



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 23
September 2026

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Herausforderungen & Trends

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
- HEFT 23 Zweckmäßige Vergleichstherapie: Herausforderungen & Trends

Alle Hefte sind abrufbar unter:

www.aerztezeitung.de/kooperationen/plattform-zur-nutzenbewertung

Inhalt

EDITORIAL

Die Vergleichstherapie im Spannungsfeld nationaler und europäischer Herausforderungen	6
--	----------

JOSEF HECKEN

AMNOG – Statusbericht aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses	8
--	----------

PETER BERLIT

Nutzenbewertung bei Morbus Alzheimer	18
---	-----------

MEIKE HELMOLD / FELIX SCHÖNFELDT

Beitragssatzstabilität und Innovation – ein Widerspruch?	22
---	-----------

MICHAEL ERMISCH / MATTHIAS MÜLLER / MARC SCHMID / ANTJE HAAS

AMNOG & Beyond: Blick des GKV-SV auf verfügbare Methoden und Instrumente	26
---	-----------

LEONIE RUHWINKEL

Sicht der Industrie: AMNOG weiterentwickeln, Patientenzugang sichern	32
---	-----------

SABINE BUSIES / MARTINA JÄNICKE / MICHAEL PRÖSCHEL

Registerdaten als Evidenzgrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie im AMNOG und JCA	38
---	-----------

ANDREJ RASCH

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trends aus Sicht der Industrie	46
---	-----------

FLORIAN LORDICK

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus klinischer Sicht	54
--	-----------

DAMIAN RIEKE

zVT: Erfahrungen und Herausforderungen mit Blick auf die Präzisionsonkologie	58
---	-----------

STEFAN HUSTER

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Solisten – im juristischen Kontext	62
--	-----------

FLORIAN STAECK

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Neue Facetten eines alten Streitthemas	68
---	-----------

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,
- aufzuzeigen, 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

Die Vergleichstherapie im Spannungsfeld nationaler und europäischer Herausforderungen

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen und Leser, neben den – das gesamte Gesundheitssystem betreffenden – tektonischen Finanzbeben und der häufig eher erratischen Debatte zu Most Favoured Nation (MFN) sind der Wechsel an der Spitze des Gemeinsamen Bundesausschusses und die ersten Erfahrungen mit der europäischen Nutzenbewertung sicherlich die richtungsweisenden Ereignisse, die die Themenstellungen unserer Plattform Nutzenbewertung im Jahr 2026 und darüber hinaus prägen werden.

Professor Hecken hat den G-BA seit 2012 geleitet und so die Implementierung der AMNOG-Gesetzgebung maßgeblich geprägt. Die Tatsache, dass sich das deutsche Nutzenbewertungsverfahren über die Jahre hinweg zu einem internationalen Leuchtturm entwickelt hat, ist sicherlich zu einem guten Teil auf sein hohes, sachkundiges – und bei allem Ernst der Entscheidungen nie um eine erfrischende Portion Humor verlegendes – Engagement zurückzuführen.

Die im AMNOG avisierte Quadratur des Kreises, d.h. Verbindung von i) kritischer wissenschaftlicher Exzellenz, ii) konsequentem Kostenbewusstsein und iii) Auf- und Ausbau einer Führungsposition im europäischen und internationalen Umfeld, um nutzenbringende innovative Therapieverfahren zeitnah den betroffenen PatientInnen zur Verfügung zu stellen, ist in den letzten 14 Jahren sicherlich zu großen Teilen gelungen.

Der einführende Beitrag von Professor Hecken in diesem Berichtsheft erlaubt hierzu einen exzellenten Über- und Rückblick. Im Namen der Plattform Nutzenbewertung, des Beirats der Plattform und der SponsorInnen ist ein herzliches Dankeschön für dieses langjährige, hohe und erfolgreiche Engagement auszusprechen.

Unverkennbar bleiben aber die ‚Pain Points‘ im System erhalten und intensivieren – fast möchte man sagen dramatisieren – sich mit dem abnehmenden finanziellen

Spielraum noch weiter. Der Erhalt einer gesunden Balance aus unabdingbarer finanzieller Stabilität und gleichzeitig ebenso wichtiger Offenheit für nutzenstiftende Innovationen, ist immer schwieriger zu erreichen. Die weiteren Diskussionsinhalte des ersten Veranstaltungstages der Frühjahrstagung der Plattform und die Beiträge von Frau Helms, Herrn Ermisch, und Frau Ruhwinkel in diesem Berichtsheft beleuchten dieses Spannungsfeld aus unterschiedlichen Blickwinkeln.

Neben diesen enormen nationalen Herausforderungen ergeben sich erhebliche Veränderungen auf europäischer Ebene. Eine Reihe maßgeblicher gesetzgeberischer Initiativen zur Stärkung der ‚European Health Union‘ zielen auf die Neuordnung des pharmazeutischen Umfelds ab. Hier zu nennen sind neben der EU HTA Regulation, die EU Pharmaceutical Legislation, der European Biotech Act oder auch der Critical Medicines Act. In einer bemerkenswerten gemeinsamen Erklärung der französischen und deutschen Gesundheitsministerien von Anfang Mai 2026 werden sechs klare Signale gesendet, die die Bedeutung und Attraktivität des Pharmastandorts Europa im Blick haben. In Bezug auf die europäische Nutzenbewertung heißt es: *„Easing the market launch of new medicinal products by harmonising the benefit assessment.“*

Konkretisierend wird darin ein ‚binding european assessment‘ avisiert. Welche Intention sich auch immer hinter dem apokryphen Wort ‚binding‘ verbirgt, der direkte Bezug zu unserem aktuellen Berichtsheft ergibt sich durch das Thema Comparator, d.h. die Vergleichstherapie. Innerhalb der für die HTA-Verfahren zentralen PICO-Methodologie ist die Frage der Vergleichstherapie maßgeblich. Die europäische Gesetzgebung orientiert sich hierbei an Equity und weniger an Excellence.

D.h. es geht darum, im europäischen Assessment alle für die unterschiedlichen Mitgliedstaaten relevanten Ver-

gleichstherapien in den PICO-Schemata abzubilden. Dies wäre im Sinne der von den beiden Ministerinnen avisierten Harmonisierung der Nutzenbewertungen („one stop shopping“ – um in dem international hochkompetitiven Umfeld am Tisch zu bleiben) dringend im Sinne von Excellence anzupassen, d.h. die Festlegung der Vergleichstherapie und die Fokussierung der vergleichenden Assessments auf den bestmöglichen gegenwärtigen Standard of Care.

In den in diesem Berichtsheft enthaltenen Beiträgen von Frau Busies, Herrn Rasch, Herrn Lordick und Herrn Rieke werden sehr praxisnah und erfahrungsbasiert verschiedene Facetten der Diskussion um die geeignete Vergleichstherapie dargestellt. Die Rolle von Evidenz aus der Versorgungsforschung, die Herausforderungen, die sich aufgrund der raschen Veränderung der Therapiestandards oder auch vor dem Hintergrund der Fortschritte bei der Erforschung von genetisch zielgerichteten Therapieansätzen für die Festlegung der geeigneten Vergleichstherapie ergeben, werden in diesem Zusammenhang ausgeführt. Mit einer Analyse des richtungsweisenden Regadenoson-Urteils, die den Sonderfall der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Solisten im Blick hat, schließt Herr Huster die inhaltlichen Beiträge ab.

Die lebhafteste Diskussion während der Tagung wird in gewohnter Weise von Florian Staeck zusammengefasst. In diesem Zusammenhang gilt der Dank – wie immer – allen ReferentInnen, DiskutantInnen und natürlich den SponsorInnen für die Unterstützung des Diskussions- und Austauschformats Plattform Nutzenbewertung. Zudem sei den MitarbeiterInnen im Springer Team gedankt, die die Erstellung der Berichtshefte unterstützen. Ebenso gebührt einmal ein expliziter Dank dem Team von BMK.tv, welches die Plattformtagungen seit vielen Jahren im Hintergrund immer reibungs- und geräuschlos technisch hervorragend betreut.

Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, wünschen wir einige ruhige Minuten und eine anregende Lektüre der Beiträge in diesem Berichtsheft.

Ihr

Jörg Ruof

Kontakt: joerg.ruof@r-connect.org

AMNOG – Statusbericht aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses

Prof. Josef Hecken | Bis 30. Juni 2026 Unparteiischer Vorsitzender des G-BA

Seit der Einführung des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 wurden mehr als 1.000 Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen. In 50,6 Prozent der Verfahren zeigte sich kein Zusatznutzen, in 1,8 Prozent ein erheblicher Zusatznutzen, in 16,0 Prozent ein beträchtlicher Zusatznutzen, in 13,7 Prozent ein geringer Zusatznutzen und in 16,0 Prozent war der Zusatznutzen nicht quantifizierbar. In Europa nimmt Deutschland eine Spitzenstellung bei der Arzneimittelversorgung ein. Mehr als 90 Prozent der neu zugelassenen Medikamente sind in Deutschland verfügbar, und sie sind bereits nach 52 Tagen erhältlich. Diese umfassende und schnelle Versorgung mit innovativen Arzneimitteln ist jedoch auch ein Kostentreiber. Im Jahr 2024 betrugen die Ausgaben für Arzneimittel 55,3 Milliarden Euro, was rund 18 Prozent der Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) entspricht. Onkologika und Orphan Drugs sind dabei für weniger als 9 Prozent der Verordnungen, aber für fast ein Drittel der Kosten verantwortlich. Bei der Weiterentwicklung des AMNOG sind der freie Herstellerstartpreis, die unzureichende Preisdynamik nach der ersten Zusatznutzenbewertung sowie die Grenzen der verbindlichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor Verfahrensbeginn einer genaueren Betrachtung zu unterziehen. Zudem wird die schrittweise Entwicklung des europäischen HTA-Verfahrens die nationalen Prozesse beeinflussen. Das AMNOG hat sich als Instrument bewährt, konzentriert sich in seiner heutigen Ausgestaltung jedoch überwiegend auf eine Momentaufnahme bei Markteintritt. Die zunehmende Bedeutung von Therapien mit begrenzter Evidenzbasis und hohen Kosten – insbesondere bei Orphan Drugs, Gentherapien und solchen mit bedingter Zulassung – macht eine Weiterentwicklung zu einem lernenden System erforderlich. Dieses sollte Preise dynamisch an die sich entwickelnde Evidenzlage koppeln.

Ausgangslage – Status quo: Seit der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 wurden mehr als 1.300 Nutzenbewertungsverfahren eingeleitet. Eine Übersicht über die 1.007 abgeschlossenen und zwischenzeitlich nicht wieder aufgehobenen Beschlüsse ergibt, dass in 50,6 Prozent der Verfahren kein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegt. Auf die Kategorien „erheblicher“, „beträchtlicher“, „geringer“ und „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen entfallen jeweils 1,8, 16,0, 13,7 bzw. 16,0 Prozent der Verfahren (siehe Abbildung 1). Die Einsparungen im Arzneimittelsektor auf Basis des AMNOG, von Festbeträgen und Rabattverträgen entsprechen inzwischen ca. einem Beitragssatzpunkt der GKV (~18,9 Milliarden Euro). Beim Vergleich der Zeiträume 2011–2017 und 2018–2024 sind verschiedene strukturelle Trends sichtbar:

- Der Anteil antineoplastischer Medikamente (Indikationsgruppe L01), endokriner Therapien in der Onkologie (L02) und auch Immunsuppressiva (L04) wächst um 10 Prozent von 37,1 auf 40,9 Prozent.
- Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen bzw. die bedingte Zulassung (CMA, Conditional Marketing Authorization) steigen um 75 Prozent von 12,8 auf 22,4 Prozent.
- Der Anteil an Orphan Drugs erhöht sich um 62 Prozent von 22,4 auf 36,3 Prozent.
- Gleichzeitig reduziert sich der Anteil von Orphan Drugs mit quantifizierbarem Zusatznutzen im Vergleich der beiden Zeiträume um 30 Prozent von 41,0 auf 28,6 Prozent.

Die Zahlen verdeutlichen ein strukturelles Spannungsfeld: Die Nutzenbewertung wirkt am stärksten preisdämpfend, wenn sie einen Zusatznutzen verneinen oder quantifizieren kann. Genau diese Voraussetzung ist bei einem wach-

senden Anteil neuer Wirkstoffe jedoch nicht mehr gegeben. Der Anteil bedingter Zulassungen und Orphan Drugs wächst, während der Anteil der Orphan Drugs mit quantifizierbarem Zusatznutzen sinkt. Damit erodiert die Steuerungswirkung des AMNOG genau an jenen Stellen, an denen die Preisdynamik am stärksten ist.

Deutschland nimmt nach wie vor eine Spitzenposition in Europa bei der Arzneimittelversorgung ein. So sind hierzulande mehr als 90 Prozent der neu zugelassenen Medikamente in der Versorgung verfügbar. Die Zeit zwischen Zulassung und Verfügbarkeit auf dem Markt beträgt im Durchschnitt nur 52 Tage (siehe Abbildung 2). Dabei ist zu beachten, dass unter „Verfügbarkeit in Deutschland“ eine vollständige Verfügbarkeit innerhalb der gesetzlichen sowie der privaten Krankenversicherung zu verstehen ist. In allen anderen europäischen Märkten sind viele Medika-

mente kein Bestandteil des jeweiligen Gesundheitssystems, sondern nur für Selbstzahler verfügbar, oder ihre öffentliche Verfügbarkeit unterliegt verschiedenen Einschränkungen, beispielsweise indikationsspezifischen. Dieser Versorgungsvorsprung ist ein gesundheitspolitischer Erfolg, stellt jedoch zugleich einen Teil des Kostenproblems dar. Jede Reform der Preisbildung muss ihn erhalten und darf ihn nicht gefährden. Die Aufgabe ist somit klar definiert: Es geht nicht darum, weniger Innovationen in die Versorgung zu bringen, sondern die Preisbildung für Innovationen enger mit der Evidenzentwicklung zu verzahnen.

Diese umfassende und schnelle Versorgung mit innovativen Arzneimitteln ist kostentreibend. Insgesamt betrugen die Ausgaben für Arzneimittel im Jahr 2024 (ohne NUB-Verordnungen) 55,3 Milliarden Euro, was rund 18 Prozent der Gesamtausgaben der GKV entsprach. Dabei sind Arzneimittelgruppen mit insgesamt weniger als 9 Prozent der Verordnungen für den überwiegenden Teil der Kosten verantwortlich: Onkologika verursachen mit 1,2 Prozent der Verordnungen Kosten in Höhe von 11,4 Milliarden Euro und machen damit 20 Prozent der Arzneimittelausgaben aus, Orphan Drugs verursachen mit 0,08 Prozent der Verordnungen Kosten in Höhe von 8,1 Milliarden Euro und machen damit 13 Prozent der Arzneimittelausgaben aus.

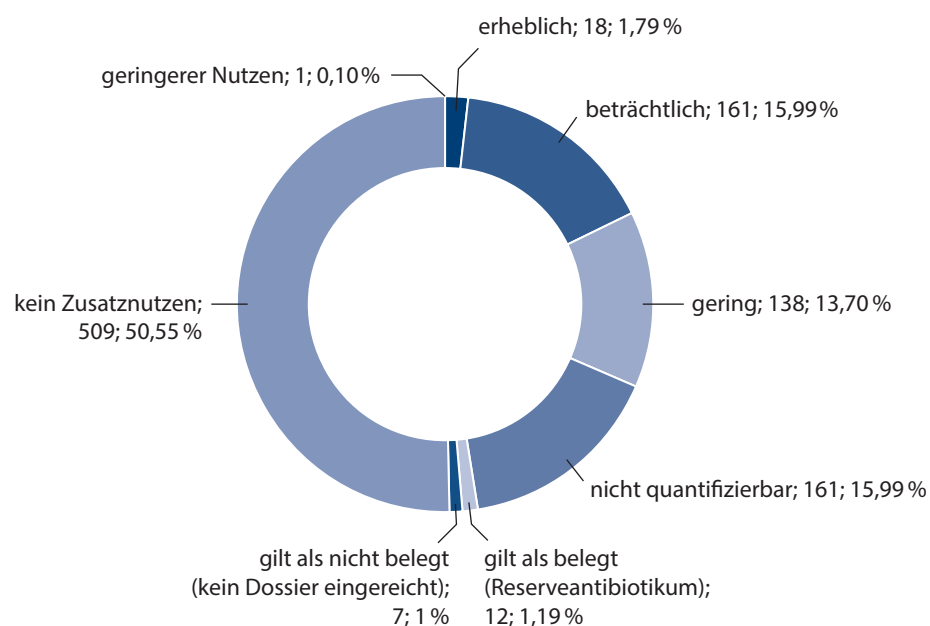
Die Konzentration der Kosten auf wenige Segmente hat eine systematische Bedeutung für die Reformdebatte: Gerade Onkologika und Orphan Drugs sind Gruppen, bei denen zum Zeitpunkt des Markteintritts die Evidenz oft limitiert ist, randomisiert-kontrollierte Vergleichsstudien methodisch an Grenzen stoßen und Einmaltherapien den Bedarf für ergebnisorientierte Erstattungsmodelle besonders sichtbar machen. Evidenzlücke, Kostendichte und Steuerungsbedarf verdichten sich also auf denselben Therapiegebieten. Hier setzen die nachfolgenden Reformüberlegungen an.



© Rosa Reibke / G-BA

Prof. Josef Hecken war von Juli 2012 bis 30. Juni 2026 Unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie vor 2012 unter anderem Staatssekretär im Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend; Präsident des Bundesversicherungsamtes; Vorsitzender des Gesundheitsausschusses und Stellvertreter Vorsitzender des Rechtsausschusses des Bundesrates sowie Minister für Justiz, Gesundheit, Soziales und Arbeit des Saarlandes.

Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertung, höchste Zusatznutzenkategorie je Verfahren



Legende: N = 1.007, Stand: 03.02.2026

Quelle: G-BA

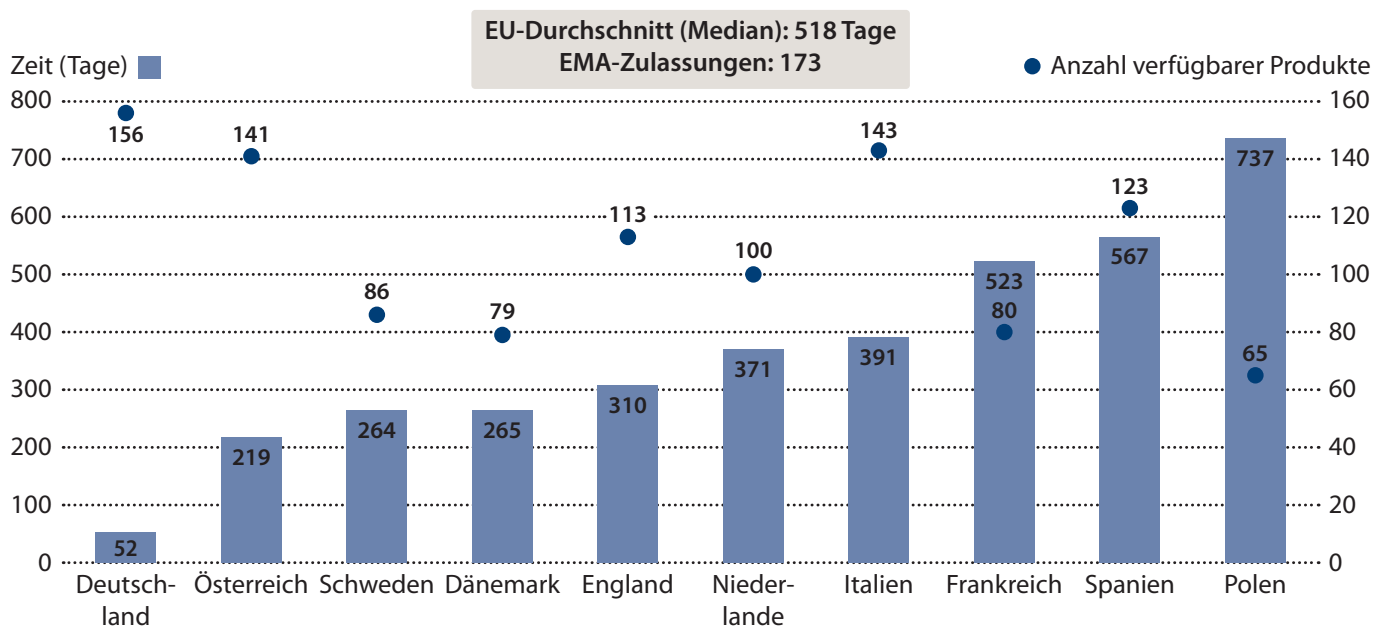
Abb. 1: Auf die Kategorie „erheblicher“ Zusatznutzen entfallen 1,79 Prozent der Verfahren, bei der Kategorie „beträchtlich“ sind es 15,99 Prozent. Bei 13,7 Prozent der Verfahren ist der ZN „gering“, bei 15,99 Prozent „nicht quantifizierbar“.

Aus dem Befund ergeben sich drei Handlungsfelder, die im Folgenden vertieft werden. Zu Beginn des Lebenszyklus steht die Frage nach einer Korrektur des Ankereffekts durch den freien Herstellerstartpreis. Im weiteren Verlauf geht es um eine systematische Reevaluation auf Basis versorgungsnaher Daten, die das Kernelement eines lernenden Systems darstellt. Verfahrensseitig ist zudem die verbindliche Festlegung der zVT im Zusammenspiel mit dem EU-HTA-Rahmen zu klären. Diese drei Elemente bilden gemeinsam den Weg zu einer Preisbildung, die Evidenz über den gesamten Lebenszyklus abbildet, statt nur eine Momentaufnahme bei Markteintritt.

Weiterentwicklung des AMNOG

Bei der Weiterentwicklung des AMNOG stehen verschiedene Themen im Vordergrund. So sind der freie Herstellerabgabepreis bei Markteintritt, die unzureichende Preisdynamik nach der Erstbewertung im AMNOG-Verfahren sowie die Grenzen der verbindlichen Festlegung der zVT vor Verfahrensbeginn einer genaueren Betrachtung zu unterziehen. Zudem wird die schrittweise Entwicklung des europäischen HTA-Verfahrens die nationalen Prozesse beeinflussen. Die ersten europäischen Assessments werden in diesem Jahr vorgelegt.

Mittlere Zeit bis zur Verfügbarkeit neuzugelassener Produkte (Median) in Europa und Anzahl der jeweils verfügbaren Produkte



Legende: (Generation 2020-2023, Stand: 05.01.2025)

Ohne Berücksichtigung von Sonderprogrammen wie Temporary Authorisations bzw. Early Access

Quelle: [1]

Abbildung 2: Die Zeit zwischen Zulassung und Verfügbarkeit eines neuen Arzneimittels auf dem Markt beträgt in Deutschland im Durchschnitt nur 52 Tage.

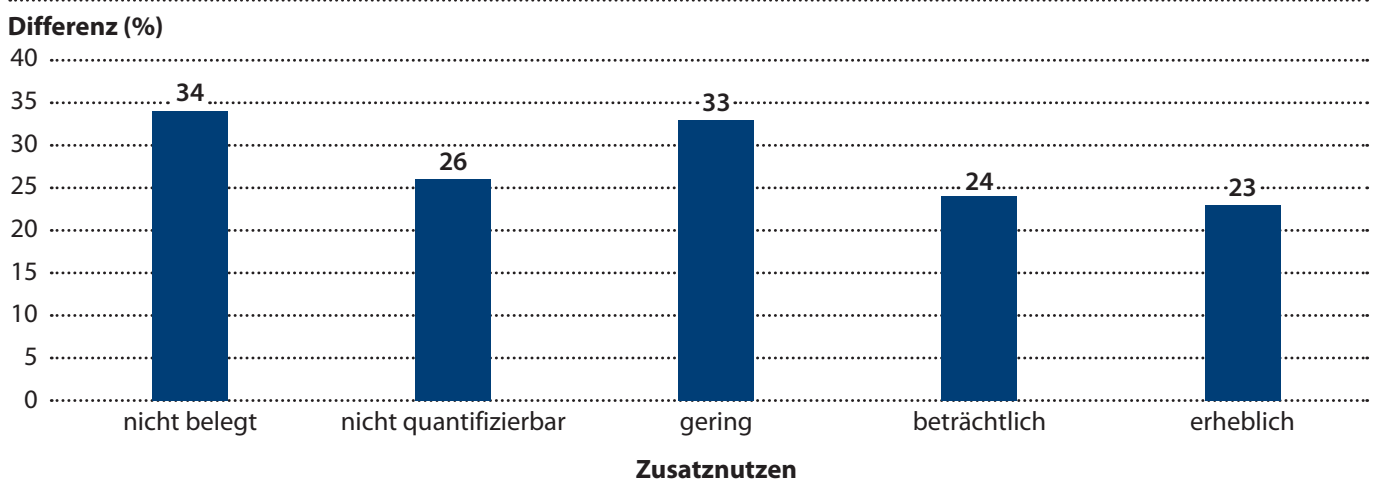
1) Freie Festlegung des Herstellerabgabepreises bei Markteintritt (Herstellerstartpreis)

Das Gutachten des Sachverständigenrats aus dem Jahr 2025 befasst sich detailliert mit den Preisen innovativer Arzneimittel in einem „lernenden Gesundheitssystem“.² Der Sachverständigenrat konstatiert, dass sich durch die freie Festlegung des Listenpreises durch den Hersteller im ersten halben Jahr ein psychologischer und ökonomischer Ankereffekt ergibt. Dieser erste, in der Lauertaxe gemelde-

te Preis dient einerseits als Referenz für spätere Verhandlungen, Schiedsverfahren und internationale Preisvergleiche. Andererseits führt dies bereits in der Markteintrittsphase regelmäßig zu überhöhten GKV-Ausgaben, ohne dass eine rückwirkende Korrektur bei zu hohen Startpreisen möglich ist.

Entsprechend fordert der Sachverständigenrat die Einführung eines extern festgelegten Interimspreises. Dieser orientiert sich einerseits an den Kosten der wirtschaftlich-

Durchschnittliche Differenz zwischen Herstellerstartpreis und Erstattungsbetrag



Quelle: [2]

Abbildung 3: Die durchschnittliche Differenz zwischen dem Herstellerstartpreis und dem Erstattungsbetrag variiert je nach dem zuerkannten Zusatznutzen zwischen 23 und 34 Prozent.

ten Alternative der zVT und wird andererseits nach Abschluss der Preisverhandlung mit dem endgültigen Erstattungsbetrag abgeglichen. Eine Übersicht über die durchschnittliche Differenz zwischen Herstellerstartpreis und Erstattungsbetrag ist in Abbildung 3 dargestellt. In Abbildung 4 ist zudem die im Zeitverlauf abnehmende Anzahl an Verordnungen von patentgeschützten Arzneimitteln sowie ein entgegengesetzt verlaufender, deutlicher Anstieg des Umsatzes pro entsprechender Verordnung abgebildet.

Aus Sicht des G-BA ist der Vorschlag des Sachverständigenrates als ökonomisch schlüssiger Ansatz zur Vermeidung von Fehlanreizen in der Frühphase nachvollziehbar. Ein Interimspreis kann den Ankereffekt neutralisieren und die GKV kurzfristig entlasten. Allerdings ist die Umsetzung nur tragfähig, wenn eine differenzierte Berücksichtigung der Therapiesituationen erfolgt. So liegt beispielsweise bei

Gentherapien oder neuartigen Therapieverfahren häufig keine vergleichbare zVT in Art oder Umfang der Anwendung vor. In diesen Fällen wäre eine Sonderregelung erforderlich. Ähnliches gilt bei sehr niedrigen Kosten der zVT. Hier wäre ein Härtefallkorridor notwendig, um eine Unterdeckung zu verhindern. In jedem Fall wären die entsprechende Regelung sowie die entsprechende Berechnungsbasis und Abrechnungslogik gesetzlich zu verankern.

2) Die Preisdynamik nach der Erstbewertung / das Konzept der „lernenden Preisbildung“

Die Analyse der Nutzenbewertungsverfahren zwischen 2011 und 2023 ergibt, dass 49 Prozent (n = 472 Verfahren) Erstbewertungen sind. 36 Prozent der Verfahren (n = 342) befassen sich mit Zulassungserweiterungen, 7 Prozent (n = 71) sind erneute Nutzenbewertungen nach Fristablauf, 4 Prozent (n = 41) erfolgen aufgrund der Überschreitung der

Umsatzgrenze bzw. der Aufhebung des OD-Status, 2 Prozent ($n = 20$) sind erneute Nutzenbewertungen nach Antrag des Herstellers und 1 Prozent ($n = 9$) sind erneute Bewertungen durch Beschluss des G-BA aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. 1 Prozent ($n = 8$) entfällt auf sonstige Anlässe.

Somit ist festzustellen, dass eine Reevaluation der initialen Nutzenbewertung nur in sehr geringem Ausmaß erfolgt. Hierfür fehlt eine klare gesetzliche Grundlage, die Zuständigkeiten und Anreizstrukturen sind unklar. In der Konsequenz bleiben die Erstattungsbeträge häufig über Jahre unverändert, selbst wenn neue Evidenzgrundlagen vorliegen. Entsprechend fordert der Sachverständigenrat:

- die verbindliche Reevaluation bei neuer Evidenz,
 - eine Monitoringstrategie zur systematischen Erfassung neuer Studien und
 - ein Anreizsystem für Hersteller zur Evidenzgenerierung.
- Ziel ist die Etablierung eines lernenden Systems mit fortlaufender Anpassung von Nutzen- und Preisbewertung.²

Die fehlende Dynamik nach der Erstbewertung ist als strukturelles Defizit anzusehen. Die rechtlichen Rahmenbedingungen sind unklar, siehe u. a. Paragraph 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV. Diese Unsicherheiten erschweren eine eigenständige Neubewertung durch den G-BA. Ein Ansatzpunkt hierfür kann sich aus dem am 11. März 2026 vom Bundeskabinett beschlossenen Gesetzentwurf zum Medizinregistergesetz ergeben.⁴ Die mit dem Gesetz avisierte Verbesserung der Nutzung von Daten aus Medizinregistern sollte gerade im Kontext des AMNOG weiterverfolgt werden. Die unparteiischen Mitglieder des G-BA haben hierzu bereits am 20. November 2025 einen konkreten Regelungsvorschlag eingebracht⁵: Der G-BA soll per Richtlinie erkrankungs- und therapiebezogene Register initiieren können.

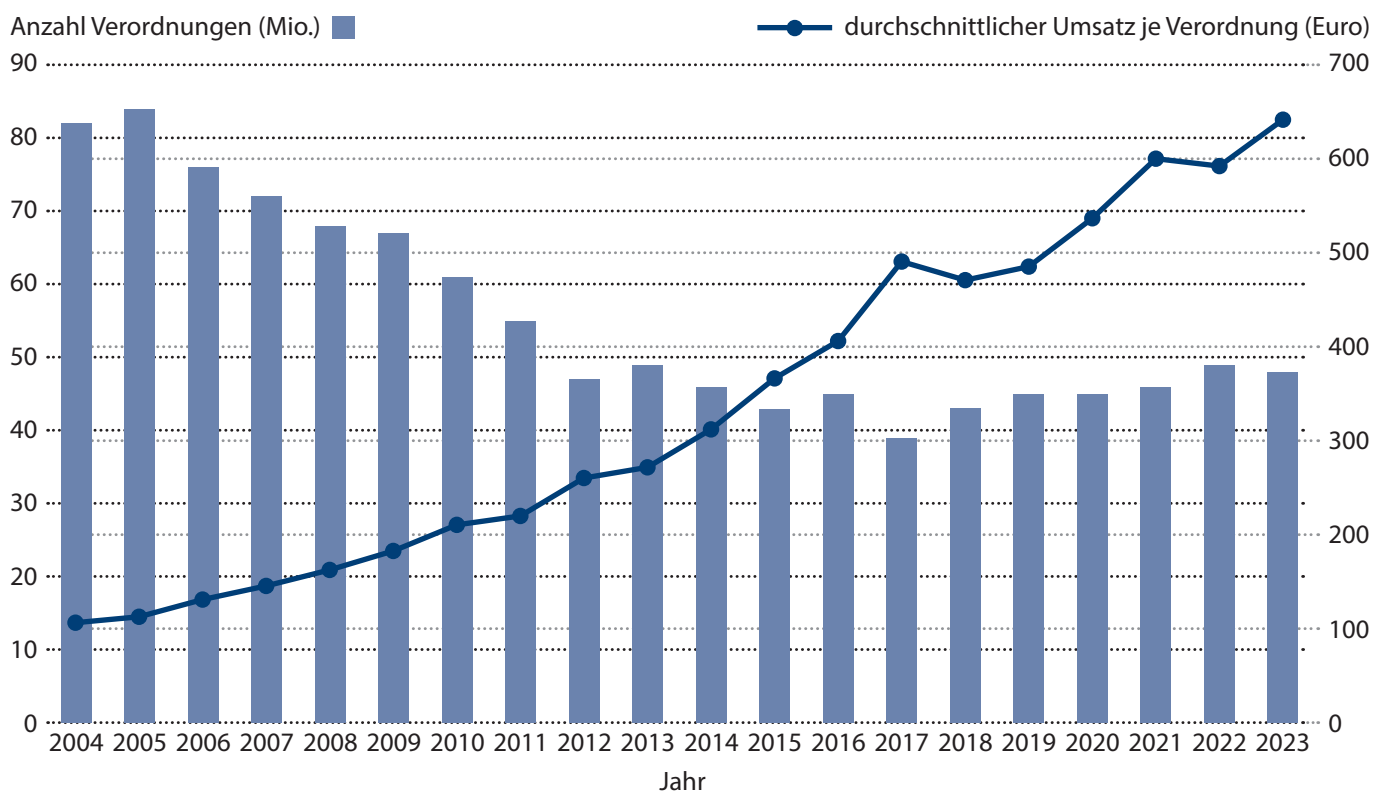
Dies soll verbunden sein mit einer Meldeverpflichtung der Leistungserbringer, einer Widerspruchslösung für die

Datenerhebung sowie einer nachhaltigen Finanzierung über einen Förderfonds aus Bundesmitteln und einem Herstellerabschlag gemäß Paragraph 130a SGB V. Die Forderung weitergehender Evidenz aus Medizinregistern im Rahmen der Nutzenbewertung sollte dabei nicht mehr an den regulatorischen Status (Orphan Drug, bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen) anknüpfen, sondern am tatsächlichen Evidenzdefizit, d. h. daran, dass im Rahmen der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen belegt ist oder ein Zusatznutzen vorliegt, der sich jedoch nicht quantifizieren lässt.

Wie bekannt, ist eine Neugestaltung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) erforderlich. Ursprünglich war die AbD dazu gedacht, Evidenzlücken nach der Zulassung zu schließen. In der praktischen Anwendung haben sich jedoch verschiedene Unzulänglichkeiten gezeigt: strukturelle Herausforderungen bei der zeitnahen Nutzung von Registerdaten, eine daraus resultierende zu lange Laufzeit der Datenerhebung und eine fehlende Umsetzung der Datenerhebung – beispielsweise aufgrund zu geringer Patientenzahlen im Anwendungsgebiet oder strategischer Erwägungen des pharmazeutischen Unternehmers. Ein weiterer struktureller Mangel ist die Anknüpfung der AbD-Forderung an den regulatorischen Status (Orphan Drug, bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen). Dies führt zu einer nicht sachgerechten Ungleichbehandlung vergleichbarer Arzneimittel in derselben Indikation und erzeugt zudem unerwünschte Folgewirkungen.

Bei verfügbaren, vergleichbaren Arzneimitteln wird tendenziell dasjenige mit dem höheren Dokumentationsaufwand seltener verordnet, was die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl beeinträchtigt. Sachgerecht wäre eine Anknüpfung an das tatsächliche Evidenzdefizit. Bei der anstehenden Überarbeitung der AbD sollte die Denk-

Verordnungen und Umsatz patentgeschützter Arzneimittel im Zeitverlauf im GKV-Fertigarzneimittelmarkt



Quelle: [3]

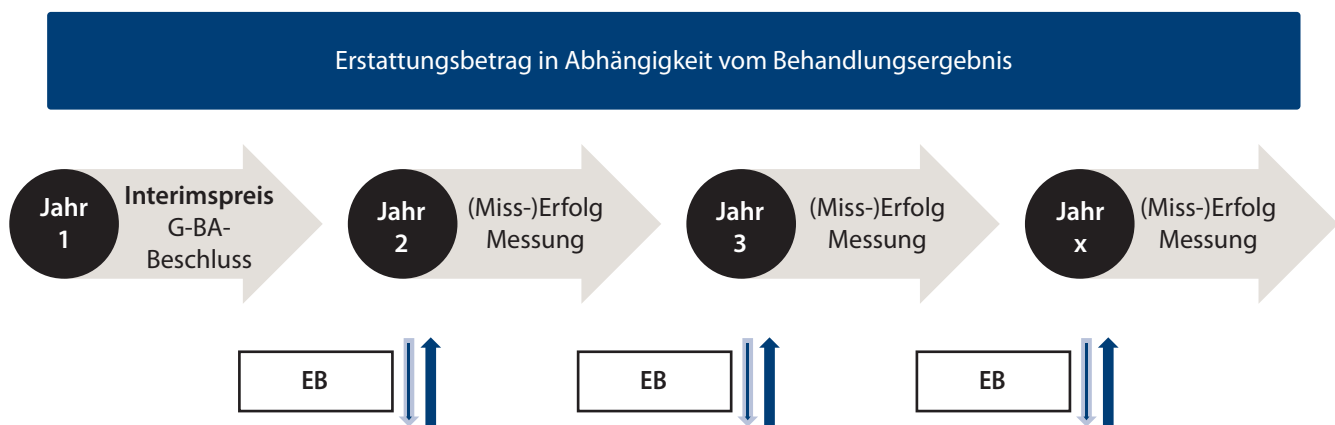
Abbildung 4: Im Zeitverlauf nimmt die Zahl der Verordnungen von patentgeschützten Arzneimitteln ab. Entgegengesetzt dazu ist die Entwicklung durch einen deutlichen Anstieg des Umsatzes pro entsprechender Verordnung gekennzeichnet.

richtung daher hin zu einer „lernenden Preisbildung“ weisen. Gemäß der Empfehlung des Sachverständigenrates sollten standardisierte Datensätze entwickelt, vorhandene Register konsequent verbessert und genutzt sowie Reevaluation des Nutzens und Preisbildung automatisch verknüpft werden.

Aus Sicht des G-BA sind diese Empfehlungen zu begrü-

ßen. Denn bei der praktischen Umsetzung der AbD zeigten sich die strukturellen Grenzen sehr deutlich: fehlende Standardisierung, ein hoher Aufwand durch Redundanzen und Doppelerfassungen sowie der isolierte Projektcharakter. In der Konsequenz sollte sich die künftige Ausrichtung an einer systematischen, registerbasierten Reevaluation orientieren. Befristete Nutzenbewertungsbeschlüsse und eine

Konzept der „lernenden Preisbildung“: Das vom GKV-SV vorgestellte kollektive Kohortenmodell



Quelle: [6]

Abbildung 5: Im kollektiven Kohortenmodell des GKV-Spitzenverbands werden für die Festlegung des Interimspreises zusätzlich Daten der Zulassungsstudie berücksichtigt, die im G-BA-Beschluss dargestellt sind.

registerbasierte Evidenzpflicht sollten gesetzlich verankert werden. Indikationsspezifische Register dienen dabei als primäre Datengrundlage für die Entwicklung qualitativ hochwertiger, vergleichbarer und dauerhaft nutzbarer versorgungsnaher Evidenz. Auf Basis dieser kontinuierlich entwickelten Evidenz sollte das Konzept der „lernenden Preisbildung“ umgesetzt werden. In den Grundzügen bedeutet dies:

- Festlegung eines Interimpriees für das Arzneimittel,
- Messung der Behandlungsergebnisse (Erfolg/Misserfolg) über mehrere Jahre in krankheits- bzw. indikationsspezifischen Kohorten,
- dynamische Anpassung des Erstattungsbetrags auf Basis des tatsächlichen Behandlungserfolges.

Ähnlich verhält es sich beim vom GKV-Spitzenverband entwickelten kollektiven Kohortenmodell⁶ (siehe Abbildung

5): Für die Festlegung des Interimspreises werden zusätzlich die Daten der Zulassungsstudie berücksichtigt, die im G-BA-Beschluss dargestellt sind. Damit adressiert dieses Modell denselben Ankereffekt und könnte die Basisstruktur eines Konzepts der „lernenden Preisbildung“ bilden. Vorteile wären unter anderem Rechtssicherheit und Transparenz durch festgelegte und vorab bekannte Regeln, Kosteneffizienz durch datenbasierte Anpassungen und ein im Vergleich zu selektiven Pay-for-Performance-Modellen geringerer administrativer Aufwand. Herausforderungen ergeben sich jedoch durch die Anforderungen an eine hohe Datenqualität sowie durch die Notwendigkeit, ambulante und stationäre Daten zur Erfolgsmessung zu verknüpfen. Zudem ist ein langfristiges Monitoring von Behandlungsergebnissen erforderlich.

3) Die Grenzen der verbindlichen Festlegung der zVT vor Verfahrensbeginn

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im laufenden Nutzenbewertungsverfahren sind selten. Seit 2024 liegt der Anteil der Verfahren, bei denen die zVT im Beschluss geändert wird, bei etwa 5 bis 10 Prozent. Dabei gibt es vielfältige Gründe für die Anpassung der zVT im Prozessverlauf, wie beispielsweise:

- Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse,
- Einführung neu zugelassener Therapien oder Leitlinienänderungen im relevanten Anwendungsgebiet und
- Präzisierungen aufgrund der Stellungnahme medizinischer Fachgesellschaften zum klinischen Versorgungskontext.

Solche Änderungen der zVT im Verlauf können sowohl positive als auch negative Effekte auf die Berücksichtigung der vom Hersteller vorgelegten Evidenz haben. So können Studien, die gegen einen früheren Therapiestandard durchgeführt wurden, beispielsweise nur noch eingeschränkt verwertbar sein. Grundsätzlich liegt es im Verantwortungsbereich des Herstellers, die Aktualität der zVT spätestens zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zu prüfen.

Der G-BA hat die Transparenz bereits erhöht. So wird die zVT seit dem 1. März 2026 bereits zu Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens auf der Website veröffentlicht, während sie zuvor erst gemeinsam mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung öffentlich verfügbar war. Hintergrund hierfür ist die Anpassung der Abläufe des G-BA an die Anforderungen des europäischen HTA-Rahmens (EU-HTA) mit einer früheren Transparenz über die Bewertungsgrundlagen in den Verfahren. Die praktischen Auswirkungen für die Hersteller sind positiv. So haben die Hersteller bei Bedarf nun bis zum Ende der Stellungnahmefrist von drei Monaten Zeit, ihre Analysen an eine aktualisierte zVT

anzupassen (Zeitraum der Nutzenbewertung und des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens). Vor dieser Änderung stand den Herstellern häufig nur der dreiwöchige Zeitraum für die Erstellung der schriftlichen Stellungnahme für ergänzende Analysen gegenüber einer aktualisierten zVT zur Verfügung.

Eine spezifische Herausforderung besteht darin, dass das endgültige Anwendungsgebiet eines innovativen Arzneimittels in der Regel erst am Ende des Zulassungsverfahrens feststeht. Eine verbindliche Festlegung der zVT mehrere Jahre vor der Zulassung, dem Markteintritt und der Nutzenbewertung würde dem Aktualitätsgebot der Entscheidungen des G-BA widersprechen.

Auch eine Orientierung ausschließlich an der im EU-HTA-Verfahren festgelegten Vergleichstherapie ist nur bedingt geeignet, da zwischen der Festlegung des PICO-Schemas und dem Start der nationalen Bewertung häufig mehr als ein Jahr liegt. Letztendlich gilt: Die zVT muss im Nutzenbewertungsverfahren jeweils den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Versorgung abbilden. Eine vollständige Planungssicherheit für Studiendesigns über viele Jahre hinweg ist daher strukturell nur eingeschränkt möglich.

Literatur

¹ IQVIA (2025): EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator 2024 Survey. <https://www.efpia.eu/media/oeganukm/efpia-patients-wait-indicator-2024-final-110425.pdf> (Zugriff am 14.04.2026)

² Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen und in der Pflege. Gutachten 2025. Preise innovativer Arzneimittel in einem lernenden Gesundheitssystem. DOI: 10.4126/FRL01-006510673 https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Gutachten_2025/SVR_Gutachten_2025.pdf (Zugriff am 29.03.2026)

³ Mühlbauer B/Seifert R/Ludwig, WD (2025): Arzneiverordnungen 2023 im Überblick, in: Ludwig, WD/Mühlbauer, B/Seifert, R (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2024. Berlin: Springer

⁴ Bundesministerium für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung von Medizinregistern und zur Verbesserung der Medizinregisterdatennutzung. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/Medizinregistergesetz_Kabinett.pdf (Zugriff am 29.03.2026)

⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Stellungnahme der unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.11.2025 zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit für ein Gesetz zur Stärkung von Medizinregistern und zur Verbesserung der Medizinregisterdatennutzung. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5970/2025-11-20_PA_BMG_G-BA_Stellungnahme_MRG.pdf (Zugriff am 16.04.2026)

⁶ Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., & Nickel, A. (2024). Effiziente Preisgestaltung bei Gentherapien: Das kollektive Kohortenmodell als Lösung. In: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung (Hrsg.), AMNOG 2.0 - Auf dem Weg zu einem effizienten System (S. 76-83). Springer Medizin Verlag

Nutzenbewertung bei Morbus Alzheimer

Prof. Dr. Peter Berlit | Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Berlin

Die monoklonalen Beta-Amyloid(Aβ)-Antikörper stellen die erste kausale Behandlung bei Morbus Alzheimer dar. Sie sind aber nur in den sehr frühen Stadien der Erkrankung bei biologischem Nachweis der Aβ-Pathologie wirksam. Für das Stadium des Mild Cognitive Impairment steht eine zugelassene Therapie nicht zur Verfügung, was eine sinnvolle Nutzenbewertung anhand einer Vergleichstherapie praktisch unmöglich macht.

Kausale Behandlung bei Morbus Alzheimer
In der Pathogenese der Alzheimer-Demenz (AD) spielen extrazelluläre Beta-Amyloid(Aβ)-Plaques und intrazelluläre Neurofibrillen-Tangles aus Tau-Protein eine zentrale Rolle. Die Anhäufung von Amyloid-Plaques resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Produktion, Aggregation und Clearance von Aβ.

Die passive Immuntherapie mit Lecanemab und Donanemab führt zur Amyloid-Clearance im Gehirn. Die monoklonalen Antikörper richten sich gegen das N-terminale Ende von Aβ. Die Reduktion von zerebralen Amyloid-Plaques durch die Substanzen lässt sich in der Positronen-emissionstomographie (PET) bildgebend belegen.

Therapieeffekt ist nachweisbar

Ein klinischer Therapieeffekt ist vor allem dann nachweisbar, wenn nur eine geringe oder mittelgradige Belastung mit Tau-Protein besteht. Bei einer hohen Tau-Protein-Belastung ist die Krankheit vermutlich bereits zu weit fortgeschritten. Daher sind die Substanzen nur in den sehr frühen Stadien der AD, vor allem dem sogenannten Mild Cognitive Impairment (MCI) wirksam. Klinisch wurde eine Verlangsamung der Progression um bis zu etwa 30 bis 35 Prozent nachgewiesen.

Über eine Behandlungsdauer von 18 Monaten kam es unter Lecanemab zu einem geringeren Fortschreiten der kognitiven Einschränkungen bei beginnender Alzheimer-Krankheit um 27 Prozent im Vergleich zu Placebo.¹ Donanemab führte bei 35 Prozent zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung verglichen mit 22 Prozent in der Placebo-Gruppe. Bei niedriger oder mittelgradiger Tau-Belastung in der PET verzögert eine Behandlung mit Donanemab die Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo um 7,5 Monate².

Nutzen-Risiko-Abwägung

Trotz des bemerkenswerten Effektes der Immuntherapien auf die Amyloidablagerungen im Gehirn in der PET sind die monoklonalen Antikörper nicht in der Lage, die Krankheit zu heilen; es wird nur die Krankheitsprogression verlangsamt. Dem steht das Risiko von durch den Wirkmechanismus bedingten Hirnschädigungen gegenüber. Es kommt bei Anwendung der monoklonalen Antikörper zu Amyloid-bedingten Veränderungen im Gehirn in Form von Ödembildung oder Mikroblutungen. Diese Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) sind in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbar.

Bei Betroffenen mit Amyloidangiopathie und bei dem genetischen Merkmal einer ApoE-ε4-Homozygotie ist das Risiko auch größerer Hirnblutungen deutlich erhöht. In den Zulassungsstudien fanden sich ARIA unter Lecanemab in 12,6 Prozent und unter Donanemab in 24 Prozent.^{1,2} In



© DGN

Prof. Dr. Peter Berlit ist Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Von 1985 bis 1992 war er leitender Oberarzt und dann kommissarischer Leiter der Neurologischen Klinik am Uniklinikum Mannheim. 1992 bis 2017 Chefarzt der Neurologischen Klinik am Alfried Krupp Krankenhaus Essen. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind zerebrale Vaskulitiden, Neuroimmunologie und der Schlaganfall bei jungen Erwachsenen.

der Zulassungsstudie für Donanemab gab es drei Todesfälle in der Verum-Gruppe und einen in der Placebo-Gruppe.² Alle Verstorbenen hatten eine Amyloidangiopathie in der MRT.

Frühdiagnose der Alzheimerdemenz (AD)

Beim Vorliegen von milden kognitiven Einschränkungen oder der Diagnose einer beginnenden Demenz ist es zwingend erforderlich, nachzuweisen, dass den Einschränkungen tatsächlich eine Amyloid-Pathologie zu Grunde liegt. Auch gefäßbedingte Veränderungen, andere neurodegenerative Erkrankungen oder metabolische Störungen können zu entsprechenden Symptomen führen. Aber eine kausale Behandlung mit den spezifischen Antikörpern kann natürlich nur wirken, wenn eine entsprechende Amyloid-Pathologie zu Grunde liegt.

Biomarker, welche β-Amyloid (Aβ) und phosphoryliertes Tau messen, ermöglichen die frühe Diagnose der AD. Der Biomarker-Nachweis ist derzeit im Liquor und mittels der Positronenemissionstomographie (PET) bildgebend möglich. Der Nachweis einer Tau-Pathologie erlaubt in Studien bereits jetzt die Biomarker-basierte Frühdiagnostik auch im Serum. Bislang sind entsprechende Bluttests jedoch noch nicht zugelassen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für das Stadium der milden kognitiven Einschränkung (MCI) steht eine zugelassene Therapie nicht zur Verfügung. Bei leichten Demenzsymptomen werden Cholinesterasehemmer zur symptomatischen Behandlung eingesetzt.

Probleme des IQWiG-Gutachtens

Es gibt drei Problembereiche, die zur negativen Empfehlung geführt haben. Diese betreffen das Krankheitskonzept, die Vergleichstherapie und die verwandte Statistik.

Krankheitskonzept: In dem Gutachten werden Betroffene mit MCI und früher Demenz getrennt betrachtet. Wenn aber die Alzheimer-Pathologie biologisch nachgewiesen ist, besteht ein Krankheitskontinuum mit fließendem Übergang von MCI zu Demenz.

Vergleichstherapie: Der Zusatznutzen wurde bewertet gegenüber Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE), einer rein symptomatischen Therapie, die für MCI nicht zugelassen ist.

Statistik: In die statistische Analyse eingeschlossen wurde MCI ohne AChE (27 Prozent der Studienpopulation) und leichte Demenz mit AChE (15 Prozent der Studienpopulation). Diese Reduktion führt dazu, dass statistische Signifikanzen nicht mehr nachweisbar sind.

Folgen der G-BA-Negativbewertung

Die Negativbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird dazu führen, dass die Therapie aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen herausfällt und die Kosten nicht übernommen werden (AChE Vergleichspreis Jahresbehandlungskosten etwa 250 Euro anstelle von 25.000 Euro).

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist aber die weitere Evaluation von indikationsbezogenen Behandlungspfaden und Langzeitverläufen für die monoklonalen Antikörper Lecanemab und Donanemab unbedingt erforderlich. Von der Risikostratifikation über die Biomarker-gestützte Diagnostik bis zur Verlaufs- und Nebenwirkungsüberwachung (einschließlich MRT-Monitoring auf ARIA) – und auch in Bezug auf eine mögliche Kombinationsbehandlung mit AChE – müssen Versorgungsdaten im Langzeitverlauf konsequent erhoben werden, damit eine objektive Beurteilung des Nutzens möglich wird.

Literatur

¹ van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1): 9–21.

² Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18): 1691–704.

Beitragssatzstabilität und Innovation – ein Widerspruch?

Meike Helmold und Dr. Felix Schönfeldt | DAK-Gesundheit

Die finanzielle Stabilität der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) steht vor zunehmenden Herausforderungen. Trotz politischer Zusagen stabiler Beitragssätze verschärft sich die finanzielle Lage. Aufgrund der ungebremsten Ausgabendynamik insbesondere bei patentgeschützten Arzneimitteln reichen bisherige Regelungen zur Nutzenbewertung und der Preisbildung nicht mehr aus. Strukturelle Reformen sind dringend notwendig, um Innovationsförderung und Beitragsstabilität in Einklang zu bringen. Ziel ist eine stärkere Orientierung der Ausgaben an den Einnahmen der GKV, ohne den schnellen Zugang zu medizinischen Innovationen einzuschränken.

Die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) steht vor einer Zäsur. Während politische Akteure für das Jahr 2026 die Stabilität der Beitragssätze betonten, offenbarte die Realität für mehr als die Hälfte der Versicherten erneut Erhöhungen der Beitragssätze. Dies resultiert aus der wachsenden Diskrepanz zwischen Einnahmen und Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen. Insbesondere der Markt für patentgeschützte Arzneimittel ist durch eine Dynamik geprägt, die das bisherige System der Nutzenbewertung und Preisbildung an seine Grenzen führt. Ein „Weiter so“ gefährdet die finanzielle Nachhaltigkeit der solidarischen Absicherung.

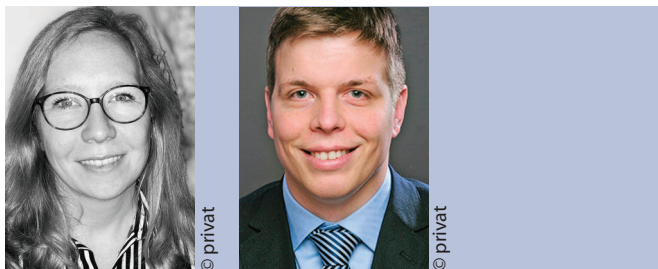
Die Illusion der versprochenen Beitragssatzstabilität

Die finanzielle Lage der GKV hat sich seit Ende 2023 dramatisch verschlechtert. Trotz historisch hoher Steigerungen der Zusatzbeitragssätze – von durchschnittlich 1,36 Prozent im Jahr 2022 auf etwa 2,94 Prozent zu Beginn des Jahres 2025 – bleibt die Situation des Systems prekär.¹ Das Defizit von knapp 10 Milliarden Euro im Jahr 2024 konnte nur durch kurzfristige Maßnahmen und Bundesdarlehen abgedeckt werden.

Projektionen des IGES-Instituts zu möglichen Beitragssatzentwicklungen der sozialen Sicherungssysteme in Deutschland² zeichnen für die gesetzliche Krankenversicherung ein düsteres Bild: Bereits für 2027 wird eine Deckungslücke von rund 12 bis 15 Milliarden Euro prognostiziert, die bis zum Jahr 2030 auf bis zu 40 Milliarden Euro anwachsen könnte. Dies entspräche einem Zusatzbeitragssatz von etwa 4,7 Prozent und einem Gesamtbeitragssatz für die Krankenversicherung von über 19 Prozent. Das politische Versprechen der Stabilität erweist sich angesichts dieser Zahlen zunehmend als Illusion.

Rückbesinnung auf eine einnahmenorientierte Ausgabenpolitik

Ursächlich für das Defizit, welches durch wiederholte Erhöhungen der Beitragssätze kompensiert werden muss, ist die stetig wachsende Diskrepanz zwischen den Einnahmen und den Ausgaben. Die Ausgabendynamik hat sich hierbei von der Einnahmenentwicklung entkoppelt: Während die beitragspflichtigen Einnahmen mittelfristig nur



Meike Hilmold ist Apothekerin und hat einen Master of Health Business Administration (MHBA) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Nach dem Studium der Pharmazie in Hamburg folgten Tätigkeiten in öffentlichen Apotheken. Bei der DAK-Gesundheit arbeitete sie danach unter anderem in der Arzneimittelsteuerung. Seit 2025 ist sie Bereichsleiterin und verantwortet dabei die Bereiche Arzneimittel, Hilfs- und Heilmittel sowie Fahrkosten.

Dr. Felix Schönfeldt ist Leitender Apotheker des Fachbereichs Arzneimittel der DAK-Gesundheit. Er verantwortet insbesondere die Arzneimittelsteuerung sowie die Schwerpunkte Arzneimittelfinanzen, Berichtswesen & Politik. Dazu zählen ebenso die Koordination und inhaltliche Erarbeitung der regelmäßigen DAK-AMNOG-Reporte in Zusammenarbeit mit Vandage.

um rund 3 Prozent pro Jahr steigen, liegen die Ausgabenzuwächse in vielen Bereichen deutlich darüber.

Um dieser Imbalance entgegenzuwirken und damit eine nachhaltige Finanzierbarkeit der GKV sicherzustellen, hat die Finanzkommission Gesundheit und Pflege unter dem Vorsitz von Herrn Prof. Greiner die klare Empfehlung ausgesprochen, sich auf die einnahmenorientierte Ausgabenpolitik zurückzubedenken. Diesem an sich ökonomisch offensichtlichen Grundsatz nicht mehr auszugeben als eingenommen wird, folgte Bundesgesundheitsministerin Frau Warken in ihrem Gesetzentwurf zum GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz (GKV-BStabG). Angewendet bedeutet dies, dass in allen Bereichen die Ausgaben nicht stärker steigen dürfen als die Einnahmen.

Förderung von Innovationen auf höchstem Niveau

Die Arzneimittelausgaben sind seit 2022 der zweitgrößte Kostenblock in der GKV und stellen aufgrund ihrer ungebremsten Ausgabendynamik einen Haupttreiber dar.

Besonders im Fokus steht die Entwicklung der Kosten für patentgeschützte Arzneimittel. Diese verursachen über 50 Prozent der gesamten Arzneimittelkosten, obwohl sie weniger als 10 Prozent der verordneten Menge (nach DDD) ausmachen. Dies zeigt, dass der Zugang von neuen Arzneimitteln in die Versorgungsfähigkeit zulasten der GKV und somit in den Versorgungsalltag in Deutschland trotz vieler regulatorischen Bestimmungen sehr industriefreundlich sind:

- Keine „vierte Hürde“ für den Marktzugang
- Freie Preisbildung bei Markteinführung und für die ersten 6 Monate
- Trotz freier und unbeeinflusster Preissetzung wird eine sofortige und vollständige Kostenübernahme durch die Kostenträger gewährleistet.

Aufgrund dieser Rahmenbedingungen belegt Deutschland

den Spitzenplatz sowohl bei der Verfügbarkeitsquote (Anteil der zugelassenen Arzneimittel, die tatsächlich eingeführt werden) als auch der Time-to-Market (Dauer von EMA-Zulassung bis Markteintritt).

Strukturelle Reformen mit Wirkung auf die Ausgabendynamik

Analysen des AMNOG-Reportes³ zeigen, dass Innovationen bestehende Märkte oft nicht verdrängen, sondern als „On-Top“-Kosten hinzukommen. Dieser Effekt ist besonders deutlich in der Onkologie, wo sich der Umsatz nahezu komplett von der Entwicklung der Verordnungsmengen (DDD) entkoppelt hat. Hier führt der Einsatz hochpreisiger Therapien, häufig in Kombinationen gegeben, zu einer kumulativen Ausgabenlast, die das Solidarsystem vor extreme Herausforderungen stellt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für strukturelle Reformen, um die Ausgabendynamik zu bremsen und relevante Entlastungen zu ermöglichen. Beispiele für derartige Maßnahmen sind umsatzabhängige Herstellerabschläge, Reevaluationen im Zeitverlauf sowie die strikte Umsetzung von Preis-Mengen-Regelungen.

Dynamisierung des Herstellerabschlages: Für das Jahr 2023 wurde der Herstellerabschlag für alle patentgeschützten Arzneimittel befristet pauschal erhöht. Die pharmazeutische Industrie kritisierte, dass diese Maßnahme nicht zielgerichtet sei. Ein im AMNOG-Report diskutierter Ansatz eines umsatzabhängigen Herstellerabschlages orientiert sich an einem im deutschen Steuerrecht bekannten Mechanismus, wonach breitere Schultern mehr Last tragen können.

Der AMNOG-Report veranschaulicht ein Modell, wonach sich die Höhe des Herstellerabschlages an dem Umsatz des Wirkstoffes orientiert. Begründen lässt sich diese Herangehensweise damit, dass die Produkte mit höheren Umsätzen

die GKV-Financen mehr belasten und ein Herstellerabschlag abhängig vom Umsatz die für die Industrie notwendigen Reinvestitionen gewährleistet.

Im Bericht der Finanzkommission (FKG) und auch in den vorliegenden Entwürfen des Beitragssatzstabilisierungsgesetzes⁵ wird die Dynamisierungsthematik aufgegriffen. Ab 2027 soll ergänzend zum allgemeinen Abschlag ein dynamisches Element eingeführt werden, das die Ausgabenentwicklung stärker an die Einnahmen der GKV koppelt.

Reevaluationen im Zeitverlauf: Die aktuelle Preisregulierung konzentriert sich primär auf den Markteintritt (Nutzenbewertung) und den Patentauslauf. Die Phase dazwischen – in der Umsätze und Kosten am höchsten sind – bleibt regulatorisch weitgehend ungesteuert. Ein zukunftsfähiges AMNOG muss daher den gesamten Lebenszyklus adressieren.

Das AMNOG-Verfahren hat das Ziel, einen evidenzbasierten Preis für neu eingeführte Wirkstoffe zu finden. Ungeklärt ist allerdings die Frage, wie lange dieser „Innovationspreis“ gilt. Unter den aktuellen Prämissen bedeutet ein belegter Zusatznutzen eine Kostenintensivierung der Therapie, ohne dass sich der Preis der überholten Innovation ändert. Der daraus resultierende Stufeneffekt ist einer der Gründe der beobachteten Kostendynamik bei patentgeschützten Arzneimitteln. In der freien Marktwirtschaft außerhalb des Arzneimittelmarktes führt Konkurrenzdruck zwischen Produkten zu Preissenkungen, wenn beispielsweise weiterentwickelte Innovationen auf den Markt kommen.

Der AMNOG-Report zeigt, dass dieser Mechanismus im Arzneimittelmarkt nicht greift. Daher skizzierte der AMNOG-Report 2025 bereits den Ansatz die Leitplanken zu erweitern und festzulegen, dass der Innovationspreis durch neue Innovationen übernommen wird und sich gleichzeitig der Preis der bisherigen Innovation reduziert.

Eine weitere Möglichkeit wäre die regelmäßige Reevaluati-
on der Nutzenbewertung, um den Preis an veränderte
Marktsituationen anzupassen.

Strikte Preis-Mengen-Regulation: Entlastungen durch
Preis-Mengen-Regelungen sind durch den Gesetzgeber
vorgesehen. Diese sollen sicherstellen, dass bei Erreichen
bestimmter Umsatzplateaus vereinbarte Preisreduzierun-
gen greifen. Daher sind mengenbezogene Komponenten
in Erstattungsbetragsvereinbarungen bereits verpflich-
tend. Allerdings greift die Umsetzung kaum, sodass es nur
zu marginalen Preisanpassungen kommt und dadurch nur
geringe Einsparungen resultieren. Aufgrund der nicht kla-
ren Formulierung im Gesetz sind die Entscheidungen der
Schiedsstelle zu den Preis-Mengen-Regelungen stark ab-
geschwächt. Daher muss der Gesetzgeber in diesem Punkt
nachbessern und die Basis für seine Intention bezüglich ei-
ner strikten Umsetzung von Preis-Menge-Regulationen
schaffen.

Fazit und Ausblick

Eine nachhaltige Stabilisierung der GKV-Financen erfordert
eine faire Lastenverteilung zwischen Leistungserbringern,
Beitragszahlern und dem Staat. Der in der FKG und in den
vorliegenden Entwürfen des BStabG betonte Grundsatz
der einnahmenorientierten Ausgabenpolitik ist dabei der
richtige Weg. Der gesetzliche Auftrag zur Beitragssatzstabi-
lilität muss wieder zum leitenden Prinzip der Gesundheits-
politik werden, ohne dabei die Versorgungsqualität zu ge-
fährden.

Das AMNOG hat sich dabei über Jahre bewährt, muss
aber evolutionär weiterentwickelt werden. Es ist notwen-
dig, einen Systemwechsel hin zu einer lebenszyklusorien-
tierten Preisbildung und einer stärkeren Berücksichtigung
der realen Versorgungsdynamik zu vollziehen. Nur so kann
der Spagat zwischen dem schnellen Zugang zu echten In-

novationen und der finanziellen Integrität der gesetzlichen
Krankenversicherung dauerhaft gelingen.

Literatur

¹ vdek https://www.vdek.com/presse/daten/c_einnahmen-ausgaben.html
(Stand 15.05.2026)

² IGES-Institut, Beitragsentwicklung in der Sozialversicherung, Update der szena-
rienbasierten Projektion bis zum Jahr 2035 im Auftrag der DAK-Gesundheit.
https://www.iges.com/ergebnisse/projekte/2026/update-2026-entwicklung-der-sozialabgaben/index_ger.html

³ AMNOG-Report 2025. Innovationsförderung und Kostendämpfung: Ein Wider-
spruch? Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH (Beiträge zur Gesundheitsöko-
nomie und Versorgungsforschung, 53). Online verfügbar unter
www.dak.de/dak/unternehmen/reporte-forschung/amnog-report-2025_133694.

⁴ AMNOG-Kurzreport 2026. Innovationsförderung und Kostendämpfung: Analyse
politischer Handlungsoptionen im Markt patentgeschützter Arzneimittel, Hei-
delberg: medhochzwei Verlag GmbH (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und
Versorgungsforschung, 57). Online verfügbar unter:
https://www.dak.de/dak/unternehmen/reporte-forschung/amnog-kurzreport-2026_162364

⁵ Entwurf eines Gesetzes zur Stabilisierung der Beitragssätze in der gesetzlichen
Krankenversicherung (GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz)
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GKV-Beitragssatzstabilisierungsgesetz_Kabinett.pdf (Stand 29.04.2026)

AMNOG & Beyond: Blick des GKV-SV auf verfügbare Methoden und Instrumente

Dr. Michael Ermisch, Matthias Müller, Marc Schmid, Dr. Antje Haas | GKV-Spitzenverband

Die mit dem AMNOG eingeführte frühe Nutzenbewertung zum Vergleich neuer Arzneimittel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte hat sich in ihrem Kern bewährt. Dennoch begegnet sie diversen Herausforderungen; für zwei dieser Herausforderungen sollen im vorliegenden Artikel Lösungsvorschläge beschrieben werden: Für das den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inhärente Spannungsverhältnis zwischen Konsistenz- und Aktualitätsgebot sowie für einen adäquaten Umgang mit Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

Einleitung

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat sich bewährt. Von Anfang an als lernendes System konzipiert¹, erfolgten zahlreiche, teils gravierende gesetzgeberische Eingriffe in die mit dem AMNOG geschaffenen Regelungen zur Bewertung und Preisbestimmung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffe.^{2,3} Weitgehend unberührt blieb jedoch der Kern der Nutzenbewertung selbst: Die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen erfolgt im Vergleich zum als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Versorgungsstandard und anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen mit dem Ziel, Transparenz zur Datenlage herzustellen, um evidenzbasierte Therapieentscheidungen zu ermöglichen und gleichzeitig eine auf diesen Feststellungen basierende Preisverhandlung zu ermöglichen.

Der für die Preisverhandlung geltende Grundsatz „keine Mehrkosten ohne ein Mehr an Nutzen“ wurde jedoch durch Gesetzgebung und Schiedsstellenentscheidungen sukzessive aufgeweicht und bedarf dringend einer Korrektur im Sinne einer Rückbesinnung auf diesen Grundgedanken.⁴ Die Vorschläge des GKV-Spitzenverbands dafür würden den Rahmen dieser Publikation jedoch sprengen und sind beispielsweise der Stellungnahme des GKV-Spitzenverbands an die Finanzkommission Gesundheit zu entnehmen.⁵

Der vorliegende Beitrag konzentriert sich exemplarisch auf zwei Herausforderungen innerhalb der frühen Nutzenbewertung und skizziert Vorschläge zu deren Behebung.

Herausforderung Aktualität

Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine komplexe Abwägung der Kriterien

der AM-NutzenV vorzunehmen. Ergänzend zum Evidenzkriterium des Paragraphen 6 Abs. 2 ist auch das Konsistenzkriterium des Paragraphen 6 Abs. 3 AM-NutzenV zu beachten. Nicht zuletzt aufgrund der Eingaben der klinischen Stellungnehmenden hatte der G-BA in der jüngeren Vergangenheit dem Evidenzkriterium den größeren Stellenwert eingeräumt und versucht, der zweckmäßigen Vergleichstherapie die jeweils zum Zeitpunkt der Beschlussfassung aktuellsten evidenzbasierten Therapieempfehlungen zugrunde zu legen.

Aus diesem Vorgehen ergeben sich Konsequenzen: Änderungen von Therapieempfehlungen gegenüber dem Stand zum Zeitpunkt der Planung der Studie des pharma-

zeutischen Unternehmers haben wiederholt dazu geführt, dass Studienkomparatoren nicht mehr der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprachen, selbst wenn diese basierend auf früheren Beratungen gewählt wurden. In anderen Fällen haben diese Veränderungen aber auch erst dazu geführt, dass Studienkomparatoren als Teil der nach dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens angewandten Standardtherapien anerkannt werden konnten. In der öffentlichen Diskussion wird häufig insbesondere der Zeitpunkt der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beklagt.^{6,7}

Dabei sind jedoch Dynamik und Gründe für sogenannte Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu be-



© GKV-SV



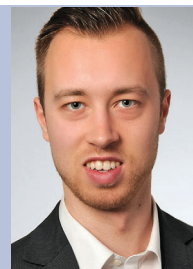
© GKV-SV

Dr. phil. nat. Michael Ermisch ist Fachapotheker für Arzneimittelinformation und seit 2013 für den GKV-Spitzenverband tätig. Seit 2023 leitet er das Referat AMNOG G-BA.

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



© privat



© privat

Matthias Müller ist Volkswirt und seit 2020 in der Abteilung Arzneimittel des GKV-Spitzenverbands tätig. Seit 2022 leitet er Verhandlungen im Bereich AMNOG-EBV.

Marc Schmid, M.Sc. Management; ist seit 2023 tätig als Fachreferent im Referat AMNOG Erstattungsbetragsverhandlungen des GKV-Spitzenverbands, dabei seit 2025 regelmäßig auch in der Rolle als Verhandlungsführung auf Seiten des GKV-Spitzenverbands.

achten: Der G-BA trifft Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- bei Beratungsanforderung eines pharmazeutischen Unternehmens (a),
- bei Festlegung eines PICO für die EU HTA (b) und
- bei Vorliegen einer Positive Opinion der EMA, um die Beauftragung des IQWiG zum Beginn der Nutzenbewertung adäquat vornehmen zu können (c).

Insofern ist die scheinbare Kurzfristigkeit der Entscheidung eher Ausdruck des Verfahrens als tatsächlich bestehend. Zwischen einer Beratung (a) und Zulassungsempfehlung des CHMP (c) gibt es oftmals keinen Anlass für den G-BA, eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu überprüfen und Veränderungen früher festzustellen. Zudem ergibt sich aus Paragraph 35a SGB V, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie erstmals mit dem Beschluss zur Nutzenbewertung tatsächlich festgelegt wird.

Basis der Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannte Stand des medizinischen Wissens, der auf Basis von Studien, systematischen Übersichtsarbeiten und evidenzbasierten Leitlinien festgestellt wird. Ergänzend wird, wenn dies möglich ist, die medizinwissenschaftliche Fachöffentlichkeit einbezogen, ggf. aufgrund von Vertraulichkeitsregelungen beschränkt auf Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Möglich ist dies bei Vorliegen einer Beratungsanforderung (a), eines EU HTA PICO (b) sowie – erstmals in vollem Umfang – im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens im Rahmen der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung.

Es wäre jedoch falsch zu fordern, dass Studien allein deswegen als Basis einer Nutzenbewertung herangezogen werden, weil ihr Komparator früher als Teil der zweckmäßigen Therapien im Anwendungsgebiet angesehen werden konnte. Dies widerspräche klar der Anforderung, dass die

Beschlüsse einen Vergleich zum aktuellen Therapiestandard herstellen müssen. Vergleiche zu veralteten Therapien lassen keine Rückschlüsse auf den Stellenwert in der Versorgung mehr zu und verfehlen damit das Ziel einer Nutzenbewertung.

Jedoch ist anzustreben, innerhalb der Abwägung der Kriterien für die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für mehr Konsistenz in der Benennung von zVT sorgen, ohne dem Aktualitätsgebot zu widersprechen. Es sollte zukünftig verstärkt berücksichtigt werden, dass das Hinzutreten einer neuen Therapieoption nicht bedeutet, dass die bisher als Therapiestandard eingestuft Therapien nicht mehr als zweckmäßig anzusehen sind. Die Ablösung von Therapiestandards erfolgt oft schrittweise und über einen längeren Zeitraum – abhängig von der Bewährung in der praktischen Anwendung (ebenfalls ein Kriterium in Paragraph 6 Abs. 2 AM NutzenV). Zudem sollte das Konsistenzkriterium des Paragraphen 6 Abs. 3 AM NutzenV verstärkt berücksichtigt und ergänzend dahingehend ausgelegt werden, dass es auch parallel entwickelte und in zeitlicher Nähe zueinander eingeführte und miteinander konkurrierende Therapien miteinschließt, die nicht derselben Wirkstoffgruppe angehören (z.B. aktuell bispezifische Antikörper und Antikörper-Konjugate in der Hämatonkologie).

So würde es möglich, auch nach Hinzutreten neuer Optionen vormals unstrittige Therapiestandards in Beschlüssen als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen, solange nicht die überwiegende Mehrheit der medizinischen Fachwelt (wie sie sich in evidenzbasierten Leitlinien äußert) diesen vorherigen Standard als nicht mehr ausreichend einstuft. Arzneimittel, die in Innovationsclustern parallel entwickelt und in klinischen Prüfungen untersucht werden, könnten länger als bisher gegenüber denselben Therapien bewertet werden.

Dies hätte zur Folge, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie vergleichbarer Therapien länger unverändert bliebe, ohne das Aktualitätsgebot zu verletzen. Neuere Therapien würden erst dann Eingang in die zweckmäßige Vergleichstherapie finden, wenn sie sich in der Versorgung tatsächlich etabliert und vorherige Therapiestandards weitgehend abgelöst haben. Dies entbindet pharmazeutische Unternehmen auch nicht von der Verpflichtung, in klinischen Studien den Vergleich zu aktuellen Versorgungsstandards zu suchen und nicht auf einem ethisch gerade noch vertretbaren Vergleichspräparat zu verharren. Diese sollten bei der Studienplanung auch verstärkt berücksichtigen, wie eine Vergleichbarkeit zu Studien ihrer Mitbewerber beispielsweise für die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche erreicht werden kann.

Eine längere Konsistenz in der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre auch ein Beitrag zur Verminderung der beschriebenen Selbstreferenzierung³ innerhalb der Erstattungsbeträge, da zumindest teilweise verhindert würde, dass Arzneimittel allein deshalb hohe Erstattungsbeträge realisieren können, weil sie eine neue und meist teure zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben, ohne dass sie belegen konnten, dass ihr Nutzen mit dem Nutzen dieser Therapie vergleichbar ist.

Die Zusatznutzenfiktion für Orphan-Arzneimittel

Schon bei Einführung der frühen Nutzenbewertung durch den Gesetzgeber mit der Zusatznutzenfiktion für Orphan-Arzneimittel die Evidenzorientierung des AMNOG.

Mit Erteilung einer Zulassung als Orphan-Arzneimittel stellt die EU-Kommission fest, dass es sich beim betreffenden Arzneimittel um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Grundlage der gesetzlichen Regelungen für die besonderen Zulassungsbedingungen für diese Arzneimittel war die Annahme, es bestünden oh-

ne eine spezielle Förderung keine ausreichenden ökonomischen Marktanreize für die Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln für seltene Leiden⁹, eine Annahme, deren Geltung und Geltungsumfang die im Lichte der heutigen Preise und Umsätze dieser Arzneimittelgruppe und des generellen Trends zur Stratifizierung einhergehend mit kleineren Populationen zu überprüfen ist. Zudem ist mit der Zulassung als Orphan Arzneimittel die Feststellung verbunden, dass es bis zu diesem Zeitpunkt entweder keine zufriedenstellende Therapie gab oder aber mit der neuen Therapie ein erheblicher Nutzen verbunden ist (Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe b der Verordnung (EG) 141/2000).

Die Logik des Gesetzgebers im AMNOG war im Kern, dass damit ein Zusatznutzen aller Orphan Arzneimittel durch die Zulassung belegt sei. Es ist jedoch festzustellen, dass die Kriterien der Zulassung und die Kriterien für die Feststellung eines Zusatznutzens nicht übereinstimmen.

So bedeutet die Feststellung, es „bestehe keine zufriedenstellende Methode“ weder, dass bisher keine Therapien durchgeführt werden konnten, noch, dass das Orphan-Arzneimittel diese zufriedenstellende Therapie darstellt. Es handelt sich daher bei solchen Arzneimitteln nicht zwingend um therapeutische Solisten, für die eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Zudem sollte, gerade wenn der bisherige Therapiestandard als nicht zufriedenstellend eingeschätzt werden muss, der Nachweis eines Zusatznutzens auch in relativ kleinen vergleichenden Studien möglich sein. Solche Studien können auch für Orphan-Arzneimittel durchgeführt werden, was insgesamt der Notwendigkeit einer Zusatznutzenfiktion widerspricht.

Die Kriterien wiederum, anhand derer der Ausschuss für Orphan-Arzneimittel der EMA (COMP) einen erheblichen Nutzen feststellt, also der klinisch relevante Vorteil oder der bedeutende Beitrag zur Behandlung von Patienten, entsprechen nicht den Kriterien zur Feststellung eines Zu-

satznutzens – weder methodisch noch von den betrachteten Endpunkten. So kann hierfür schon eine leichtere Selbstmedikation oder Einhaltung der Therapie, beispielsweise durch eine Veränderung der Darreichungsform ausreichend sein.¹¹

Schon als die Zusatznutzenfiktion für Orphan-Arzneimittel im Gesetzgebungsverfahren 2010/2011 erstmals diskutiert wurde, war sie in Stellungnahmen von BÄK, AKDÄ und IQWiG als verfehlt identifiziert und abgelehnt worden¹², weil sie den Nutzen der betreffenden Therapien unnötig verhehlt und damit evidenzbasierte Therapieentscheidungen erschwert. Mit Blick auf die tatsächlichen Entwicklungen im Markt der Orphans ist nun der Zeitpunkt gekommen, sie zu revidieren. Dies entspricht auch den Empfehlungen des Sachverständigenrats Gesundheit und Pflege¹³ sowie der Finanzkommission Gesundheit.¹⁴

Der Kernfehler ist nicht, dass man nicht einen gesellschaftlichen Konsens darüber finden kann, Therapien für seltene Erkrankungen besonders zu fördern – zulassungsseitig geschieht das durch die speziellen Zulassungsbedingungen und natürlich ist auch zu diskutieren, in welchen Fällen mehr als das erforderlich ist. Eine Bewertung von Orphan Drugs gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie steht einer solchen Förderung aber nicht entgegen und wird im Zuge der EU-HTA sukzessive zum Standard neben der aktuellen Bewertungspraxis werden.

Zukünftig sollten Orphan Drugs deshalb ausschließlich einer vollwertigen Nutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ab Inverkehrbringen unterzogen werden. Gleichzeitig sollten Ultra-Orphans, die nur für ein sehr kleines Patientenkollektiv Anwendung finden und daher wirklich nur geringe Umsätze erwarten lassen, noch stärker als bisher privilegiert werden. Ultraselten sind nach gängiger Definition Erkrankungen mit einer Prävalenz von weniger als 2 von 100.000 Einwohnern.

Um Streitigkeiten aufgrund von Unklarheiten zur Validität von Prävalenzberechnungen zu vermeiden, könnte die Operationalisierung einfach und bürokratiearm über den Umsatz erfolgen: Orphan Drugs bis zu einer zu bestimmenden Umsatzgrenze (von beispielsweise 10 Millionen Euro pro Jahr) werden von den Erstattungsbetragsverhandlungen nach Paragraph 130b SGB V freigestellt. Der pharmazeutische Unternehmer dürfte bis zu dieser Grenze seinen Abgabepreis frei gestalten. Dies sichert den Zugang für neue Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zum deutschen Markt.

Bei Überschreiten der Umsatzgrenze führen Unternehmen und der GKV-Spitzenverband Erstattungsbetragsverhandlungen nach den normalen Regelungen und basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten Nutzenbewertung. Orphan-Arzneimittel ohne medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie können dabei in der Preisbildung einem Referenzmodell orientierend an Arzneimitteln mit vergleichbaren Charakteristika oder einem kostenbasierten Ansatz folgen.

Entscheidend in einem solchen Modell ist eine geeignete Regelung, die eine preissteigernde Binnenreferenzierung durch die von den Erstattungsbetragsverhandlungen freigestellten Orphan Drugs verhindert. Sollte ein durch die Freistellung preislich privilegiertes Arzneimittel selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie oder vergleichbares Arzneimittel in Erstattungsbetragsverhandlungen zu berücksichtigen sein, wäre die bestehende Privilegierung angemessen durch kalkulatorische Abschläge zu berücksichtigen.

Sollte ein Unternehmen zwischenzeitlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen haben, die das Potenzial zur Veränderung der Ergebnisse der ursprünglichen Nutzenbewertung bieten, könnte (wie auch schon bisher) eine neue Nutzenbewertung beantragt werden. Die Erfah-

rungen aus den bisherigen Nutzenbewertungen zeigen jedoch, dass nach Zulassung deutlich seltener als erhofft relevante neue Erkenntnisse für Nutzenbewertungen generiert werden.¹⁰

Dieser Vorschlag führt zu einer Stärkung der evidenzbasierten Therapieentscheidung für Patientinnen, Patienten, Ärztinnen und Ärzte, liefert Anreize zur Evidenzgenerierung, fördert die Entwicklung von Orphan-Arzneimittel zielgenauer und ist mit einem Bürokratieabbau im Vergleich zum bestehenden System verbunden.

Fazit

Die frühe Nutzenbewertung ist ein anerkanntes und bewährtes Instrument zur Evidenzbasierung von Therapieentscheidungen und Arzneimittelpreisen, dessen Kernprinzipien unbedingt zu bewahren sind. Einzelne Schwächen sollten behoben werden, wobei Eingriffe auf der niedrigsten möglichen Umsetzungsebene vorgenommen werden sollten. Mit den notwendigen Korrekturen von Fehlentwicklungen in der Preisbildung und weiteren notwendigen Veränderungen im System der GKV ist der richtige Zeitpunkt für diese Veränderungen in der laufenden Legislaturperiode gekommen.

Literatur

- ¹ Osterloh, F. AMNOG: Lernendes System. Deutsches Ärzteblatt 2011, 108 (25), 8593.
- ² Haas, A.; Tebinka-Olbrich, A.; Zentner, A.; Pietsch, K.; Erdmann, D.; Henck, S.; Nickel, A.; Hastedt, M.; Hönzke, S.; Müller, G. 10 Jahre AMNOG: Eine Erfolgsgeschichte mit angezogener Handbremse. Gesundheits- und Sozialpolitik (G&S) 2021, 75 (1), 13–22.
- ³ Dr. Antje Haas, Susanne Henck, Christian Schmidt, Dr. Christine Göppel, Dr. Anja Tebinka-Olbrich, Dr. Michael Ermisch: Innovationsförderung und Kostendämpfung: Ein Widerspruch? Die Perspektive des GKV-Spitzenverbandes, in: Greiner, W.; Witte, J. Innovationsförderung und Kostendämpfung: Ein Widerspruch?; Storm, A., Ed.; AMNOG-Report; medhochzwei Verlag: Heidelberg, 2025.
- ⁴ Stefanie Stoff-Ahnis: Zurück auf Los: Arzneimittelpreise neu justieren. GKV 90 Prozent 2026, 46, 01
- ⁵ Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes an die FinanzKommission Gesundheit, 28.11.2025 (online unter www.gkv-spitzenverband.de)
- ⁶ Rasch, A. Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. MVF 2022, 15 (05/22). <https://doi.org/10.24945/MVF.05.22.1866-0533.2440>.
- ⁷ Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.: Zweckmäßige Vergleichstherapie - mehr Verlässlichkeit und bessere Kommunikation erforderlich. 24. November 2025 (<https://www.vfa.de/de/gesundheits-versorgung/amnog/zweckmaessige-vergleichstherapie-mehr-verlaesslichkeit-erforderlich>)
- ⁸ Flintrop, J. Zweckmäßige Vergleichstherapie. Deutsches Ärzteblatt 2024, 121 (15), 1026.
- ⁹ Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, Erwägungsgrund 1
- ¹⁰ IQWiG-Berichte – Nr. 1269 Evidenz zu Orphan Drugs Arbeitspapier Auftrag: GA21-01 Version: 1.0 Stand: 23.12.2021
- ¹¹ Bekanntmachung der Kommission betreffend die Anwendung der Artikel 3, 5 und 7 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden (2016/C 424/03) in Verbindung mit Verordnung (EG) Nr. 847/2000
- ¹² Windeler, J.; Koch, K.; Lange, S.; Ludwig, W.-D. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu Guter Letzt ist alles selten. Deutsches Ärzteblatt 2010, 107 (42), 7968–4.
- ¹³ Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen und in der Pflege. Gutachten 2025 Preise innovativer Arzneimittel in einem lernenden Gesundheitssystem. 2025. <https://doi.org/10.4126/FRL01-006510673>.
- ¹⁴ Erster Bericht der FinanzKommission Gesundheit: Empfehlungen zur Stabilisierung des Beitragssatzes zur Gesetzlichen Krankenversicherung ab 2027. 30.03.2026

Sicht der Industrie: AMNOG weiterentwickeln, Patientenzugang sichern

Leonie Ruhwinkel | Head of Market Access, MSD Sharp & Dohme GmbH

Das AMNOG hat sich als weltweit anerkanntes, lernendes System bewährt: schneller Marktzugang, klinisch evidenzbasierte Nutzenbewertung und verhandlungsbasierte Preisbildung, was schnellen Zugang zu den neuesten Innovationen in der deutschen Versorgung ermöglicht hat. Derzeit nehmen internationale Spill-over-Effekte, steigende regulatorische Komplexität und methodische Bruchstellen zu; zugleich vermehren sich medizinische Innovationen durch zum Beispiel Biotechnologie und personalisierte Medizin. Aus Industriesicht braucht es klare Anpassungen im AMNOG, um weiterhin Patientenzugang zu Innovationen zu sichern:

(1) Rückkehr zu einer konsequent nutzenbasierten Preisfindung ohne zusätzliche Automatismen, (2) Modernisierung der Verfahren im Takt neuer Biotechnologien und EU-HTA, (3) Stärkung der Verhandlungsspielräume der Vertragsparteien mit konsequentem Fokus auf Patientennutzen und Versorgung.

Einleitung

Die Debatte um Nutzenbewertung und Erstattungsbeträge steht aktuell unter hohem Erwartungsdruck: Finanzstabilität der GKV, schneller Zugang zu Innovationen und die Stärkung des Forschungs- und Produktionsstandorts sollen zugleich erreicht werden. In diesem Spannungsfeld ist entscheidend, die bewährten Grundprinzipien des AMNOG zu erhalten und dort gezielt weiterzuentwickeln, wo sich in der Praxis Bruchstellen und Modernisierungsbedarf zeigen.

2. AMNOG: Bewährt – und dennoch unter Anpassungsdruck

Das AMNOG stellt mit seinen Grundprinzipien eine Erfolgsgeschichte dar. Es ermöglicht einen schnellen Zugang zu Innovationen durch eine Nutzenbewertung, die auf klinischer Evidenz basiert, gefolgt von Preisverhandlungen zwischen den Marktakteuren. Ergänzt wird dieses System durch Wettbewerbseffekte über den Produktlebenszyklus hinweg, insbesondere nach Ablauf des Patentschutzes. Diese Struktur hat Deutschland über Jahre eine Vorreiterrolle bei der frühen Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel verschafft und erhebliche Einsparungen im Gesundheitssystem ermöglicht.

Gleichzeitig häufen sich die Anzeichen dafür, dass die Balance zwischen Patientenzugang, Evidenzanforderungen und ökonomischer Tragfähigkeit immer schwieriger zu halten ist. Deutschland und Europa drohen, ihre Vorreiterrolle beim Zugang zu Innovationen zu verlieren: Ein Drittel der zwischen 2016 und 2025 in den USA neu zugelassenen Medikamente, sind in Deutschland aktuell nicht verfügbar. Die US-getriebene MFN-Diskussion (Most-Favoured-Nation) und der stärkere Fokus auf internationale Preisreferenzierung rückt deutsche Preise verstärkt in den Fokus. Parallel dazu beeinträchtigen aufgrund von Systemeingriffen

ins AMNOG in den letzten Jahren evidenzferne Automatismen, starre Leitplanken und kurzfristige methodische Änderungen die Verhandlungslogik.

Es besteht dringender Handlungsbedarf, um negative Auswirkungen auf die Versorgung der Patient:innen in Deutschland zu vermeiden (siehe Abbildung 1).

3. Drei Punkte, die aus Industriesicht jetzt entscheidend sind

1. Rückkehr zu einer konsequent nutzenbasierten Preisfindung – Verhandlungen statt Automatismen

Das AMNOG ist als evidenzbasiertes System konzipiert – ein Grundsatz, auf den alle Akteure im Gesundheitswesen zu Recht verweisen. Zusätzliche regulatorische Eingriffe, die klinische Evidenz unberücksichtigt lassen – etwa pauschale Preis-Mengen-Mechanismen oder automatische Abschläge –, entwerfen die zentrale Systemlogik aus Nutzen-

bewertung und anschließender Verhandlung. Damit wird genau jene Planungssicherheit geschwächt, die für umfassende Entwicklungsprogramme und langfristige Investitionsentscheidungen unverzichtbar ist.

In diesem Zusammenhang drängt sich eine grundlegende Frage auf: Welchen Sinn hat der erhebliche Aufwand einer Nutzenbewertung – sowohl auf Seiten der Industrie als auch der Behörden –, wenn die daraus gewonnenen Erkenntnisse durch systemfremde Eingriffe entwertet werden? Tausende Seiten klinischer Daten, langwierige Beratungsverfahren und intensive wissenschaftliche Diskussionen drohen ins Leere zu laufen, wenn ihre Ergebnisse letztlich keinen angemessenen Niederschlag in der Preisbildung finden.

Die Konsequenzen dieser Entwicklung zeichnen sich bereits deutlich ab: Von Jahr zu Jahr wächst die Zahl der Arzneimittel, die vom deutschen Markt zurückgezogen werden. Als Hauptursache werden zunehmend schwierige wirtschaftliche Rahmenbedingungen und eine restriktive Preisregulierung angeführt, die eine Markteinführung für Unternehmen unattraktiv machen. Wie der vfa betont, steigt die Zahl zugelassener, aber in Deutschland nicht vermarkteter Medikamente kontinuierlich.

Mit Blick auf die internationale Dimension ist ein weiterer Aspekt von zentraler Bedeutung: Preisentscheidungen in Deutschland dienen in zahlreichen Märkten weltweit als Referenz. Ein negatives Preissignal aus Deutschland kann sich daher überproportional auf die globale Refinanzierung pharmazeutischer Innovationen auswirken – und im Ergebnis die Bereitschaft der Unternehmen verringern, neue Therapien frühzeitig auf dem deutschen Markt einzuführen. Deutschland riskiert damit, seinen Status als bevorzugter Ersteinführungsmarkt innerhalb Europas zu verlieren (siehe Abbildung 2).

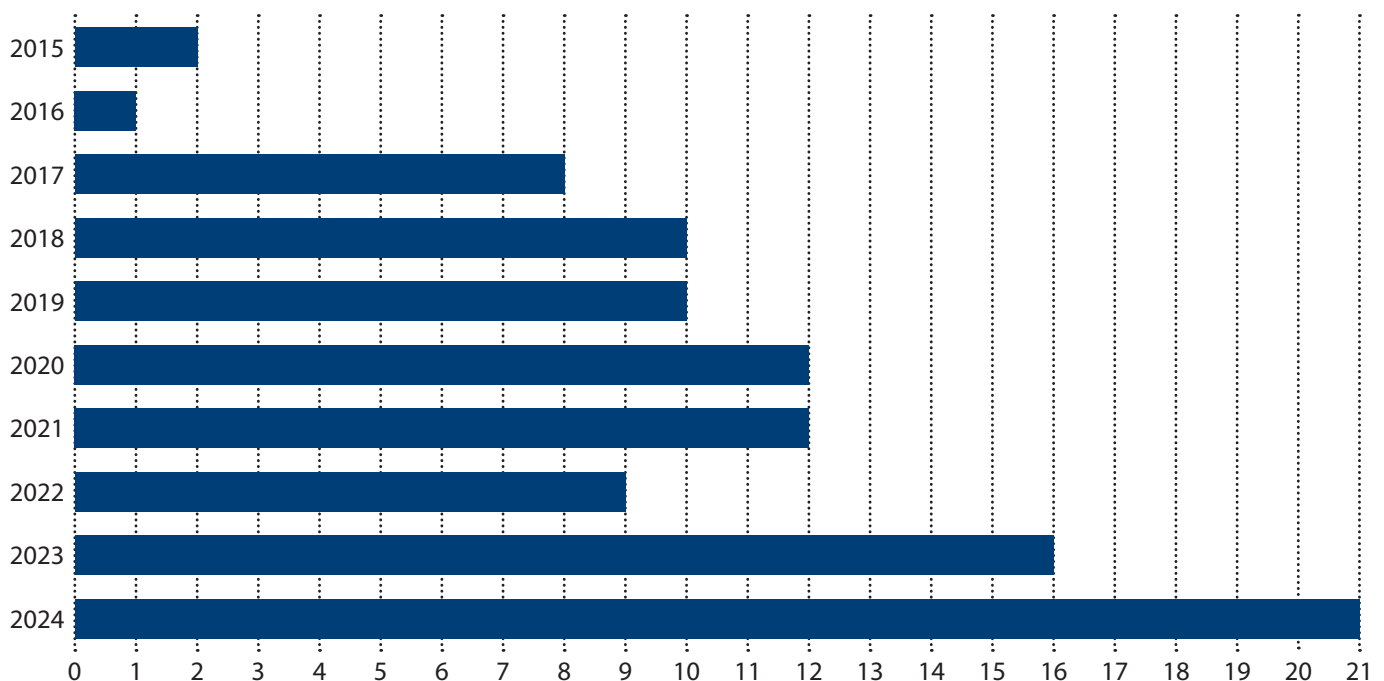


© MSD

Leonie Ruhwinkel ist Rechtsanwältin und seit Mai 2025 Head of Market Access bei MSD Deutschland. Zuvor war sie u. a. Head of Legal & Compliance DACH sowie Head of Market Access Oncology bei MSD und verbindet damit juristische und marktstrategische Expertise. Internationale Erfahrung sammelte sie in mehreren Märkten außerhalb der DACH-Region, darunter in den USA und Japan.

Anzahl der Arzneimittel im jeweiligen Jahr, die in den USA, nicht jedoch in der EU zugelassen wurden

In der EU nicht verfügbare Arzneimittel seit 2015



Quelle: vfa, basierend auf EMA und FDA (Stand 01/25)

Abbildung 1: Ein Drittel der zwischen 2016 und 2025 in den USA neu zugelassenen Medikamente ist in Deutschland aktuell nicht verfügbar.

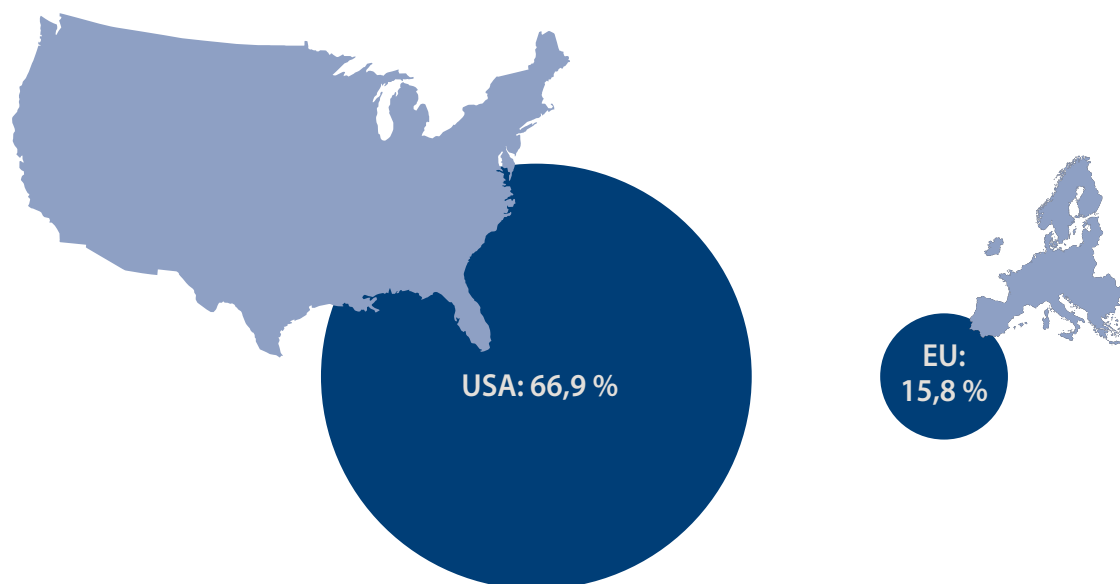
2. Modernisierung von AMNOG/HTA:

Evidenz würdigen, Verfahren stabilisieren, EU-HTA sinnvoll verzahnen

Das AMNOG ist als evidenzbasiertes System konzipiert – doch in der Praxis zeigt sich ein wiederkehrendes Spannungsfeld in manchen Verfahren: Der medizinische Fortschritt – insbesondere in der Biotechnologie, der personalisierten Medizin und bei Therapien für kleine Patientengruppen – bringt zunehmend Evidenzsituationen her-

vor, die sich nicht ohne Weiteres in klassische, direkt vergleichende Studiendesigns übersetzen lassen. Werden in solchen Fällen hochwertige klinische Daten aus formalen Gründen nicht adäquat berücksichtigt, entsteht ein falsches Signal: Investitionen in anspruchsvolle Entwicklungsprogramme werden entwertet, obwohl sie einen relevanten Beitrag zur Patientenversorgung leisten können. Das AMNOG benötigt daher einen klar definierten, objektiv nachvollziehbaren Rahmen für den Umgang mit „beson-

Internationale Anteile am pharmazeutischen Markt: USA im Vergleich mit Europa



Quelle: EFPIA (2025) The pharmaceutical industry in figures, Key data 2025, S. 4, [the-pharmaceutical-industry-in-figures-2025.pdf](#); (Zugriff am 10.06.2026)

Abbildung 2: Preisentscheidungen in Deutschland dienen in vielen Märkten als Referenz. Ein negatives Preissignal aus Deutschland kann sich überproportional auf die globale Refinanzierung pharmazeutischer Innovationen auswirken.

deren Therapiesituationen“, in dem konsequent die bestverfügbare Evidenz bewertet wird.

Ein weiterer, zunehmend relevanter Bruchpunkt betrifft die Planbarkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Wird die zVT nach erfolgter Beratung und abgeschlossenem Studiendesign kurzfristig geändert, kann dies über Jahre systematisch aufgebaute Evidenz nach dem Prinzip „alles oder nichts“ entwerten, da zum Beschluss über den Zusatznutzen keine geeignete Evidenz vorliegt und damit aus formalen Gründen der ZN als nicht belegt gilt. Aus Sicht der forschenden Industrie sollte selbst im Falle einer nachträglichen Anpassung der Vergleichsthera-

pie die auf Basis der ursprünglichen Beratung generierte Evidenz angemessen in die Bewertung einfließen.

Diese Forderungen gewinnen zusätzlich an Bedeutung im Kontext der europäischen Nutzenbewertung (EU-HTA): Eine europäische PICO-Konsolidierung und die gemeinsame klinische Bewertung (Joint Clinical Assessment, JCA) lassen sich nur dann effizient in nationale Verfahren überführen, wenn nationale Sonderwege und kurzfristige Änderungen der Bewertungsparameter begrenzt werden. Deutschland steht hier in der Verantwortung, seine Verfahren anschlussfähig zu gestalten (siehe Abbildung 3).

Beispiele lebensrettender Therapien oder Impfungen und Übersicht über die Nutzenkategorien der AMNOG-Verfahren

Der Anstieg der Lebenserwartung ist zu etwa 40 % auf die Einführung neuer Arzneimittel zurückzuführen.³⁻⁴



Antibiotika: Im Jahr 2023 sind in Deutschland nur noch 0,02% der Menschen an Infektionskrankheiten gestorben. 1950 waren es noch mehr als 7%.^{5,6}



Krebstherapien: Heute leben mehr als 60 % der Krebspatienten länger als 10 Jahre.⁷

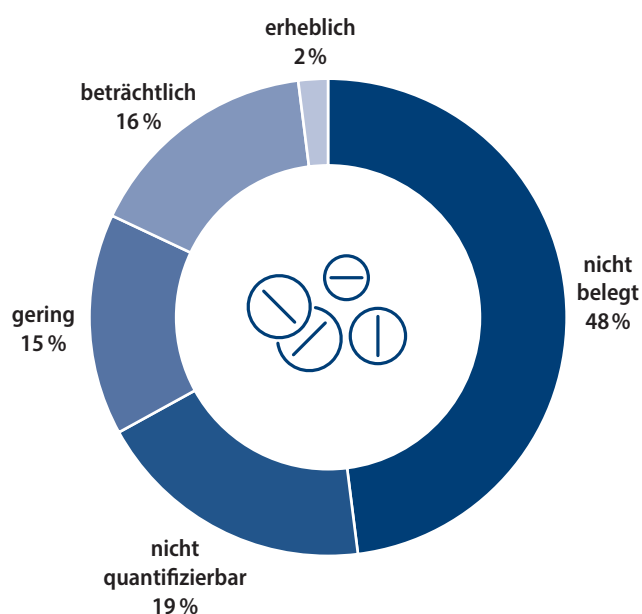


Herz-Kreislauf-Therapien: Heute sterben in Deutschland viel weniger Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen als 1950. Das Risiko ist heute bei gleichem Alter um 75 % niedriger.⁸



Impfungen: 1,4 Million Menschen in Europa sind nicht an der Covid-19 gestorben, weil sie geimpft wurden.⁹

... und viele mehr



Quelle: Vintura/LAWG e.v.; 1. Statistisches Bundesamt, Tabelle Durchschnittliche Lebenserwartung (zggf. Dez. 2024); 2. Statista (zggf. Dez. 2024); 3. Buxbaum et al, Health Affairs (2020); 4. Lichtenberg, NBER (2003); 5. Statistisches Bundesamt (zggf. Dez. 2024); 6. Statista (zggf. Dez. 2024); 7. NIH SEER (zggf. Dez. 2024); 8. Mensah et al Circulation Research (2017); 9. Meslé et al, Lancet Respiratory Medicine (2024)

Quelle: vfa nach AMNOG-Datenbank Pharm-Analytics GmbH; abgeschlossene Verfahren im Zeitraum 2011 bis 2025, maximales Ausmaß je Verfahren

Abbildung 3: Werden in besonderen Evidenzsituationen hochwertige klinische Daten aus formalen Gründen nicht adäquat berücksichtigt, entsteht ein falsches Signal für Investitionen in anspruchsvolle Entwicklungsprogramme.

3. Vertragsparteien stärken und Patientennutzen in den Mittelpunkt: mehr Flexibilität, weniger Bürokratie

Eine zukunftsfähige Nutzenbewertung erfordert klare Verantwortlichkeiten und eine konsequente Rollentrennung: Die klinische Bewertung muss methodisch robust und wissenschaftlich belastbar bleiben. Die Preisbildung hingegen

sollte wieder stärker in die Verantwortung der Vertragspartner zurückgeführt werden. Entbürokratisierung bedeutet in diesem Sinne auch, den Verhandlungsrahmen so weiterzuentwickeln, dass er Versorgungsperspektive, bestehende Evidenzunsicherheiten und den konkreten Patientennutzen sachgerecht abbilden kann.

Dazu gehört, den tatsächlichen Stellenwert einer Therapie in der Versorgung sowie den medizinischen Bedarf systematischer in die Bewertung einzubeziehen. Wo Evidenzunsicherheiten bestehen – etwa hinsichtlich von Langzeiteffekten –, können ergebnisorientierte Erstattungsmodelle wie Risk-Sharing- oder Pay-for-Performance-Vereinbarungen ein sinnvoller Bestandteil des Instrumentariums sein, sofern sie praktikabel ausgestaltet und datenbasiert überprüfbar sind.

Entscheidend ist dabei die Ausrichtung: Neue Instrumente sollten nicht als zusätzliche Zugangshürde konzipiert werden – etwa in Form von Zwangsrabatte, Fokuslisten oder einer Ausweitung starrer Preis-Mengen-Steuerung. Vielmehr sollten sie als konstruktive Optionen entwickelt werden, um den Zugang zu innovativen Therapien zu sichern.

4. Fazit und Ausblick

Die Industrie ist bereit für konstruktive Reformen – aber nicht für zusätzliche systemfremde Eingriffe, die die Verhandlungslogik und damit den schnellen Zugang zu Innovationen unterminieren. „Fit for purpose“ heißt aus unserer Sicht: der nutzenbasierten Bewertung und verhandelten Preisfindung uneingeschränkt Geltung zu verschaffen, Verfahren und Methodik im Takt von EU-HTA und neuen Therapien zu modernisieren und den Patientennutzen konsequent in den Mittelpunkt zu stellen. Wenn Politik, Selbstverwaltung, Wissenschaft und Industrie hierzu einen verbindlichen Fahrplan mit klaren Meilensteinen vereinbaren, kann Deutschland seine Rolle als verlässlicher Innovations- und Versorgungsstandort langfristig sichern.

Literatur

EFPIA (2026): EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2025 Survey, EFPIA Report; [efpia-patients-wait-indicator-2025.pdf](https://www.efpia.europa.eu/efpia-patients-wait-indicator-2025.pdf)

EFPIA (2026): The Pharmaceutical Industry in Figures – Key Data 2025, EFPIA Report [the-pharmaceutical-industry-in-figures-2025.pdf](https://www.efpia.europa.eu/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2025.pdf)

vfa (2024): Marktzugangsmonitoring – Spotlight Pharma Market 01/24, vfa Report, <https://www.vfa.de/de/gesundheitsversorgung/spotlight-pharmamarket/marktzugangsmonitoring>

vfa (2025): Arzneimittelmarkt in 10 Zahlen, vfa Kurzreport, [arzneimittelmarkt-in-zahlen \(1\).pdf](https://www.vfa.de/de/gesundheitsversorgung/arzneimittelmarkt-in-zahlen-1.pdf)

vfa (2025): Der Arzneimittelmarkt in Zahlen, vfa Online-Datenbank, <https://www.vfa.de/de/gesundheitsversorgung/arzneimittelmarkt/arzneimittelmarkt-in-zahlen>

ABDA (2025): Die Apotheke – Zahlen, Daten, Fakten: GKV-Ausgaben für Arzneimittel, ABDA Statistikbericht; https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/Jahrbuch-ZDF-2025/ZDF_2025_ABDA_Statistisches_Jahrbuch.pdf

Pharm Analytics GmbH (2026): AMNOG Monitor – Datenbank zur Nutzenbewertung, Online-Datenbank; <https://www.amnog-monitor.com/de/>

Vintura; LAWG Deutschland e.V. (2025): Der Wert medizinischer Innovationen, Studienbericht; https://lawg-deu.de/wp-content/uploads/2025/06/00-Wert-von-Innovationen-Gesamtpraesentation_Vintura_LAWG_Stand-05_2025-1-1.pdf

Charles River Associates (CRA) (2026): Europe's pharmaceutical innovation gap: An assessment of missing and delayed regulatory approvals compared with the US and China (2016–2025) and implications for Germany, CRA Report, [cra-pharmaceutical-innovations-report.pdf](https://www.cra-pharmaceutical-innovations-report.pdf)

Registerdaten als Evidenzgrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie im AMNOG und JCA

Dr. Sabine Busies, Dr. Martina Jänicke, Michael Pröschel | iOMEDICO

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist das Herzstück der frühen Nutzenbewertung nach AMNOG. Doch in der Versorgungsrealität – insbesondere in der Onkologie – ist sie selten statisch: Therapiestandards verschieben sich, neue Wirkstoffe dringen in den Markt ein, und was zu Beginn einer pivotalen Studie als Goldstandard gilt, kann zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung bereits überholt sein. Gleichzeitig fehlen bei frühen Zulassungen auf Basis einarmiger Studien valide Komparatordaten. Der folgende Beitrag zeigt, wie klinische Register drei zentrale Evidenzprobleme rund um die zVT adressieren können – und welche Qualitäts- und Planungsanforderungen dabei zu beachten sind.

1

Evidenzlücken rund um die zVT – wie können Registerdaten helfen?

1.1 Was ist der tatsächliche Standard of Care?

Die zVT wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt auf Basis von Paragraph 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V in Verbindung mit Paragraph 6 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie den Regelungen in der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO). Eine zentrale Rolle spielt hierbei der „anerkannte medizinische Standard“, der in der Regel auf klinischen Leitlinien basiert. Doch Leitlinien bilden die Versorgungsrealität nicht immer vollständig ab: Patientenindividuelle Faktoren oder zeitliche Verzögerungen bei der Leitlinienaktualisierung können dazu führen, dass der tatsächlich eingesetzte Standard of Care von der in der Leitlinie empfohlenen zVT abweicht.

Registerdaten können repräsentative Evidenz darüber liefern, welche Therapien in der Routineversorgung tatsächlich eingesetzt werden – und in welchen Subgruppen. Sie ermöglichen evidenzbasierte Diskussionen zwischen den einzelnen Interessengruppen (pharmazeutisches Unternehmen, G-BA, IQWiG) darüber, was ein klinisch relevanter Komparator ist.

1.2 Die bewegliche zVT: Wenn der Kontrollarm nicht mehr zur Versorgungsrealität passt

Gerade in der Onkologie verschieben sich Therapiestandards schnell. Der Komparator, der zu Beginn einer pivotalen Studie gewählt wurde, entspricht oft nicht mehr dem Versorgungsstandard zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung. Das AMNOG-Dossier beschreibt dann einen Vergleich, der die aktuelle Behandlungsrealität nicht mehr widerspiegelt.

Das prospektive, longitudinale CARAT-Register von

iOMEDICO illustriert dieses Phänomen eindrücklich: Im metastasierten Nierenzellkarzinom veränderte sich die Standardtherapie in Deutschland in der Zweitlinie zwischen 2018 und 2024 fundamental – von mTOR-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren hin zu Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationen (Abbildung 1). Startete die pivotale Zulassungsstudie zur Zeit vor der Zulassung der Immuncheckpoint-Inhibitoren, beschreibt sie zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht mehr den aktuellen Versorgungsstandard.

Registerdaten leisten in dieser Situation zweierlei: Erstens zeigen sie in Echtzeit, welche Therapie tatsächlich eingesetzt wird, und stärken damit die Diskussion über die relevante zVT. Zweitens können sie durch einen externen Kontrollarm – methodisch valide über z.B. Propensity Sco-

re Matching adjustierte Vergleiche – fehlende vergleichende Evidenz liefern. Gute Confounder-adjustierte Vergleiche unter Berücksichtigung aller relevanten Störfaktoren wie z.B. ECOG-Performance-Status, Biomarkern, Vorthapien und Begleiterkrankungen können trotz fehlendem RCT-Design belastbare Aussagen zum Zusatznutzen ermöglichen (Abbildung 2a und 2b).

Diese Problematik gilt auch im internationalen Kontext des JCA: Je nach Marktverfügbarkeit können unterschiedliche Standards of Care in den Mitgliedstaaten bestehen. Deutschland nimmt bei der Arzneimittelverfügbarkeit in Europa eine Spitzenposition ein.¹ Ein neues Arzneimittel kann hier bereits einen anderen Versorgungsstandard etabliert haben, bevor es in anderen EU-Ländern zugelassen ist. Prospektive, multizentrische, longitudinale und

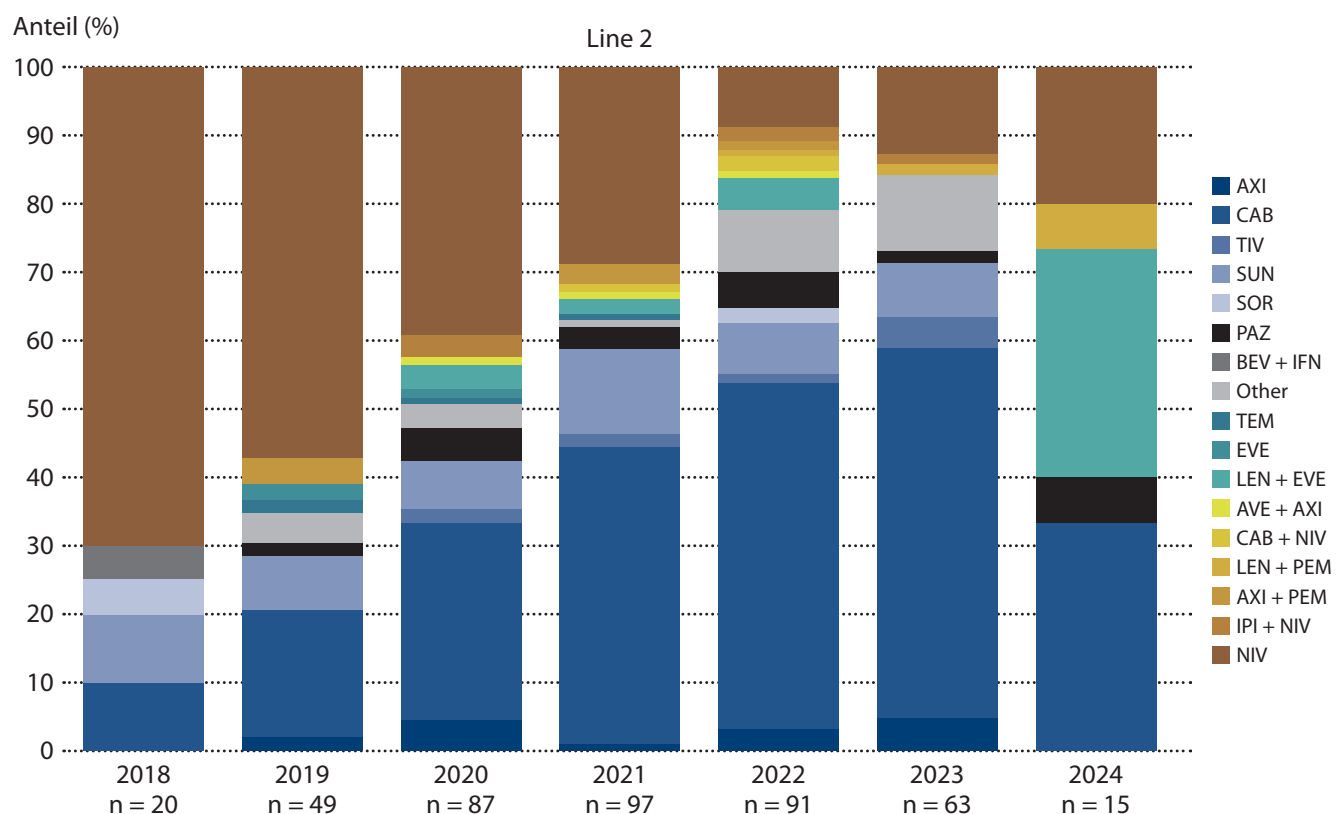


Dr. Sabine Busies führt ihre Forschungstätigkeit seit über 30 Jahren im Therapiegebiet Hämato-Onkologie durch. Sie ist Expertin für die operationale und regulatorische Realisierung aller unterschiedlichen Studienarten wie nicht-interventionelle Studien, Register und klinische Prüfungen – vom Design bis zum Studienabschluss. Heute verantwortet sie die Business Unit Clinical Research der iOMEDICO, in der alle Forschungsprojekte operational realisiert werden.

Michael Pröschel ist seit 2022 Vorstand bei iOMEDICO. Davon langjähriger Geschäftsführer bei forschenden Arzneimittelunternehmen auf nationaler und europäischer Ebene, mit Schwerpunkt auf Market Access und dem Aufbau neuer Geschäftseinheiten. Seinen beruflichen Werdegang hat er in der klinischen Forschung gestartet. Bei iOMEDICO verantwortet er den Geschäftsbereich Operations (Clinical Research, Register, Data Science inklusive KI-Applikationen und Interoperabilität).

Dr. Martina Jänicke schließt seit mehr als 15 Jahren Evidenzlücken mit Real-World-Daten – im gesamten pharmazeutischen Produktzyklus. Sie leitet die Abteilung für klinische Epidemiologie und Gesundheitsökonomie bei iOMEDICO und ist Expertin für die bedarfsgerechte sowie qualitätsgesicherte Konzeption, Durchführung und Analyse von Registern und Registerstudien in der Onkologie.

Bewegliche zVT am Beispiel der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms



Quelle: CARAT-Register, Datenstand 31.12.2024

Abbildung 1: Beim metastasierten Nierenzellkarzinom hat sich die Standardtherapie in Deutschland in der Zweitlinie zwischen 2018 und 2024 fundamental verändert.

qualitätskontrollierte Register können ein gutes Instrument sein, fehlende PICO-Elemente aus der aktuellen Versorgungsrealität abzubilden und die Brücke zwischen Studienwelt und HTA-Bewertung zu schlagen.

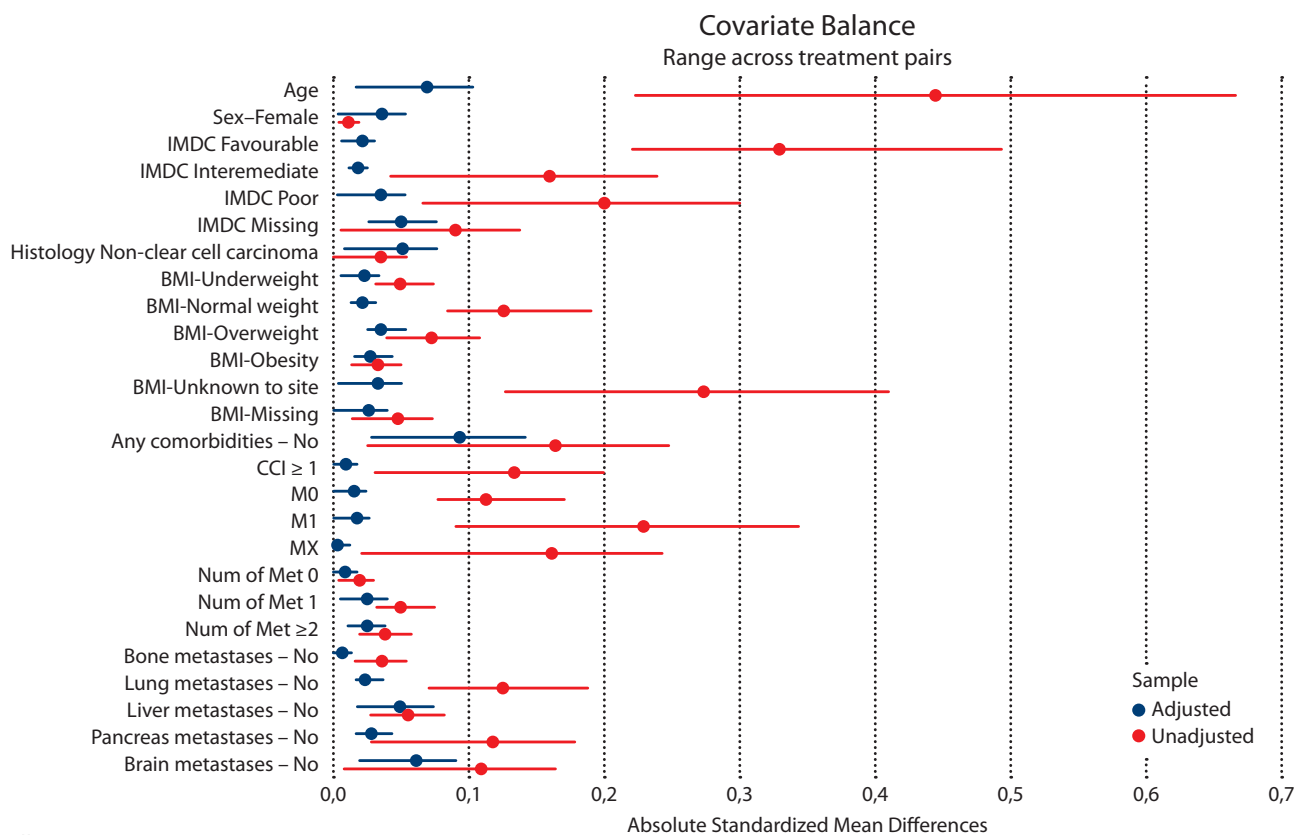
1.3 Frühe Zulassung ohne Kontrollarm: Einarmige Studien und externer Vergleich

In der Onkologie, vor allem bei seltenen Erkrankungen mit

hohem Unmet Need oder bei beschleunigten Zulassungsverfahren steht eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung häufig (noch) nicht zur Verfügung. In diesen Fällen fehlt ein Kontrollarm vollständig – und damit die Grundlage für einen direkten Vergleich mit der zVT.

Registerdaten können diese Evidenzlücke schließen, indem sie den fehlenden Kontrollarm wie zuvor beschrieben

Effekte einer statistischen Adjustierung



Quelle: iOMEDICO

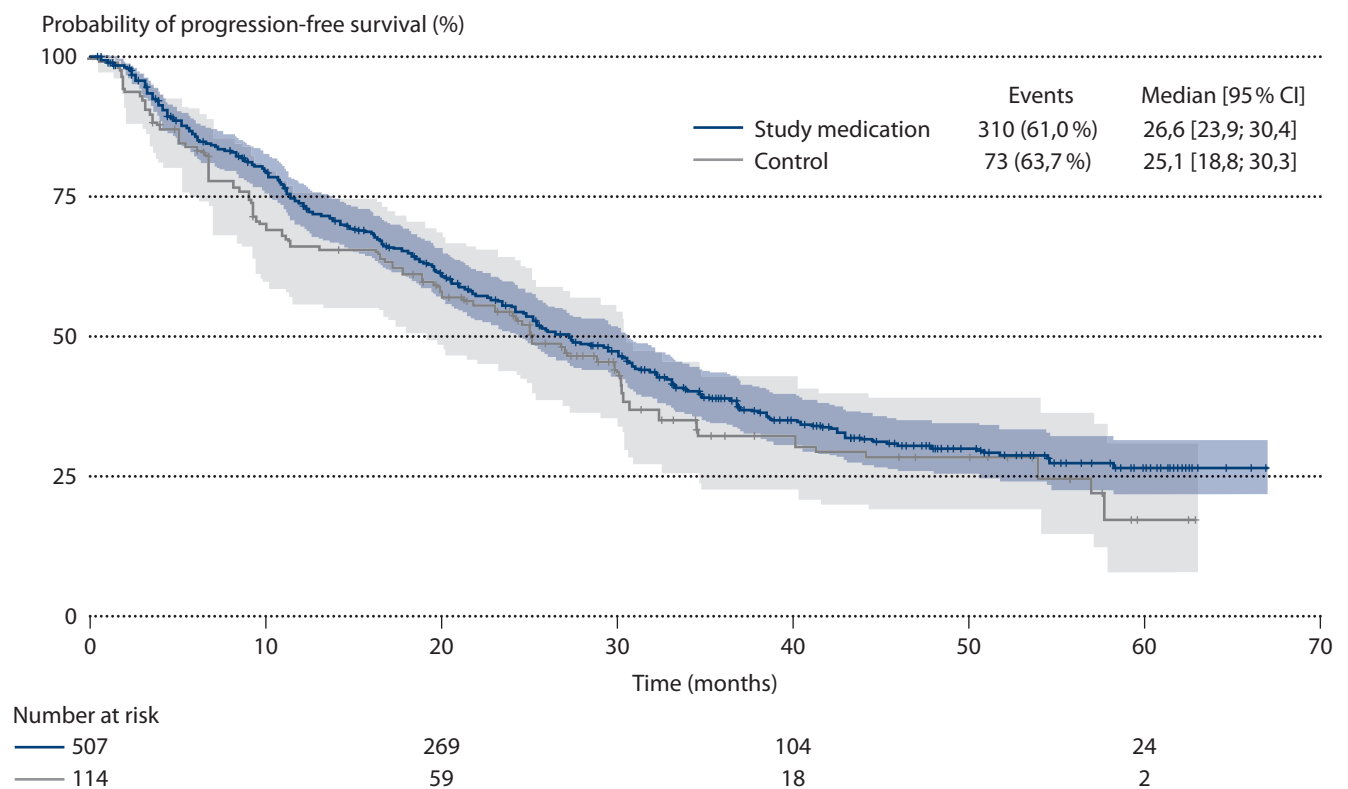
Abbildung 2a: Das Beispiel zeigt die Ausprägung von unterschiedlichen Confoundern vor (rot) und nach (blau) einer statistischen Adjustierung.

unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern als „externen Kontrollarm“ liefern. Das IQWiG erkennt grundsätzlich an, dass gut geplante Register bei entsprechender Qualität für die erweiterte Nutzenbewertung herangezogen werden können.² In der Realität zeigen die Auswertungen der HTA-Verfahren bisher jedoch ein anderes Bild. In einer Untersuchung über den gesamten AMNOG-Zeitraum bis Dezember 2024 wurden bei 1491 (Sub-)Populationen

von pharmazeutischen Unternehmen in 202 Fällen Daten von Single-Arm Trials (SAT)/External Control Arm Trials (ECT) eingereicht. Diese Daten führten in 23 Fällen (11,4 Prozent) bei Hepatitis C-Populationen zu einem Zusatznutzen, aber nur in 4 Fällen (2 Prozent) in Nicht-Hepatitis C-Indikationen.³

In einer anderen aktuellen Untersuchung im Zeitraum 2021 bis 2023 wurden 175 externe Kontrollarme (ECAs) aus

Vergleich des Studienarms und des externen Kontrollarms



Quelle: iOMEDICO

Abbildung 2b: Das Beispiel zeigt das Ergebnis im Vergleich des Studienarms (Study Medication) und des externen Kontrollarms (Control).

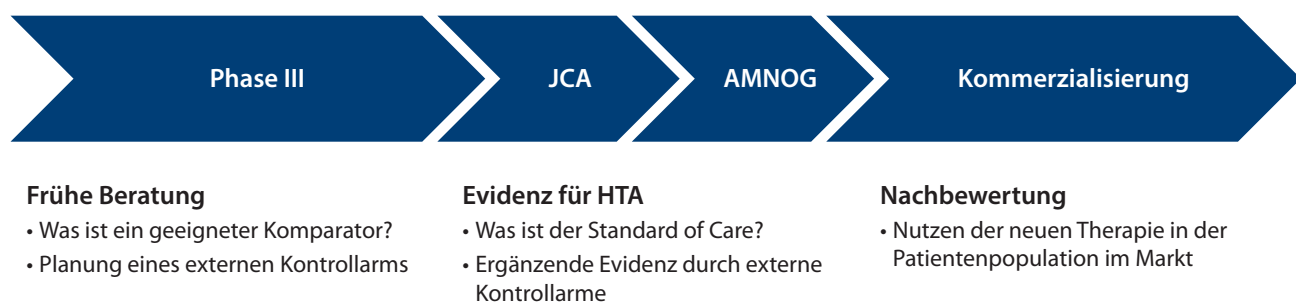
123 Bewertungen in der Onkologie untersucht. Die Akzeptanzraten variierten erheblich zwischen den Ländern: England wies die höchste Nicht-Ablehnungsrate auf (Akzeptanz mit Einschränkungen, 41 Prozent), gefolgt von Frankreich (14 Prozent), während Deutschland und Norwegen alle ECAs ablehnten. Die wichtigsten identifizierten methodischen Probleme waren fehlende oder unklare Daten (54 Prozent), Heterogenität zwischen Studien oder Verzer-

rungsrisiko (51 Prozent), Bedenken hinsichtlich des Studiendesigns (29 Prozent) sowie Limitationen in der statistischen Methodik (26 Prozent).⁴

2. Qualitätsanforderungen an Register als Evidenzquelle

Damit Registerdaten als Evidenzgrundlage für die zVT valide Daten liefern können, wurden verschiedene Qualitäts-

Einsatzbereiche für Registerdaten rund um die zVT in HTA-Verfahren



Quelle: IOMEDICO

Abbildung 3: Klinische Register können Evidenzlücken rund um die zVT adressieren: Sie klären, was der tatsächliche Standard of Care in der Versorgungsrealität ist oder zeigen, wenn sich dieser Komparator seit Studienbeginn verschoben hat.

kriterien definiert, z.B. im IQWiG-Rapid Report², Registergutachten für das BMG⁵ und EMA Data Quality Framework for Real-World Data:⁶

- **Prospektive Planung und Datenerhebung:** Relevante Informationen für zukünftige Fragestellungen werden im Register systematisch ab Diagnosestellung erfasst, bevor therapeutische Entscheidungen die Datenbasis verzerren. Auf der Datenbank aufbauende Registerstudien werden vorab (prospektiv) geplant.
- **Systematische Confounder-Erfassung:** Prognostisch relevante Faktoren wie ECOG-Performance-Status, Biomarker, Vortherapien und Komorbiditäten müssen von Beginn an strukturiert dokumentiert werden.
- **Patient Reported Outcomes (PRO):** Die Patientenperspektive – Lebensqualität, Symptombelastung, funktioneller Status – sollte fester Bestandteil eines qualitativ hochwertigen Registers sein.
- **Repräsentativität:** Eine Vollabdeckung der Zielpopulation ist nicht zwingend erforderlich, wohl aber eine nachvollziehbare, belastbare Repräsentativität der rele-

vanten Patientengruppe.

- **Etablierte Qualitätsprozesse:** Standardisierte Erhebungsinstrumente, Plausibilitätsprüfungen, Datenvalidierung und konsequente Dokumentation von Abweichungen sind unabdingbar.
- **Unabhängigkeit:** Das Register sollte Governance-Strukturen etabliert haben, die den Betrieb frei von kommerziellen Interessenkonflikten sicherstellen.
- **Fitness-for-Use:** Die EMA bewertet Datenqualität anhand von fünf Dimensionen: Reliability, Extensiveness, Coherence, Timeliness und Relevance – bezogen auf die konkrete Forschungsfrage. Diese sollten vor Start einer Registerstudie für die jeweilige Fragestellung evaluiert werden.
- **Data Drift kontrollieren:** Datenverteilungen und klinische Bedeutung von Variablen können sich über die Zeit verändern. Prospektive Register sind retrospektiv genutzten Routinedaten überlegen, weil sie Data Drift systematisch abbilden und kontrollieren können.⁶

3. Frühzeitige Planung von Registern und Registerstudien

Die frühzeitige Recherche nach geeigneten Registern, um die erwarteten Evidenzlücken im Zulassungs- und HTA-Prozess zu adressieren, ist ebenso unerlässlich wie die frühzeitige Planung der entsprechenden Registerstudien inklusive Analyseplan. Geeignete Register können z. B. im EMA-Katalog für Real-World Data Sources⁷, im weltweiten Studienverzeichnis des amerikanischen National Institute of Health der Suchkategorie Register⁸ oder in der Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland⁹ identifiziert werden.

Die EMA empfiehlt, Register bzw. Registerstudien prospektiv, zweckgebunden und idealerweise parallel zur Zulassung eines Arzneimittels zu starten – nicht erst nach Jahren klinischer Anwendung. Ein vordefinierter statistischer Auswertungsplan (SAP) für die Registerstudie vor Dateneinsicht ist methodische Grundvoraussetzung. Empfehlungen zu den Inhalten sind ebenfalls in den EMA-Guidelines abgebildet.

Volker Vervölgyi (IQWiG) formulierte dies prägnant: „Wer bei einer nicht randomisierten Studie zu Beginn intensiv in die Studienplanung investiert, kann nicht nur Aufwand bei der Durchführung sparen, sondern erntet auch aussagekräftigere Daten.“¹⁰

Mit guter, frühzeitiger Planung kann qualitativ hochwertige Evidenz basierend auf Registerdaten generiert werden, die den Zulassungs- und HTA-Prozess unterstützt und einen zeitnahen Zugang innovativer Therapien für die Patienten im europäischen Versorgungskontext ermöglicht. Gleichzeitig ist der Grundstein gelegt für zusätzliche Evidenzgenerierung nach erfolgreicher Zulassung.

4. Real World Data in der Nachbewertung

Gerade bei frühen Zulassungen, die auf einarmigen Studien basieren, sind Nachbewertungen auf Basis von Real-World-Daten im AMNOG bereits etablierte Praxis: Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) werden vom G-BA als Auflage angeordnet, um nach Markteinführung systematisch Versorgungsdaten zu generieren und den Zusatznutzen zu überprüfen.

Darüber hinaus wird aktuell diskutiert, diesen Ansatz weiterzuentwickeln – hin zu einem strukturierten Kohortenmodell, in dem der Erstattungsbetrag eines Arzneimittels wiederkehrend an die in der Routineversorgung beobachteten Outcomes angepasst wird.¹¹ Registerdaten, die prospektiv und zweckgebunden erhoben wurden, sind die methodische Voraussetzung für eine solche iterative Nutzenbewertung, denn sie ermöglichen, die Versorgungsrealität longitudinal abzubilden und Studienergebnisse in der breiten Patientenpopulation zu validieren. Sie können damit belastbare Evidenz für Nachbewertungen liefern – und zeigen, ob der in der Zulassungsstudie gemessene Nutzen auch für die tatsächlich behandelte Population gilt. Im AMNOG-Verfahren wurden Registerdaten bislang hauptsächlich für epidemiologische Fragestellungen genutzt – ihr Potenzial als Evidenzgrundlage für iterative Nutzenbewertungen ist noch weitgehend ungenutzt.

5. Fazit

Klinische Register können zentrale Evidenzlücken rund um die zVT adressieren: Sie klären, was der tatsächliche Standard of Care in der Versorgungsrealität ist; sie zeigen, wenn sich dieser Komparator seit Studienbeginn verschoben hat, und sie können durch externe Kontrollarm-Analysen fehlende Vergleichsevidenz liefern (Abbildung 3). Dadurch

schließen sie die Evidenzlücke und verbessern die Qualität des HTA-Verfahrens.

Voraussetzung ist eine hohe Registerqualität und frühzeitige Planung. Mit dem IQWiG-Rapid Report zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (2025), dem EMA Data Quality Framework (2026) und dem in Deutschland geplanten Registergesetz (erwartet für 2026) zeichnet sich ab, dass klinische Register künftig nicht mehr nur als Dokumentationsinstrument, sondern als zentrale Forschungsplattform der Versorgungsrealität verstanden werden können. Damit könnten HTA-Verfahren, wie AMNOG und JCA, zukünftig noch qualitativ bessere Evidenz für die Einführung neuer Therapien liefern.

Literatur

¹ EFPIA. Patients W.A.I.T. Indicator 2025. <https://www.efpia.eu/media/mnfdwzax/efpia-patients-wait-indicator-2025.pdf>

² IQWiG. Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report A25-13, Version 1.0. Köln: IQWiG; 2025.

³ Tomeczkowski J, Heidbrede T, Eichinger B, Osowski U, Leverkus F, Schmitter S, Dintsios CM. Challenges and Criteria for Single-Arm Trials Leading to an Added Benefit in German Health Technology Assessments. *Pharmacoeconomics*. 2025 Oct;43(10):1223-1233. doi: 10.1007/s40273-025-01524-w. Epub 2025 Jul 26. PMID: 40715943.

⁴ Acceptance of external control arms by HTA agencies: a review of oncology submissions in France, England, Germany and Norway from 2021 to 2023. Matthias Monnereau et al. *Br J Cancer*. 2025 Nov;133(10):1501-1507.

⁵ Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Registergutachten BQS/TMF. Berlin: BMG; 2021.

⁶ European Medicines Agency (EMA). Data Quality Framework for EU Medicines Regulation (RW-DQF). EMA/503781/2024, CHMP; März 2026.

⁷ <https://catalogues.ema.europa.eu>

⁸ <https://clinicaltrials.gov>

⁹ <https://registersuche.bqs.de/search.php>

¹⁰ https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detail-seite_164352.html

¹¹ Ärzte Zeitung, Plattform zur Nutzenbewertung, 13.03.2024

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trends aus Sicht der Industrie

Dr. Andrej Rasch | Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bildet den zentralen Referenzrahmen für die Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren und ist damit entscheidend für die Beurteilung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel. Gleichzeitig zeigen sich aus Sicht der pharmazeutischen Industrie zunehmend Herausforderungen bei ihrer Festlegung und Anwendung. Der Beitrag analysiert aktuelle Entwicklungen anhand ausgewählter Beispiele und identifiziert drei zentrale Problembereiche: die Deutung des Versorgungsstandards, die hohe Dynamik durch kurzfristige Anpassungen der zVT sowie die Segmentierung von Patientengruppen. Darüber hinaus werden Defizite in der Kommunikation zwischen G-BA und pharmazeutischen Unternehmen aufgezeigt, insbesondere hinsichtlich fehlender proaktiver Informationen über Änderungen der Vergleichstherapie. Diese Faktoren führen zu erheblichen Unsicherheiten in der Studienplanung und können die Verwertbarkeit klinischer Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung einschränken. Vor diesem Hintergrund formuliert der Beitrag Verbesserungsvorschläge zur Erhöhung der Planungssicherheit, zur Verbesserung der Kommunikation und zur besseren Nutzung vorhandener Evidenz.

Einleitung

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist der Dreh- und Angelpunkt des AMNOG-Verfahrens. Sie ist entscheidend für die Bewertung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels. Schließlich geht es dabei nicht nur um die Ergebnisse der jeweiligen pivotalen Studie, sondern vielmehr auch die Eignung einer solchen Studie vor dem Hintergrund der Deutung des aktuellen Versorgungsstandards und seiner Umsetzung aus der Sicht des G-BA. Neben vielen Fragestellungen gehören dabei die Dynamik und die Segmentierung der zVT zu den aktuellen Herausforderungen im AMNOG-Verfahren.

Deutung des Versorgungsstandards

Bei der Festlegung einer zVT sind die Leitlinien für den G-BA in der Regel von enormer Bedeutung. Dies ist naheliegend, da evidenzbasierte Leitlinien, sofern sie aktuell sind, den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse abbilden. Drei Beispiele aus der Dermatologie lassen jedoch die Herausforderungen bei der Deutung des aktuellen Versorgungsstandards und damit auch bei der Festlegung der zVT verdeutlichen. So zeigt sich in einigen Bewertungen (wie zum Beispiel in der Indikation Hidradenitis suppurativa), dass nicht der formale AMNOG-Zusatznutzen eine notwendige Voraussetzung für die Benennung als zVT ist, sondern eben der Stellenwert in den Leitlinien. Mit der Begründung, dass der jeweilige Wirkstoff „bereits Eingang in die relevanten Leitlinienempfehlungen gefunden hat und sein Stellenwert in der Versorgungspraxis durch die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des Stimmabgabeverfahrens bekräftigt wurde“, so der G-BA.²

Dennoch sind die Therapieempfehlungen aus Leitlinien zwar ein sehr relevantes, jedoch nicht immer ein entschei-

dendes Kriterium für den G-BA. So zitiert der G-BA bei Plaque-Psoriasis die maßgebliche Leitlinie, nimmt jedoch nur solche darin empfohlene Arzneimittel in seinen Korb der zVT auf, die zuvor im AMNOG einen Zusatznutzen belegen konnten. Die anderen konnten laut G-BA „keinen Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, sodass diese nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen angesehen werden“.¹

Allerdings scheint (neben dem gleichen Empfehlungsgrad in den Leitlinien) auch ein AMNOG-Zusatznutzen kein hinreichendes Kriterium für Arzneimittel zu sein, um später als zVT anerkannt zu werden. So argumentiert der G-BA im Therapiegebiet der Atopischen Dermatitis mit Verweis auf die Dauer der Marktverfügbarkeit und Einschränkungen im Sicherheitsprofil, dass die JAK-Inhibitoren trotz der be-

rücksichtigten Leitlinienempfehlungen und des anerkannten Zusatznutzens nicht als zVT bestimmt werden.³ Die Praxis der Festlegung der zVT folgt somit keinem stringenten Algorithmus je nach Anerkennung eines Zusatznutzens bzw. dem Vorliegen einer Leitlinienempfehlung. Die Beispiele verdeutlichen zwar die Relevanz der Leitlinien für das AMNOG-Verfahren, zeigen jedoch auch ein heterogenes und nicht immer transparentes Bild.

Deutung der Umsetzung

Auch die Umsetzung der zVT hängt stark von der jeweiligen Formulierung und Deutung seitens des G-BA ab. Eindeutig formulierte zVT mit nur einer Therapiealternative oder mehreren Therapiealternativen in einem ODER-Verhältnis sind vergleichsweise einfach hinsichtlich der Umsetzung zu antizipieren. Andere Typen der zVT wie „eine optimierte Standardtherapie“ oder „eine individualisierte Therapie“ lassen hingegen viel Interpretationsspielraum. So ist eine „optimierte Standardtherapie“ stets ein dynamisches Konzept, da es hier auf die Deutung des G-BA ankommt, in welchem Umfang die angebotenen Therapien im Vergleichsarm einer abgeschlossenen oder laufenden Studie dem zum Zeitpunkt einer Nutzenbewertung aktuellen Versorgungsstand entsprechen.

Eine „individualisierte Therapie“ enthält hingegen eine konkrete und häufig zahlreiche Auswahl von vorgegebenen Therapiealternativen, die zugleich meist im Rahmen einer Multiple-Comparator-Studie anzubieten sind. Dabei stellt sich stets nicht nur die Frage, wie viele dieser Therapiealternativen für die Umsetzung einer zVT angeboten sein sollten (alle oder nur einige?). Auch ist es stets ein Unsicherheitsfaktor, ob am Ende eines Verfahrens die Umsetzung für die gesamte Fragestellung akzeptiert wird oder der Beschluss in mehrere Patientengruppen aufgeteilt wird (mit einer umgesetzten oder nicht umgesetzten zVT).



© B. Brundert / vfa

Dr. PH Andrej Rasch ist seit 2013 beim Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) als Leiter Marktzugang und nationales HTA tätig. Davor war er als Forschungsbereichsleiter Arzneimittel beim Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Methodiker beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld beschäftigt.

Dynamik der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Sowohl die Deutung des Versorgungsstandards als auch die seiner Umsetzung werden im besonderen Maße durch die zunehmende Dynamik der zVT-Festlegung tangiert. Begründet mit dem neuen Stand der medizinischen Erkenntnisse kann die Vorgabe des vorzulegenden Vergleichs jederzeit angepasst werden. Hinsichtlich der inhaltlichen Begründung besteht jedoch keine klar vorgegebene Systematik oder erst recht kein Algorithmus, vielmehr ist es eine Abwägungsentscheidung des G-BA, ob und aus welchen Gründen er eine Änderung der zVT veranlasst.⁶

Eine Änderung der zVT kann zu einer beliebigen Zeit stattfinden, so z.B. bereits einige Monate nach einer G-BA-Beratung bzw. während einer bereits laufenden Studie mit dem beratenen Komparator. Teils können in dieser Zeit auch mehrere Anpassungen seitens des G-BA vorgenommen werden. Eine Änderung ist auch unmittelbar vor oder nach der Dossiereinreichung möglich. Ebenso kann der G-BA eine Anpassung in einem laufenden Verfahren erst in seiner Beschlussfassung vornehmen. Zudem sind auch Veränderungen der zVT für ein Anwendungsgebiet als Folge eines Beschlusses möglich, die dann für nachfolgende Verfahren relevant sind.

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wann und wie häufig kommen solche Änderungen vor? Eine nachträgliche Transparenz darüber bestand bislang nur dann, wenn die Änderungen im bereits laufenden Verfahren, so zumeist nach einem Stellungnahmeverfahren, vollzogen wurden. In den letzten Jahren war dies in jeder fünften Bewertung der Fall. Dies dürfte jedoch nur die sichtbare Spitze des Eisberges sein. Die Änderungen vor dem Verfahrensbeginn wurden in den tragenden Gründen vom G-BA nicht aufgeführt und sind damit nicht bezifferbar.

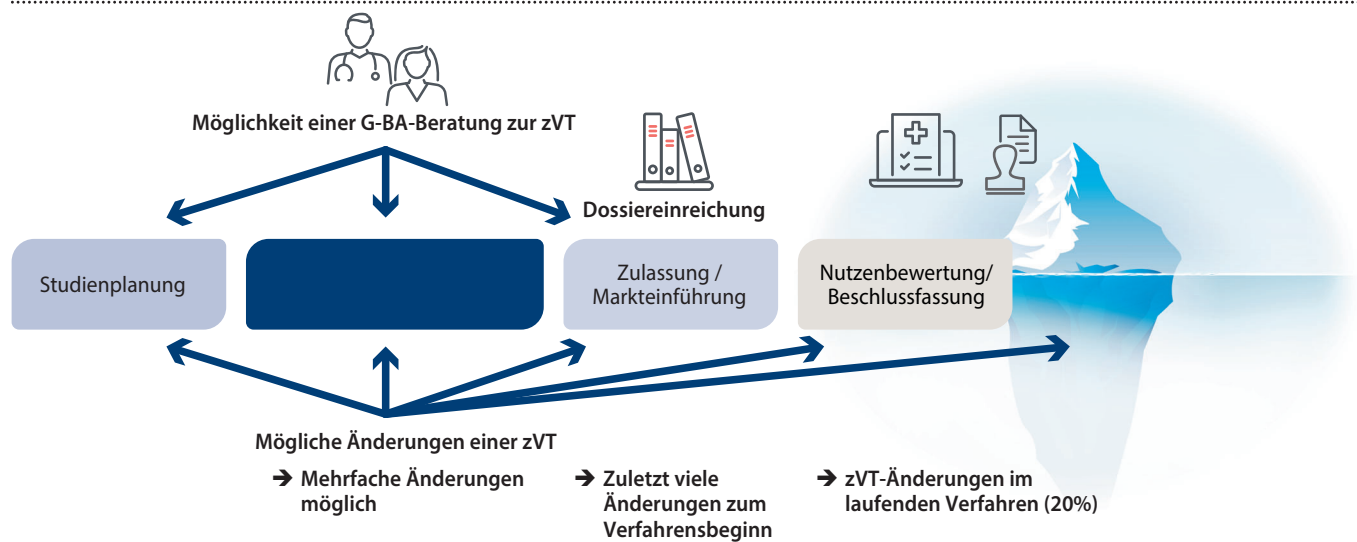
Manche dieser Anpassungen können zur Anerkennung

der klinischen Studien führen. Als besonders problematisch erweisen sich aber solche, wodurch die durchgeführten Studien entwertet werden und ein Zusatznutzen nicht mehr belegt werden kann.⁷ In den letzten Monaten häuften sich Fälle, bei denen Änderungen der zVT „kurz vor der Einreichung des Dossiers“, „kurz nach Einreichung des Dossiers“ oder „am Tag der Einreichung“ an das IQWiG übermittelt wurden und den IQWiG-Berichten zu entnehmen waren. Eine regelhafte Überprüfung der zVT-Aktualität durch den G-BA unmittelbar vor dem Verfahrensbeginn scheint also die neue Praxis zu sein.⁷

Es ist anzuerkennen, dass eine zVT dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Versorgungsgeschehen entsprechen sollte. Ebenso ist es nachvollziehbar, dass diese Voraussetzungen sich im Laufe der Zeit verändern können. In manchen Anwendungsgebieten, wie z.B. in Bereichen der Onkologie vollzieht sich dieser Wechsel aufgrund innovativer Behandlungsmöglichkeit sehr schnell.

Diesem Wandel muss auch die zVT in einem G-BA-Beschluss Rechnung tragen. Zugleich sind bei der Festlegung auch weitere Faktoren zu berücksichtigen, ohne die das Gesamtgefüge aus Arzneimittelforschung und anschließender HTA-Regulierung nicht optimal funktionieren kann. Die Planungssicherheit ist dabei für die pharmazeutischen Unternehmen von essenzieller Bedeutung. Dies erweist sich als ein relevantes Problem einer zVT-Änderung, insbesondere wenn dadurch eine Studie nach G-BA-Vorgaben anschließend als nicht mehr verwertbar eingestuft wird. Die im Vertrauen auf die G-BA-Beratung getätigten Investitionen in eine geeignete Studienlage werden damit weder in der Bewertung noch in der Erstattungssituation angemessen honoriert. Diese Situation schafft erhebliche Unsicherheiten für die Hersteller.⁴

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)



Quelle: vfa Icons: iiiiierlok_xolms / stock.adobe.com | Eisberg: vpublic / stock.adobe.com

Abbildung 1: Die Planungssicherheit ist für pharmazeutische Unternehmen von großer Bedeutung. Eine zVT-Änderung erweist sich insbesondere dann als Problem, wenn dadurch eine Studie nach G-BA-Vorgaben anschließend als nicht mehr verwertbar eingestuft wird.

Ausbaupotenziale bei Kommunikation

Für die pharmazeutischen Unternehmen gab es in den vergangenen Jahren verschiedene Möglichkeiten, Informationen hinsichtlich der Anpassungen einer zVT zu bekommen. Zum einen wurden die Unternehmen nach Abschluss einer G-BA-Beratung bei erfolgten Änderungen der zVT zu einem späteren Zeitpunkt durch den G-BA selbst informiert. Zum anderen konnten Auskünfte zur Änderung durch einen erneuten Beratungsantrag beim G-BA seitens des Herstellers veranlasst werden. Außerdem konnten Informationen zu aktuellen Vergleichstherapien aus der Beschlusspraxis des G-BA entnommen werden, sofern aus dem Wortlaut der Anwendungsgebiete solcher Arzneimittel Rückschlüsse auf andere gezogen werden konnten.

Im Jahr 2022 stellte jedoch der G-BA die Praxis einer proaktiven Kommunikation der Änderungen ein. Nach Abschluss eines Beratungsverfahrens erfolgt seither keine Information an die pharmazeutischen Unternehmen mehr. Es liegt demnach nun ausschließlich im Verantwortungsbereich des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers, die Aktualität der zVT spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Dabei verweist der G-BA auf die Möglichkeit einer erneuten Beratung.

In Kombination mit der fehlenden Verbindlichkeit der Beratung bedeutet dies, dass die Beratungsleistung keinerlei Verlässlichkeit aufweist und bereits in kürzester Zeit nicht mehr einer neu definierten Position des G-BA zur zVT entsprechen könnte. Dies stellt nicht nur die Aussagekraft

einer Beratung grundsätzlich in Frage. Denn der Beratung kommt (auch aufgrund des weitreichenden Rechtsmittelausschlusses) eine besondere Bedeutung zu. Daher wäre der G-BA auch wegen des Grundsatzes des fairen Verfahrens gehalten, bei erfolgten Änderungen seiner Beratung und der damit über Änderungen seiner Entscheidungsgrundlagen die pharmazeutischen Unternehmer möglichst frühzeitig und umfassend zu informieren.⁶

Immerhin, seit dem 1. März 2026 änderte der G-BA zumindest seine Praxis bei der Bekanntgabe der zVT, die nunmehr (soweit bereits definiert) mit dem Verfahrensbeginn und nicht erst mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung mitveröffentlicht wird. Allerdings enthält das Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche.

Die vorgenommenen Abwägungen bleiben jedoch weiterhin intransparent. Die tragenden Gründe zur Festlegung einer zVT werden weiterhin erst mit dem Beschluss veröffentlicht. Diese Verzögerung bei der Veröffentlichung dieser Informationen ist einerseits nachvollziehbar (da die finale zVT erst mit dem Beschluss zur Nutzenbewertung feststeht), andererseits fehlen hier wesentliche Informationen zur Transparenz der G-BA-Festlegung.

Vorschläge der Industrie zur Dynamik der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die oben skizzierten Herausforderungen können mit zwei gezielten Änderungen verbessert werden:

- Wurde eine zVT übereinstimmend zur G-BA-Beratung in einer klinischen Studie eingesetzt, kann der Zusatznutzen auch gegenüber dieser Therapie nachgewiesen werden.
- Nach einer erfolgten Beratung zur zVT sollte der G-BA

frühestmöglich und proaktiv die pharmazeutischen Unternehmen über vorgenommene Änderungen und den Wortlaut der zVT informieren.

Ist eine Änderung der zVT erforderlich, so verbessert eine ergänzende Berücksichtigung im Sinne einer Überbrückungsregelung die Planungssicherheit im AMNOG-Verfahren. Zugleich wäre dadurch die bestverfügbare Evidenz besser berücksichtigt, während dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse angemessen Rechnung getragen wird. Eine frühe Kommunikation über Änderungen der Vorgaben ist nicht nur essenziell für ein faires Verfahren, sie würde auch zum Erkenntnisgewinn beitragen.

Ist ein besserer Umgang mit Segmentierung möglich?

Zu den weiteren Herausforderungen des AMNOG-Verfahrens gehören auch die Segmentierung der zVT und die daraus folgende Problematik des Slicings von klinischen Studien in Teilfragestellungen. So stellt sich zum einen die Frage, ob getrennte Teilfragestellungen stets zwingend erforderlich sind oder ein gemeinsamer Vergleich gegenüber einer zVT (z.B. individualisierte Therapie) ebenso möglich wäre. Zum anderen stellt sich Frage, ob bei getrennten (und jeweils verwertbar untersuchten) Teilfragestellungen von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation einer Studie ausgegangen werden kann.

In beiden Fällen kann die nachträgliche Reduktion der Studiengröße zu einem relevanten Verlust an statistischer Power führen. Diese Limitationen bleiben im AMNOG-Verfahren seit Jahren weitgehend unberücksichtigt. So bliebe auch die vom IQWiG vorgeschlagene Prozedur einer Anhebungsregel ebenfalls ohne praktische Anwendung bei der Nutzenbewertung.⁵

Zusätzlich stellt sich die Frage, ob manche Teilfragestellungen im Rahmen der zVT-Festlegung zielführend sind. Beispielhaft hierfür sind die AMNOG-Verfahren beim fort-

geschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, bei denen die eine eigene Teilfragestellung für die sehr kleine Zielpopulation der Männer gebildet wird. Diese biologisch nachvollziehbare Aufteilung mündet nahezu automatisch in einer Patientengruppe, für die keine ausreichend hohe Teilnehmerzahl im Rahmen einer Zulassungsstudie rekrutiert werden kann und keine statistisch signifikanten Effekunterschiede zu erwarten sind.

An diesem Beispiel wird zugleich offenkundig, dass die gleiche Erwartungshaltung an die Evidenz an alle gebildeten Patientengruppen nicht angemessen sein kann. Allerdings gehen die Anforderungen der AMNOG-Bewertung ausnahmslos vom Vorliegen zwei (!) ausreichend gepowerten randomisiert-kontrollierter Studien für alle Teilfragestellungen und Therapiesituationen. So bei der IQWiG-Methodik zur Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens, auf die beim G-BA zwar seit 2011 formal „nicht abgestellt“ wird, die jedoch die AMNOG-Beschlüsse dennoch beeinflusst. Aber auch bei der Aussagesicherheit eines Zusatznutzens werden beim IQWiG und G-BA regelhaft zwei oder mehr Studien für die höchste Note „Beleg“ vorausgesetzt.

Ausblick EU-HTA: Chance auf weniger Segmentierung und mehr Planungssicherheit

Mit der Einführung der europäischen Nutzenbewertung im Rahmen der EU-HTA-Verordnung (insbesondere Joint Clinical Assessment, JCA) eröffnet sich perspektivisch die Möglichkeit, einige der im AMNOG-Verfahren bestehenden Herausforderungen zu adressieren. Insbesondere im Hinblick auf die derzeitige zVT-Segmentierung sowie die begrenzte Planungssicherheit für pharmazeutische Unternehmen ergeben sich Ansatzpunkte für eine stärkere Harmonisierung.

Ein zentraler Hebel liegt in der Festlegung der PICO-

Schemata. Diese sollten künftig nicht ausschließlich durch nationale Anforderungen geprägt sein, sondern sich stärker an der im europäischen Kontext generierten HTD (Health Technology Developer)-Evidenz orientieren. Eine solche Ausrichtung würde dazu beitragen, die Anschlussfähigkeit klinischer Entwicklungsprogramme an die spätere Nutzenbewertung zu verbessern und Diskrepanzen zwischen Zulassungsstudien und HTA-Anforderungen zu reduzieren. Darüber hinaus bietet die im JCA-Prozess angelegte Abstimmung der PICO-Elemente die Chance für eine frühzeitige Konsolidierung. Diese PICO-Konsolidierung sollte konsequent aufgegriffen werden, um die Fragmentierung in zahlreiche Teilfragestellungen zu begrenzen. Eine stärkere Orientierung an einem konsentierten europäischen Bewertungsrahmen könnte somit die derzeit häufig beobachtete Segmentierung reduzieren und gleichzeitig die Aussagekraft der zugrunde liegenden Evidenz stärken.

Schließlich ist auch die verbindliche Nutzung des JCA-Berichts im AMNOG-Verfahren von zentraler Bedeutung. Eine systematische und verpflichtende Berücksichtigung der europäischen Bewertung würde nicht nur Doppelbewertungen vermeiden, sondern auch zu mehr Konsistenz in den Bewertungsmaßstäben führen. Dies könnte dazu beitragen, die Transparenz der Entscheidungsfindung zu erhöhen und die Planungssicherheit für pharmazeutische Unternehmen deutlich zu verbessern.

Insgesamt bietet die EU-HTA somit die Chance, die Balance zwischen evidenzbasierter Bewertung und praktikatibler Umsetzung im nationalen Kontext neu zu justieren – mit dem Potenzial für weniger Segmentierung, höhere Effizienz und mehr Verlässlichkeit im AMNOG-Verfahren.

Fazit

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bleibt der zentrale Referenzpunkt des AMNOG-Verfahrens, ist jedoch zuneh-

mend durch eine hohe Dynamik sowie eine zu hinterfragende Segmentierung geprägt. Diese Entwicklungen führen in der Praxis zu erheblichen Unsicherheiten bei der Planung und Durchführung klinischer Studien und können im Extremfall die Verwertbarkeit von Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung infrage stellen.

Insbesondere kurzfristige Anpassungen der zVT stellen pharmazeutische Unternehmen vor große Herausforderungen. Gleichzeitig führt die zunehmende Segmentierung bei pauschalen Anforderungen für alle Therapiesituation zu methodischen Problemen. Vor diesem Hintergrund sind gezielte Weiterentwicklungen des AMNOG-Verfahrens erforderlich. Dazu zählen vor allem eine stärkere Verlässlichkeit und Transparenz bei der Festlegung der Vergleichstherapie sowie ein verbesserter Umgang mit der Segmentierung der Evidenz. Ergänzend kann die europäische HTA-Zusammenarbeit einen wichtigen Beitrag leisten, indem sie durch harmonisierte PICO-Definitionen und die Nutzung gemeinsamer Bewertungsgrundlagen die Fragmentierung reduziert und die Planungssicherheit erhöht.

Insgesamt ist eine bessere Balance zwischen wissenschaftlicher Aktualität und verlässlichen Rahmenbedingungen erforderlich, um sowohl evidenzbasierte Nutzenbewertungen als auch innovationsfreundliche Entwicklungsbedingungen langfristig sicherzustellen. Gerade in einer Phase geopolitischer Unsicherheiten sind diese Anpassungen essenziell.

Literatur

¹ G-BA 2023: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Deucravacitinib (Plaque-Psoriasis), vom 5. Oktober 2023, verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9832/2023-10-05_AM-RL-XII_Deucravacitinib_D-934_TrG.pdf

² G-BA 2024: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Bimekizumab (neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)), vom 22. November 2024, verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10968/2024-11-22_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-1060_TrG.pdf

³ G-BA 2025: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nemolizumab (Atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre), vom 7. August 2025, verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11803/2025-08-07_AM-RL-XII_Nemolizumab_D-1171_TrG.pdf

⁴ Grau Morinella: Nicht belegter Zusatznutzen durch späte Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in „Monitor Versorgungsforschung“ (06/24), S. 40-45. <http://doi.org/10.24945/MVF.05.24.1866-0533.2668>

⁵ IQWiG 2018: „Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“, Arbeitspapier GA18-0; verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf

⁶ Rasch: „Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (05/22), S. 32-36. <http://doi.org/10.24945/MVF.05.22.1866-0533.2440>

⁷ Rasch: Eisberg voraus! Ist eine verlässlichere Navigation im AMNOG möglich?, in „Observer Gesundheit“. <https://observer-gesundheit.de/eisberg-voraus/>

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus klinischer Sicht

Prof. Dr. Florian Lordick | Medizinische Klinik II, Universitätsmedizin Leipzig,
Comprehensive Cancer Center Central Germany, Leipzig

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist das methodische Fundament der frühen Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren. Aus klinischer Perspektive stellt sie jedoch kein statisches Konstrukt dar, sondern ein dynamisches Konzept im Spannungsfeld von evidenzbasierter Medizin, rascher therapeutischer Innovation, biomarkergetriebener Therapieentscheidungen und individueller Patientenpräferenzen. Anhand aktueller Entwicklungen beim Magen- und ösophago-gastralen Karzinom wird gezeigt, dass sich die zVT häufig schneller verändert als die zugrunde liegende klinische Evidenz. Daraus ergeben sich relevante Herausforderungen für Studiendesign, Nutzenbewertung und Versorgungsrealität. Eine zukunftsorientierte Definition der zVT sollte daher neben randomisierter Evidenz auch den raschen Fortschritt in der Onkologie, die zunehmende molekulare Stratifikation, die Patientenperspektiven und Real-World-Daten stärker berücksichtigen.

Bedeutung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bildet die zentrale Bezugsgröße der frühen Nutzenbewertung im AMNOG-System. Methodisch dient sie als definierter Comparator zur Quantifizierung des Zusatznutzens neuer Wirkstoffe.

Aus klinischer Sicht beantwortet sie jedoch eine pragmatische Frage: Welche Therapie würde im Versorgungsalltag durch eine neue Intervention ersetzt werden? Damit wird deutlich, dass die zVT nicht nur eine methodische Größe, sondern ein klinisch geprägtes Konzept ist.

Prinzipien der evidenzbasierten Medizin

Die klinische Entscheidungsfindung basiert auf den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin. Sackett et al. definierten diese als Integration von:

- Bester verfügbarer wissenschaftlicher Evidenz (Daten!)
- Klinischer Expertise einschließlich der auf Situation und Individuum bezogenen Bewertung
- Patientenwerten und -präferenzen (Sackett DL et al., BMJ 1996).

Diese Dreidimensionalität ist zentral für die Bewertung der zVT. Eine ausschließlich auf Daten randomisierter Studien basierende Definition greift zu kurz, da klinische Erfahrung und Patientenperspektive unberücksichtigt bleiben.

Perspektiven der Stakeholder

Die zVT entsteht im Spannungsfeld unterschiedlicher Interessen:

- HTA und Gemeinsamer Bundesausschuss mit Fokus auf methodischer Validität
- Pharmazeutische Industrie mit Fokus auf regulatorischer Akzeptanz

- Klinische Praxis mit Fokus auf patientenzentrierte Versorgung.

Diese Perspektiven können divergieren, insbesondere in Situationen rascher Innovation und Behandlungsalternativen.

Dynamik der therapeutischen Innovation

Die Onkologie ist durch eine außergewöhnlich hohe Innovationsgeschwindigkeit geprägt. Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom haben mehrere Phase-III-Studien innerhalb kurzer Zeit den Therapiestandard verändert:

- CheckMate 649 (Nivolumab + Chemotherapie)
- KEYNOTE-859 (Pembrolizumab + Chemotherapie)
- RATIONALE-305 (Tislelizumab + Chemotherapie)
- Keynote-811 (Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemotherapie).

Diese Studien etablierten Immuncheckpoint-Inhibition in

Kombination mit Chemotherapie und HER2-gerichteter Therapie als neuen Erstlinienstandard im Stadium IV.

Parallel wurden zielgerichtete Therapien weiterentwickelt:

- SPOTLIGHT-Studie: Zolbetuximab + FOLFOX-Chemotherapie bei CLDN18.2-positiven Tumoren
- GLOW-Studie: Zolbetuximab + CAPOX-Chemotherapie bei CLDN18.2-positiven Tumoren
- HERIZON-GEA-01: Zanidatamab ± Immuntherapie + Chemotherapie bei HER2-positiven Tumoren.

Ein zentrales Problem ergibt sich daraus: Die Vergleichstherapie vieler Studien entspricht zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht mehr dem aktuellen Versorgungsstandard.

Heterogenität der Patientenpopulation

Die zunehmende molekulare Charakterisierung onkologischer Erkrankungen führt zu einer Fragmentierung der Patientenpopulation.

Beim Magenkarzinom überlappen relevante Biomarker:

- HER2
- PD-L1
- CLDN18.2
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI).

Diese Überlappung führt zu einer Vielzahl potenzieller Therapieoptionen und erschwert die Definition einer einheitlichen zVT.

Biomarker-basierte Therapieentscheidungen

Die Wahl der optimalen Therapie hängt zunehmend von molekularen Subgruppen ab. Beispiele:

- HER2-positive Erkrankung: Anti-HER2-basierte Kombinationen
- CLDN18.2-positive Erkrankung: Zolbetuximab-basierte Therapie



© Stefan Straube/UKL

Prof. Dr. Florian Lordick ist Direktor des Universitäts-Krebszentrums Leipzig und leitet die Klinik für Innere Medizin II (Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie) am Universitätsklinikum Leipzig. Seine Forschung konzentriert sich auf Immunonkologie und Präzisionstherapie bei gastrointestinalen Krebserkrankungen. Studium und Weiterbildung u.a. in München / Heidelberg. Publikationstätigkeit in führenden Fachzeitschriften.

- PD-L1-positive Erkrankung: Immuntherapie
- MSI Erkrankung: Immuntherapie.

Die zVT wird damit zu einer stratifizierten Größe, die vom individuellen Tumorprofil abhängt.

Patientenperspektive und Therapieziele

Ein zentraler Bestandteil der evidenzbasierten Medizin ist die Berücksichtigung der Patientenperspektive. Im klinischen Alltag beeinflussen folgende Faktoren die Therapieentscheidung maßgeblich:

- Lebensqualität
- Nebenwirkungsprofil
- Therapiedauer und -intensität
- Individuelle Therapieziele.

Gerade bei älteren und komorbiden Patienten führen diese Faktoren häufig zu Abweichungen von Leitlinienempfehlungen. Eine zVT ohne Berücksichtigung der Patientenpräferenzen bleibt klinisch unvollständig.

Leitlinie und Versorgungsrealität

Leitlinien definieren evidenzbasierte Standards, spiegeln jedoch nicht immer die Versorgungsrealität wider.

Beispiel perioperative Therapie:

- Leitlinie: FLOT
- Realität: modifizierte Regime notwendig bei älteren oder komorbiden Patienten (Altersdurchschnitt von Patienten mit Diagnose eines Magenkarzinoms: > 70 Jahre!).

Die MATTERHORN-Studie zeigt zudem die Weiterentwicklung des Standards durch Integration von Immuntherapie (Durvalumab). Damit stellt sich die Frage, ob Leitlinien per se als zVT geeignet sind oder ob eine realitätsnähere Definition erforderlich ist.

Implikationen für Nutzenbewertung und Studiendesign

Aus klinischer Sicht ergeben sich folgende Anforderungen:

- Dynamisierung der Vergleichstherapie: Regelmäßige Anpassung an aktuelle Standards
- Integration der Patientenperspektive: Systematische Berücksichtigung von Präferenzen
- Biomarker-stratifizierte Comparatoren: Auflösung des Einheits-Comparator-Konzepts
- Einbeziehung von Real-World-Daten: Erhöhung der externen Validität
- Frühe multidisziplinäre Abstimmung: Verzahnung von Regulierung, HTA und klinischer Praxis.

Fazit

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist kein statischer Referenzpunkt, sondern ein dynamisches Konzept im Spannungsfeld von Evidenz, Innovation und Patientenorientierung.

Im Sinne der evidenzbasierten Medizin muss sie:

- wissenschaftliche Evidenz berücksichtigen
- klinische Expertise integrieren
- Patientenpräferenzen einbeziehen.

Die zunehmende Komplexität onkologischer Therapien erfordert eine Weiterentwicklung der bisherigen Bewertungsansätze. Eine Vergleichstherapie ist nur dann zweckmäßig, wenn sie im klinischen Alltag tatsächlich angewendet wird.

Literatur

- ¹ Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996.
- ² Janjigian YY et al. Nivolumab plus chemotherapy in advanced gastric cancer (CheckMate 649). N Engl J Med 2021.
- ³ Janjigian YY et al. Pembrolizumab plus chemotherapy (KEYNOTE-859). Lancet 2023.
- ⁴ Qiu M et al. Tislelizumab plus chemotherapy (RATIONALE-305). Brit Med J 2024.
- ⁵ Shitara K et al. Zolbetuximab plus chemotherapy in CLDN18.2-positive gastric cancer (SPOTLIGHT). N Engl J Med 2023.
- ⁶ Shah MA et al. Zolbetuximab plus CAPOX (GLOW). Nature Med 2023.
- ⁷ Elimova E et al. Zanidatamab plus chemotherapy ± tislelizumab (HERIZON-GEA-01). ASCO GI 2026.
- ⁸ Janjigian YY et al. Durvalumab plus FLOT (MATTERHORN). N Engl J Med 2025.

zVT: Erfahrungen und Herausforderungen mit Blick auf die Präzisionsonkologie

PD Dr. Damian Rieke | Charité – Universitätsmedizin Berlin

Krebserkrankungen sind genetische Erkrankungen. Umfassende molekulare Tumoranalysen können somit Mechanismen der Onkogenese aufdecken. Durch die Entwicklung molekular zielgerichteter Substanzen und ein verbessertes Verständnis von Signalwegen werden molekulare Veränderungen zunehmend als prädiktive Biomarker für eine zielgerichtete Krebstherapie genutzt. Dieses Konzept einer Integration molekularer Tumoranalysen für eine personalisierte Therapiesteuerung wird als Präzisionsonkologie bezeichnet. Aus diesem Paradigmenwechsel – von einer histologisch zu einer molekular definierten Krankheitsdefinition – ergeben sich neue Herausforderung bei der Bewertung von Therapiekonzepten. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über Hintergründe, aktuelle Standards und mögliche Entwicklungen in diesem Bereich.

Molekulare Tumorstratifizierung – Subgruppen oder eigenständige Erkrankungen

Der Nachweis von Amplifikationen des HER2-Onkogens in einer Subgruppe des Mammakarzinoms und die nachfolgende Entwicklung einer HER2-gerichteten Therapie in den 1990er Jahren ist beispielhaft für die Entwicklung molekular stratifizierter Therapien bei Tumorerkrankungen.^{1,2} Die Integration einer molekularen (immunhistochemischen) Testung definiert die heute gültige Einteilung des Mammakarzinoms in Hormonrezeptorpositive, HER2-positive oder triple-negative Tumore.³ Diese Subgruppen sind dabei keine rein biologischen Einteilungen, sondern auf Grund des unterschiedlichen Ansprechens auf molekular stratifizierte Therapien prädiktiv. Konsequenterweise werden klinische Studien heute überwiegend unter Berücksichtigung dieser biologisch und therapeutisch distinkten Subgruppen durchgeführt.

Die rapide Entwicklung moderner Sequenzierverfahren erlaubt eine schnelle, verlässliche und kostengünstige Identifikation von Tumorveränderungen auch auf Ebene der Erbinformation. Der Nachweis von aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen in einer Untergruppe des Lungenkrebses und der nachfolgende Nachweis einer Assoziation dieser Veränderungen mit dem Ansprechen auf eine EGFR-gerichtete Therapie führte erstmals zu einer Substratifizierung von Lungenkrebs auf Basis definierter genetischer Veränderungen.⁴ Die Identifikation zahlreicher weiterer onkogener Veränderungen und Entwicklung zielgerichteter Therapien führt zu einer aktuell relevanten Unterscheidung von mehr als 10 verschiedenen treiberpositiven Lungentumoren.⁵ Auch hier sind diese Untergruppen auf Grundlage verfügbarer zielgerichteter Substanzen und somit durch prädiktive Biomarker definiert.

Zahlreiche der molekularen Subgruppen sind selten, was die Durchführung klinischer Studien erschwert. Konsequenterweise werden viele Studien als einarmige Phase-2-Studien in diesen molekular definierten Krankheitsgruppen durchgeführt. Trotz dieser methodischen Limitation führten zahlreiche dieser Studien zu Zulassungen zielgerichteter Therapien. Beispiele hierfür sind die Zulassung von zielgerichteten Substanzen für BRAF p.V600E-Mutationen oder RET-Fusionen.^{6,7} Die klinische Wirksamkeit der zielgerichteten Substanzen konnte jedoch zum Teil in großen internationalen Studien auch im Vergleich zur Chemoimmuntherapie – Standard beim treibernegativen Lungenkarzinom – nachgewiesen werden.⁸

Der Ausschluss von zahlreichen treiberpositiven Tumoren in relevanten Zulassungsstudien für neue Substanzen beim Lungenkarzinom, sowie die verminderte Wirksamkeit insb. von Immuntherapieoptionen betont jedoch die Un-

terschiedlichkeit der molekular definierten Subgruppen. Die Durchführung von Zulassungsstudien mit konventionellen Therapieregimen als Vergleichsarm – beispielhaft steht hierfür aktuell die Entwicklung neuer HER2-gerichteter Therapien für Lungenkarzinome mit HER2-Mutationen – kann daher auch kritisch diskutiert werden.

Tumoragnostische Therapie

Viele prädiktive Biomarker können – zum Teil mit unterschiedlicher Häufigkeit – in zahlreichen Tumorentitäten nachgewiesen werden. Es liegt somit nahe, effektive zielgerichtete Therapien in einem entitätsübergreifenden, molekular definierten Setting zu untersuchen. Aufgrund der Seltenheit vieler Alterationen und einer fehlenden Standardtherapie in dem tumorübergreifenden Design werden solche Studien häufig ebenfalls als einarmige Studien durchgeführt. Die hohe Wirksamkeit einzelner Substanzen hat dennoch zu ersten Zulassungen molekular stratifizierter Therapien für die Behandlung von Tumorerkrankungen mit Vorliegen definierter molekularer Veränderungen geführt.^{9,10} Dieses tumoragnostische Konzept stellt die molekulare Veränderung und nicht den histologischen Befund und das Ursprungsorgan in den Mittelpunkt und ist ein Paradigmenwechsel in der Onkologie.

Für manche der mituntersuchten seltenen Entitäten sind diese tumorübergreifenden Zulassungen die ersten Zulassungen überhaupt. Dennoch ist eine Vergleichstherapie in der tumorübergreifenden Betrachtung nicht allgemein definiert und wird überwiegend im Sinne eines „best supportive care“ interpretiert. Das klinisch-biologisch unterschiedliche Verhalten molekularer Tumorguppen, die hohe Wirksamkeit einiger zielgerichteter Substanzen und fehlende Standardtherapien für einige der mituntersuchten Entitäten erlauben jedoch auch hier eine kritische Diskussion.



© Frau Knispel

PD Dr. med. Damian Rieke ist Oberarzt in der Medizinischen Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie am Campus Benjamin Franklin und leitet das Zentrum für personalisierte Medizin – Onkologie am Comprehensive Cancer Center der Charité. Sein klinisch-wissenschaftliches Interesse gilt der Weiterentwicklung personalisierter Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Tumorerkrankungen.

Ein Wirksamkeitsnachweis des Konzeptes von molekular stratifizierten Therapien in einem cancer-of-unknown-primary- bzw. tumorübergreifenden Kontext konnte in zwei randomisierten Phase-2-Studien erbracht werden. In beiden Studien war eine zielgerichtete Therapie auf Basis individueller molekularer Veränderungen wirksamer als eine Standardtherapie auf Basis konventioneller Entscheidungsparameter.^{11,12}

Von der Subgruppe zur individuellen Betrachtung – ist jeder Tumor ein Einzelfall?

Die konsequente Weiterführung der oben dargestellten Substratifizierung ist eine hochindividuelle Betrachtung individueller molekularer Tumorprofile. Vor dem Hintergrund der zahlreichen genetischen Veränderungen in Tumorerkrankungen sind identische Profile kaum je nachweisbar, womit jeder Patient zu einem Einzelfall wird. Kontrollierte klinische Studien sind in diesem Kontext nur schwer denkbar. Der Einfluss komplexer molekularer Profile auf das Therapieansprechen konnte dennoch in mehreren Untersuchungen gezeigt werden. Hierbei wurden verschiedene genetische Signaturen als „Meta-Biomarker“ genutzt.^{13,14,15} Die Nutzung solcher Biomarker ist noch nicht prospektiv validiert, zeigt aber einen möglichen Weg beim Umgang mit molekularer Komplexität.

Therapeutisch werden möglicherweise individualisierte Medikamentenkombinationen notwendig werden, um effektive zielgerichtete Therapien bei Erkrankungen mit multiplen genetischen Läsionen durchzuführen. Auch hier sind konventionelle prospektiv kontrollierte Studiendesigns aufgrund der Vielzahl möglicher Therapiekombinationen praktisch nicht durchführbar. Eine Möglichkeit besteht beispielsweise in der Nutzung intraindividuelle Vergleichsdaten im Rahmen sogenannter N-of-1-Designs.^{16,17}

Fazit

Molekulare Tumoranalysen und nachfolgende stratifizierte personalisierte Therapieentscheidungen sind als Präzisionsonkologie heute Teil der Behandlungsroutine. Die Unterteilung von Krebserkrankungen auf Basis einzelner prädiktiver Biomarker lässt sich dabei relativ gut mit konventionellen Bewertungslogiken evaluieren. Die Entwicklung zu molekular definierten Krankheitsbegriffen, die Seltenheit vieler Veränderungen und die zunehmend individualisierte Betrachtung von Krankheiten erfordert jedoch die Berücksichtigung neuer Studiendesigns, um vielversprechende Therapieansätze zu testen und im Sinne einer personalisierten und evidenzbasierten Medizin in die Routine zu überführen.

Literatur

- ¹ Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996; 13:63-72. PMID: 8700555
- ² Baselga J. Phase I and II clinical trials of trastuzumab. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 1: S49-55. PMID: 11521722
- ³ Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32:1475-1495. PMID: 34678411
- ⁴ Lynch TL, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938. PMID: 15118073
- ⁵ Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. PMID: 36872130
- ⁶ Planchard D, Besse B, Groen HJM et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol*. 2022; 17(1):103-115. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.011. PMID: 34455067
- ⁷ Gainor JF, Curigliano G, Dong-Wan Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7):959-969. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. PMID: 34118197
- ⁸ Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389(20):1839-1850. doi: 10.1056/NEJMoa2309457. PMID: 37870973
- ⁹ Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156
- ¹⁰ Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23:1261-1273. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1. PMID: 36108661
- ¹¹ Krämer A, Bochtler T, Pauli C, et al. Molecularly guided therapy versus chemotherapy after disease control in unfavourable cancer of unknown primary (CUPI-SCO): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet*. 2024; 404(10452):527-539. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00814-6. PMID: 39096924
- ¹² Marchetti P, Curigliano G, Biffoni M, et al. Genomically matched therapy in advanced solid tumors: the randomized phase 2 ROME trial. *Nat Med*. 2025; 31:3514-3523. doi: 10.1038/s41591-025-03918-x. PMID: 41023484
- ¹³ Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. 2019; 25:744-750. doi: 10.1038/s41591-019-0407-5. PMID: 31011206
- ¹⁴ de Bortoli T, Benary M, Horak P, et al. Tumour mutational burden and survival with molecularly matched therapy. *Eur J Cancer*. 2023; 190:112925. doi: 10.1016/j.ejca.2023.05.013. PMID: 37544709
- ¹⁵ Verkerk K, Zevenijm LJ, van de Haar J, et al. The pathway alteration load is a pan-cancer determinant of outcome of targeted therapies: results from the Drug Rediscovery Protocol (DRUP). *ESMO Open*. 2025; 10:104112. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104112. PMID: 39778224
- ¹⁶ Sicklick JK, Nishizaki D, Miyashita H, et al. Investigation of Profile-Related Evidence Determining Individualized Cancer Therapy (I-PREDICT) N-of-1 Precision Oncology Study: Molecular Profiling to Match Individually Dosed, Personalized Drug Combinations. *J Clin Oncol*. 2026; 44: 540-552. doi: 10.1200/JCO-25-01453. PMID: 41505666
- ¹⁷ Belin L, Kamal M, Mauborgne C, et al. Randomized phase II trial comparing molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy in patients with refractory cancer: cross-over analysis from the SHIVA trial. *Ann Oncol*. 2017; 28: 590-596. doi: 10.1093/annonc/mdw666. PMID: 27993804

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Solisten – im juristischen Kontext

Prof. Dr. Stefan Huster | Direktor des Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht,
Ruhr-Universität Bochum

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist von zentraler Bedeutung im AMNOG-Verfahren, da der Arzneimittelpreis ausschließlich am Zusatznutzen gegenüber dieser Vergleichsgröße orientiert wird. Schwierigkeiten entstehen insbesondere bei unklarer oder fehlender zVT, etwa bei sogenannten Solisten. Am Beispiel „Regadenoson“ wird gezeigt, dass auch off-label genutzte Therapien als Vergleich herangezogen werden können. Ein Urteil des Bundessozialgerichts stellte dies infrage, wurde jedoch durch gesetzliche Klarstellungen korrigiert: Grundsätzlich sollen alle neuen Arzneimittel bewertet werden. Trotz dieser Neuregelung bleibt die Bestimmung der zVT – insbesondere bei fehlenden Standardtherapien oder Off-Label-Use – ein rechtlich und praktisch komplexes Problem.

1 Das AMNOG installiert ein rein outputorientiertes System der Preisfindung: Der Erstattungsbeitrag hängt nicht von den Kosten für die Entwicklung und Produktion eines neuen Arzneimittels ab, sondern ausschließlich von dessen Zusatznutzen. Damit bekommt die Frage eine zentrale Bedeutung, was der Maßstab für die Bestimmung des Zusatznutzens und dessen Monetarisierung ist, womit also das neue Präparat in medizinischer und finanzieller Hinsicht verglichen wird. Die Antwort der einschlägigen Rechtsgrundlagen ist eindeutig: Es geht insoweit um den bisherigen Versorgungsstandard, die sogenannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Gegenüber dieser zVT muss der Zusatznutzen dargelegt werden; auch der Erstattungsbeitrag orientiert sich an den Jahrestherapiekosten dieser zVT, indem bei nicht nachgewiesenem Zusatznutzen diese Kosten grundsätzlich¹ den Erstattungsbetrag deckeln (vgl. Paragraph 5 Abs. 1 RahmenV) und indem die Monetarisierung des belegten Zusatznutzens als „Zuschlag“ auf die zVT-Kosten vorgenommen wird (Paragraph 5 Abs. 2 RahmenV).²

Es ist daher nicht überraschend, dass im Verfahren vor der AMNOG-Schiedsstelle die Bestimmung der zVT und ihrer Kosten regelmäßig ein maßgeblicher Aspekt ist. Für die Schiedsstelle ist das primär eine Interpretationsaufgabe, weil ihr die Auswahl der zVT und die Benennung ihrer Kosten im Nutzenbewertungsbeschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorgegeben sind. Probleme entstehen immer dann, wenn der Beschluss des G-BA Interpretationsspielräume lässt. So werden nicht selten mehrere zVT aufgeführt, so dass die Schiedsstelle sich überlegen muss, ob sie nach Paragraph 130b Abs. 3 SGB V einfach die wirtschaftlichste Alternative zugrunde legen kann oder einen Versorgungsmix zu bilden hat, weil die Patientenpopulation differenziert versorgt werden muss. Auch die Kostenbestimmung ist nicht immer eindeutig, wenn zum Bei-

spiel der Beschluss des G-BA nur einen Kostenrahmen vorgibt.

Für den G-BA selbst besteht die Herausforderung in der Regel darin, die zVT rechtssicher zu bestimmen. Ein Sonderproblem werfen dabei Fälle auf, in denen gar keine Standardtherapie – und damit keine zVT – zu existieren scheint.

2. In einer etwas eigenartigen Konstellation war dies der Fall für das Präparat „Rapiscan“ (Wirkstoff Regadenoson), das zugelassen ist als pharmakologischer Stressauslöser für die Messung der fraktionellen Flussreserve der Stenose (FFR-Messung). Hier bestand zunächst Unklarheit, ob dieses Präparat einer Nutzenbewertung unterzogen werden muss, weil die FFR-Messung (und damit auch dieses Diag-

nostikum) bereits Gegenstand einer Methodenbewertung nach Paragraph 135 SGB V gewesen war. Der G-BA forderte den pharmazeutischen Unternehmer nach einigem recht unglücklichen Hin und Her schließlich zu einer Dossiereinreichung auf. Da dies nicht erfolgte, gelangte der G-BA schon deshalb in der Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen sei. Dabei wurde als zVT eine „pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes“ angesetzt, wobei die in der Praxis regelmäßig eingesetzten, aber dafür nicht zugelassenen Wirkstoffe Adenosin und Nitroprussid als „geeignete Komparatoren“ bezeichnet wurden.

Nach erfolglosen Verhandlungen der Parteien setzte die Schiedsstelle nach Paragraph 130b SGB V – unter dem Vorsitz des Autors – einen Erstattungsbetrag fest. Sie sah sich dabei an die Feststellungen des G-BA im Nutzenbewertungsbeschluss und dessen Tragenden Gründen – dass hier ein AMNOG-Verfahren durchzuführen, dass kein Zusatznutzen belegt und dass die „pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes“ hier als zVT anzusetzen ist – gebunden. Auf dieser Grundlage orientierte sie den Erstattungsbetrag an den Kosten der vom G-BA aufgeführten „geeigneten Komparatoren“ (inklusive eines sehr moderaten Abschlags, da gar kein Dossier eingereicht worden war – vorgesehen ist dieser Abschlag in Paragraph 130b Abs. 3 S. 5 SGB V a.F., jetzt in Paragraph 130b Abs. 3 S. 4 SGB V).³ Anders als vom GKV-Spitzenverband angeregt, hat sie dabei allerdings nicht nur auf den billigeren der beiden „Komparatoren“ abgestellt, sondern den Hinweis auf die „ärztliche Maßgabe“ so verstanden, dass hier beide „Komparatoren“ nicht unmittelbar als zVT, sondern lediglich im Rahmen der Preisbestimmung der zVT – mangels näherer Informationen über die Verwendungshäufigkeit in gleicher Gewichtung – zu berücksichtigen sind.

Im Verfahren vor der Schiedsstelle und insbesondere im



© privat

Prof. Dr. Stefan Huster studierte Rechtswissenschaft und Philosophie in Bielefeld und Frankfurt. An der Juristischen Fakultät der Universität Heidelberg wurde er promoviert und habilitiert. Seit 2004 ist er Professor für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie sowie Direktor des Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht an der Ruhr-Universität Bochum. Er ist Mitglied der Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften und war Unparteiischer Vorsitzender der AMNOG-Schiedsstelle.

Verfahren vor dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg (LSG) auf Klage des Unternehmers wurde unter anderem über die „Neuheit“ des Präparats, aber auch über das Verhältnis der bereits erfolgten Nutzenbewertung nach Paragraph 135 SGB V zum AMNOG-Verfahren gestritten. Tatsächlich liegt die Frage auf der Hand, ob und inwieweit ein Arzneimittel, das nur im Rahmen eines diagnostischen Verfahrens eingesetzt wird, in diesem Verfahren einen Zusatznutzen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte nachweisen kann. Ebenfalls diskutiert wurde die Frage, ob die als „Komparatoren“ bezeichneten Arzneimittel zur Bestimmung eines zVT-Preisankers herangezogen werden können, obwohl ihre Anwendung insoweit off label erfolgt. Das LSG hat jedenfalls den Schiedsspruch und den incidenter überprüften Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA akzeptiert und die Klage abgewiesen.⁴

3. Zu einem anderen Ergebnis ist dann das Bundessozialgericht (BSG) in seinem Revisionsurteil gekommen:⁵ Der Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA sei rechtswidrig, weil das Präparat einen „therapeutischen Solisten“ darstelle und deshalb ein Nutzenbewertungsverfahren gar nicht hätte eingeleitet werden dürfen. Dass auch der auf dem G-BA-Beschluss fußende Schiedsspruch für rechtswidrig erklärt und aufgehoben wurde, war dann nur noch die rechtslogische Folge dieser Erkenntnis. Die Entscheidung des BSG war zumindest in dem Sinne überraschend, dass sie sich maßgeblich auf einen Aspekt stützte, der in dem bisherigen Verfahren nur am Rande thematisiert worden war, nämlich eine Nichtanwendbarkeit des AMNOG-Verfahrens auf „Solisten“.

Tatsächlich hat die Diskussion dieses Status der sog. Solisten in der Preisregulierung eine gewisse Tradition. In der vor dem AMNOG gesetzlich vorgesehenen, aber nie in Gang gekommenen Festsetzung eines Höchstbetrags war

ausdrücklich vorgesehen, dass „Arzneimittel, (...) für die eine Kosten-Nutzen-Bewertung nur im Vergleich zur Nichtbehandlung erstellt werden kann, weil eine zweckmäßige Therapiealternative fehlt, (...) von der Festsetzung eines Höchstbetrags auszunehmen“ sind (Paragraph 31 Abs. 2a S. 7 SGB V in der bis 31.12.2010 geltenden Fassung). Politisch war die Absicht offensichtlich, dass diese Lücke mit dem AMNOG geschlossen werden sollte; die zitierte Regelung ist dann mit Erlass des AMNOG auch aufgegeben worden. Versuche, die Nichtanwendbarkeit des AMNOG auf Solisten juristisch zu begründen,⁶ sind ohne größere Resonanz geblieben. Es ist deshalb nicht überraschend, dass der Gesetzgeber auf das BSG-Urteil prompt korrigierend reagiert hat.⁷

Angesichts der gesetzlichen Korrektur hat die Frage, ob das BSG-Urteil – das sich ja immerhin gegen eine lange Praxis des G-BA wendet – juristisch überzeugt, eher rechtshistorischen Wert. Die Bewertung hängt nicht zuletzt davon ab, wie man den Stellenwert der off label eingesetzten Arzneimittel einschätzt. Wer für die zVT-Bestimmung auf die tatsächliche Versorgungssituation abstellt, wird mit dem off label-Einsatz wenig Probleme haben. Ist man dagegen der Ansicht, dass ein off label-Einsatz jenseits der Voraussetzungen des Paragraphen 35c SGB V heikel ist, wird man die „Komparatoren“ hier nicht berücksichtigen wollen und dem neuen zugelassenen Arzneimittel den Status eines „zulassungsrechtlichen Solisten“ zubilligen.⁸

Kaum überzeugend ist der Verweis des BSG auf die mit dem AMNOG erfolgte Änderung des Paragraphen 92 Abs. 1 S. 1 SGB V: Dass der G-BA seitdem keinen Verordnungsaußchluss eines Arzneimittels nur wegen fehlenden Nutzen nachweises vornehmen darf, trägt schwerlich die Folgerung, dass therapeutische Solisten für die Preisfindung nicht mehr auf ihren Zusatznutzen bewertet werden dürfen.⁹

Zudem wird man dabei berücksichtigen müssen, dass die „off label-zVT“ nur eine Fallkonstellation darstellen. Die Problematik der Bewertung von Solisten kann sich auch stellen, wenn als zVT lediglich beobachtendes Abwarten oder best supportive care in Betracht kommt; möglicherweise liegt sie auch vor, wenn lediglich eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT benannt werden kann, weil es bei einer individuell gesteuerten Therapieform an der erforderlichen Standardisierbarkeit fehlen könnte.

4. Es liegt in der Logik des AMNOG, dass alle neuen Arzneimittel der frühen Nutzenbewertung unterzogen werden sollen, wenn sie nicht – wie Orphan Drugs und Reserveantibiotika – ausdrücklich davon ausgenommen sind; eine dauerhafte freie Preisfestsetzung durch den Unternehmer soll flächendeckend vermieden werden. Es ist daher nachvollziehbar, dass der Gesetzgeber dies als Reaktion auf die Entscheidung des BSG im ALBVVG¹⁰ „klargestellt“ hat – zunächst durch die ausdrückliche Festlegung in Paragraph 35a Abs. 1 S. 1 SGB V, dass „alle“ neuen Arzneimittel nutzenbewertet werden. Eine „Klarstellung“ kann in derartigen Fällen immer zweierlei heißen: Es war alles schon klar und wird nur nochmals verdeutlicht – oder es war alles unklar und wird jetzt endlich geklärt. Befürworter und Kritiker des BSG-Urteils werden das entsprechend unterschiedlich einschätzen.

Wenig Probleme machte die Neuregelung für Konstellationen, in denen gar keine oder jedenfalls keine Therapie mehr mit kurativen Ambitionen zur Verfügung steht, so dass das zu bewertende Arzneimittel in diesem Sinne einen „therapeutischen Solisten“ darstellt. Hier sollte von vornherein in Paragraph 6 Abs. 2 AM-NutzenV „klargestellt“ werden, dass „auf die Versorgungssituation (abzustellen ist), wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde“, und dass als zVT auch „eine nichtmedika-

mentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen, palliativ-medizinischen oder palliativ-pflegerischen Behandlung oder das beobachtende Abwarten“ in Betracht kommen.¹¹ Der Einwand, dass hier verfassungsrechtliche Bedenken bestehen,¹² hat sich zu Recht nicht durchgesetzt, weil es hier nicht um Leistungsansprüche der Versicherten, sondern um Bewertungsrelationen in der Preisfindung geht.

Mehr Schwierigkeiten machte die Reaktion auf die vom BSG aufgerufene off label-Konstellation des (auch) „zulassungsrechtlichen Solisten“. Das BSG hatte hier neben dem Off-Label-Use, der durch einen Beschluss des G-BA nach Paragraph 35c SGB V legitimiert ist, es zwar für möglich gehalten, dass auch „aus anderen Gründen“ ein zulassungsrechtlicher nicht ein therapeutischer Solist ist,¹³ es gleichzeitig aber aus legitimationsrechtlichen Erwägungen, die an eine Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts anknüpfen,¹⁴ für erforderlich gehalten, dass dem G-BA dabei kein erheblicher Spielraum eingeräumt wird, sondern eine „hinreichend dichte Anleitung“ im Recht vorhanden ist.¹⁵ Die unparteiischen Mitglieder des G-BA haben daher im Gesetzgebungsvorhaben insoweit eine differenziertere Regelung im Sinne einer „Vergleichstherapie zu Bewertungszwecken“ angemahnt,¹⁶ die dann in der Sache über die Beschlussempfehlung des Gesundheitsausschusses¹⁷ auch in Paragraph 6 Abs. 2 S. 3 AM-NutzenV gelangt ist:

„Als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der Gemeinsame Bundesausschuss ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach Paragraph 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssitu-

ation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

- erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
- die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
- die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.“

Damit dürfte es weithin möglich sein, den sinnvollen Bedarf zu decken, in der Nutzenbewertung Off-Label-Use als zVT anzuerkennen.¹⁸ Allerdings haben derartige punktgenaue Vorgaben auch ihre Tücken: Wenn die Voraussetzungen des Paragraphen 6 Abs. 2 S. 3 AM-NutzenV nicht vorliegen – etwa Bedenken gegen die „Regelhaftigkeit“ bestehen –, sind die Auswege versperrt, weil angesichts des verfassungsrechtlichen BSG-Hinweises auf die „hinreichend dichte“ rechtliche Anleitung kein kreativ-großzügiger Umgang des G-BA mit diesen Vorgaben zu erwarten ist.

5. Man mag es bedauern, dass mit dieser durch das ALBVVG eingeführten Regelung keine vollständige Übereinstimmung von Leistungs- und Preisfindungsrecht mehr besteht,¹⁹ aber das ist kaum zu vermeiden, solange die tatsächliche Versorgungssituation in Teilen durch einen unregulierten Off-Label-Use geprägt ist und die Preisfindung an diese tatsächliche Versorgungssituation anknüpfen soll (so jetzt ausdrücklich Paragraph 6 Abs. 2 S. 2 AM-NutzenV). Auch ist nicht zu erkennen, dass das AMNOG-Verfahren nicht in der Lage wäre, für „Solisten“ im Sinne des Paragraphen 6 Abs. 2 S. 2 ff. AM-Nutzen-V einen angemessenen Preis

festzusetzen, da typischerweise der Nachweis eines Zusatznutzens gelingen wird und ein Gestaltungsspielraum entsteht, weil die „Leitplanken“ des Paragraphen 130b Abs. 3 SGB V idF. des GKV-FinStG nicht greifen.²⁰

Literatur

¹ Abgesehen von einer Abweichung von der Soll-Regelung, deren Handhabung durch die Schiedsstelle das LSG in zwei Entscheidungen bestätigt hat; vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil v. 16.6.2025, L 9 KR 251/22 KL (Selpercatinib), und Urteil v. 26.11.2025, L 1 KR 106/23 KL (Dostarlimab).

² Diese Formulierung mag man für unglücklich halten, weil sie die Monetarisierung des Zusatznutzens zu eng und in missverständlicher Weise an die zVT-Kosten koppelt, vgl. dazu Huster, NZS 2017, 681, 685 f.

³ Schiedsspruch v. 1.7.2020, 3 P 4-20.

⁴ LSG Berlin-Brandenburg, Urt. v. 24.9.2021, L 28 KR 329/20 KL, PharmR 2022, 124 ff. Vgl. dazu die Anmerkungen von Fiekas, A&R 2022, 52 ff.; Nitz, PharmR 2022, 147 ff.

⁵ BSG, Urteil v. 22.2.2023, B 3 KR 14/21 R, MedR 2023, 662 ff. Vgl. dazu Anders, PharmR 2023, 346 ff.; Gaßner/Strömer, GuP 2023, 154 ff.; Mertens, G+G 2023, Nr. 6, 35; Penner, SGB 2023, 635 ff.; Volkwein, MedR 2023, 667 ff.

⁶ Vgl. insbesondere Stallberg, PharmR 2016, 109 ff.

⁷ Vgl. dazu sogleich unter 4.

⁸ So das BSG, aaO., Rn. 27 ff.

⁹ So aber wohl BSG, aaO., Rn. 22.

¹⁰ Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz), BGBl. 2023 I Nr. 197 vom 26.7.2023.

¹¹ So bereits Art. 6 des ALBVVG-Entwurfs, vgl. BT-Drs. 20/6871, S. 17.

¹² Vgl. die Stellungnahme des vfa, S. 4 f. (Ausschuss-Drs. 20(14)113(1)).

¹³ BSG, aaO., Rn. 32.

¹⁴ Vgl. BVerfGE 140, 229 ff.

¹⁵ BSG, aaO., Rn. 37.

¹⁶ Vgl. deren Stellungnahme vom 8.6.2023, S. 8 ff.

¹⁷ Vgl. BT-Drs. 20/7397, S. 37 und 67.

¹⁸ Vgl. dazu auch Rasch, Monitor Versorgungsforschung 4/23, 36.

¹⁹ Zur Kritik der Regelung vgl. etwa Penner, SGB 2023, 635, 638 ff.

²⁰ So auch die Gesetzesbegründung, vgl. BT-Drs. 20/6871, S. 35.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Neue Facetten eines alten Streitthemas

Dr. Florian Staeck

Die Frage der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und die Möglichkeit ihrer Änderung während eines laufenden Nutzenbewertungsverfahrens begleiten das AMNOG seit seinem Start im Jahr 2011. Diese Frage adressiert einen grundlegenden Zielkonflikt im Verfahren der frühen Nutzenbewertung: Die zVT muss einerseits nach Paragraph 6 der Arzneimittel-nutzen-Verordnung den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse und die tatsächliche Versorgungssituation widerspiegeln. Andererseits ist die forschende Pharmaindustrie auf planbare Rahmenbedingungen angewiesen, damit die in klinischen Studien aufgewiesene Evidenz auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann.

Pharmazeutische Hersteller können beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine Beratung auch im Hinblick auf die Festlegung der zVT in Anspruch nehmen. Diese hat allerdings nur Orientierungsfunktion und keinen rechtlich bindenden Charakter. Zugleich können Hersteller das Design der durchgeführten Studien nicht mehr anpassen, wenn sich die zVT kurz vor der Zulassung noch ändert. Die Diskussion um die zVT spiegelt insoweit immer aktuelle Trends und Herausforderungen bei der Umsetzung der AMNOG-Verfahren wider.

Vor diesem Hintergrund haben sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung am 20./21. März 2026 in Berlin getroffen. Die Tagung stand unter dem Übertitel: „Zweckmäßige Vergleichstherapie: Status, Fallstricke, Trends.“ Begleitet wurde die Tagung von einer Neuerung: Seit dem 1. März 2026 wird die zVT zum Start des Nutzenbewertungsverfahrens auf der Webseite des G-BA veröffentlicht. Zuvor erfolgte dieser Schritt erst zusammen mit der Veröffentlichung im Dossier. Die Begründung für die Wahl der zVT erfolgt hin-

gegen nach wie vor erst mit dem Nutzenbewertungsbeschluss.

Ein Indiz für den kontroversen Charakter der zVT-Festlegung ist allein darin zu sehen, dass offenbar kein Konsens über die quantitative Dimension des Problems besteht: Bei der Tagung variierten die Angaben zur Häufigkeit von zVT-Änderungen zwischen fünf bis zehn Prozent und 20 Prozent aller Nutzenbewertungsverfahren.

Klinisch tätige Teilnehmer hoben hervor, bei der zVT handelt es sich nicht um einen statischen Begriff, sondern um ein „bewegliches Ziel“. Denn die Festlegung eines Therapieziels erfolge immer im Kontext von klinischer Beurteilung, Patientenpräferenzen und Nutzen-Risiko-Abwägungen. Tatsächlich existiere ein schwer auflösbares Spannungsfeld zwischen Leitlinien, Versorgungsrealität und Kosteneffizienz: Der bei der pivotalen Studie gewählte Komparator könne dann zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung bereits nicht mehr dem Versorgungsstand entsprechen.

Umfangreich wurden bei der Tagung Möglichkeiten erörtert, möglichst früh Evidenz zu generieren. Hier könnte ein Horizon Scanning helfen, das drei bis vier Jahre, bevor ein Wirkstoff zugelassen wird, starten sollte. Dazu sollten sich Hersteller, Fachgesellschaften und der G-BA zusammensetzen, so der Vorschlag. Ein solcher Versuch, Evidenz zu generieren, habe viele Vorteile – beispielsweise im Vergleich zu einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD). Andere Teilnehmer plädierten dafür, bereits Phase-1-Daten aus klinischen Studien in Register aufzunehmen. Ungeklärt blieb bei diesen Vorschlägen die Frage, wie solche Modelle finanziert werden können.

Beklagt wurde in der Diskussion, dass das Bundessozialgericht dem G-BA durch seine Rechtsprechung Steine in den Weg gelegt habe: Eine „lernende Preisbildung“ im AMNOG-Verfahren werde gebremst, weil der G-BA von sich

aus keine neue Nutzenbewertung veranlassen dürfe. Denn pharmazeutische Hersteller würden in der Regel mit diesem Wunsch nur dann vorstellig werden, wenn sie positive Ergebnisse vorzuweisen hätten, hieß es.

Positionen der Industrie: Seitens der Industrie wurde betont, die zVT stelle einen Dreh- und Angelpunkt des AMNOG-Verfahrens dar. Dabei liege die Deutungshoheit für die Festlegung des Versorgungsstandards allein beim G-BA. Beklagt wurde, der Ausschuss informiere nicht den Hersteller im Falle einer Änderung der zVT nach einer Beratung. Ein solches Vorgehen sei nicht mit einer Fairness des Verfahrens vereinbar. Gefordert wurde demgegenüber, nach einer Beratung zur zVT sollte der G-BA frühestmöglich und proaktiv entsprechende Änderungen mitteilen.

Angesichts der zunehmenden Dynamik von Vergleichstherapien in einzelnen Fachgebieten wurden konkrete Vorschläge der Industrie artikuliert: Für die Fälle, in denen eine zVT in Übereinstimmung mit der Beratung des G-BA in einer klinischen Studie eingesetzt wurde, sollte der Zusatznutzen auch gegenüber dieser Therapie nachgewiesen werden können. Generell wurde in Frage gestellt, ob die Vielzahl getrennter Teilfragestellungen zur zVT in Nutzenbewertungsverfahren immer notwendig sei. Zugleich wurde die Hoffnung geäußert, die europäische Nutzenbewertung (EU-HTA) könne künftig mit weniger Segmentierung und mehr Planungssicherheit einhergehen.

Dem wurde entgegengehalten, die im Pharmadialog der Bundesregierung geäußerte Forderung, die zVT dürfe in laufenden Nutzenbewertungsverfahren nach einer Beratung nicht mehr angepasst werden, sei problematisch. Im Falle neuer Wirkstoffklassen wäre die zVT dann nicht mehr vereinbar mit den jeweils aktuellen Leitlinien.

Positionen der Krankenkassen: Andere Tagungsteilnehmer ließen erkennen, dass sie das Thema zVT im Kontext struktureller Reform des AMNOG-Verfahrens verankert sehen möchten. Verwiesen wurde darauf, dass bei der Hälfte aller Änderungen einer zVT zu Beginn oder während des Nutzenbewertungsverfahrens, Evidenz schließlich als geeignet angesehen wird. Dies geschehe dann im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, hieß es zur Erläuterung.

Andere bemängelten, dass der Fokus des Verfahrens bislang auf den Phasen des Markteintritts und des Patentauslaufs von Wirkstoffen liege. Dagegen fehlten Mechanismen, in deren Folge alte Wirkstoffe durch neue verdrängt werden. Tatsächlich kämen neue Medikamente immer „on top“ dazu. Dem wurde entgegengehalten, zwei Drittel aller AMNOG-Produkte erhielten in ihrem Lebenszyklus mindestens zwei Preissenkungen.

Reevaluationen im Zeitverlauf sowie die strikte Umsetzung von Preis-Mengen-Regelung wurden von Seiten der Krankenkassen als wichtige Handlungsoptionen erwähnt. Der Gesetzgeber habe allerdings bisher keine klare gesetzliche Grundlage für Preis-Mengen-Regelungen vorgelegt – obwohl nach Angaben von Teilnehmern mit diesem Instrument Einsparungen von 50 bis 100 Millionen Euro im Jahr verbunden sein könnten. Dabei würden zuvor vereinbarte Preisreduzierungen dann greifen, wenn ein bestimmtes Umsatzplateau eines Wirkstoffs erreicht worden ist. Es sei aber nicht möglich, eine fehlende tragfähige Norm des Gesetzgebers durch Entscheidungen der Schiedsstelle nachträglich zu kompensieren.

Seit langem Ziel der Kritik der Krankenkassen ist die Fiktion eines Zusatznutzens bei Orphan Drugs. Die Nutzenfiktion sei kein geeignetes Instrumentarium zur Förderung von Wirkstoffen bei seltenen Erkrankungen – dies müsse an anderer Stelle erfolgen.

Potenziale von Registerdaten bei der zVT-Bestimmung:

Registerdaten könnten zum einen dazu beitragen, in Echtzeit zu zeigen, welche Therapie aktuell eingesetzt wird. Zum anderen könne ein externer Kontrollarm durch adjustierte Vergleiche auch fehlende Evidenz liefern, hieß es. In diesen Konstellationen sei es möglich, auch bei Fehlen einer randomisierten kontrollierten Studie belastbare Evidenz zum Zusatznutzen zu generieren. Zu den unverzichtbaren Qualitätsanforderungen an Register gehörten unter anderem eine prospektive Planung und Datenerhebung, die Identifizierung von Confoundern oder die Erhebung von Patient Reported Outcomes (PRO). Hinsichtlich der Repräsentativität hieß es, es könne bei Registerdaten nicht um eine Vollabdeckung, aber um eine belastbare Stichprobe für das Patientenkollektiv gehen. Hinsichtlich der Zeitplanung von Registerstudien sei es ratsam, bereits in der Phase 3 damit zu beginnen. Zur Wahrheit gehöre allerdings auch, dass im Rahmen von AMNOG-Verfahren Daten aus externen Kontrollarmen bisher nur in Ausnahmefällen akzeptiert worden sind und die AbD als Instrument weit hinter ihren Erwartungen zurückgeblieben ist.

Umgang mit „Solisten“ in der zVT-Bestimmung: Sonderprobleme der zVT-Bestimmung treten dann auf, wenn gar keine Standardtherapie zu existieren scheint, auf die eine zVT referenzieren könnte. Diese betreffen dann nicht nur die Bestimmung geeigneter Komparatoren, sondern auch die Frage der Festlegung der Kosten einer zVT. In einer vielfach als überraschend wahrgenommenen Entscheidung hat das Bundessozialgericht 2023 entschieden, dass AMNOG-Verfahren könne nicht auf „therapeutische Solisten“ angewendet werden.

Dies wurde als ein Widerspruch zu der gesetzgeberischen Absicht kommentiert, wonach der Gesetzgeber ursprünglich alle neu zugelassenen Arzneimittel der frühen

Nutzenbewertung unterwerfen wollte. Der Gesetzgeber hat zwar noch im gleichen Jahr mit einer Klarstellung reagiert, wonach nur Orphan Drugs und Reserveantibiotika von diesem Gebot ausgenommen sind. Als Problem verblieben aber Konstellationen, bei denen die zVT auf einen Off-Label-Use Bezug nimmt.

Ausnahmsweise, so wurde es schließlich in der Arzneimittelnutzen-Verordnung geregelt, kann nun der Gemeinsame Bundesausschuss die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen. Der verbreitete Off-Label-Einsatz führe an dieser Stelle dazu, dass das Leistungs- und das Preisrecht auseinanderfallen, hieß es bedauernd von Teilnehmern.

Kasuistische Festlegungen durch das Bundesgesundheitsministerium funktionierten nicht wirklich, lautete ein Fazit. Wolle man das AMNOG als „lernendes System“ ausgestalten, dann müsse der Gesetz- und Ordnungsgeber der Selbstverwaltung auch die Möglichkeit geben, es organisches weiterzuentwickeln, lautete die Forderung.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Britta Bickel	Dr. Harald Herholz	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Dr. Friedhelm Leverkus	Susanne Teupen
Dr. Martin Danner	Dr. Ulf Maywald	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Marcel Fritz	Dr. Hendrik Pugge	
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Daniela Preukschat	
Dr. Michael Ermisch	Dr. Andrej Rasch	

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Prof. Dr. Peter Berlit	Dr. Harald Herholz	Dr. Hendrik Pugge
Britta Bickel	Dr. Jasmin Hotzy	Dr. Andrej Rasch
Dr. Sabine Busies	Prof. Dr. Stefan Huster	PD Dr. Damian Rieke
Dr. Jan Daniels-Trautner	Dr. Florian Jantschak	Dr. Dominic Roters
Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich	Dr. Henning Kleine	Leonie Ruhwinkel
Mirjam Einecke-Renz	Prof. Dr. Sebastian Kluckert	Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Michael Ermisch	Dr. Werner Kulp	Dr. Christian Rybak
Edith Frénoy	PD Dr. Stefan Lange	Yvonne Schmidt
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke	Dr. Friedhelm Leverkus	Dr. Felix Schönfeldt
Tobias Gemmel	Prof. Dr. Florian Lordick	Susanne Teupen
Dr. Antje Haas	Dr. Ulf Maywald	Wolfgang van den Bergh
Prof. Thomas Hammerschmidt	Dr. Christine Müller	Prof. Dr. Jürgen Wasem
Prof. Josef Hecken	Dr. Laura Naumann	
Meike Helmold	Dr. Daniela Preukschat	

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

Prof. Josef Hecken
Prof. Dr. Peter Berlit
Meike Helmold
Dr. Felix Schönfeldt
Dr. Michael Ermisch
Matthias Müller
Marc Schmid
Dr. Antje Haas
Leonie Ruhwinkel
Dr. Sabine Busies
Dr. Martina Jänicke
Michael Pröschel
Dr. Andrej Rasch
Prof. Dr. Florian Lordick
PD Dr. Damian Rieke
Prof. Dr. Stefan Huster

BILDNACHWEIS

Titelbild:
[M] Alexandra / stock.adobe.com |
Springer Medizin Verlag

LAYOUT / GRAFIK

Michaela Illian
Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediacenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg
© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, September 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 Forschen-
der Arzneimittelhersteller e.V.,
Cencora Global Consulting Services
(vorm. Xcenda)

Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Herausforderungen & Trends

Ausgabe 23
September 2026
ISSN 2364-916X