

10 Jahre AMNOG: Eine Erfolgsgeschichte mit angezogener Handbremse

ANTJE HAAS ET AL.

Dr. Antje Haas ist Leiterin der Abteilung Arznei- und Heilmittel

Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist Leiterin des Referats AMNOG EBV

Dr. Annette Zentner ist Fachreferentin im Referat AMNOG G-BA

Dr. Kerstin Pietsch ist Fachreferentin im Referat AMNOG EBV

Dr. Daniel Erdmann ist Teamleiter Querschnittsaufgaben im Referat AMNOG EBV

Susanne Henck ist Fachreferentin im Referat AMNOG EBV

Andreas Nickel ist Fachreferent im Referat AMNOG EBV

Dr. Martin Hastedt ist Fachreferent im Referat AMNOG G-BA

Dr. Stefan Hönzke ehemals Fachreferent im Referat AMNOG EBV

Dr. Gerrit Müller ist Fachreferent im Referat AMNOG EBV

alle GKV-Spitzenverband, Abteilung Arznei- und Heilmittel, Berlin

Kaum ein regulatorischer Bereich im Arzneimittelmarkt ist von so hoher Reformdynamik geprägt wie das AMNOG¹-Verfahren. Seit Verabschiedung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes Ende 2010 verging nahezu kein Jahr ohne mehr oder weniger einschneidende Veränderungen der rechtlichen Grundlagen. Nach zehn Jahren ziehen wir aus Sicht des GKV-Spitzenverbands Bilanz und richten den Blick auf die Herausforderungen der Zukunft.

Das erste Jahrzehnt der Zusatznutzenbewertung und Erstattungsbeitragsverhandlung von Arzneimitteln nach dem AMNOG war geprägt von einem kontinuierlichen Wandel der Rahmenbedingungen (Tabelle 1). Während die ersten Reformen durch insgesamt neun Gesetze (Abbildung 1) von Nachjustierungen technischer Details gekennzeichnet waren², kam es bereits mit der Aufhebung des Wirtschaftlichkeitskriteriums bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)³ ab 2013 zu tiefgreifenden Gesetzesänderungen, die die ursprüngliche Stringenz des AMNOG-Verfahrens an wesentlichen Stellen ausbremsten.

Zu diesen zählte insbesondere die 2014 vorgenommene Rücknahme der Nutzenbewertung des Bestandsmarkts, d.h. von Arzneimitteln, die bereits vor Inkrafttreten des AMNOG im Verkehr waren⁴. Die dadurch verhinderte unabhängige Bewertung dieser Arzneimittel, die fehlende Kontrolle möglicher Preiswillkür und die damit einhergehende Ungleichbehandlung von direkt im Wettbewerb stehenden Arzneimitteln führten zu einer spürbaren Schwächung des AMNOG-Verfahrens. Die gesetzliche Kehrtwende wirkt bis heute nach. Daran änderte auch nichts, dass der Gesetzgeber drei Jahre später die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit einer Neuzulassung – stark eingeschränkt – erneut ermöglichte⁵. Diese sog. kleine

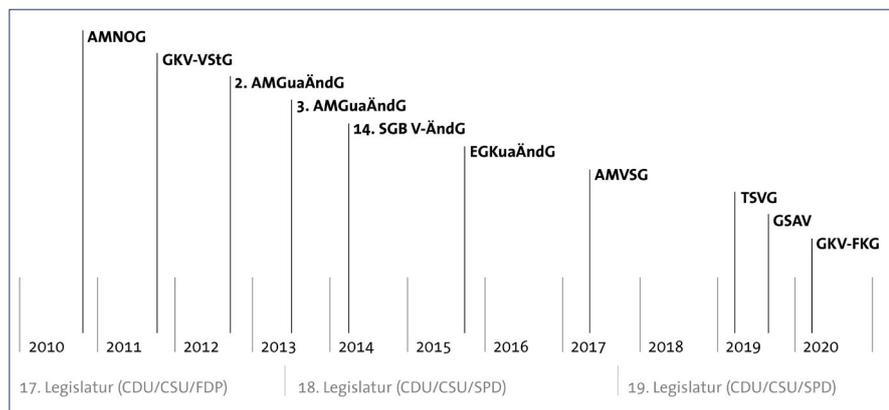
Bestandsmarkt看wertung kann nur sehr vereinzelt zur Anwendung kommen.

Weitere einschneidende Eingriffe wurden mit dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) im Jahr 2017 initiiert, die teils in Folgereformen weiter ausgebaut wurden: Das für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drugs) geschaffene Privileg, vom Nachweis des Zusatznutzens auf Basis klinischer Studiendaten teilentlastet bzw. gänzlich freigestellt zu werden, wurde in der Folge auf Kinderarzneimittel und Reserveantibiotika ausgeweitet.

Einen erkennbaren Einfluss auf die Gesetzgebung der vergangenen 18. Legislaturperiode hatte der zweijährige Pharmadialog der Bundesregierung mit Verbänden der Pharmaindustrie (BMG 2016), der als ungewöhnliches gesundheitspolitisches Format aufgrund mangelnder Beteiligung anderer Akteure so-

- 1 Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22.12.2010
- 2 GKV-Versorgungsstrukturgesetz (GKV-VStG) vom 22.12.2011; Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (2. AMGuaÄndG) vom 19.10.2012
- 3 Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (3. AMGuaÄndG) vom 07.08.2013
- 4 14. SGB V-Änderungsgesetz (14. SGB V-ÄndG) vom 27.03.2014
- 5 GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) vom 04.05.2017

Abbildung 1: Gesetzesänderungen



Quelle: GKV-Spitzenverband

wie von Vertretern des Parlaments von Anfang an umstritten war.

Zu den Ergebnissen des Dialogs zählte die Aufweichung des Preisdeckels bei Arzneimitteln ohne Zusatznutzen: Für den „begründeten Einzelfall“ wurde die bis dato geltende Maßgabe verlassen, dass der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen darf als die der zVT. Vor dem Hintergrund nachfolgender Schiedsstellenentscheidungen droht die vom Gesetzgeber als Ausnahmefall konzipierte Öffnung in praxi zum Regelfall zu werden: Über alle Verfahren zu Arzneimitteln mit fehlendem Zusatznutzen in der Zeit vom 13.05.2017 (Inkrafttreten des AMVSG) bis 01.12.2020 betrachtet zeigt sich, dass der Erstattungsbetrag in 68 % der Fälle den Preis der wirtschaftlichsten Alternative überschritten hat (Abbildung 2). Damit wird ein Grundanliegen des AMNOG ausgehebelt: keine Mehrkosten ohne ein Mehr an Nutzen.

Alte und neue Konstruktionsmängel bremsen das System.

Von Anbeginn waren die erzielbaren Einsparungen des AMNOG-Verfahrens durch einen wesentlichen Konstruktionsfehler begrenzt: Der nutzenorientierte Erstattungsbetrag gilt erst ab dem 13. Monat nach Inverkehrbringen eines Arzneimittels, sodass der pharmazeutische Unternehmer im ersten Jahr nach Marktzugang einen

frei gewählten Preis realisieren kann. Die der Versicherungsgemeinschaft in den ersten zwölf Monaten entgangenen Einsparungen für Arzneimittel ohne einen in der Erstbewertung im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellten Zusatznutzen addieren sich für die Jahre 2011 bis 2019 auf insgesamt 592 Mio. €. Für Arzneimittel mit Zusatznutzen über alle Teilindikationen beläuft sich der Wert auf rund 255 Mio. €, bei Arzneimitteln mit einem gemischten Votum auf 480 Mio. €. Die entgangenen Einsparungen belaufen sich damit insgesamt auf 1,34 Mrd. €⁶. Für gentherapeutische Einmaltherapien wird dieser Konstruktionsfehler noch weit schwerwiegender wirken.

Des Weiteren ist zu beobachten, dass die Einflussmöglichkeiten auf Prozesse und Ergebnisse des AMNOG durch verschie-

dene Akteure außerhalb der Selbstverwaltung kontinuierlich zugenommen haben. Beteiligungs- oder Stellungnahmerechte von medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden, Bundesoberbehörden und nicht zuletzt des Bundesministeriums für Gesundheit selbst wurden insbesondere in der laufenden Legislaturperiode an verschiedenen Stellen des Verfahrens gesetzlich verbrieft⁷.

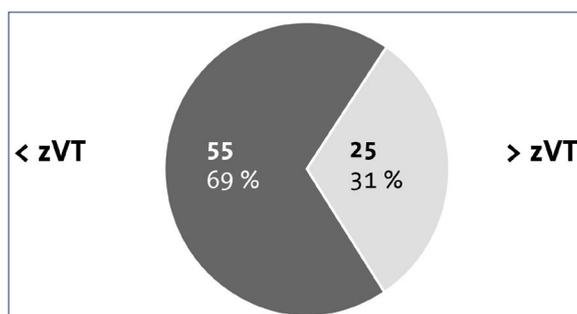
Positiv ist zum einen festzuhalten, dass die notwendige Transparenz des AMNOG-Verfahrens und seiner Ergebnisse, inklusive der neuen Preise, trotz entsprechender politischer Initiativen der Industrie unangetastet geblieben ist. Des Weiteren ermöglichen neue Preisgestaltungsmöglichkeiten wie die Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte mehr Flexibilität in den Erstattungsbeitragsverhandlungen. Schlupflöcher durch nicht rechtzeitig oder unvollständig eingereichte Dossiers wurden durch monetäre Sanktionierung grundsätzlich geschlossen⁸. Zu begrüßen ist schließlich die jüngste Klarstellung, dass der Erstattungsbetrag auch bei Ablauf des Unterlagenschutzes fort gilt⁹.

Aktuelle Herausforderungen

Mit der Einführung des sog. Arzteinformationssystems (AIS) finden nunmehr die wichtigsten Informationen aus der Nutzenbewertung Eingang in die Verordnungssoftware der Vertragsärztinnen und -ärzte¹⁰. Damit kann die Nutzenbewertung eine ihrer wichtigsten Funktionen, die Prägung der Versorgung durch unabhängige Information, besser erfüllen, auch wenn leider versäumt wurde, Transparenz im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit der Verordnung zu verankern (Haas et al. 2020a).

Die Zunahme beschleunigter Zulassungen von Arzneimitteln mit unreifen Daten macht Folgebewertungen nach der Erstbewertung des Zusatznutzens notwendig. Mit den anwendungsbegleitenden Datenerhebungen

Abbildung 2: Abweichung von der wirtschaftlichsten zweckmäßigen Vergleichstherapie als Obergrenze bei fehlendem Zusatznutzen seit Inkrafttreten AMVSG



Quelle: GKV-Spitzenverband. Stand 01.12.2020

6 Berechnungsgrundlage siehe Abschnitt AMNOG in Zahlen

7 Terminalservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) vom 06.05.2019; Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 09.08.2019; Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) vom 22.03.2020

8 GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) vom 04.05.2017

9 Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) vom 22.03.2020

10 GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) vom 04.05.2017; Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) vom 01.08.2019

Tabelle 1: Gesetzesänderungen des AMNOG-Verfahrens

GKV-FKG	<p>Reserveantibiotika: Freistellung von NB auf Antrag pU -> ZN gilt als belegt / Kriterien für Reserveantibiotikum bestimmt RKI im Einvernehmen mit BfArM / G-BA legt Anforderungen an qualitätsgesicherte Anwendung des Reserveantibiotikums unter Berücksichtigung der Auswirkungen auf die Resistenzsituation fest</p> <p>ATMP: Dossierpflicht für ATMP unabhängig davon, ob Methoden- oder Arzneimittelcharakter im Vordergrund steht (Ausnahme biotechnolog. Gewebeprodukte)</p> <p>AbD: Wirkung frühestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens / Schriftliche Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer FG, AkdÄ und pU / Klagen haben keine aufschiebende Wirkung</p> <p>EB: Gültigkeit auch nach Ablauf Unterlagenschutz</p>
GSAV	<p>AbD: G-BA kann bei OD, AM mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter ungewöhnlichen Umständen AbD, auch indikationsbezogen, vom pU fordern / Beteiligung von BfArM bzw. PEI / G-BA überprüft Erfüllung regelmäßig (min. alle 18 Mo) / G-BA kann Befugnis zur AM-Versorgung von GKV-Versicherten auf mitwirkende Leistungserbringer beschränken / Neuverhandlung des EB nach G-BA-Beschluss zu AbD oder bei Nichterfüllung der Anforderungen / bei OD Abschlag auf JTK des bisherigen EB, wenn lt. Beschluss zu AbD ZN n.q.</p> <p>ATMP: G-BA kann sektorenübergreifende Qualitätsanforderungen im Benehmen mit PEI festlegen, insbesondere Mindestanforderungen an Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, auch indikationsbezogen oder für AM-Gruppen / Anwendung von ATMP ausschließlich von Leistungserbringern, die Anforderungen erfüllen</p> <p>OD: Berücksichtigung von Umsätzen auch außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung bei Berechnung der 50 Mio. €-Umsatzschwelle, bei deren Überschreitung Vollbewertung des ZN erfolgt / pU erhält Option zur Vollbewertung auch unterhalb 50 Mio. €-Umsatzschwelle</p> <p>Beratung pUs: Schriftliche Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer FG und AkdÄ bei Bestimmung zVT</p> <p>Hämophiliemarkt: Neue Preisbildung und Sonderkündigungsrecht für EB</p> <p>EB: Erhalt der Transparenz</p>
TSVG	<p>AIS: BMG ermächtigt, RV zur maschinenlesbaren Fassung der 35a-Beschlüsse des G-BA zu erlassen / SN-Berechtigung der Bundesverbände der Informationstechnologie</p> <p>Veröffentlichung 35a-Beschlüsse auch in englischer Sprache</p> <p>Schiedsstelle: BMG kann an Sitzungen teilnehmen</p>
AMVSG	<p>AIS: maschinenlesbare Fassung der 35a-Beschlüsse für Abbildung in Praxissoftware / Einzelheiten in RV zu regeln</p> <p>sog. kleiner Bestandsmarktaufruf: NB von Arzneimitteln mit nAWG bei Neuzulassungen ermöglicht</p> <p>Unvollständigkeit des Dossiers: falls nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorgelegt -> ZN gilt als nicht belegt / G-BA bestimmt Voraussetzungen / EB: Abschlag auf JTK der zVT</p> <p>Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Aufhebung einjähriger Sperrfrist für Antrag des pU / Verfahrensbeginn frühestens 1 Jahr nach Vorbeschluss</p> <p>nAWG: Zusammenlegung von NB-Verfahren bei mehreren AWG innerhalb von 6 Monaten auf Antrag pU</p> <p>Freistellung wegen Geringfügigkeit: ausschließlich vor der erstmaligen Verpflichtung zu Vorlage eines Dossiers möglich</p> <p>Dossierpflicht: keine Dossierpflicht für nicht-verschreibungspflichtige AM für Kinder und Jugendliche und verschreibungspflichtige Arzneimittel der sog. Negativliste</p> <p>Antibiotika: Resistenzsituation soll bei NB berücksichtigt werden</p> <p>Kinderarzneimittel: G-BA prüft, ob ZN bei Kinder-AM (PUMA) mittels Evidenzübertragung anerkannt werden kann</p> <p>EB: Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte / sog. Soll-Regelung bei AM ohne ZN: EB <i>soll</i> (vorher: „<i>darf</i>“) nicht zu höheren JTK als JTK der zVT führen; befristetes Kündigungsrecht bestehender Vereinbarungen</p>
EKGuaÄndG	<p>RV nach 130b: Festsetzung der RV durch Schiedsstelle bei Fristsetzung durch BMG</p>
14. SGB V-ÄndG	<p>sog. Bestandsmarkt看wertung: Aufhebung</p> <p>EB: Teilnahme KK-Vertreter an EB / Geltung des EB für alle AM mit gleichem Wirkstoff: keine erneute Preisfreiheit bei nAWG mit Ausnahme von Härtefällen / EB ist Bezugsgröße für Handelszuschläge</p>
3. AMGuaÄndG	<p>Bestandsmarktaufruf: Klage explizit ausgeschlossen</p> <p>zVT: Abschaffung des Wirtschaftlichkeitskriteriums bei zVT-Bestimmung; bei mehreren Alternativen ist nicht mehr die wirtschaftlichere Therapie zu bestimmen / Wahlfreiheit des pU zwischen mehreren, vom G-BA vorgegebenen zVT bei Nachweis des ZN</p> <p>nAWG: Frist zur Einreichung des Dossiers vier Wochen nach Zulassung</p> <p>EB: bei AM ohne Zusatznutzen darf EB bei mehreren zVT-Alternativen nicht zu höheren JTK führen als die wirtschaftlichste zVT</p> <p>Schiedsstelle: entscheidet unter freier Würdigung aller Umstände des Einzelfalls und berücksichtigt die Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebiets</p>
2. AMGuaÄndG	<p>Unvollständigkeit des Dossiers: Neueinreichung beim G-BA befristet möglich</p> <p>Beratung des pU: Beteiligung des BfArM bzw. PEI bei Beratung des pU durch G-BA vor Phase-III-Studien oder Planung klinischer Prüfungen</p> <p>EB: bei AM mit ZN Gewichtung der Abgabepreise in anderen europäischen Ländern nach Umsatz und Kaufkraftparität</p>
GKV-VStG	<p>EBV: Vertraulichkeit / Auswertung der RSA-Daten und deren Übermittlung an pU in RV nach § 130b zu regeln</p>
AMNOG	<p>Einführung der NB von AM mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) und EBV zwischen GKV-SV und pU (§ 130b SGB V)</p> <p>KNB: nur noch im Anschluss an NB nach § 35a möglich (§ 35b SGB V)</p> <p>Verordnungseinschränkung und -ausschluss: nur noch bei Nachweis der Unzweckmäßigkeit des AM möglich (§ 92 Abs. 1 SGB V)</p>

Quelle: Eigene Darstellung

14. SGB V-ÄndG – Vierzehntes Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch v. 27.03.2014; 2. AMGuaÄndG – Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 19.10.2012; 3. AMGuaÄndG – Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 07.08.2013; AbD – Anwendungsbeleitende Datenerhebungen und -auswertungen; AIS – Arztinformationssystem; AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AM – Arzneimittel; AMNOG – Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) v. 22.12.2010; AMVSG – Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz) v. 04.05.2017; ATMP – Arzneimittel für neuartige Therapien; BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; BMG – Bundesministerium für Gesundheit; EB – Erstattungsbetrag; EBV – Erstattungsbetragsverhandlung; EKGuaÄndG – Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze; FG – Fachgesellschaften; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV – Gesetzliche Krankenversicherung; GKV-FKG – Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz) v. 22.03.2020; GKV-SV – Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung; GKV-VStG – Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz) v. 22.12.2011; GSAV – Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung v. 09.08.2019; JTK – Jahrestherapiekosten; KK – Krankenkassen; n.q. – nicht quantifizierbar; nAWG – neues Anwendungsgebiet; NB – Nutzenbewertung nach § 35a; OD – Orphan Drugs; PEI – Paul-Ehrlich-Institut; pU – pharmazeutischer Unternehmer; PUMA – paediatric use marketing authorisation (Genehmigung für die pädiatrische Verwendung); RKI – Robert Koch Institut; RSA – Risikostrukturausgleich; RV – Rechtsverordnung / Rahmenvereinbarung; SN – Stellungnahme; TSVG – Gesetz für schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminservice- und Versorgungsgesetz v. 06.05.2019; ZN – Zusatznutzen; zVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

und -auswertungen (AbD) wurde dem G-BA im Jahr 2019 ein Instrument an die Hand gegeben, um die gravierenden Informationslücken bei Orphan Drugs, Arzneimitteln mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen nachträglich zu schließen. Kommt der pharmazeutische Unternehmer dieser Aufforderung nicht nach oder zeigt sich bei Orphan-Arzneimitteln kein quantifizierbarer Zusatznutzen, können angemessene Abschläge auf den Erstattungsbetrag vereinbart werden. Im Allgemeinen steht jedoch zu befürchten, dass diese nachträglichen Datenerhebungen sich als weitaus teurer, aufwändiger und weniger erfolgreich herausstellen werden, als bereits zur Zulassung eine aussagekräftige Datenbasis zu generieren (Haas et al. 2020a, Haas et al. 2019). Hier steht also eine Verschlankung des Einzelprozesses bei gleichzeitig notwendiger Ausdehnung auf alle ohne vergleichende Daten zugelassenen Arzneimittel, die keine therapeutischen Solisten darstellen, an.

Lag der Fokus des AMNOG in seinen Anfängen auf der Anwendung von Arzneimitteln im ambulanten Bereich, erlangt es zunehmend Bedeutung im stationären Sektor. Seit 2018 werden auch Umsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung bei der Umsatzschwelle herangezogen, die darüber entscheidet, ob ein Arzneimittel von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit freigestellt werden kann¹¹ (siehe Abschnitt Bewertung und Bepreisung stationärer Arzneimittel) bzw. ab deren Überschreitung ein Orphan Drug einer Vollbewertung unterzogen wird¹².

Uneingeschränkt zu begrüßen ist, dass nunmehr nahezu alle Arzneimittel für neuartige Therapien (engl. advanced therapy medicinal products, ATMP) wie beispielsweise Gentherapien dem AMNOG-Verfahren unterliegen¹³. Der G-BA erhielt zudem die Ermächtigung, die Qualität der Anwendung dieser Produkte sektorenübergreifend durch geeignete Anforderungen zu sichern¹⁴. Als ersten Anwendungsfall hat der G-BA im September 2020 für die Gentherapie mit CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien entsprechende Maßnahmen der Qualitätssicherung festgelegt (G-BA 2020a).

Wie bei keiner anderen Produktgruppe wird bei ATMPs das Spannungsfeld zwischen medizinischem Bedarf bei postulierter Heilungsaussicht, Datenunreife und Bezahlbarkeit mit Einführungspreisen

von bis zu mehreren Mio. € pro Patienten so deutlich (Haas et al. 2020b, Haas et al. 2019). Die hohe ethische Brisanz verdeutlicht nicht zuletzt das Beispiel des Gentherapeutikum Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie, einer schwerwiegenden neurologischen Erkrankung bei Kindern: Die durchweg große öffentliche und mediale Aufmerksamkeit des AMNOG-Verfahrens verleitet nicht selten zu fragwürdiger Instrumentalisierung des Leids Betroffener und Angehöriger, um den Druck auf die Entscheider durch Emotionalisierung der Debatte im eigenen Interesse zu erhöhen (GKV-Spitzenverband 2019 und 2020). Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Onasemnogen-Abeparvovec ein Verfahren zur Forderung einer AbD eingeleitet sowie sektorübergreifende Maßnahmen zur Qualitätssicherung festgelegt (G-BA 2020b, G-BA 2020c).

Bewertung und Bepreisung stationärer Arzneimittel

In den ersten Jahren nach seinem Inkrafttreten blieb unklar, welche rechtliche Bindungswirkung das AMNOG-Verfahren auf die Arzneimittelversorgung im stationären Sektor hat. Dies änderte sich jedoch durch das im Jahr 2017 in Kraft getretene AMVSG, welches klarstellt, dass Arzneimittel auch im stationären Sektor höchstens zu dem zwischen pharmazeutischem Unternehmer und GKV-SV vereinbarten Erstattungsbetrag abgegeben werden dürfen. Folgerichtig stellte der G-BA auch die Möglichkeit für pharmazeutische Unternehmer, ausschließlich stationär vertriebene Produkte von der Nutzenbewertung freistellen zu lassen, ein. Im Jahr 2019 wurde durch das GSAV zudem klargestellt, dass neben den ambulanten auch die im stationären Sektor erzielten Umsätze bei der gesetzlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. €, ab der eine reguläre Nutzenbewertung für Orphan Drugs durchgeführt wird, zu berücksichtigen sind. Die vorerst letzte Neuerung im Hinblick auf die Wirkung des AMNOG auf den stationären Sektor erfolgte durch das GKV-FKG im Jahr 2020, das die verbindliche Nutzenbewertung von ATMP vorsieht. Diese Maßnahmen sorgen in ihrer Gesamtheit dafür, dass die AMNOG-Prinzipien, also die Bereitstellung von Informationen zum Zusatznutzen und eine nutzenadäquate Bepreisung neuer Arzneimittel, auch im stationären Sektor gelten.

Aktuell wird darüber diskutiert, inwiefern bestehende Unterschiede zwischen stationärem und ambulantem Sektor im Hinblick auf die Erstattung von Arzneimitteln anzugleichen sind. So fällt bspw. auf, dass Krankenkassen qua Gesetz bei Abgabe des Arzneimittels im ambulanten Sektor einen Herstellerabschlag in Höhe von 7 % vom pharmazeutischen Unternehmer erhalten, ein solcher Abschlag im stationären Sektor jedoch nicht verbindlich vorgesehen ist. Von Seiten der pharmazeutischen Industrie wird bemängelt, dass die Erstattung im stationären Sektor durch die geltenden Regelungen zur Festsetzung eines NUB-Entgelts¹⁵ gehemmt sei, wohingegen diese im ambulanten Sektor ab dem Tag des Inverkehrbringens gewährleistet ist. In der Tat liegt hier eine Diskrepanz zwischen den Sektoren vor, die nur durch eine Synchronisierung des NUB-Prozesses mit der AMNOG-Zeitlinie und eine Sicherstellung des Einsatzes von Arzneimitteln mit Erstattungsbetrag zu den zwischen den Vertragspartnern abgestimmten Konditionen unabhängig vom Einsatzort zu beheben sein wird.

Hieraus ergeben sich folgende notwendige Anpassungen:

- Geltungsbeginn des Erstattungsbetrages ab dem Tag der Geltung des jeweiligen NUB-Entgeltes und eine automatische Anpassung vereinbarter NUB-Entgelte an sich unterjährig verändernde Erstattungsbeträge
- Erweiterung der Geltung gesetzlicher Rabatte für Arzneimittel auf den stationären Sektor
- Die Daten zur Abgabe der Arzneimittel im stationären Sektor müssen den Vertragsparteien früher zur Verfügung stehen, bspw. um Preis-Mengen-Konstrukte gemäß § 130b Abs. 1a SGB V sinnvoll vereinbaren zu können oder aber um geeignete Auswertungen zur Versorgungsrealität anhand der Morbi-RSA-Daten durchführen zu können.

11 Änderung der Verfahrensordnung des G-BA vom 16.03.2018 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3259/>

12 Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 09.08.2019

13 Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) vom 22.03.2020

14 Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 09.08.2019

15 Vereinbarung zu zeitlich befristeten Vergütungen für noch nicht mit den Fallpauschalen sachgerecht abgerechnete neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für ein beantragendes Krankenhaus

AMNOG in Zahlen

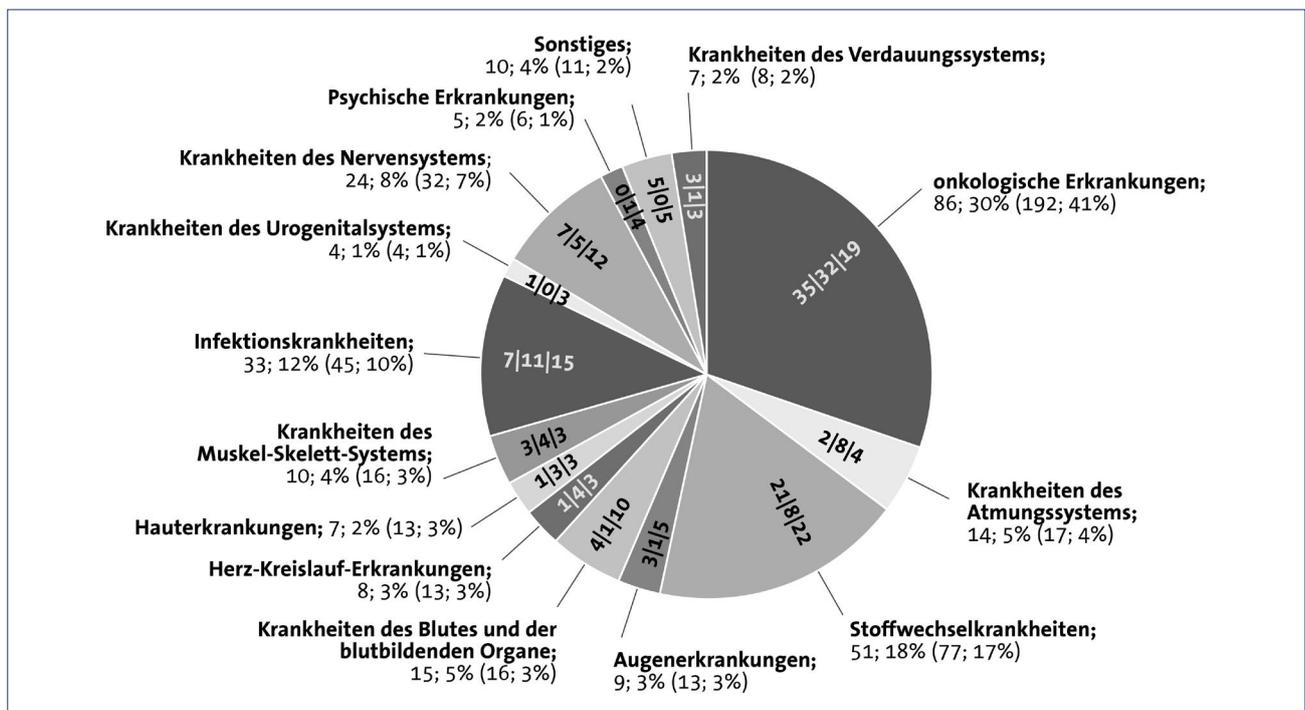
Im Mittelpunkt des AMNOG steht die Sicherstellung einer zweckmäßigen, qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung in Deutschland. Das Gesetz verpflichtet pharmazeutische Unternehmer, für jedes ab dem 1. Januar 2011 in den deutschen Markt eingeführte erstattungsfähige Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zVT nachzuweisen (§ 35a SGB V). Der G-BA prüft, mit welcher Wahrscheinlichkeit (Aussagesicherheit) und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Auf Basis des G-BA-Beschlusses verhandeln der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und der pharmazeutische Unternehmer für das Arzneimittel einen Erstattungsbetrag (§ 130b SGB V), es sei denn, der G-BA hat das Arzneimittel einer Festbetragsgruppe zugeordnet.

Ergebnisse der Zusatznutzenbewertungen

Bei 61 % der bisher 283 bewerteten Arzneimittel konnte der G-BA einen Zusatznutzen feststellen, bei 28 % jedoch nur für bestimmte Teilindikationen der zugelassenen Anwendungsgebiete (Eigene Auswertung, exkl. Festbetragschnelleingruppierungen, Stand 01.12.2020).

Innerhalb der Therapiegebiete dominieren onkologische Erkrankungen das AMNOG-Verfahren (86 Wirkstoffe mit 192 Beschlüssen), gefolgt von Stoffwechselkrankheiten (51 Wirkstoffe mit 77 Beschlüssen) und Infektionskrankheiten (33 Wirkstoffe mit 45 Beschlüssen). In der Onkologie konnte im Vergleich zu den anderen Indikationsgebieten häufiger ein Zusatznutzen nachgewiesen werden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Anzahl und Anteil Wirkstoffe und Zusatznutzenbewertungen nach Therapiegebiet



Quelle: Auswertung GKV-SV, Stand 01.12.2020

Erläuterung zu abgebildeten Zahlen:

Außerhalb Kreis: Anzahl Wirkstoffe; Anteil Wirkstoffe an Wirkstoffen gesamt; (Anzahl gültige G-BA-Beschlüsse zum 01.12.2020;

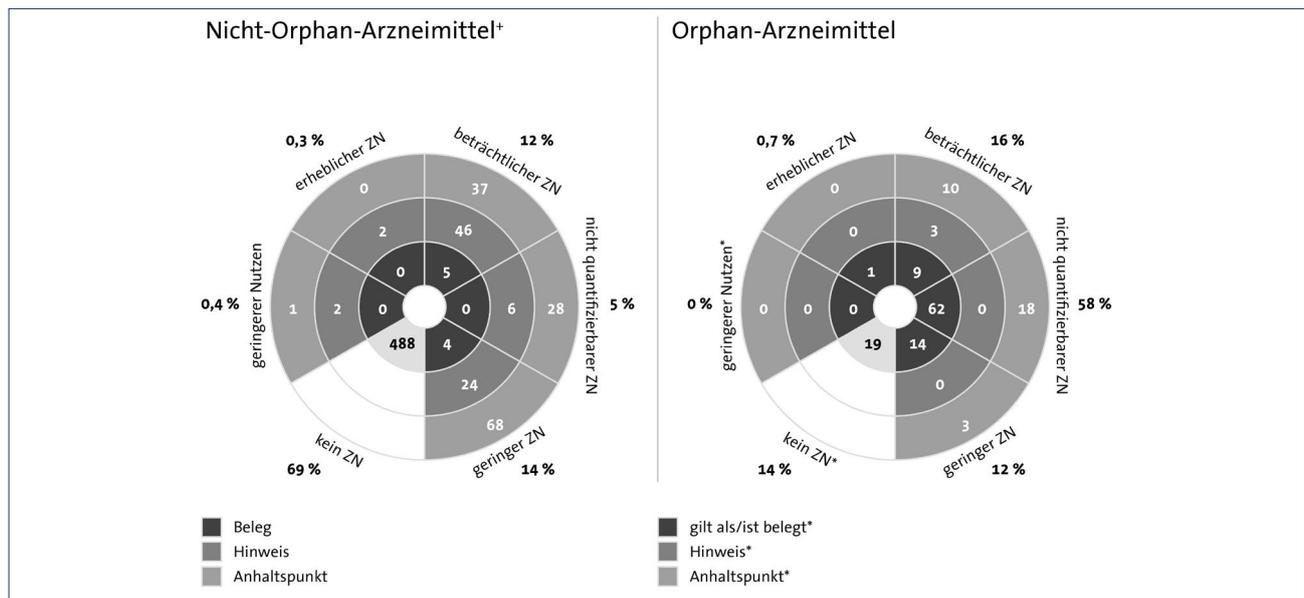
Anteil G-BA-Beschlüsse an G-BA-Beschlüssen gesamt);

Innerhalb Kreis: Wirkstoffe mit vollem | gemischten | keinem Zusatznutzen

Einen Beleg für einen Zusatznutzen konnte der G-BA bei Arzneimitteln, die nicht zur Behandlung von seltenen Leiden eingesetzt werden (Nicht-Orphan-Arzneimittel), nur für ca. 1,5 % der Teilindikationen (zehn von 674) ableiten (hohe Aussagesicherheit) (Abbildung 4). Bei allen anderen Teilindikationen war der attestierte Zusatznutzen mit Unsicherheit behaftet und daher nicht belegt. Bei der Gruppe der Nicht-Orphan-Arzneimittel konnte der G-BA bei rund 5 % der Teilindikationen den Zusatznutzen nicht quantifizieren, da die wissenschaftliche Datengrundlage unzureichend war. Bei der Gruppe der Orphan-Arzneimittel war dies bei 58 % der Teilindikationen der Fall. Diese Diskrepanz spiegelt die zu hinterfragende gesetzliche Sonderstellung von Orphan-Arzneimitteln wider* (siehe Abschnitt Kontereffekte der Privilegierung von Orphan Drugs).

1 Bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan-Arzneimittel) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bis zu einem GKV-Umsatz von 50 Mio. € in den letzten 12 Kalendermonaten als belegt. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt werden. Gesetzlich wird somit ein Zusatznutzen angenommen.

Abbildung 4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei Nicht-Orphan-Arzneimitteln und Orphan-Arzneimitteln auf Ebene von Teilindikationen (Patientengruppen der G-BA-Beschlüsse), alle Beschlüsse exkl. Festbetrageingruppierungen



Quelle: Auswertung GKV-Spitzenverband, Stand 01.12.2020

+ inkl. Arzneimittel mit Aufhebung der Orphan Designation

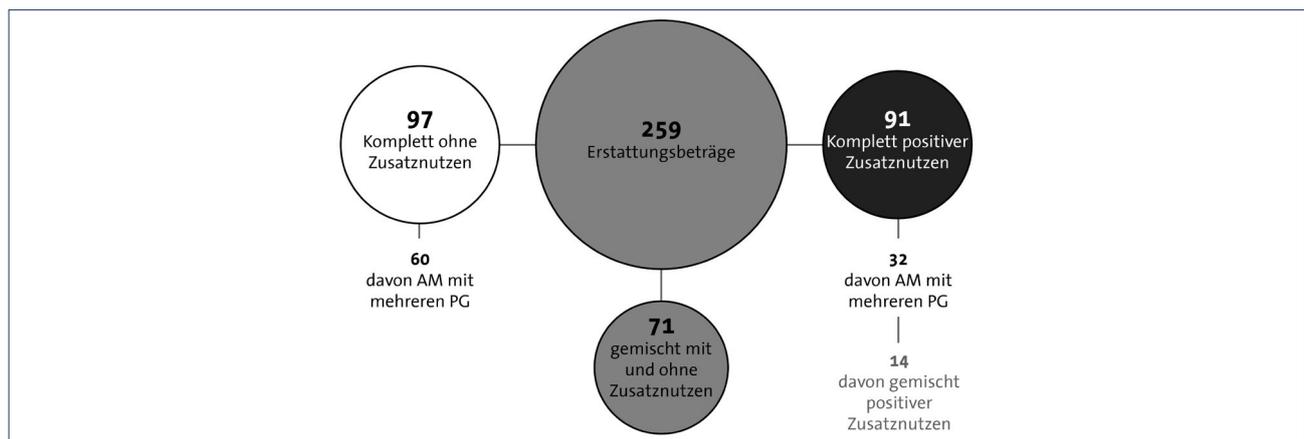
* betrifft Orphan-Arzneimittel mit Überschreitung der 50 Millionen-Umsatzgrenze

ZN – Zusatznutzen

Verhandlungsergebnisse zum Erstattungsbetrag

Allein im Jahr 2019 konnte durch die Verhandlung von Erstattungsbeträgen ein Einsparvolumen von insgesamt 3,27 Mrd. € erwirtschaftet werden². Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Verhandlungsergebnisse aufgeschlüsselt nach den Zusatznutzenenergebnissen. Zum Stichtag 01.12.2020 gelten insgesamt 259 Erstattungsbeträge, die sich zu etwa je grob einem Drittel auf Arzneimittel ohne Zusatznutzen (97), auf Arzneimittel mit durchgängig positivem Zusatznutzen (91) sowie auf Arzneimittel mit gemischten Zusatznutzenenergebnissen (71) verteilen. In 63 % der Fälle liegt ein Mischpreis auf der Basis mehrerer Patientengruppen vor.

Abbildung 5: Anzahl gültiger Erstattungsbeträge und laufender Verfahren



Quelle: Auswertung GKV-Spitzenverband, Stand 01.12.2020

AM – Arzneimittel, PG– Patientengruppen

² Wert für die im Jahr 2019 erzielten Einsparungen über alle AMNOG-regulierten Arzneimittel ergibt sich aus der Differenz zwischen dem frei gewählten Listenpreis und dem gültigen Erstattungsbetrag (jeweils in € je Packung) sowie den entsprechenden Absatzzahlen nach GAmSi (konsolidierter Stand für 2019: 01.04.2020). Die durch die erzielte Preissenkung verringerten Herstellerabschläge, Handelsmargen sowie die im GKV-Abrechnungspreis enthaltene Umsatzsteuer werden berücksichtigt. Bei der Berechnung finden sowohl Fertigarzneimittel als auch Zubereitungen Berücksichtigung. Ergänzend wurde berücksichtigt, ob für die betrachteten Produkte Aspekte vorliegen, die das eigentliche AMNOG-Ergebnis verringern, wie z. B. freiwillige Preisabsenkungen oder unterhalb des Listenpreises liegende Zentrumspreise.

- Auch der G-BA hat Bedarf an einer frühzeitigen Mitteilung der Umsatzzahlen aus dem stationären Sektor, um zeitnah nach Überschreiten der 50 Mio. € Umsatzschwelle eine neue Nutzenbewertung für das betroffene Orphan Drug anzustoßen.
- Wenn zukünftig Arzneimittel noch früher im stationären Sektor zum Einsatz kommen sollen, muss aus Sicht des GKV-SV auch gewährleistet sein, dass einzuhaltende Mindestqualitätsstandards bei der Anwendung von ATMPs sichergestellt sind. Diese könnten bspw. durch die Vertragspartner im stationären Sektor vereinbart oder bereits mit Inverkehrbringen des neuen Arzneimittels durch eine staatliche Institution vorgegeben werden.

Spannungsfeld Verfügbarkeit, Nutzen und Kosten von neuen Arzneimitteln in Deutschland

Deutschland gehört auch nach 10 Jahren AMNOG weltweit zu den Ländern, deren Bevölkerung am frühesten Zugang zu neu zugelassenen Arzneimitteln hat. Das Leistungsversprechen der GKV, Patientinnen und Patienten mit neuen Arzneimitteln vollumfänglich ab dem Zeitpunkt der Zulassung zu versorgen, zwingt Krankenkassen allerdings auch dazu, hierfür Höchstpreise zu zahlen – nicht nur im ersten Jahr nach Inverkehrbringen, in dem der Unternehmer den Preis frei bestimmen kann. Seit 2010 haben sich die Preise neuer Arzneimittel bei Inverkehrbringen fast vervierfacht: Die durchschnittlichen Kosten pro Patient und Jahr sind von 40.000 auf 150.000 Euro im Jahr 2019 gestiegen. Inzwischen ist jedes vierte Arzneimittel mit neuem Wirkstoff ein Hochpreis-Medikament mit Kosten von über 100.000 Euro (DAK Gesundheit 2020). Auch für die danach geltenden Erstattungsbeträge sind die Verhandlungsparameter zu Lasten der Kostenträger ausgestaltet: Hohe Schaufensterpreise aus Europa und die Kosten vergleichbarer Arzneimittel aus dem unbewerteten Bestandmarkt haben einen preissteigernden Effekt. Selbst nicht-solitäre Orphan Drugs senden Premium-Preissignale nach Zulassungserweiterungen in hochprävalenten Indikationen. Ein weiteres Ungleichgewicht entsteht dadurch, dass sich pharmazeutische Unternehmen durch das „opt-out“ oder durch Außervertriebnahme dem Markt entziehen können. Mit der Drohung des Marktrückzugs besitzen Unternehmen einen strategi-

schen Hebel gegenüber Krankenkassen, um in den Verhandlungen Höchstpreise zu erzwingen.

Um dieses Ungleichgewicht abzubauen, sollte es Krankenkassen – zumindest bei Vorliegen gleichwertiger Alternativen – möglich sein, die Erstattung auf einzelne Produkte zu fokussieren („opt-in“). Aufgrund der gesetzlichen „Soll“-Regelung können Unternehmen zudem mit dem Privileg einer Praxisbesonderheit für die Verordnung von neuen Arzneimitteln rechnen – zumindest in den Teilindikationen mit Zusatznutzen. Spiegelbildlich ergeben sich selten die Mehrheitsentscheidungen im G-BA, den Einsatz von Arzneimitteln mit besonders breit gefassten Anwendungsgebieten, aber nur sehr schmal nachgewiesenem Zusatznutzen durch einen Richtlinienbeschluss evidenzbasiert auf entsprechende Teilindikationen zu fokussieren. Gerade bei den neuen tumoragnostischen Arzneimitteln wäre dies aber indiziert (siehe Abschnitt Tumoragnostische Therapien). Andere europäische Länder gehen seit Jahren evidenzorientierter vor. Teilweise setzen diese Länder dabei auch auf das Instrument der Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB).

Gleich lange Spieße bei Erstattungsregelungen erforderlich.

Auch in Deutschland besteht mit § 35b SGB V die Möglichkeit zur Durchführung einer KNB. Gleichwohl wurde das Verfahren auch nach 10 Jahren AMNOG bisher kein einziges Mal angestoßen. Verfahrensdauern von bis sechs Jahren könnten ein Grund sein, weshalb die im Gesetz verankerte KNB in ihrer aktuellen Ausformung unpraktikabel erscheint. Die Vorteile einer KNB, also insbesondere die Möglichkeit eines Vergleichs eines Wirkstoffs mit mehreren Komparatoren unter Berücksichtigung der jeweiligen Preise, wären für eine indikationsweite Preisrelationsbetrachtung durchaus interessant, könnte aber nur durch eine radikale Beschleunigung und Vereinfachung des Verfahrens herbeigeführt werden. So dauert eine KNB in Schottland lediglich 4,5 Monate. Eine KNB könnte sich also auch in die AMNOG-Zeitschiene einfügen. Für Solisten könnten ggf. alternative Angemessenheitsindikatoren bspw. universelle Maße, wie Tod oder auch QALYs herangezogen werden. Aufgrund

des Wertebezugs solcher Maße wäre der Gesetzgeber gefragt, das konkrete Maß zu auswählen oder zumindest einen Entscheidungsmaßstab für die Auswahl zu definieren. Insgesamt erscheint es ebenso notwendig wie attraktiv, die KNB in Deutschland prozedural wie inhaltlich fort zu entwickeln, um sie einsatzfähig zu machen.

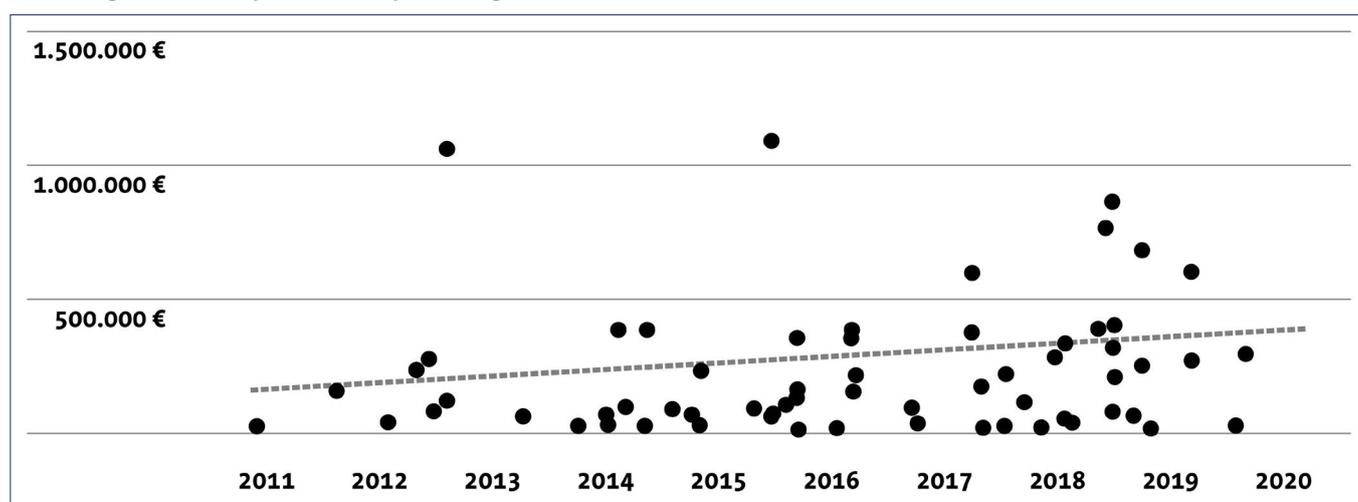
Kontereffekte der Privilegierung von Orphan Drugs

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Krankheit als selten, wenn sie statistisch gesehen nicht mehr als fünf je 10.000 Personen betrifft. Lange Zeit wurde die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs wegen der geringen Anzahl an Patienten und der damit verbundenen geringeren Umsatzerwartung durch die pharmazeutische Industrie vernachlässigt. Daher wurden Anreizstrukturen für die pharmazeutischen Unternehmen geschaffen, sowohl auf EU-Ebene (z. B. kostenfreie wissenschaftliche Beratung zur Marktzulassung, Reduktion der Gebühren der Marktzulassung, Marktexklusivität für zehn Jahre bzw. eine Erweiterung um zwei Jahre bei pädiatrischen Indikationen; Schröder und Telschow 2018), als auch innerhalb der einzelnen Länder (z.B. Steuervergünstigungen und Forschungsförderung; Roll et al. 2011). In Deutschland kommt die Privilegierung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hinzu. Für ein Orphan Drug gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Dieses Anreizsystem hat zunehmend Auswirkungen auf die Zulassungen. Die Anzahl der Orphan Drugs stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an. Dabei werden die Orphan Drug-Kriterien immer weiter aufgeweicht. So erfolgen in Indikationen, für die bereits Arzneimittel mit Orphan Drug-Status zugelassen sind, immer weitere Orphan-Zulassungen. Der von den Zulassungsbehörden geforderten Evidenzgenerierung nach der Zulassung wird nur unzureichend nachgekommen (Banzi et al. 2017), ohne dass dies jedoch zu Sanktionen führt.

Die Anreize für Orphan Drugs haben gleichsam einen nachteiligen Effekt: Für Volkskrankheiten wie Demenz oder Infektionskrankheiten fehlen weiterhin

Abbildung 6: Einstandspreise von Orphan Drugs 2011–2019



Quelle: GKV-Spitzenverband

wirksame Arzneimittel. Von den pharmazeutischen Unternehmen werden diese wichtigen Indikationen bei der Arzneimittelentwicklung vernachlässigt.

Die Verordnungszahlen von Orphan Drugs sind naturgemäß gering. Die Umsatzdynamik ist jedoch deutlich stärker als bei anderen Arzneimitteln. So war im Jahr 2019 der Umsatzanteil der Orphan Drugs 15-mal höher als der Verordnungsanteil am Gesamtmarkt der Arzneimittel. Die Preisfreiheit im ersten Jahr nach Inverkehrbringen führt zusätzlich zu immer drastischeren Steigerungen bei den Einstandspreisen von Orphan Drugs. Abbildung 6 verdeutlicht diesen stark ansteigenden Trend.

Die Zusatznutzenfiktion ermöglicht letztlich auch einen Premium-Erstattungsbetrag. Dies gilt auch für Arzneimittel, die aufgrund zahlreicher Zulassungserweiterungen über die ursprüngliche Orphan-Indikation hinaus zeigen, dass sie einer Privilegierung kaum bedürft hätten. Die Umsatzschwelle in Höhe von 50 Mio. €, die zu einer regulären Nutzenbewertung des Arzneimittels führt, haben bisher 11 der nutzbewerteten Orphan Drugs (ca. 15%) überschritten (Stand 01.12.2020). Der G-BA hat nach der regulären Bewertung für drei dieser Arzneimittel weiterhin den vollen Zusatznutzen bestätigt.

Pharmazeutische Unternehmen nutzen das für sie vorteilhafte Anreizsystem und die privilegierte Preisbildung durch eine stratifizierte Zulassungskaskade gezielt aus. Für die Initialzulassungen werden durch Fokussierung auf spezielle Biomarker und späte Therapielinien geringe

Patientenzahlen adressiert. Nachfolgende Zulassungserweiterungen können dann weit höhere Patientenzahlen umfassen. Als Beispiele hierfür können die Wirkstoffe Ivacaftor und Daratumumab genannt werden. Weitere kaskadenartige Preissteigerungen entstehen, wenn Orphan Drugs vom G-BA als zVT bestimmt werden und sich nachfolgend neu bewertete Arzneimittel (mit und ohne Zusatznutzen) entsprechend an diesen hohen Preisen orientieren. Finden Orphan Drugs in Kombinationstherapien mit anderen Arzneimitteln Anwendung, führt dies zusätzlich zu starken Ausgabenerhöhungen der Krankenkassen. Beispiele hierfür sind neben den schon genannten Ivacaftor im Bereich der Mukoviszidose und Daratumumab auch Carfilzomib und Pomalidomid beim Multiplen Myelom.

Bei sämtlichen bisher zugelassenen und in Zulassung befindlichen neuen Gentherapien handelt es sich ebenfalls um Orphan Drugs. Hier verbinden sich extreme Preisforderungen mit sehr geringer Evidenz und dem Anspruch der Einmaltherapie. Inwiefern die Möglichkeit der AbD eine Verbesserung der Evidenzlage bringt, muss sich in der Praxis noch zeigen. Auch durch die derzeitige Privilegierung der Orphan Drugs im AMNOG-Prozess ist einer weiteren ungerechtfertigten Ausgabenbelastung durch Gentherapien kaum entgegenzuwirken.

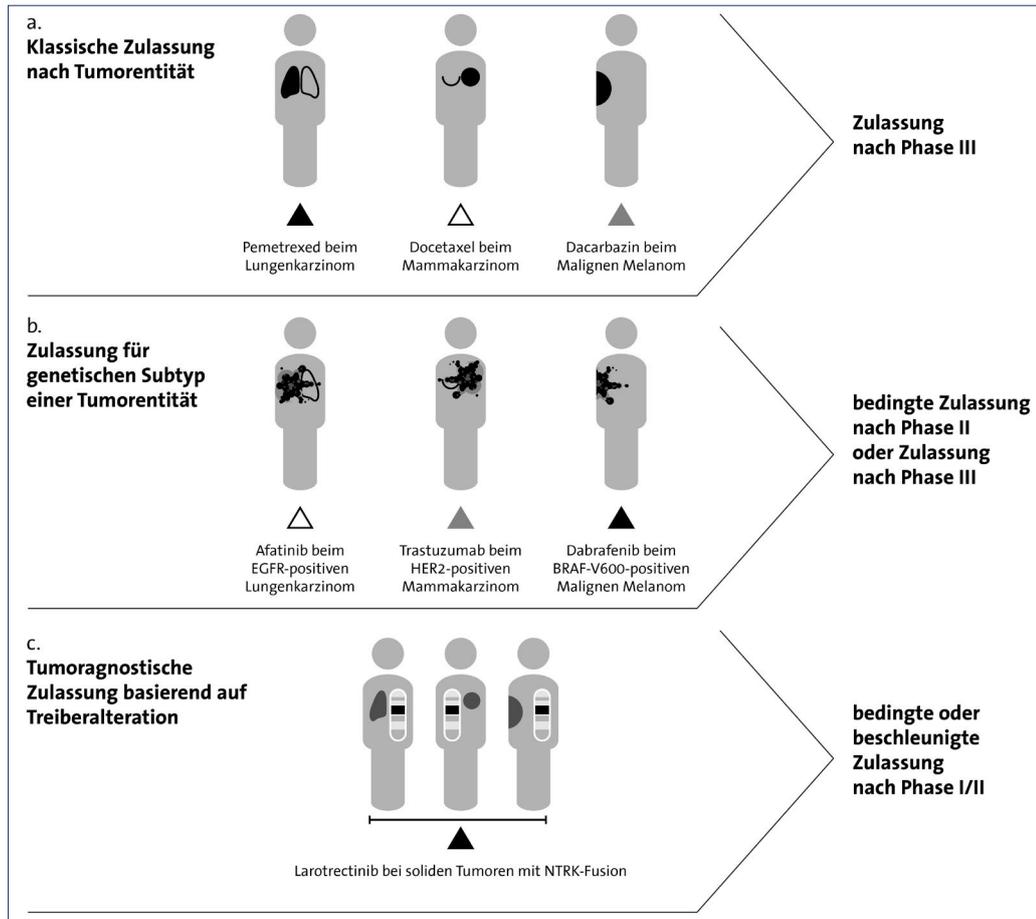
An diesen Beispielen zeigt sich, wie weitreichend der Einfluss der derzeitigen Regulation der Orphan Drugs ist und dass, zumindest im AMNOG-Bereich, die Privilegierung dieser Arzneimittel beendet werden sollte.

Tumoragnostische Therapien

Mittels Gensequenzierung werden immer neue, oft sehr seltene Mutationen in verschiedensten Tumoren erkannt, die für das maligne Wachstum des jeweiligen Tumors verantwortlich sind (sog. Treibermutationen). Zur Zulassung von Arzneimitteln bei diesen Krebserkrankungen mit extrem seltenen Treibermutationen geht die europäische Arzneimittelagentur (EMA) nun in Einzelfällen neue Wege. Als zulassungsbegründende Studien werden mittlerweile auch sogenannte Basket-Studien akzeptiert, deren Fokus lediglich auf dem Vorhandensein einer bestimmten Treibermutation liegt. Damit bleiben klassische Merkmale wie Gewebeart und Lokalisation des Tumors unberücksichtigt (= tumoragnostisch). Nachdem die Food and Drug Administration (FDA) und die japanische Zulassungsbehörde (PMDA) in den vergangenen Jahren bereits einige solcher Zulassungen ausgesprochen hatten, wurde im September 2019 auch erstmals bei der EMA eine tumoragnostische Zulassung Realität. Der Wirkstoff Larotrectinib kann bei allen Formen solider Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet werden. Eine Einschränkung auf bestimmte Tumorarten wie z. B. Lungenkrebs, Dickdarmkrebs oder Brustkrebs gibt es nicht (Abbildung 7).

Die Breite von tumoragnostischen Anwendungsgebieten und die Eigenarten der Datenlage mit den zugrundeliegenden Basket-Studien stellt die Nutzenbewertung solcher Arzneimittel vor erhebliche

Abbildung 7: Tumoragnostische Therapien



Quelle: GKV-Spitzenverband nach Hierro et al. (2019)

Die dargestellten Arten von in Zulassungen formulierten Anwendungsgebieten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Definition über entweder die Tumorentität, einen biomarkerdefinierten (z.B. genetischen) Subtyp einer Tumorentität oder unabhängig von der Tumorentität (tumoragnostisch) auf einem Biomarker bzw. einer spezifischen Treiberalteration beruhend. Die klassische Zulassung nach Phase III (a.) wird bei Anwendungsgebieten für biomarkerbasierte Zulassungen mit (b.) und ohne (c.) Einschränkung auf die Tumorentität zunehmend durch bedingte oder beschleunigte Zulassungen auf Basis von Phase II-Studien ersetzt.

auf speziellen Biomarkern basierenden Therapiestrategie erfolgt schließlich eine Abkehr von einem evidenzbasierten und versorgungsorientierten medizinischen Behandlungsanspruch zurück zum Gießkannenprinzip – einer längst als überholt gedachten Strategie. Die Behandlungsrisiken lassen sich im Einzelfall meist ebenso wenig abschätzen wie die Aussichten auf tatsächlichen Therapieerfolg.

Diese Unsicherheiten stehen in einem deutlichen Missverhältnis zur uneingeschränkten Erstattungspflicht der Krankenkassen ab dem ersten Tag des Inverkehrbringens. Um die Evidenzlücken nach Zulassung zu füllen, bedarf es einer raschen und konsequenten gesetzlichen Weiterentwicklung der Instrumente wie der ABD hin zu krankheitsbezogenen klinischen Registern, damit zumindest für zukünftige Patienten eine adäquate Nutzen-Risiko-Abwägung anhand patientenrelevanter Endpunkte möglich wird. Hier sind die Hersteller dieser Arzneimittel in der Pflicht.

Herausforderungen. Basket-Studien sind in der Regel als Phase-II-Studien ohne Vergleichsgruppe konzipiert. Außerdem deckt die Studienpopulation entweder nur einen Bruchteil der nach Gewebart, Lokalisation und Entwicklungsstadium zu differenzierenden Tumorerkrankungen im zugelassenen Anwendungsgebiet ab oder repräsentiert sie überhaupt nicht mehr in den Zulassungsstudien. Aber auch diese evidenzfreien Anwendungsgebiete sind dann von der Zulassung umfasst. Eine differenzierte wissenschaftliche Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens gegenüber etablierten Therapieoptionen der jeweiligen Tumorarten auf Basis evidenzbasierter Methoden ist bei einer solchen Datenlage kaum möglich. Im Falle der Nutzenbe-

wertung von Larotrectinib musste der G-BA dann auch feststellen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, weil keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt werden konnten.

Tumoragnostische Zulassungen bedeuten in Deutschland einen sehr schnellen und breiten Zugang für Patienten zu einem neuen Arzneimittel. Die fragmentarische und letztlich per se unreife Datenbasis bei diesen Arzneimitteln ist aber mit Risiken für Patientinnen und Patienten verbunden. Trotz hochkomplexer Krankheitsverläufe wird anstelle einer umfassenden Tumorcharakterisierung nur ein isoliertes Einzelmerkmal als Basis der Behandlungsindikation herangezogen. Unter dem Deckmantel einer vermeintlich individualisierten, weil

Grenzen und Perspektiven des AMNOG als Informationslieferant

Unabhängig von den oben beschriebenen einzelnen Aspekten des AMNOG besteht grundsätzlicher, übergreifender Handlungsbedarf. Denn Arzneimittel werden durch verschiedene Organisationen mit unterschiedlichen Zielstellungen und zu verschiedenen Zeitpunkten hinsichtlich Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Qualität und Zusatznutzen auf den Prüfstand gestellt. Wie nutzbringend Therapien und Therapieabfolgen für Patientinnen und Patienten sind und welchen Wert sie für die Solidargemeinschaft darstellen, können die Bewertungen durch Zulassungsbehörden, Health Technology Assessment (HTA)-Institutionen oder

medizinische Fachgesellschaften nur bis zu einem gewissen Grad beleuchten.

Da Zulassungsbehörden und G-BA ein einzelnes Arzneimittel in einem bestimmten Anwendungsgebiet zu einem bestimmten Zeitpunkt bewerten, bleiben wesentliche Fragen zu dessen Stellenwert im gesamten Therapiegebiet unbeantwortet. Blinde Flecken in qualitativ hochwertigen klinischen Studien bestehen beispielsweise im Vergleich gegenüber mehreren Therapieoptionen, zu über die Zeit veränderlichen Therapiestandards oder zur Einordnung des Produkts in mögliche und wiederum veränderliche Therapieabfolgen oder -kombinationen.

Dynamische Therapiegebiete mit einer Vielzahl von in enger Zeitfolge zugelassenen Wirkstoffen und überholten Standardtherapien wie beispielsweise das Maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs) oder Lungenkarzinom veranschaulichen besonders eindrücklich, dass es auf die schlichte Frage „Was ist evidenzbasiert die beste Therapie?“ nur ausschnittsweise und am Moment orientierte Antworten gibt.

Auch Leitlinien- und Konsensus-Empfehlungen können die Lücken auf-

grund ihres Fokus auf unterschiedliche Versorgungsrealitäten und Zulassungsvoraussetzungen und ihrem stark divergierenden Ausmaß an Evidenzbasierung, Erstellungsqualität, Interessenneutralität und Aktualität nicht bzw. nicht in der erforderlichen Qualität füllen (Haas et al. 2018)

Insgesamt sind trotz der wertvollen Informationsgewinne aus dem AMNOG und der Arbeit von Fachgesellschaften die Herausforderungen eines umfassen-

Wissensmanagement am Scheideweg?

den evidenzbasierten Wissensmanagements für eine qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung derzeit nicht zufriedenstellend gelöst. Es ist zu erwarten, dass sich diese Situation aufgrund der Zunahme von biomarkerbasierten und neuartigen Therapien und von beschleunigten Zulassungen weiter verschärfen wird.

Damit die Arzneimittelbewertung der zunehmenden Komplexität und Dyna-

mik des therapeutischen Einsatzes von Arzneimitteln auch in Zukunft gerecht werden kann, bedarf es einer Perspektivverweiterung. Anstelle der Produktsicht mit alleinigem Fokus auf die Bewertung einzelner Wirkstoffe wäre ein Übergang hin zu einer Bewertung von indikationsbezogenen, therapeutischen Strategien unter Berücksichtigung sämtlicher Therapieoptionen zielführender. Damit würden alle Beteiligten ein umfassendes Bild über den (Zusatz-)Nutzen von alternativen Behandlungsmöglichkeiten erhalten.

Fazit

Insgesamt ist zur Bilanz des AMNOG-Verfahrens der letzten 10 Jahre festzuhalten: In einem innovativen, sich kontinuierlich verändernden Umfeld erfordert die Bewertung und Erstattung von Arzneimitteln weiterhin ein dynamisches System, um seinem Anspruch an Zugangsgerechtigkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung und Kosteneffektivität des Gesundheitssystems auch in Zukunft gerecht zu werden. ■

Literatur

Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S (2017). Conditional approval of medicines by the EMA. *BMJ* May 2;357:j2062.

Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.) (2020). Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2016/pharmadialog.html>. Zugriff 30.11.2020

DAK Gesundheit (2020). Pressemeldung vom 10. September 2020. 150.000 Euro: Preise für neue Medikamente erreichen Höchststand. <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/dak-amnog-report-2020-2331046.html#/>. Zugriff 30.11.2020

G-BA (2020a). Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien und zur Änderung der Anlage XII. Beschluss vom 17.09.2020. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4477/> Zugriff 30.11.2020

G-BA (2020b). Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V – Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie). Beschluss vom 16.07.2020. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4378/> Zugriff 30.11.2020

G-BA (2020c). Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: Onasemnogen-Abeparvovec bei spinaler Muskelatrophie. Beschluss vom 20.11.2020 <https://www.g-ba.de/beschluesse/4580/> Zugriff 30.11.2020

Haas A, Tebinka-Olbrich A, Erdmann D, Henck S, Kuhn M, Nickel A (2020a). Rückblick und Ausblick aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes. In: Storm A (Hrsg.) (2020). AMNOG Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 32), S. 87-104. <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/dak-amnog-report-2020-2331046.html#/>. Zugriff 30.11.2020

Haas A., Tebinka-Olbrich A, Pietsch K (2020b). Nachhaltige Zugangssicherung zur Arzneimittelversorgung für GKV-Versicherte – Eine gemeinsame Aufgabe. In: Wille E (Hrsg.) (2020). Herausforderungen des medizinischen Fortschritts im Krankenhaus- und Arzneimittelbereich: 24. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. Peter Lang GmbH, Internationaler Verlag der Wissenschaften.

Haas A, Tebinka-Olbrich A, Zentner A, Geier A, Pietsch K, Erdmann D, Henck S (2019). Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.) (2019). Springer-Verlag GmbH Deutschland. S. 301-320 https://doi.org/10.1007/978-3-662-59046-1_7

Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Garralda E (2019). Agnostic-Histology Approval of New Drugs in Oncology: Are We Already There? *Clin Cancer Res* Jun 1;25(11):3210-3219 DOI: 10.1158/1078-0432

GKV-Spitzenverband (2019). Kommt jetzt die Novartis-Gesundheitslotterie? Pressemitteilung des GKV-Spitzenverbandes vom 20.12.2019. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv-spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_954752.jsp. Zugriff 30.11.2020

GKV-Spitzenverband (2020). Systematische Versorgung statt Medikamentenverlosung notwendig! Statement des GKV-Spitzenverbandes vom 24.01.2020 https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv-spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_972480.jsp. Zugriff 30.11.2020

Roll, K, Stargardt, T, Schreyögg, J (2011): Zulassung und Erstattung von Orphan Drugs im internationalen Vergleich. *Das Gesundheitswesen* Nr. 73: S. 504–514.

Schröder M, Telschow C (2018). Der GKV-Arzneimittelmarkt 2017: Trends und Marktsegmente. In: Schwabe U., Paffrath D., Ludwig WD., Klauber J. (eds) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 173-216. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57386-0_5

Stackelberg JM et al. (2018) Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens. In: Schwabe U., Paffrath D., Ludwig WD., Klauber J. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Berlin, Heidelberg. S. 217-238. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57386-0_6