness durch Target-Trial-Emulation sowie kausalen Modellen.

Ein grundlegendes Problem der JSC ist die unzureichende und ungenügend explizite und transparente Beschreibung der kontextuellen Perspektiven sowie der Charakterisierung der Prozesse zur Entscheidungsfindung bei Unsicherheit von Zulassungsbehörde und HTA-Organisationen.⁸ Eine Vereinheitlichung des parallelen Konsultationsprozesses von EMA und EUHTA bedeutet nur dann einen Fortschritt, wenn er tatsächlich Synergien freisetzt, Ressourcen spart und insbesondere einen Zeitgewinn darstellt.

Eine Grundvoraussetzung, dass JSC Synergien schafft ist jedoch, dass eine Angleichung oder Vereinheitlichung der Prozesse von Zulassung und HTA nur dann erfolgreich sein kann, wenn die Unterschiede der Kontextualität von Unsicherheit und der Taxonomie von Unsicherheit, welche aktuell die Prozesse von EMA und HTA bestimmen für die jeweiligen Stakeholders explizit gemacht werden.⁸

Schlussfolgerung

Die Zulassung von neuen Medikamenten, welche nur mittels einarmiger Studien geprüft wurden, bedingen für HTA die Entwicklung von Risikomanagementstrategien zum Umgang mit Unsicherheit, welche Opportunitätskosten für Patienten, Gesellschaft und das Gesundheitssystem explizit machen, und welche in Entscheidungsprozessen zu

Kostengutsprachen transparent kommuniziert werden sollten. Die Generierung von Evidenz für HTA ist ein komplexer Prozess, der in hohem Maße kontextgebunden ist. Insbesondere bei der Entwicklung neuartiger Therapieansätze und deren Evaluation durch HTAs für Konditionen mit limitierten Behandlungsoptionen bedarf es vermehrt pragmatischer Ansätze, welchen den Besonderheiten der Prozesse zu Datengenerierung im jeweiligen Kontext gebührend Rechnung tragen.

Literatur

- ¹Pinto CA, Balantac Z, Mt-Isa S, et al. Regulatory benefit-risk assessment of oncology drugs: A systematic review of FDA and EMA approvals. *Drug Discov Today*. 2023;28(10):103719.
- ²Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. In: March 8, 2024.
- ³Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. In: March 8, 2024.
- ⁴Julian E, Rasch A, Bussilliat P, Ruof J. Umgang mit best-verfügbaren Evidenz in der AMNOG-Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Eine Analyse von Verfahren ohne Vorliegen einer randomisiert-kontrollierten Studie. *Gesundh Ökon Qual Manag*. 2024;29:51–63.
- ⁵Werner S, Lechterbeck L, Rasch A, Merkesdal S, Ruof J. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. *Gesundh Ökon Qual Manag*. 2020;25(1):24–36.
- ⁶Benefit-risk methodology project Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment 31 August 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/regulatory-science-research/benefit-risk-methodology>. Accessed March 1, 2024.
- ⁷Grimm SE, Strong M, Brennan A, Wailoo AJ. The HTA Risk Analysis Chart: Visualising the Need for and Potential Value of Managed Entry Agreements in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(12):1287-1296.
- ⁸Bucher HC. Entscheiden unter Unsicherheit: Folgen für JCS und HTA-Organisationen. *Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung* September 2024;19:32-41.
- ⁹Das Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der frühen Nutzenbewertung 2025. Accessed <http://doi.org/10.24945/MVF.04.25.1866-0533.2737> Access date September 12, 2025.
- ¹⁰Haidar G, Thomas S, Loubet P, et al. Efficacy and safety of sipavibart for prevention of COVID-19 in individuals who are immunocompromised (SUPERNOVA): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2025.
- ¹¹Bucher HC, Chammartin F. Strengthening health technology assessment for cancer treatments in Europe by integrating causal inference and target trial emulation. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;52:101294.
- ¹²Leahy TP, Kent S, Sammon C, et al. Unmeasured confounding in nonrandomized studies: quantitative bias analysis in health technology assessment. *J Comp Eff Res*. 2022;11(12):851-859.
- ¹³Young J, Scherrer AU, Calmy A, et al. The comparative effectiveness of NRTI-sparing dual regimens in emulated trials using observational data from the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2019;24(5):343-353.
- ¹⁴Guidance on Validity of Clinical Studies. 2024. Accessed September 12, 2025.
- ¹⁵Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- ¹⁶Schunemann HJ, Cuello C, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:105-114.
- ¹⁷von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457.
- ¹⁸Schünemann HJ, Vist GE, Higgins JPT, Santesso N, Deeks JJ, Glasziou P, Akl EA, Guyatt GH. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Hrsg.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2019.
- ¹⁹Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst*. 2018;16(1):45.
- ²⁰Gsteiger S, Bucher HC, Ryan J, Ruof J. Technology Assessment vs. Technology Appraisal-How to Strengthen the Science/Value Dichotomy with EU HTA? *J Mark Access Health Policy*. 2024;12(4):369-377.
- ²¹Joint HTAb-regulatory perspectives on understanding evidence challenges, managing uncertainties and exploring potential solutions. 2025.
- ²²Park JJH, Detry MA, Murthy S, Guyatt G, Mills EJ. How to Use and Interpret the Results of a Platform Trial: Users' Guide to the Medical Literature. *JAMA*. 2022;327(1):67-74.
- ²³Griessbach A, Schonenberger CM, Taji Heravi A, et al. Characteristics, Progression, and Output of Randomized Platform Trials: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e243109.
- ²⁴Bucher HC, Rickenbach M, Young J, et al. Randomized trial of a computerized coronary heart disease risk assessment tool in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2010;15(1):31-40.
- ²⁵Amstutz A, Schonenberger CM, Speich B, et al. Characteristics, consent patterns, and challenges of randomized trials using the Trials within Cohorts (TwiCs) design - A scoping review. *J Clin Epidemiol*. 2024;174:111469.
- ²⁶Kusejko K, Chammartin F, Smith D, et al. Developing and testing a Corona VaccinE tRIal pLatform (COVERALL) to study Covid-19 vaccine response in immunocompromised patients. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):654.
- ²⁷Speich B, Chammartin F, Abela IA, et al. Antibody Response in Immunocompromised Patients After the Administration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine BNT162b2 or mRNA-1273: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e585-e593.

Advanced therapeutic medicinal products for rare diseases: The Italian Perspective

Dr Enrico Costa & Dr Pia Rivetti di Val Cervo | Italian Medicines Agency (AIFA) – Rome

In the European Union (EU), advanced therapy medicinal products (ATMPs) are granted central licensing by the European Commission based on a positive opinion from the European Medicines Agency (EMA). However, for these products to be freely accessible to the population, they must be reimbursed at the national level. In Italy, the Italian Medicines Agency (AIFA) oversees regulation, health technology assessment (HTA), pricing, and reimbursement of medicinal products for human use, but regional and local authorities are responsible for pharmaceutical prescriptions and usage.

In this context, ATMPs for rare diseases could benefit from a more integrated approach that combines access to innovative treatments with sustainability. For example, ATMPs that are granted orphan designation can be expedited for review by AIFA and qualify for financial incentives. Furthermore, AIFA has implemented an algorithm to assess the additional therapeutic benefits of new treatments in settings where medical needs are unmet. Taken together, this framework has led to a high reimbursement rate for EU-approved Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Currently, 79% of the ATMPs approved in the EU are reimbursed in Italy.

Background

Echoing other countries' approach to boost research and development in rare diseases, the European Union (EU) passed Regulation (EC) 141/2000, establishing a framework of incentives (such as fee waivers, protocol assistance, and a period of 10 years of market exclusivity once the product is marketed) to counterbalance their poor attractiveness under normal market conditions.¹ Meanwhile, the advent of recombinant DNA technologies paved the way for the development of new therapeutic approaches, based on gene, cell, and tissue therapies. On these grounds, Regulation (EC) 1394/2007 established a specific framework for advanced therapy medicinal products (ATMPs), building common rules for their development and authorisation to ensure public health protection while fostering innovation.²

In the EU, both orphan medicinal products (OMPs) and ATMPs are licensed at the central level by the European Commission upon the European Medicines Agency's (EMA) scientific evaluation by relevant expert committees. ATMPs may potentially be granted orphan designation when they meet the eligibility criteria, i.e., targeting a life-threatening or debilitating condition that affects no more than 5 in 10,000 people in the EU, and being of significant benefit over existing methods when applicable.^{3,4}

These products are also potentially eligible for specific regulatory programs implemented to prioritise medicines for faster access to patients: authorisation under exceptional circumstances (2004) and conditional marketing authorisation (2006) as expedited approval pathways; accelerated assessment (2005) as regulatory review scheme; and the priority medicines scheme (PRIME), launched by the EMA in 2016, which offers early and proactive support to medicine developers to optimise the generation of robust data on a medicine's benefits and risks and enable accele-

rated assessment of medicines applications.⁵

The convergence of scientific progress and regulatory flexibility has therefore promoted a shift in medicines approval, allowing new therapeutic avenues for patients with serious or life-threatening diseases to be authorised with less robust evidence than in the past. However, the combination of a lower evidence quality with extremely high prices has posed new challenges for health technology assessment (HTA) bodies and payers.⁶

In this paper, we provide an overview of the development, approval, and access to ATMPs for rare diseases by briefly outlining the relevant European regulatory framework and then describing how these technologies are evaluated in Italy, including strategies to speed up the assess-

ment and reimbursement while governing expenditure, as well as their impact on patient access.

The Italian pharmaceutical system

In Italy, the National Health Service (NHS) was founded in 1978 as a Beveridge model, thus providing universal coverage and access to healthcare free of charge to the entire population. Today, it is organised into three levels:

1) **the central government** sets the framework of basic principles by defining the Essential Levels of Assistance (LEAs), which must be assured homogeneously to citizens throughout the country. In this context, the Italian Medicines Agency (AIFA) – the national competent authority – governs medicines regulation, pharmaceutical expenditure



© private

Enrico Costa, PharmD, PhD

Graduated in Pharmacy and Specialised in Hospital Pharmacy, Dr Costa holds a PhD in Pharmaceutical Policy and Regulation. After 15 years at the Department of Pharmacy of the University Hospital of Verona, he moved to the Italian Medicines Agency as Head of International Operations. Since 2021, he has also been a member of the Committee for Orphan Medicinal Products at the European Medicines Agency. Dr Costa's research interests focus on the intersection between the development of drugs for rare diseases and the analysis of pharmaceutical policies from a global perspective.



© private

Pia Rivetti di Val Cervo, PhD

Molecular biologist with a solid background in basic research for gene therapy and cellular reprogramming, Pia is an assessor at the HTA and Pharmaceutical Economics Department of the Italian Medicines Agency (AIFA) with a special focus on Advanced Therapy Medicinal Products. She is appointed as the Agency's representative in the Joint Scientific Consultations Subgroup, and as an ad hoc representative in the Joint Clinical Assessment Subgroup of the HTACG.

Steps and criteria for establishing pricing and reimbursement in Italy

1. Marketing Authorisation Holder (MAH) applies for the pricing and reimbursement by submitting a dossier to AIFA.
2. Administrative check to evaluate the completeness of the application
3. AIFA's HTA and Pharmaceutical Economy Division (HTA-PED) and its Secretariat perform a health technology assessment on the therapeutic value and place in therapy of the proposed medicinal product in relation to comparators, its innovativeness, and draft a proposal for the definition of the price with respect to the MAH's request.
4. AIFA's external Scientific and Economic Committee (CSE) evaluates the MAH's proposal as well as the HTA-PED assessment and issues a binding opinion on the therapeutic value of the medicinal product by defining its place in therapy, its supply regime, and the innovation status (if requested by the MAH). Additionally, the CSE proposes a negotiation agreement to the MAH, with the definition of the reimbursement price and the elements of a conditional reimbursement agreement, if necessary (<https://www.aifa.gov.it/en/commissione-scientifica-economica>).
5. The MAH receives the CSE's place in therapy definition and pricing request and can either accept the proposal or send a rebuttal letter in which they would make a counteroffer or give further information to inform the CSE's decision on the place in therapy. In the latter case, the HTA-PED and the CSE will evaluate the new data in an iterative process until an agreement is found, and the product is made reimbursable by the NHS and listed in Class A or Class H. If an agreement is not found, the procedure terminates with the non-reimbursable decision of the medicinal product and is listed in Class C, with a freely set price defined by the MAH and monitored by AIFA.
6. The results of the negotiation procedure are submitted to AIFA's management board for ratification of the final decision and subsequent publication of the decision on reimbursement in OJJ.

Of note, the price negotiated by AIFA represents the maximum sale price for the Italian NHS, which means that Regions are entitled to further negotiate it at the regional level with tender procedures.

Source: <https://www.aifa.gov.it/en/normativa-di-riferimento-spesa-farmaceutica>
<https://www.aifa.gov.it/en/regolamento-cse>

Box 1: The Italian Medicines Agency (AIFA) governs medicines regulation, pharmaceutical expenditure and is responsible for HTA and pricing and reimbursement.

re and is responsible for HTA and pricing and reimbursement (Box 1); 2) **Regional governments** legislate within their own competencies, define healthcare policies, and are responsible for health service organisation and expenditure. With regards to pharmaceuticals, Regions contribute to respecting the pharmaceutical expenditure ceiling set at the central level (as part of the healthcare expenditure); 3) **the local level** delivers the healthcare to citizens through a network of hospitals, healthcare units, general practitioners and pharmacies.⁷

For these reasons, an interregional variability may characterise not only the whole healthcare organisation but also the uptake of medicines, as some Regions may limit the use of medicines after the publication of AIFA's decision on reimbursement in the Italian Official Journal (OIJ).⁸

The Italian regulatory framework for Orphan and Advanced Therapeutic Medicinal Products

According to Italian legislation, ATMPs do not have a specific regulatory framework beyond the EU one. Access to ATMPs can be fostered when they are granted EU orphan designation and/or recognised as innovative by AIFA, as well as in some special situations.

Pursuant to Italian Law 189/2012, Marketing Authorisation Holder (MAH) of OMPs, medicines for exclusive hospital use, and medicines having exceptional therapeutic relevance are entitled to a fast-track procedure where they can submit the Pricing and Reimbursement (P&R) dossier to AIFA after the Committee for Human Medicinal Products (CHMP) positive opinion, before the European Commission issues the marketing authorisation. Moreover, these products are entitled to a faster reimbursement procedure, to be completed within 100 days from application, instead of the standard 180 days. Law 145/2018 establishes additional national benefits for OMPs, including an exemption

from the claw-back that pharmaceutical companies must pay if NHS spending exceeds its programmed cap.⁹

In addition to usual reimbursement pathways, in Italy, patients may benefit from free access to ATMPs for rare diseases before licensing, including the use for indications other than their original approval (off-label use). The routes for early access include: Law 648/1996, which allows for the reimbursement of medicinal products by the National Health Service and AIFA for a specific indication; compassionate use, which involves the manufacturer directly providing the medicine free of charge; non-repetitive use of ATMPs, consists of preparing the medicinal product directly from a cell factory, with the requesting clinical centre covering the associated costs; Law 94/98, allowing for access to a medicinal product that is regularly marketed but used for a different indication from that for which it was authorized.^{10,11}

Given their intrinsic technological complexity and targeted areas of unmet medical needs, ATMPs for rare diseases are usually perceived by stakeholders as innovative medicines. However, novelty does not necessarily imply innovation. To close this informative gap, AIFA has implemented a decision-making process for recognising the innovativeness of a new medicine, a status that allows access to specific benefits as well as financial measures concerning the governance of pharmaceutical expenditure. Innovative medicines have access to a dedicated fund, immediate market access in all Regions and are exempt from extra mandatory discounts for 36 months. The innovation status of a medicinal product for a specific indication is assessed based on criteria that have been changing over the years.

From 2017 to 2025, innovativeness was appraised based on three criteria: unmet need, clinical added value, and robustness of clinical evidence. The first two have a five-point score (maximum, important, moderate, poor and ab-

Scoring system of the innovative status of medicinal products in Italy

Therapeutic need	Added therapeutic value	Quality of evidence
Maximum	Maximum	High
Important	Important	
Moderate	Moderate	Moderate
Poor	Poor	Low ^a
Absent	Absent	Very Low
	Not Evaluable	

Light blue cells: the score needed to be awarded the innovative status

^a Medicinal products indicated for rare and ultra-rare diseases can be awarded innovativeness even with a "Low" quality of evidence.

Source: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi>

Table 1: AIFA has implemented a decision-making process for recognising the innovativeness of a new medicine. Innovative medicines have access to a dedicated fund and immediate market access in all Regions.

sent), while the third one is a four-point GRADE score (high, moderate, low, and very low).¹² Innovativeness could be awarded as full for products that had at least an important unmet need, important clinical added value and moderate quality of evidence. In the case of moderate unmet

need, moderate clinical added value and moderate quality of evidence, there was the possibility to award a conditional innovativeness status, with an 18-month validity, that would only give immediate market access, without economic benefits. An exception was allowed for products indicated for rare diseases, which could be considered innovative even with low quality of evidence.

In 2025, innovativeness appraisal was further revised, and the option to award conditional innovativeness was removed. Additionally, a new eligibility threshold based on prevalence was introduced, allowing only products intended to treat severe conditions with low to medium prevalence to qualify for innovative status.

The criteria for assessing added clinical value now include six possible scores, which allows for the possibility that a product may be classified as „not evaluable“ when compared to existing therapeutic alternatives. Under this revised framework, a medicinal product is deemed innovative for a specific indication if it meets at least moderate standards for unmet need, added clinical benefit, and quality of evidence. The exception for rare and ultra-rare disease in case of low evidence quality is maintained (Table 1).¹³

The limited understanding of diseases, combined with the small number of patients available for treatment, creates significant challenges in the clinical development of OMPs, often accompanied by major evidence gaps and uncertainties. This presents the major issue for payers when making reimbursement decisions and determining the added value of these products.

This also includes ATMPs, whose appraisal is made even more complex by skyrocketing prices. Italy is one of the countries where managed entry agreements (MEAs) have been used to harness uncertainty about the number of patients to be treated, as well as uncertainties on the efficacy of treatments. These agreements have enabled access to

Managed Entry Agreements used in Italy

Monitoring registries based on MEAs (Patient-level)	Financial-based	Cost sharing (CS)	A confidential price discount is applied to (initial) treatment cycles for all eligible patients.
		Capping	Definition of a cap on the number of doses or packs per patient that the NHS will pay. Each additional package cost is refunded by the pharmaceutical company.
	Outcome-based	Risk Sharing (RS)	A confidential price discount is applied to treatment cycles for patients who have not responded to treatment.
		Payment by Result (PBR)	Full refund from the pharmaceutical company for patients who have not responded to treatment.
Expenditure and Consumption Monitoring Information Flows (Population-level)	Financial-based	Spending cap	Definition of a spending cap for the product expenditure. In case of expenditure excess, the pharmaceutical company has to pay back the difference to the NHS.
		Price-Volume	Definition of incremental price discounts over time or according to predefined expenditure thresholds.

Source:

Table 2: Managed Entry Agreements (MEA) on patient-level are implemented through AIFA’s monitoring registries, whereas opulation-level MEAs are implemented through the expenditure and consumption monitoring information flows.

therapies where traditional appraisal processes would have led to a failure or a prolongation of negotiations.

Two types of MEAs have been used so far, depending on the types of uncertainty faced by the decision-makers: financial-based agreements are generally used in the case of uncertainty on the number of patients, or duration of treatment, while outcome-based agreements are commonly used in the cases of uncertainty on the efficacy of the treatment. Patient-level MEAs are implemented

through AIFA’s monitoring registries, a national web-based system funded by pharmaceutical companies and governed by AIFA, whereas population-level MEAs are implemented through the expenditure and consumption monitoring information flows (Table 2).¹⁴

Reimbursement of ATMPs in Italy

Since the entry into force of the regulation for ATMPs and up to November 2025, 28 ATMPs have been authorised in

the EU. Of these, nine have a withdrawn or an expired marketing authorisation (MA), leaving 19 products on the market. Of these, 18 ATMPs have submitted a reimbursement application to AIFA. Overall, 15/18 (83.3%) of these ATMPs have an orphan designation, and 12/18 (66.6%) underwent the PRIME program at the EMA, while none of them had an accelerated assessment. The EMA assessment, which took – on average – 526 days, resulted in 11 full approvals (8 of which were OMPs), 5 conditional approvals (all for OMPs), 2 approvals in exceptional circumstances (both for OMPs).

So far, AIFA has assessed, appraised and classified 17 of the ATMPs with a submitted P&R dossier, with a positive reimbursement decision issued for 15/17 (88,2%). This means that 79% of all ATMPs authorised in the EU are reimbursed for patients in Italy (15/19). A total of 13/15 (86,6%) reimbursed ATMPs were considered innovative for their first authorised indications. With respect to the seven extensions of indications authorised by EMA for ATMPs in the last few years, four have already been evaluated, and two were considered innovative indications, while three more are currently under assessment.

Once AIFA officially issues the reimbursement decision, Regions need to act to make the products available to hospitals and patients. By the end of 2024, 12 ATMPs had already been reimbursed, and 11 of them had been purchased through the NHS to treat patients. The median time to first purchase of an ATMP by the NHS was 217 days after the resolution publication in the OIJ (mean 340 days), ranging from 4 to 1342 when analysing data at the single product and regional level.

It is worth noticing that this wide range of time to patient access is not only due to administrative regional differences, but also to several intertwined factors. The epidemiology of these rare diseases creates a heterogeneous pattern of need, where larger regions with a higher num-

ber of inhabitants will also have a higher number of prevalent and incident patients that seek treatment.

Additionally, the possibility of administering these very peculiar products only in specialised centres further biases this type of time to access analysis. In Italy, products like CAR-Ts are administered in centres that are identified by the regions based on specific criteria. Furthermore, the identified centres need to be subsequently qualified by the MAH, as defined by their Risk management plan. This double safety procedure, which is mandatory before activation of a CAR-T centre, is warranted to delay patient access after the reimbursement decision.

Since 2016, ATMPs have seen growth in Italy in terms of expenditure.¹⁵ In 2024, 580 patients were treated with ATMPs reimbursed by the Italian NHS, costing 194.5 million euros, which is approximately 6.9‰ of the national pharmaceutical expenditure. In 2024, CAR-Ts were used in 93.6% of treatments involving ATMPs (543 CAR-T treatments out of 580), costing 145.5 million euros to the NHS. In comparison, all other ATMPs – non-CAR-T ex vivo gene therapies, in vivo gene therapies, somatic cell therapies, and tissue engineering therapies – were used for 37 treatments, totalling 49 million euros.¹⁶

Conclusions

We observed that almost all ATMPs approved by the EMA are reimbursed by AIFA, and reported a growing expenditure on such therapies over the past few years. Such trends pose significant challenges for the national health system, which is called to make such technologies available to the population while managing the uncertainties brought by immature evidence.

To close this gap, national incentives have been implemented, with the specific aim of recognising the therapeutic benefits of treatments for unmet medical needs, parti-

cularly in rare diseases, thus speeding up access in keeping with clinical value. Furthermore, AIFA has implemented web-based registries that ensure appropriate eligibility and enhance monitoring of patient outcomes. All these initiatives intend to promote timely, cost-effective access to promising therapeutic options while monitoring their application to connect clinical trial data with real-world clinical practice.

While further research from AIFA registries will tell us how these technologies are used in real-life settings, we should also be aware of the regional variability, which may represent the bottleneck to access.

References

- ¹ Costa E, Ajith V, Al Khaldi AF, Isgrò A, Lee KJ, Luigetti R, et al. Addressing global regulatory challenges in rare disease drug development. *Drug Discov Today* 2025;30:104462. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104462>.
- ² Iglesias-Lopez C, Agustí A, Obach M, Vallano A. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States. *Front Pharmacol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00921>.
- ³ Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity (2008/C 242/08). 2008.
- ⁴ Palomo GM, Pose-Boirazian T, Naumann-Winter F, Costa E, Duarte DM, Kalland ME, et al. The European landscape for gene therapies in orphan diseases: 6-year experience with the EMA Committee for Orphan Medicinal Products. *Mol Ther* 2023;31:3414–23. <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2023.09.020>.
- ⁵ Hwang TJ, Ross JS, Vokinger KN, Kesselheim AS. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;m3434. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3434>.
- ⁶ Vokinger KN, Kesselheim AS, Glaus CEG, Hwang TJ. Therapeutic Value of Drugs Granted Accelerated Approval or Conditional Marketing Authorization in the US and Europe From 2007 to 2021. *JAMA Health Forum* 2022;3:e222685. <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.2685>.
- ⁷ Folino-Gallo P, Montilla S, Bruzzone M, Martini N. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *Eur J Health Econ* 2008;9:305–10. <https://doi.org/10.1007/s10198-008-0114-5>.
- ⁸ Jommi C, Costa E, Michelon A, Pisacane M, Scroccaro G. Multi-tier drugs assessment in a decentralised health care system. The Italian case-study. *Health Policy* 2013;112:241–7. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.06.004>.
- ⁹ Costa E, Grimaldi G, Del Grosso V, Isgrò A, Genazzani A. [Access to medicines for rare diseases: regulatory aspects and public health priorities.]. *Recenti Prog Med* 2022;113:415–24. <https://doi.org/10.1701/3850.38335>.
- ¹⁰ Costa E, Schieppati A, Luzzatto L, Remuzzi G. [Drugs for rare diseases: the blessing of being orphans.]. *Recenti Prog Med* 2019;110:221–9. <https://doi.org/10.1701/3163.31444>.
- ¹¹ Italian Medicines Agency - Early access and off-label use n.d. <https://www.aifa.gov.it/en/accesso-precoce-uso-off-label> (accessed December 3, 2025).
- ¹² Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>.
- ¹³ Italian Medicines Agency – Innovative medicinal products n.d. Innovative medicinal products (accessed November 29, 2025).
- ¹⁴ Xoxi E, Facey KM, Cicchetti A. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.699466>.
- ¹⁵ Rivetti di Val Cervo P, Alessi E, Lastella M, La Greca A, Trotta F. Advanced Therapy Medicinal Products: Availability, Access and Expenditure in Italy. *BioDrugs* 2024;3–4. <https://doi.org/10.1007/s40259-024-00683-0>.
- ¹⁶ ATMP forum. VIII Report Italiano sugli ATMP 2025. <https://www.atmpforum.com/report/> (accessed December 3, 2025).

Breit akzeptierte Standards für Studien abseits von RCTs zeichnen sich erst vage ab

Von Florian Staeck

Aufgrund von immer häufigeren Zulassungen auf Basis von einarmigen Zulassungsstudien liegt oft keine für die frühe Nutzenbewertung notwendige Evidenz vor, in der neue Arzneimittel mit dem aktuellen Therapiestandard verglichen werden. Das gilt insbesondere bei seltenen Erkrankungen und bei Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP).

Zwar hat sich die Bundesregierung mit der nationalen Strategie für Genommedizin (genomDE) ein wissengenerierendes Versorgungskonzept auf die Fahnen geschrieben, bei dem Forschung und Versorgung sinnvoll vernetzt werden sollen. Zu den Vorhaben gehört prospektiv aber auch, Herstellung und Anwendung von ATMP in sogenannten ATMP-Innovationszentren zu erproben. Zugleich wurde berichtet, dass nicht selten Kostenübernahmeerklärungen für ATMP von den Krankenkassen – oft nach langen Beratungen des Medizinischen Dienstes – abgelehnt würden. Die bisher dominierenden Produktklassen bei ATMP sind einerseits Gentherapien für seltene Erkrankungen, andererseits CAR-T-Zelltherapien in der Hämatologie.

Vor diesem Hintergrund diskutierten die Teilnehmer der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung am 26./27. September 2025 in Berlin Perspektiven und Herausforderungen des Themas unter dem Titel „ATMP und Seltene Erkrankungen: Innovation in Forschung, Datenerhebung und Nutzenbewertung“. Dabei wurden in der Debatte unterschiedliche Einschätzungen laut:

a. Pharmazeutische Hersteller sehen die Besonderheiten dieser neuartigen Therapieverfahren in den aktuellen Rahmenvorgaben des AMNOG unzureichend berücksichtigt. Kritisiert wird zudem die fehlende Abwägung hinsichtlich der Machbarkeit und Angemessenheit von RCT im Kontext

der Nutzenbewertung.

Es müsse stattdessen darum gehen, die bestverfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Dafür sei geboten, die rechtlichen Rahmenbedingungen sowie die Arzneimittel-Nutzenverordnung entsprechend anzupassen. Dies gelte insbesondere für die Akzeptanz versorgungsnaher Daten. So seien die Nachweisanforderungen im Kontext einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) bislang viel zu hoch.

Bemängelt wurde weiterhin das Fehlen eines klaren Handlungsrahmens, bei dem sich der Gemeinsame Bundesausschuss im Zweifelsfall nicht auf Einzelfallentscheidungen zurückziehe. Den „tragenden Gründen“ der G-BA-Entscheidungen sei in der Regel nicht zu entnehmen, inwieweit die besondere Therapiesituation tatsächlich berücksichtigt wurde. Verwiesen wurde zudem darauf, dass in den EU-Staaten die Anerkennung des Zusatznutzens von ATMP stark variere.

b. Entgegnet wurde dem, der Gemeinsame Bundesausschuss prüfe sehr wohl regelhaft auch Daten jenseits von randomisierten klinischen Studien (RCT). Dabei finde im Rahmen der Nutzenbewertung auch immer eine Diskussion zur jeweiligen Therapiesituation statt. Es gebe im G-BA keine pauschale Ablehnung von alternativen Studiendesigns, nur ließen sich fixe Merkmale zur Abgrenzung „besonderer“ Therapiesituationen nicht angeben.

Allerdings seien bei klinischen Studien zu ATMP bislang in vielen Fällen Daten zur Lebensqualität und zur Morbidität nicht bewertbar gewesen – überwiegend, weil die Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Das habe auch damit zu tun, dass in Deutschland eine Forschungsdateninfrastruktur fehle, um geeignete indirekte Vergleiche für die Nutzenbewertung vorlegen zu können: Daten aus Registern erlaubten häufig nicht die systematische

Identifikation von Störvariablen oder die Erhebung von allen erforderlichen Baseline-Charakteristika. Zudem seien Endpunkte oft nicht einheitlich definiert. Als positiv wurde angemerkt, dass das Medizinforschungsgesetz dem BMG vorgibt, bis 2027 einen Rahmen für ein ATMP-Register zu skizzieren. Die entsprechenden Vorarbeiten würden durch ein Innovationsfonds-Projekt flankiert, hieß es.

Welche Perspektiven und Chancen sich aus der Zusammenführung verschiedener Datenquellen ergeben, lässt sich nach Darstellung von Teilnehmern am Beispiel der Krebsregister zeigen: Mit dem 2021 verabschiedeten Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten wurde die Möglichkeit eröffnet, Daten der klinischen Krebsregistrierung mit anderen Quellen zu verknüpfen. Eine solche gemeinsame Plattform schaffe Potenziale, um bestehende Daten für Leitlinien, registerbasierte Studien oder Nutzenbewertungen zu verwenden, und zwar im Sinne einer „evidenzgeleiteten, ‚lernenden‘ Gesundheitsversorgung“, hieß es. Daten würden bei diesem Verbund nicht zentralisiert, sondern vielmehr anlassbezogen zusammengeführt. Dieses Vorgehen, so das Resümee, eröffne die Chance, durch versorgungsnahe Daten mehr Transparenz über die Versorgung herzustellen.

Vor dem Hintergrund der skizzierten unterschiedlichen Positionen und Einschätzungen diskutierten die Teilnehmer insbesondere diese Punkte:

Perspektive der Zulassungsbehörden auf ATMP:

Das Medizinforschungsgesetz hat die Bearbeitungsfristen in Bezug auf ATMP verkürzt. Die Prozedur darf nun insgesamt 109 Tage dauern, bereits nach 26 Tagen hat die Behörde den Bescheid zu erstellen. Vorgesehen ist eine Zusammenarbeit des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

– unter anderem mit dem Ziel, in mehr Verfahren die Rollen der (Co-) Rapporteure zu übernehmen. Dabei sollen die jeweiligen Expertisen der beiden Bundesoberbehörden komplementär genutzt werden.

Aktuell werde eine steigende Zahl von Anträgen auf Beratung bei der zuständigen Abteilung im PEI registriert – eine Entwicklung, die sich angesichts von immer mehr zentralen Zulassungsverfahren vermutlich fortsetzen werde, hieß es.

Das Medizinforschungsgesetz hat dem PEI aufgetragen, Empfehlungen zur Auslegung der Guten Herstellungspraxis (GMP) zu geben. Dem sei die Behörde durch die Veröffentlichung von GMP-Leitlinien für ATMP nachgekommen. Insgesamt handele es sich bei ATMP jedoch um sehr unterschiedliche Produkte – da könne es „Guidelines“ nur sehr eingeschränkt geben.

Herausforderungen und Chancen beim Umgang mit Registerdaten:

Die bestehenden Indikationsregister sind zwar prinzipiell geeignet, als eine primäre Datenquelle für AbD zu dienen. Doch der Anpassungsbedarf ist groß, weil in den Registern oft keine für die Belange des AMNOG ausreichende Datenstruktur angelegt sei, hieß es. Das könne beispielsweise einheitliche Melde- und Erhebungszeitpunkte betreffen. Bei einem RCT stelle die Wahl des Beobachtungsstarts kein Problem dar. Bei einer AbD hingegen habe man es oft mit ganz unterschiedlichen Therapiekonzepten zu tun.

Auch die Erhebung von Patient Reported Outcomes (PRO) in Registern finde in vielen Fällen (noch) nicht statt und sei zudem allein im Rahmen des Registers auch nicht sinnvoll. Eine mögliche Lösung könne in der Nutzung digitaler Werkzeuge liegen, um die Erhebung dieser Daten für Patienten zu erleichtern, hieß es.

Teilnehmer verwiesen darauf, dass das Betreiben eines

Registers mit qualitativ hochwertigen Daten viel Geld kostete, die Finanzierung dieser Einrichtungen aber oft nicht langfristig gesichert sei. Das Beispiel des Hämophilieregisters in Deutschland mache deutlich, wie langfristig der Aufbau eines Registers mit qualitativ hochwertigen Daten angelegt sein müsse.

Eine entsprechende Infrastruktur überhaupt erst aufzubauen, wurde als „Herkulesaufgabe“ beschrieben. Zum Scheitern verurteilt sei in jedem Fall der Versuch, eine registerbasierte RCT allein zum Zweck der Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG auflegen zu wollen, hieß es.

Mit Blick auf den aktuellen Gesetzentwurf zu medizinischen Registern wurde die Hoffnung geäußert, der Gesetzgeber könnte durch eine entsprechende Registerdaten-Infrastruktur die Datensammlung in einzelnen Indikationsgebieten erleichtern. Dies sollte dann unbedingt flankiert werden von einem Beratungsangebot für Registerbetreiber zu regulatorischen HTA-Fragestellungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss und die zuständigen Bundesoberbehörden.

Als positive Entwicklung wurde ein jüngeres Urteil des Europäischen Gerichtshofs gewertet. Die Richter hatten im September 2025 (Az.: C-413/23 P) geurteilt, dass es sich bei pseudonymisierten Daten faktisch um anonymisierte Daten handelt. Zuvor war das Zusammenführen von Daten wiederholt von Datenschützern mit der Begründung gebremst worden, es handle sich um bei pseudonymisierten Daten um personenbezogene Daten.

Schwächen und Reformbedarf der

Anwendungsbegleitenden Datenerhebung:

Ein ganz überwiegend negatives Fazit haben die Teilnehmer zum Instrument der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung gezogen. Anstatt neun bis zehn AbD-Verfahren pro Jahr, von denen der Gesetzgeber beim Start ausge-

gangen war, gebe es aktuell nur fünf laufende AbD-Verfahren. In 69 Fällen war zuvor ausgelotet worden, ob eine AbD in Frage kommen könne, hieß es.

Teilnehmer erinnerten daran, dass der Sachverständigenrat Gesundheit & Pflege die AbD in ihrer jetzigen Form als „dysfunktional“ beurteilt habe. Weder generiere dieses Instrument systemrelevante Einsparungen, noch lasse sich damit nachhaltig die Evidenzgrundlage verbessern. Ursprünglich sollte durch die AbD vermieden werden, dass der Erstattungsbetrag dauerhaft auf gleichem Niveau bleibe, wenn keine hinreichenden Belege für einen Zusatznutzen gegeben seien. Auch dieses Ziel werde durch dieses Instrument nicht erreicht.

Zur Begründung für das harsche Urteil über AbD wurde zum einen auf die lange Verfahrensdauer verwiesen, die – von der Kandidatenauswahl bis zur Nutzenbewertung – sechs bis acht Jahre betragen könne. Unklar sei zum anderen, welche Bedeutung derartige Daten dann noch haben könnten. So solle beispielsweise im Jahr 2027 erstmals eine Bewertung von Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma®) auf Basis einer AbD stattfinden – seit Februar 2022 darf die Gentherapie nur noch von Ärztinnen und Ärzten eingesetzt werden, die an der Registerstudie mitwirken und die geforderten Daten dokumentieren.

Weiterhin wurde darauf verwiesen, der G-BA könne keine Kooperation mit dem betreffenden pharmazeutischen Hersteller einfordern oder Anforderungen an Registerbetreiber im Hinblick auf Datenquellen stellen. Hinzu kämen methodische Herausforderungen, da eine AbD nur ausreichend sensitiv sei, um sehr große Effektunterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten nachweisen zu können.

Regulatorische Alternativen zum Umgang mit Daten-Unsicherheit:

Die von manchen Teilnehmern geforderte „neue“ Diskussi-

on zum Umgang mit Unsicherheit bei Zulassung und Nutzenbewertung war bei der Plattform-Tagung nur in Ansätzen erkennbar: Einzelne Teilnehmer plädierten – vom Status quo ausgehend – insbesondere dafür, bei der Qualität von geplanten RCT anzusetzen, um diese nicht nur für den Zulassungsprozess, sondern auch für die Nutzenbewertung oder das EU-HTA-Verfahren zu nutzen.

Eine Alternative, falls sich ein RCT als nicht machbar erweist, blieb in der Debatte indes konzeptuell vage: Plädiert wurde dafür, bereits parallel zur Zulassungsstudie vergleichende Real-World-Daten prospektiv zu erheben. Freilich wurde auch betont, dass das Zulassungsverfahren bisher keine ausreichenden Anreize setze, um vorab geeignete Daten für adjustierte indirekte Vergleiche zu generieren. Andere Teilnehmer votierten als weitere Möglichkeit für einen „Joint advice“ von Zulassungs- und HTA-Behörden, durch den Hinweise für die Durchführung eines RCT oder eines alternativen Studiendesigns gegeben würden. Dieser Rat, wurde gemahnt, müsse dann im Rahmen der Nutzenbewertung aber auch „belastbar“ sein.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Britta Bickel	Dr. Antje Haas	Dr. Daniela Preukschat
Wolfgang van den Bergh	Dr. Harald Herholz	Dr. Andrej Rasch
Marcel Fritz	Dr. Friedhelm Leverkus	Dr. Heinz Riederer
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Ulf Maywald	Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Ulrike Götting	Dr. Hendrik Pugge	Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Rimma Berenstein	Dr. Antje Haas	Prof. Dr. Wolfgang Miesbach
Britta Bickel	Prof. Thomas Hammerschmidt	Dr. Laura Naumann
Prof. Dr. Heiner Bucher	Meike Helmold	Prof. Dr. Daniel Nowak
Paul Busilliat	Dr. Harald Herholz	Dr. Hendrik Pugge
Dr. Enrico Costa	Meike Helmold	Dr. Andrey Rasch
Dr. Jan Daniels-Trautner	Dr. Jasmin Hotzky	Leonie Ruhwinkel
Dr. Martin Danner	Prof. Dr. Lena Illert	Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Barthold Deiters	Sabine Jablonka	Dr. Christian Rybak
Prof. Dr. Christian Dierks	Dr. Florian Jantschak	Yvonne Schmidt
Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich	Dr. Henning Kleine	Dr. Felix Schönfeldt
Dr. Michael Ermisch	Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Susanne Teupen
Prof. Dr. Peter Falkai	Dr. Werner Kulp	Wolfgang van den Bergh
Edith Frénoy	Björn Lamprecht	Dr. Volker Vervölgyi
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke	Gunnar Looks	Prof. Dr. Stefan Vieths
Dr. Daniel Gensorowsky	Dr. Ulf Maywald	Dr. Julian Witte
Dr. Ulrike Götting	Sabine Mentrup	Prof. Dr. Bernhard Wörmann

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

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

VERLAG

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

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck

AUTOREN

Thomas Müller
Dr. Jana Straßburger
Prof. Dr. Daniel Novak
Prof. Dr. Stephan Vieths
Dr. Rimma Berenstein
Dr. Henning Kleine
Susanne Teupen
Dr. Harald Herholz
Prof. Dr. Wolfgang Miesbach
Dr. Florian Jantschak
Prof. Dr. Heiner C. Bucher
Dr. Enrico Costa
Dr. Pia Rivetti di val Cervo
Dr. Ulrike Mikulić
Christina Keksel
Dr. Volker Vervölgyi
Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke
Prof. Dr. Sylke Zeißig
Dr. Judith Hansinger
Anne Hennings

BILDNACHWEIS

Titelbild:
Sirichai / stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Michaela Illian
Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediencenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg
© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, März 2026
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.,
Cencora Global Consulting Services
(vorm. Xcenda)

Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

ATMP & Orphan Diseases: Datenquellen jenseits von RCT

Ausgabe 22
März 2026
ISSN 2364-916X