

Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten

ANTJE HAAS,
ANNETTE ZENTNER,
ANGELA SCHUBERT,
MICHAEL ERMISCH

Dr. Antje Haas ist Leiterin der Abteilung Arznei- und Heilmittel beim GKV-Spitzenverband in Berlin

Dr. Annette Zentner MPH ist Fachreferentin im Referat AMNOG G-BA der Abteilung Arznei- und Heilmittel beim GKV-Spitzenverband in Berlin

Dr. Angela Schubert ist Fachreferentin in Referat AMNOG EBV der Abteilung Arznei- und Heilmittel beim GKV-Spitzenverband in Berlin

Dr. Michael Ermisch ist Fachreferent im Referat Arzneimittel der Abteilung Arznei- und Heilmittel beim GKV-Spitzenverband in Berlin

Sonderzulassungen von Arzneimitteln mit unreifen Daten werden trotz breiter Kritik forciert vorangetrieben. Konsequenz ist eine Zunahme von Arzneimitteln mit wachsender Unsicherheit zu deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, zum Zusatznutzen im Vergleich zum Therapiestandard und dem daraus resultierenden Wert für die Patientenversorgung. Um den schnellen Zugang zu Arzneimitteln bei dringlichem medizinischem Versorgungsbedarf zu bewahren und gleichzeitig das Risiko für Patienten und für finanzielle Fehlentscheidungen für die Versicherten zu begrenzen, bedarf es aus Sicht des GKV-Spitzenverbands einer Überbrückungsphase vor Übergang in die Regelversorgung. Besteht die Unsicherheit zum Wert des Arzneimittels unbegründet fort, ist die alleinige Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft nicht weiter zu rechtfertigen.

Die Zahl der Arzneimittel, die ihre Marktzulassung auf Sonderwegen erhalten, wird in Zukunft erwartbar weiter zunehmen. Die Besonderheiten betreffen die Art der erteilten arzneimittelrechtlichen Zulassung sowie die besonderen Prozesse und Konzepte im europäischen Zulassungsverfahren (siehe Box 1). Den Sonderregelungen gemeinsam ist, dass die Marktzulassung zumeist trotz limitierter, unreifer Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des neuen Arzneimittels erteilt wird, um einen schnellen Zugang für Patienten zu erreichen (Ludwig 2017a). Konsequenz dieser Entwicklung ist eine wachsende und möglicherweise langfristige Unsicherheit zu Nutzen und Schaden, zum Zusatznutzen im Vergleich zum Therapiestandard und dem daraus resultierenden Wert dieser Arzneimittel für die Patientenversorgung.

In der EU sind Sonderzulassungen wie die „Bedingte Zulassung“, die „Zulassung unter besonderen Umständen“, die

„Orphan Drug Designation“ oder das „Beschleunigte Beurteilungsverfahren“ seit längerem etabliert. Im Jahr 2016 kam für mehr als ein Drittel der zur Zulassung in der EU empfohlenen neuen Arzneimittel mindestens eines der sogenannten *early access*-Instrumente zur Anwendung (European Medicines Agency 2017). Die Zahl an Anträgen für eine Orphan Drug Designation stieg mit 329 im Jahr 2016 im Vergleich zu 258 im Vorjahr deutlich an (European Medicines Agency 2017). Bei 43% der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und europäischer Zulassung, die seit 2011 in Deutschland unter den Geltungsbereich des AMNOG nach § 35a SGB V fallen, wurde (mindestens) ein Sonderzulassungsinstrument verwendet (Abbildung 1).

Ein neues, hoch umstrittenes Konzept der EMA sind Adaptive Pathways, mit dem – unter Nutzung der genannten Instrumente – ein früherer, schrittweiser Zugang zu neuen Arzneimitteln geschaffen

Box 1: Sonderwege der Marktzulassung von neuen Arzneimitteln

Zulassung unter besonderen Umständen (Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances):

Eine Zulassung unter besonderen Umständen kann erteilt werden, wenn es aus objektiven und nachprüfbaren Gründen unmöglich ist, vollständige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorzulegen. Diese ist an Bedingungen zu knüpfen und jährlich zu überprüfen.

Bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation):

Eine Zulassung kann auch ohne Vorlage umfassender klinischer Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels erteilt werden, wenn durch dieses in der Therapie lebensbedrohlicher oder zu schwerer Invalidität führender Erkrankungen, in Krisensituationen oder in der Behandlung seltener Leiden eine Versorgungslücke geschlossen werden kann. Diese Zulassung ist mit Auflagen zu versehen, darunter die nachträgliche Lieferung der fehlenden Daten.

Beschleunigtes Beurteilungsverfahren (Accelerated Assessment):

Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers kann ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren durchgeführt werden, wenn ein Humanarzneimittel für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovation von hohem Interesse ist. Das Zulassungsverfahren verkürzt sich dabei von 210 Tagen auf 150 Tage.

Orphan Drug Designation:

Eine Benennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens kann erfolgen, wenn eine Erkrankung lebensbedrohend ist oder chronische Invalidität nach sich zieht, dabei eine Prävalenz von maximal 0,5 % aufweist und wenn für die Behandlung keine zufriedenstellende Methode besteht oder erheblicher Nutzen von der neuen Methode zu erwarten ist. Dies gilt auch, wenn zu erwarten ist, dass die Umsätze eines Arzneimittels für eine entsprechend schwere Erkrankung nicht zur Deckung der Entwicklungskosten ausreichen. Für diese Produkte erfolgt eine Unterstützung bei der Erstellung von Prüfplänen, eine Befreiung von Gebühren für die Zulassung und im Falle der Zulassung die Garantie einer umfassenden Marktexklusivität.

Adaptive Pathways:

Adaptive Pathways ist ein neues Konzept der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), durch das Arzneimittelentwicklung und Daten-generierung so ausgestaltet werden sollen, dass ein früherer und sukzessiv auszuweitender Marktzugang möglich ist. Das Konzept beruht auf den drei Säulen iterative Entwicklung (beginnend bei der Patientengruppe mit dem höchsten therapeutischen Bedarf), Daten-generierung außerhalb klinischer Studien nach Zulassung und frühe Beteiligung von Health Technology Assessment (HTA)-Agenturen und Patientenvertretern an der Arzneimittelentwicklung. Es soll bestehende regulatorische Instrumente kombinieren.

PRIME-Scheme:

PRIME (ein Akronym für Priority Medicines) ist ein Programm der EMA, in dem Entwicklungsprojekte für Produkte, die potenziell einen erheblichen therapeutischen Nutzen haben, durch engere Zusammenarbeit zwischen EMA und Entwickler und intensivere Beratung optimiert und damit beschleunigt werden sollen. Diese so geförderten Produkte sollen regelmäßig auch für eine beschleunigte Beurteilung im Zulassungsverfahren zugänglich sein.

wird (European Medicines Agency 2016a, European Medicines Agency 2016b, Natis 2017). Erst *nach* Marktzugang soll durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung (sog. „Real World Data“) Evidenz generiert werden, um die Annahme eines positiven Nutzen-Risiko-verhältnisses zu bestätigen und zudem gegebenenfalls weitere Indikationsgebiete zu erschließen. Unter der Annahme, dass Patienten bei einer medizinischen Versorgungslücke gewillt seien, ein höheres Risiko in der Behandlung einzugehen, wird die erhöhte Unsicherheit als vertretbar angesehen und die Verpflichtung zur Vorlage umfassender klinischer Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels von der Prä- auf die Postmarketingphase verlagert.

Die Zulassung von Arzneimitteln auf Basis schwacher und unvollständiger Evidenz setzt Patienten und ihre Ärzte erheblicher Unsicherheit hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen aus. Ein früher Eingang in die Regelversorgung bei ungesichertem Patientennutzen verlagert zudem die Verantwortung für die Finanzierung und das

Risiko für Fehlinvestitionen vom Hersteller auf das Gesundheitssystem. Das deutsche Gesundheitssystem betreffen mögliche Implikationen der zunehmenden Zulassungen von neuen Arzneimitteln mit unreifen Daten in besonderem Maße, da im Unterschied zu den meisten europäischen Ländern Erstattungsfähigkeit und Verfügbarkeit im Regelfall unmittelbar mit Inverkehrbringen gegeben sind (Zentner und Haas 2016a, Zentner und Haas 2016b).

Bisherige Erfahrungen mit Sonderzulassungen zeigen, dass die Evidenzlage zum Nutzen in der Postmarketingphase weiterhin oftmals unklar bleibt, da z.B. nach wie vor nicht validierte Surrogatmesswerte statt einer direkten Messung von patientenrelevanten Outcomes, einarmige Studien ohne Vergleichsgruppe oder Beobachtungsstudien die Beurteilungsgrundlage der Zulassungsbehörde bilden (Naci et al. 2017, Pease et al. 2017, Kim und Prasad 2015). Die nach der Zulassung erforderlichen Daten werden zudem zum

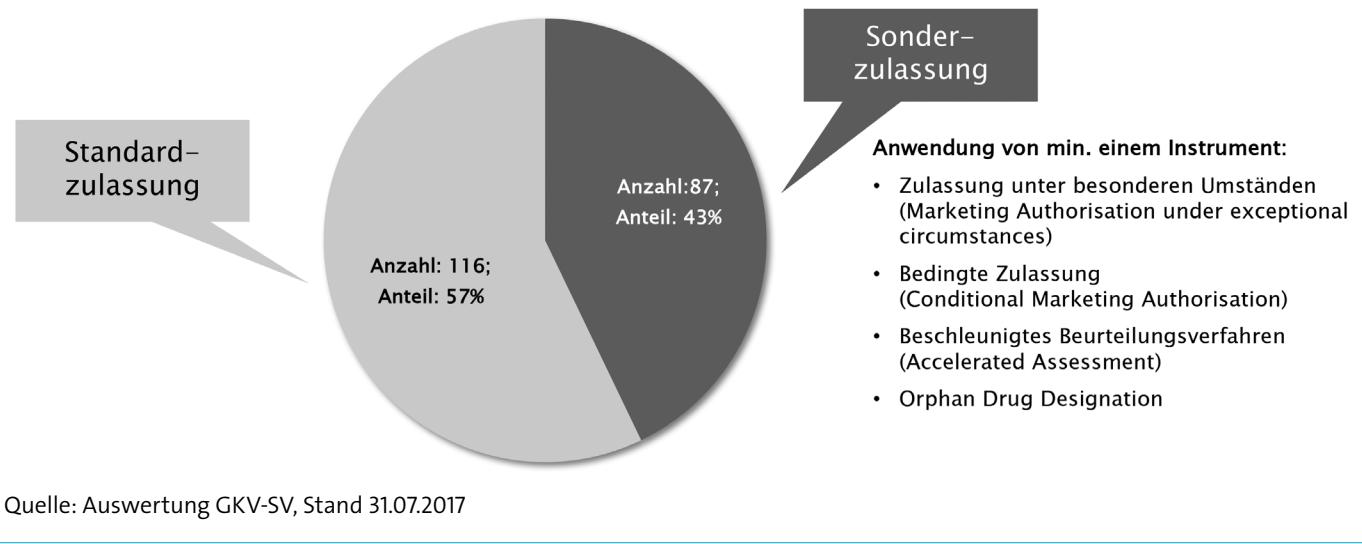
Teil zeitlich verzögert oder mit inhaltlichen Abweichungen von den ursprünglichen Auflagen eingereicht. Selbst wenn der Nachweis des Nutzens post-approval scheitert, wird die Zulassung für das Produkt in der Regel nicht entzogen (Banzi et al. 2017, Joppi et al. 2016, Banzi et al.

Die Hoffnung auf eine wirksame Therapie, welche die Akzeptanz unreifer Daten begründen soll, wird zum Risiko mit hoher Unsicherheit in der Patientenversorgung.

2015, Fain K et al. 2013). Die Hoffnung auf eine wirksame Therapie, welche die Akzeptanz unreifer Daten begründen soll, wird somit zum Risiko mit hoher Unsicherheit in der Patientenversorgung.

Der zunehmenden Datenunreife bei Zulassung stehen paradoxe steigende

Abbildung 1: Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und europäischer Standard- bzw. Sonderzulassung, die unter den Geltungsbereich des AMNOG nach §35a SGB V fallen



Preise für diese Arzneimittel gegenüber. Die biotechnologischen Errungenschaften mit Vorantreiben der sogenannten „Personalisierten Medizin“ und die gezielten Anreize der Förderregularien zur Zulassung haben dazu geführt, dass für die Industrie die Entwicklung von Niche-Buster-Arzneimitteln mit Sonderzulassungen für seltene oder als selten umdefinierte Erkrankungszustände, insbesondere in der molekulärbiologischen Onkologie, attraktiv ist (Kumar Kakkar und Dahiya 2014, Collier 2011, Dolgin 2010). Aufgrund postulierter therapeutischer Alternativlosigkeit bzw. eines dringlichen Behandlungsbedarfs werden in diesen Spezialmärkten höhere Preise verlangt, die selten die F&E-Kosten widerspiegeln (Prasad und Mailankody 2017, Scannel 2015). Orphan-Arzneimittel sind in Deutschland aufgrund hoher Kosten je DDD etwa 33-fach teurer als patentgeschützte Nichtorphan-Arzneimittel (Schwabe und Ludwig 2017). Einige dieser Arzneimittel erreichen damit Umsätze auf Blockbuster-niveau. Der initialen Segmentierung von Erkrankungen folgt u.U. die Extrapolation, d.h. Übertragung der Ergebnisse auf nicht untersuchte Patientengruppen der Zulassung, z.B. andere Therapielinien oder andere Krankheitsentitäten mit entsprechenden Ausgabenimplikationen. Diese Entwicklungen haben im EU-Gesundheitsministerrat zuletzt zu der Einschätzung geführt, dass aufgrund überhöhter Preise der Zugang zu wirksamen und bezahlbaren Arzneimitteln in der EU gefährdet ist (Rat der EU 2016).

Für die Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des

AMNOG-Verfahrens bedeutet die zunehmende Datenunreife bei Markteinführung, dass zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch häufiger wenige oder keine verwertbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung von Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Es ist abzusehen, dass für viele dieser Wirkstoffe aufgrund zu hoher Entscheidungsunsicherheit in der Erstbewertung kein Zusatznutzen mehr ableitbar sein wird bzw. dass bei Orphan Drugs der mit der Zulassung gesetzlich fingierte Zusatznutzen durch keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gestützt wird.¹

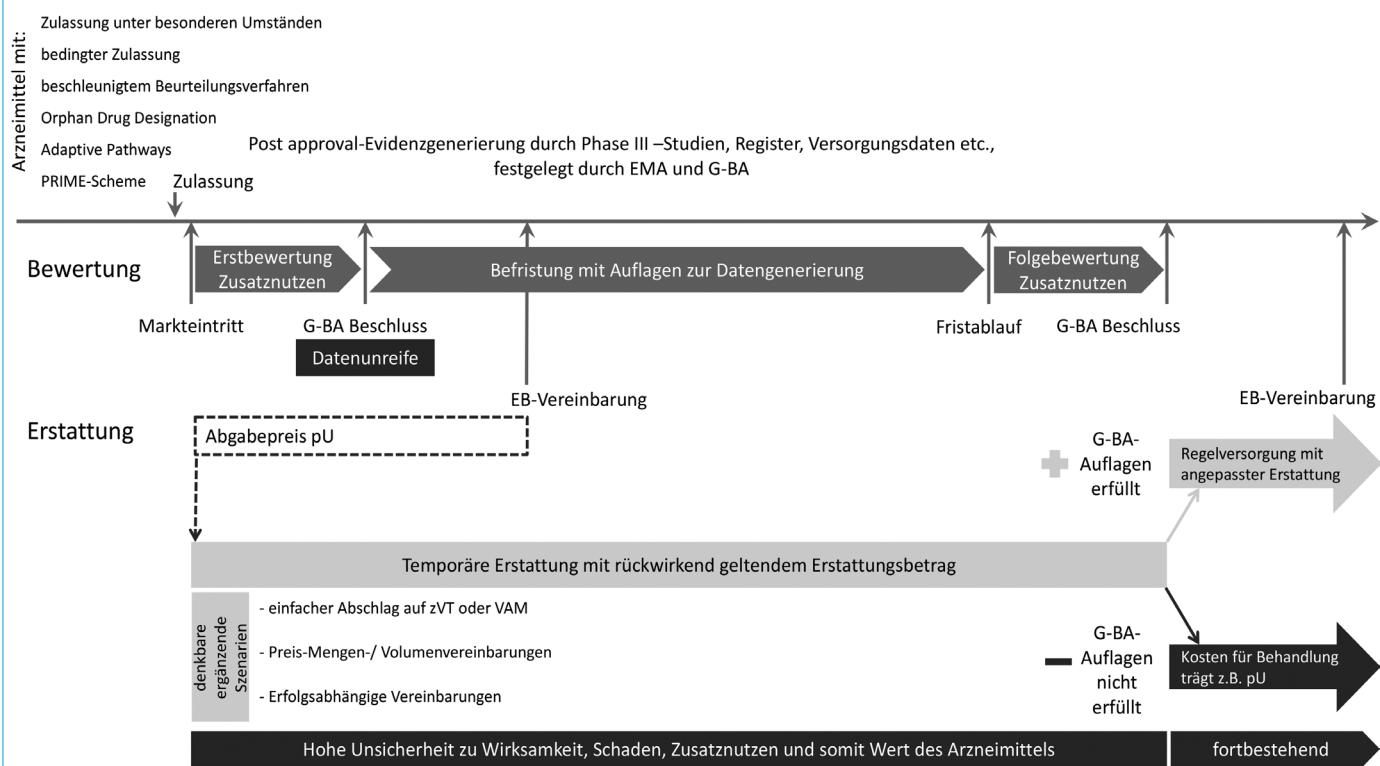
Temporäres Erstattungsmodell für Arzneimittel mit unreifen Daten

Beschleunigte Zulassungsverfahren werden trotz breiter Kritik aus Wissenschaft, von Public Health-Experten, HTA-Einrichtungen, Ärzteschaft, Verbraucherverbänden, Sozialversicherungs- und Kostenträgerorganisationen (Davis et al. 2016, Natsis 2016a, Natsis 2016b, IQWiG 2016, HTA.de 2016, Ludwig 2017b, Catarin 2016, BEUC 2016, BUKO 2016, Prescrire 2016, AIM 2016, Ermisch 2016) forciert vorangetrieben (European Medicines Agency 2016a, European Medicines Agency 2016b). Es ist davon auszugehen, dass sie nicht – wie u.a. vom GKV-Spitzenverband gefordert (GKV-Spitzenverband 2017) – auf gebührend begründete Ausnahmefälle mit echten, dringlichen medizinischen Versorgungs-

lücken beschränkt werden. Daher bedarf es grundsätzlicher Überlegungen, wie mit neuen Arzneimitteln umgegangen werden soll, deren Nutzen für Patienten und für die Gesundheitsversorgung aufgrund von Datenunreife nicht einschätzbar ist.

Um auf der einen Seite der Hoffnung auf eine erfolgreiche und sichere Arzneimitteltherapie bei hohem, dringlichem Versorgungsbedarf nachkommen zu können und auf der anderen Seite das Risiko für eine Gefährdung von Patienten und für finanzielle Fehlentscheidungen für die Versichertengemeinschaft begrenzt zu halten, wäre aus Sicht des GKV-Spitzenverbands vor Übergang in die Regelversorgung eine temporäre Erstattung als Zwischenphase zur Überbrückung der hohen Unsicherheit denkbar. In einem solchen Modell folgt einer befristeten AMNOG-Erstbewertung des Zusatznutzens mit Auflagen zur verpflichtenden Datengenerierung eine Folgebewertung zur Verifizierung oder Falsifizierung der vorherigen Ent-

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 (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt werden. Gesetzlich wird somit ein Zusatznutzen finanziert, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drug nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen und wird durch den G-BA bewertet.

Abbildung 2: Erstattungsmodell für Arzneimittel mit unreifen Daten

scheidungen (siehe Abbildung 2). Diese stufenweise Bewertung ermöglichte eine am jeweiligen Wissensstand angepasste adaptive Erstattung.

Für diesen Ansatz bedarf es verlässlicher Anreize und Strukturen. Zum Ersten sollte sichergestellt werden, dass pharmazeutische Unternehmen die für die Bewertung des Zusatznutzens fehlenden validen Daten nach der Zulassung zwingend generieren und auch rechtzeitig und vollständig liefern. Da Patienten in der Phase der temporären Erstattung einem höheren Risiko potenziell unwirksamer oder schädlicher Therapien ausgesetzt sind, muss zum zweiten die Versorgung durch qualitätssichernde Maßnahmen (wie die Betreuung durch entsprechende Fachärzte und eine engmaschige Therapieführung) flankiert werden. Zum dritten muss die initial größere Unsicherheit bei den Erstattungsbetragsverhandlungen ebenso angemessen Berücksichtigung finden wie etwaige Neueinschätzungen zum Wert des Arzneimittels nach Folgebewertung. Die freie Preisgestaltung im ersten Jahr nach Inverkehrbringen ist aus Sicht des GKV-Spitzenverbands unter solchen Umständen nicht mehr haltbar, sondern sollte in eine rückwirkende Geltung des Erstattungsbetrags überführt werden. Er-

gänzende Ansätze zur differenzierten Gestaltung der Erstattung in der Phase mit der größten Datenunsicherheit, d.h. zwischen der ersten Zusatznutzenbewertung und der Folgebewertung, sind zu etablieren. Denkbare Szenarien dazu werden unten vorgestellt.

Geeignete Kandidaten

Für das vorgestellte Erstattungsmodell kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in Betracht, bei denen aufgrund der Sonderbedingungen der Zulassung keine oder so limitierte Evidenz zum Zeitpunkt der Erstbewertung des Zusatznutzens vorliegt, dass der G-BA den Zusatznutzen nicht hinreichend bewerten kann und es zugleich lediglich eine Zeitfrage ist, bis in der Zukunft eine verbesserte Datenlage erreicht ist.

Auf Arzneimittel mit hinreichender Datengrundlage zum Zeitpunkt des Marktzugangs zielt das Modell dagegen nicht. D.h. wenn der G-BA trotz genannter Sonderregularien der Zulassung eine Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte quantifizierend vornehmen kann bzw. in Abwägung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu Nutzen und Schaden zum Fazit gelangt, dass ein

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, wäre weiterhin das Standard-AMNOG-Verfahren maßgeblich.

Somit wird das Erfordernis einer zukünftig erwartbar besseren Datengrundlage und damit besseren Bewertbarkeit des Zusatznutzens das maßgebliche Kriterium zur Abgrenzung des vorgestellten temporären Erstattungsmodells vom AMNOG-Standardverfahren.

Beratung der pharmazeutischen Unternehmer zur Evidenzgenerierung

Damit Evidenz nicht nur mit Blick auf die Zulassung generiert wird, sondern auch die Anforderungen einer HTA-Bewertung besser erfüllt, müssen pharmazeutische Unternehmen frühzeitig entsprechend beraten werden. Die Ergebnisse der Beratungen im G-BA zu Vergleichstherapien und Studienanforderungen müssen z.B. über Beratungsformate zur Studienplanung wie *parallel scientific advice* bzw. *early dialogue* als klare Festlegungen für die Evidenzanforderungen zum Nachweis des Zusatznutzens vor und nach der Zulassung eingebracht werden. Dabei wäre Transparenz bezüglich

der Beratungen anstrebenswert. Auch wenn sich die regulativen Barrieren und Anforderungen an zu generierende Evidenz für die Zulassung reduzieren, dürfen die Anforderungen der AMNOG-Zusatznutzenbewertung an geeigneten Studiendaten nicht abgesenkt oder mit denen der Zulassung gleichgesetzt werden. Arzneimittelrecht und Sozialversicherungsrecht implizieren regelhaft unterschiedliche Anforderungen an die durchzuführenden Studien z.B. zur geeigneten Vergleichstherapie oder zu Endpunkten. Da Zulassungsbehörden und HTA-Agenturen unterschiedliche Aufga-

nachgewiesen wurde. Es ist unklar, ob und unter welchen Bedingungen ein Zuwinn an Generalisierbarkeit (externe Validität) als möglicher Vorteil von Versorgungsdaten außerhalb von klinischen Studien, d.h. von nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Beobachtungsstudien, das Risiko einer Fehlentscheidung aufgrund nicht oder ungenügend belegter Kausalität aufwiegt.

Dennoch wird aus ethischen Erwägungen heraus in seltenen, begründeten Ausnahmefällen, z.B. bei besonders vulnerablen Patientengruppen nach der Zulassung u.U.

keine (neue) randomisierte kontrollierte Studie gefordert werden können. Die Nichtdurchführbarkeit von randomisierten Studien aus ethischen Gründen ist jedoch nicht mit der methodischen Eignung dieses Studiendesigns zu verwechseln. Der G-BA wird ge-

fordert sein, die für das Produkt im jeweiligen Anwendungsgebiet in Zukunft erforderliche Evidenz unter Berücksichtigung der jeweiligen therapeutischen Situation im Erstbeschluss verpflichtend zu präzisieren und Befristungsauflagen für den Hersteller dezidiert auszuführen.

Die Anforderungen der AMNOG-Zusatznutzenbewertung dürfen nicht abgesenkt werden.

benstellungen wahr- und Perspektiven einnehmen, ist eine Angleichung der Anforderungen und Verfahren von Zulassung und Zusatznutzenbewertung nicht zielführend.

Befristung und G-BA-Auflagen bei Datenunreife

Ziel der Befristung des G-BA-Beschlusses ist, dass fehlende erforderliche valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zum Therapiestandard in der Folgebewertung vorgelegt werden. Die im Rahmen des Adaptive Pathways-Konzepts strittig geführte Diskussion zur Rolle von „Real World Data“ für HTA und Erstattungsentscheidungen (European Medicines Agency 2016b) macht deutlich, dass Versorgungsdaten die Anforderung an vergleichende Evidenz zum Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin zumindest bisher nicht erfüllen (Frieden 2017, Sherman et al. 2016).

Zur Herleitung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Behandlung und Outcomes (interne Validität) stellen qualitativ hochwertige RCTs im Vergleich zu anderen Daten weiterhin die aussagekräftigste Evidenz dar. Für die Bewertung des Zusatznutzens und für Erstattungsentscheidungen von Kostenträgern ist es nicht hilfreich, wenn praxisnahe Daten analysiert werden, aber die Überlegenheit einer neuen Therapie im Vergleich zur Standardtherapie niemals

nen Kosten für beschleunigt zugelassene Arzneimittel lassen sich ohne Ausgleich nicht rechtfertigen. Notwendig sind Anpassungen, die die Risikoumverteilung der Kostenlast wieder angemessen ausbalancieren. Dabei muss ein Ausgleich dafür geschaffen werden, dass die Versicherungsgemeinschaft für die Unsicherheit bei beschleunigten Arzneimitteln in „Vorleistung“ tritt. Hierbei sind unterschiedliche Möglichkeiten der Risikoumverteilung denkbar:

Für die Phase der größten Datenunsicherheit zwischen der Erstbewertung und der Folgebewertung des Zusatznutzens könnte ein **einfacher Abschlag** eine Option für deren adäquate Berücksichtigung beim Erstattungsbetrag sein. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass ein solcher Abschlag durch die Unternehmer antizipiert wird. Deshalb erscheint der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers als Bemessungsgrundlage ungeeignet, da dies die Gefahr beinhaltet, dass der Unternehmer den erwarteten Abschlag vorab einpreist. Geeigneter erscheint daher ein **Abschlag auf die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) oder der vergleichbaren Arzneimittel (VAM)** bzw. des Therapieumfeldes. Ein solcher Abschlag stellt einerseits eine einfache und aufwandsarme Lösung dar, ist aber andererseits ein relativ grobes Instrument zu preislichen Abbildung des möglicherweise individuellen Ausmaßes der Unsicherheit.

Hier könnte die durch das GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) in §130 Abs. 1a SGB V geschaffene Möglichkeit der vertraglichen **Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte**, wie eine mengenbezogene Staffelung oder ein jährliches Gesamtvolume eine Möglichkeit für sachgerechtere, individuelle Lösungen bieten, sofern die Unsicherheit aufgrund unreifer oder fehlender Daten wenigstens ansatzweise eingrenzbar ist – bspw. mit Blick auf einzelne Teilstichpopulationen. So könnte sich die Anpassung der Erstattung nach Erfüllung der Auflagen zur Beibringung von weiteren Daten in Folgeverhandlungen sowohl in der preislichen als auch in der mengenbezogenen Komponente einer Erstattungsbetragsvereinbarung widerspiegeln. Allerdings ist hiermit auch das Risiko verbunden, dass bei einem sehr hohen Ausmaß der anfänglichen Unsicherheit die Definition bestimmter Patientengruppengrößen nicht möglich ist und somit wieder weite Spiel-

Erstattung in Phase der höchsten Unsicherheit

Wie im klassischen AMNOG-Verfahren folgt der G-BA-Erstbewertung des Zusatznutzens eine Erstattungsbetragsverhandlung des pharmazeutischen Unternehmers mit dem GKV-Spitzenverband. Die sich zu diesem Zeitpunkt aus der Datenunreife ergebende erhöhte Entscheidungsunsicherheit zum Wert des Arzneimittels muss jedoch hinreichend Berücksichtigung finden. So müssen pharmazeutische Unternehmer in der Übergangsphase der temporären Erstattung mit Einschränkungen bei Preis und/oder Menge rechnen. Sie können im Gegenzug im Rahmen der erneuten Erstattungsbetragsvereinbarung nach der Folgebewertung des G-BA aber auch davon ausgehen, dass die Erstattung angepasst wird. Insgesamt könnten sich Hersteller so weniger wahrscheinlich zur Marktrücknahme aufgrund nicht erfüllter Gewinnerwartungen oder negativer Auswirkungen der externen Preisreferenzierung gezwungen sehen, als dies ohne einen stufenweisen Übergang in die Regelversorgung der Fall wäre.

Die bis zum Zeitpunkt der Folgebewertung zulasten der GKV entstande-

räume für nicht fundierte Annahmen der Hersteller eröffnet werden.

Vorstellbar ist auch, die Hersteller beim Prinzip Hoffnung in die Pflicht zu nehmen. So könnten die Therapieversprechungen hinsichtlich der patientenrelevanten Vorteile in der Phase der größten Unsicherheit in Form von erfolgsabhängigen Erstattungsvereinbarungen (Pay for Performance, P4P) abgebildet werden. Allerdings ist dies weit schwieriger als es auf den ersten Blick erscheint. Es setzt die sehr konkrete Definition des Behandlungserfolges und die Existenz von geeigneten Parametern für den Therapieerfolg und für dessen Ermittlung bspw. anhand von Kassendaten voraus. Das Ausmaß der Erstattung würde sich dann am (Nicht-)Eintreten bestimmter Ereignisse, die mit geeigneten Daten detektierbar sind, bemessen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass mit einem solchen Modell nicht die Schaffung von patientenrelevanten Daten zu Sicherheit, Wirksamkeit und Zusatznutzen ersetzt werden können, sondern nur in einer Übergangsphase das Risiko durch die hohe Unsicherheit nicht gänzlich den Kostenträgern angelastet werden soll. Interessanterweise existieren in anderen europäischen Ländern durchaus nicht nur positive Erfahrungen mit diversen Formen der erfolgsabhängigen Vergütung (Pauwels et al. 2017, Wild et al. 2017, Navarria et al. 2015). Die Definition und Messung geeigneter Outcomes stellt eine nicht zu unterschätzende Schwierigkeit dar. Mithin ist der Zusammenhang zwischen Surrogaten und patientenrelevanten Endpunkten nur extrem schwach ausgeprägt, weshalb diese bereits in der Erstbewertung des Zusatznutzens äußerst kritisch gesehen werden. Diese kritische Haltung darf nicht

durch entsprechende Erstattungsmodelle unterlaufen werden. Auch hat sich in anderen Ländern gezeigt, dass die finanziellen Erwartungen von Kostenträgern nicht zu realisieren waren, was in einigen Fällen zu einer Kehrtwende weg von komplexen Erstattungsmodellen hin zu wieder vornehmlich einfacheren Rabattmodellen geführt hat (Pauwels et al. 2017). Als Beispiel seien hier der National Health Service (NHS) Scotland und die Vertragspartner des Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014 für England und Wales angeführt,

rechtzeitig und vollständig erfüllt und ist damit die Datenunreife wie gefordert beobachtet, erfolgt der Übergang des Produkts in die reguläre Erstattung. Die Erstattung wird entsprechend der Ergebnisse aus der neuartigen Zusatznutzenbewertung unter Berücksichtigung der vereinbarten Konditionen während der Phase der temporären Erstattung angemessen angepasst.

Werden die produktsspezifischen Auflagen des G-BA dagegen nicht erfüllt, so dass die hohe Unsicherheit zum Wert des Arzneimittels unbegründet fortbesteht, ist die Aufrechterhaltung der alleinigen Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft nicht weiter zu rechtfertigen. Ist eine Behandlung von Patienten mit dem spezifischen Produkt gewünscht, muss politisch entschieden werden, durch wen und in welchem Umfang die Kosten stattdessen getragen werden und ob hier nicht ausschließlich der pharmazeutische Unternehmer in die Pflicht zu nehmen wäre. Das medizinische Risiko tragen an diesem Punkt allerdings weiterhin die Patienten und ihre Behandler.

Zusammenfassend bewahrt das Modell den schnellen Zugang zu Arzneimitteln bei dringlichem medizinischem Versorgungsbedarf trotz zunächst hoher Unsicherheit der Datengrundlage zu Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, Zusatznutzen und sich daraus ergebenden Wert des Arzneimittels. Es setzt deutliche Anreize, dass vor Übergang in die Regelversorgung die erforderliche Evidenz zuverlässig generiert und durch die Hersteller zur Verfügung gestellt wird. Sonderbedingungen bei Zulassung sollten nur für jene Arzneimittel attraktiv sein, bei denen erwartet wird, dass die in das Produkt gesetzten Erwartungen über kurz oder lang mit hinreichender Sicherheit erfüllt werden und es damit seinen Preis wert ist. ■

Die sich aus der Datenunreife ergebende erhöhte Unsicherheit zum Wert des Arzneimittels muss hinreichend Berücksichtigung in der Erstattung finden.

die sich jeweils explizit für Vereinbarungen aussprechen, bei denen gerade nicht einzelne Patienten identifiziert oder über die Zeit beobachtet werden müssen, da dies für die pharmazeutische Industrie und für den NHS einen erheblichen zusätzlichen finanziellen und bürokratischem Aufwand darstellt und die erwarteten finanziellen Vorteile in der Praxis nur selten realisiert werden. Komplexere, bspw. erfolgsabhängige Vereinbarungen werden nur in Ausnahmefällen befürwortet (NHS Scotland o.J., Finance and NHS /Medicines, Pharmacy and Industry Group/17080 2013).

Erstattung nach Folgebewertung

Werden die erforderlichen Auflagen des G-BA nach Ablauf der Befristung durch den pharmazeutischen Unternehmer

Literatur

AIM – International Association of Mutual Benefit Societies (2016). Adaptive pathways: Why are we cautious? <https://www.aim-mutual.org/mediaroom/adaptive-pathways-why-are-we-cautious/?lang=de>. Zugegriffen 17.10.2017

Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S (2015). Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. Eur J Intern Med. Oct;26(8):572-84. doi: 10.1016/j.ejim.2015.08.008. Epub 2015 Sep

Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S (2017). Conditional approval of medicines by the EMA. BMJ May 2;357:j2062. doi: 10.1136/bmj.j2062.

BEUC – The European Consumer Organisation (2016). A fast-track approval for new medicines – patient safety at risk? BEUC position on adaptive pathways. http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2016-066_fca_ipa_beuc_position_paper_on_adaptive_pathways.pdf. Zugegriffen 17.10.2017

BUKO Pharma-Kampagne (2016). Pilotprojekt gescheitert – weiter so? EMA hält an Schnellzulassung fest. Pharmabrief Nr. 7, Sep./Okt. 2016. http://www.bukopharma.de/uploads/file/Pharma-Brief/Phbf2016_07.pdf. Zugegriffen 17.10.2017

Cattarin F (2016). When drug approval is quick, it should not be dirty. BEUC-The European

Consumer Organisation. <http://www.beuc.eu/blog/when-drug-approval-is-quick-it-should-not-be-dirty/>. Zugegriffen 17.10.2017

Collier R (2011). Bye, bye blockbusters, hello niche busters. CMAJ. 2011 Aug 9;183(11):E697-8. doi: 10.1503/cmaj.109-3874. Epub 2011 Jun 20

Davis C, Lexchin J, Jefferson T, Götsche P, McKee M (2016). „Adaptive pathways“ to drug authorisation: adapting to industry? BMJ Aug 16;354:i4437. doi: 10.1136/bmj.i4437.

Dolgin E (2010). Big pharma moves from „blockbusters“ to „niche busters“. Nat Med. Aug;16(8):837. doi: 10.1038/nm0810-837a.

- Ermisch M, Bucsics A, Vella Bonanno P, Arickx F, Bybau A, Bochenek T, van de Casteele M, Diogene E, Fürst J, Garuoliené K, van der Graaff M, Gulbinovič J, Haycox A, Jones J, Joppi R, Laius O, Langner I, Martin AP, Markovic-Pekovic V, McCullagh L, Magnusson E, Nilsen E, Selke G, Sermet C, Simoens S, Sauermann R, Schuurman A, Ramos R, Vlahovic-Palcevski V, Zara C, Godman B. (2016). Payers' Views of the Changes Arising through the Possible Adoption of Adaptive Pathways. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 305. doi: 10.3389/fphar.2016.00305**
- European Medicines Agency (2016a).** Final report on the adaptive pathways pilot http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- European Medicines Agency (2016b).** Adaptive Pathways Workshop. Report on a meeting with stakeholders held at EMA on Thursday 8 December 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/02/WC500222153.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- European Medicines Agency (2017).** Annual Report 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2017/05/WC500227334.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- Fain K, Daubresse M, Alexander GC (2013).** The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. *JAMA*. 310(2):202-4. doi: 10.1001/jama.2013.7900.
- Finance and NHS /Medicines, Pharmacy and Industry Group/17080 (2013).** The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/621983/2014_PPRS_Scheme.pdf. Zugegriffen 17.10.2017.
- Frieden TR (2017).** Evidence for Health Decision Making – Beyond Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):465-475. doi: 10.1056/NEJMra1614394.
- GKV-Spitzenverband (2017).** Positionspapier des GKV-Spitzenverbänden für die 19. Legislaturperiode 2017–2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/Positionspapier_neue_Legislaturperiode_2017-2021_barrierefrei_a.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- Health Action International et al. (2015).** Adaptive licensing or adaptive pathways: Deregulation under the guise of earlier access. Joint briefing paper https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescribe_position_paper.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- HTA.de – Verein zur Förderung der Technologiebewertung im Gesundheitswesen (Health Technology Assessment) (2016).** Keine Absenkung von Standards bei der Arzneimittelzulassung auf Kosten von Patienten und Solidargemeinschaft. http://www.health-technology-assessment.de/PM_Adaptive%20Pathways_2016-04-13.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- IQWiG (2016).** Adaptive Pathways: EMA lässt offene Fragen weiter unbeantwortet. Pressemitteilung vom 09.08.2016. <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/adaptive-pathways-ema-lasst-offene-fragen-weiter-unbeantwortet.7492.html>. Zugegriffen 17.10.2017
- Joppi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S. (2016).** Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *BMJ*. Jun 22;353:i2978. doi: 10.1136/bmj.i2978.
- Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM, Darrow JJ (2015).** Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987–2014: cohort study. *BMJ*. 2015 Sep 23;351:h4633. doi: 10.1136/bmj.h4633.
- Kumar Kakkar A, Dahiya N.** The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res.* 2014 Jun;75(4):231-4. doi: 10.1002/ddr.21176. Epub 2014 May 14.
- Kim C, Prasad V (2015).** Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Intern Med* Dec;175(12):1992-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5868.
- Ludwig WD (2017a).** Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2017*. Springer Verlag. S. 33-53.
- Ludwig WD (2017b).** Nutzen und Risiken von Orphan Drugs und Adaptive Pathways für Patient, Arzt und Hersteller. In: Grandt D, Schubert I (Hrsg.). *BARMER Arzneimittelreport 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*. Band 3. S 232-245. <https://www.barmer.de/blob/121882/d55553c9f2ee27c1943ce117014511de/data/dl-barmer-arzneimittelreport-2017.pdf>. Zugegriffen 17.10.2017
- McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J (2010).** The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist*.;15 Suppl 1:13-8. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S1-13.
- Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS (2017).** Characteristics of Preapproval and Postapproval Studies for Drugs Granted Accelerated Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA* Aug 15;318(7):626-636. doi: 10.1001/jama.2017.9415.
- Natsis Y (2016a).** Scientists voice concerns about adaptive pathways. <https://epha.org/scientists-voice-concerns-about-adaptive-pathways> Zugegriffen 17.10.2017
- Natsis Y (2016b).** EPHA Briefing. Will fast-tracking medicines improve affordability? <https://epha.org/epha-briefing-will-fast-tracking-medicines-improve-affordability>. Zugegriffen 17.10.2017
- Natsis Y (2017).** The Top 5 Issues in Medicines Policy for 2017. European Public Health Alliance. <https://epha.org/the-top-5-issues-in-medicines-policy-for-2017/>. Zugegriffen 17.10.2017
- Navarra A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, Drago F (2015).** Do the current performance-based schemes in Italy really work? „Success fee“: a novel measure for cost-containment of drug expenditure. *Value Health* Jan;18(1):131-6. doi: 10.1016/j.jval.2014.09.007. Epub 2014 Nov 11.
- NHS Scotland.** Patient Access Scheme (PAS) Guidance V4.0. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/PAS/NHS_Scotland_Patient_Access_Scheme__PAS__Guidance_V4.0_Final.pdf. Zugegriffen 17.10.2017.
- Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S (2017).** Managed Entry Agree- ments for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Front Pharmacol.* Apr 4;8:171. doi: 10.3389/fphar.2017.00171. eCollection 2017.
- Pease AM, Krumholz HM, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Ross J (2017).** Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review *BMJ* May 3;357:j1680. doi: 10.1136/bmj.j1680.
- Prasad V, Mailankody S (2017).** Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med.* Sep 11. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3601. [Epub ahead of print].
- Prescire (2016).** “Adaptive pathways”: EMA’s dangerous plan. *Rev Prescire* April 2016; 36 (390): 293-299 <http://english.prescire.org/en/81/168/52124/0/NewsDetails.aspx> Zugegriffen 17.10.2017
- Rat der EU (2016).** Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der EU und ihren Mitgliedstaaten. Pressemitteilung 350/16 vom 17.06.2016. http://www.consilium.europa.eu/press-releases-pdf/2016/6/47244642812_de.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- Scannell J (2015).** Four Reasons Drugs Are Expensive, Of Which Two Are False. *Forbes Media*. <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2015/10/13/four-reasons-drugs-are-expensive-of-which-two-are-false/#307ee29b6522>. Zugegriffen 17.10.2017
- Schwabe U, Ludwig WD (2017).** Arzneiverordnungen 2016 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2017*. Springer Verlag. S. 21
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Calif RM (2016).** Real-World Evidence – What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2293-2297.
- Voelker R (2017).** Faster Orphan Drug Decisions. *JAMA* Aug 15;318(7):604. doi: 10.1001/jama.2017.10130.
- Wild C, Zechmeister-Koss I, Vogler S (2017).** Risk-sharing Schemes und weitere Managed-Entry Agreements: Sind vertrauliche Abkommen zielführend oder kontraproduktiv? Ludwig-Boltzman-Institut – Health Technology Assessment. Newsletter Februar 2017 | Nr. 154. <http://hta.lbg.ac.at/page/risk-sharing-schemes-und-weitere-managed-entry-agreements-sind-vertrauliche-abkommen-zielfuehrend-oder-kontraproduktiv/de>. Zugegriffen 17.10.2017
- Zentner A, Haas A (2016a):** Prinzip Hoffnung versus Prinzip Risiko – Folgen des beschleunigten Marktzugangs von Arzneimitteln. Schriftenreihe Plattform zur Nutzenbewertung Heft 3. Springer. https://www.aerztezeitung.de/includes/pdf/plattform_zur_nutzenbewertung/3/adaptive_pathways_-_chancen_und_risiken.pdf. Zugegriffen 17.10.2017
- Zentner A, Haas A (2016b):** Adaptive Pathways – Was würde ein beschleunigter Marktzugang von Arzneimitteln in Deutschland bedeuten? *Gesundheits- und Sozialpolitik* 70 (1): 59–66