

# Kommt die frühe Nutzenbewertung zu spät?

## Wirkungen und Korrekturbedarf des AMNOG

ANTJE HAAS,  
ANJA TEBINKA-OLBRICH

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

Dr. Anja Tebinka-Olbrich ist Leiterin des Referats AMNOG EBV in der Abteilung Arznei- und Heilmittel beim GKV-Spitzenverband in Berlin

Die bisherigen Regulierungsansätze der europäischen Sozialversicherungsträger werden von den neuen patentgeschützten Arzneimitteln herausgefordert. Das Neugeschäft spielt sich in letzter Zeit zunehmend in späten Therapielinien und bei seltenen Erkrankungen ab. Von Industrieseite werden Reformen vorangetrieben, die neuen Arzneimitteln einen beschleunigten Marktzugang besonders in diesen Teilmärkten bieten sollen. Gemeinsam ist dem Trend zu „Niche-Bustern“, dass die Einstiegsmärkte immer kleiner werden und die Preise steigen. Aktuell sind daher Strategien gefragt, die auf die veränderten Bedingungen reagieren. Die Nutzenbewertung sollte unbedingt verpflichtend wiederholt und der hohe Evidenzstandard in Deutschland keinesfalls verlassen werden. Ärzte sollten generell zeitnah und detailliert über die G-BA Nutzenbeschlüsse und die tatsächlichen Kosten der neuen Therapien informiert werden.

### 1. Einleitung

Die Sozialversicherungsträger Europas gehen heute bei der Steuerung der Arzneimittelversorgung von großen Märkten mit bereits etablierten Behandlungsalternativen aus. Ihre Regulierungskonzepte setzen die erfolgreiche Zulassung und Markteinführung eines neuen Arzneimittels voraus. Eine Grundannahme dabei ist, dass mit der Zulassung amtlich bestätigt Nutzen und Risiken in einem ausgewogenen Verhältnis stehen. Preis- und Erstattungsentscheidungen berücksichtigen zusätzlich bestimmte Versorgungsaspekte, wie den patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber bereits

existierenden Behandlungsstandards. Die Zahlungs- und Erstattungsbereitschaft orientiert sich dabei an erwiesenen Mortalitäts-, Morbiditäts-, Nebenwirkungs- und Lebensqualitätseffekten. Ausnahmen von dieser Regelhaftigkeit werden dann in Kauf genommen, wenn es nur sehr wenige Patienten gibt, eine Erkrankung einen besonders schweren Verlauf hat, keine Behandlungsalternativen existieren oder alles zusammen. In diesen Fällen wird offenbar nur ein schwacher Budget Impact erwartet. Nach diesen Prinzipien haben sich in Europa in den letzten Jahrzehnten ganz spezifische, eigene Regulierungsansätze etabliert.

Aus Sicht der Arzneimittelindustrie berührt grundsätzlich jede Regulierung ihr Geschäftsmodell. Zunächst sind Zulassungsanforderungen die zu bewältigende Markteintrittsbarriere. Je wirkungsvoller eine nationale Erstattungsregulierung ist, desto unattraktiver wird die Konzentration auf diesen Markt. Die Regulierungsvielfalt bei Erstattung und Bepreisung in den Ländern löst bei global agierenden Unternehmen Transaktionskosten aus. Ein wesentliches Interesse eint jedoch die Sozialversicherungsträger als Sachwalter der Versicherten (und möglichen Patienten) und die Industrie: die erfolgreiche Entwicklung neuer Arzneimittel. Für die Einen steht dabei im Vordergrund die Aussicht auf Heilung oder Linderung. Für die Anderen die Umsatzzahlen, die sich bei einem effektiv realisierten Heilversprechen oder zumindest verbesserten Behandlungsoptionen steigern lassen.

Die aktuell zu beobachtenden Entwicklungen im Neumarkt kommen auf den ersten Blick beiden Seiten entgegen. Zunächst spielt sich das Neugeschäft zunehmend in späten Therapielinien und bei seltenen Erkrankungen ab, wo es oftmals noch keine allgemeine Standardbehandlung gibt. Besonders in der Krebstherapie treten heute unter dem Oberbegriff „Personalisierte“ oder besser „Stratifizierende“ Arzneimitteltherapie vermehrt Neueinführungen auf, die per verbundener Diagnostik (Companion Diagnostics) die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs erhöhen sollen. Bei den Zulassungsbehörden werden von der Industrieseite Reformen vorangetrieben, die neuen Arzneimitteln einen beschleunigten Marktzugang besonders in diesen Teilmärkte bieten sollen (siehe Pilotprojekt „Adaptive Pathways“ der Europäischen Arzneimittelagentur EMA<sup>1</sup>).

Gemeinsam ist diesem Trend zu „Niche-Bustern“<sup>2</sup>, dass die Einstiegsmärkte immer kleiner werden und die Preise steigen. Die durch nationale Regulie-

rung im Grunde künstlich verkleinerten Märkte und die ethisch zu beeinflussende Zahlungsbereitschaft verstärken diesen Effekt. Besonders deutlich ist dies bei therapeutischen Solisten. Die nationalen Sozialversicherungsträger sind spätestens jetzt gezwungen, sich auf diese Entwicklungen einzustellen.

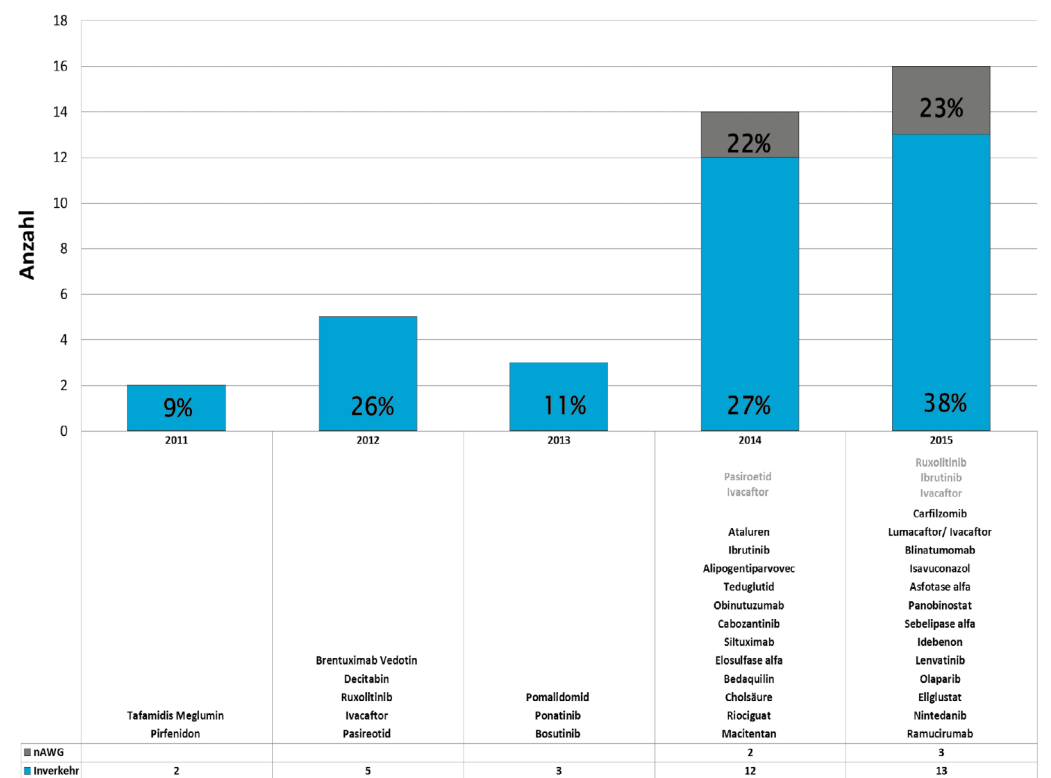
## 2. Niche-Buster auf dem deutschen Arzneimittelmarkt

### Orphan Drugs

Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen (sog. Orphan Drugs)<sup>3</sup> nehmen bei der AMNOG-Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eine Sonderstellung ein, die unmittelbar am Marktpotenzial anknüpft. Sie erfahren nur dann eine vollständige Nutzenbewertung, wenn der Jahresumsatz mit der GKV die Schwelle von 50 Mio. € überschreitet, was bislang nur in einer Minderheit der Arzneimittel eingetreten ist (3 Wirkstoffe). Unsere Analyse betrachtet alle neu in Verkehr gebrachten patentgeschützten Arzneimittel in Deutschland seit 01.01.2011. Die Zahl erstmals Inverkehr gebrachter Orphan Drugs und deren neu zugelas-

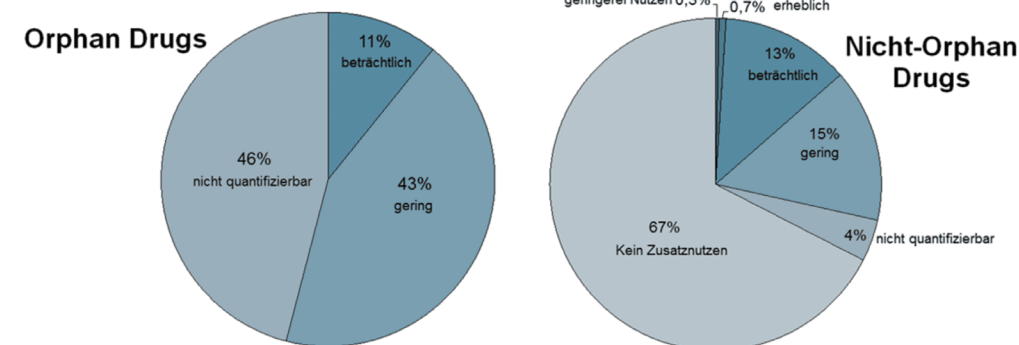
sene Anwendungsgebiete pro Jahr ist in **Abbildung 1** dargestellt. Daraus lässt sich erkennen, dass mittlerweile etwa jedes dritte neue Arzneimittel ein Orphan Drug ist. Jedes fünfte neue Anwendungsgebiet (nAWG) entfällt auf ein Orphan Drug, d.h. innerhalb von ein bis drei Jahren hat sich deren Marktpotenzial teilweise bereits erheblich vergrößert (von Ruxolitinib plus 30% bis Pasireotid plus 300%).

Abbildung 1: Verteilung von Orphan Drugs im Gesamtmarkt seit 2011



Quelle: Eigene Darstellung, Grundlage G-BA Beschlüsse.

**Abbildung 2: Übersicht Nutzenbewertungsergebnisse der Orphan Drugs seit 2011 (Zählung nach Patientengruppen, Stand: 15.02.2016)**



Quelle: Eigene Darstellung, Grundlage G-BA Beschlüsse.

**Abbildung 2** veranschaulicht das Ergebnis der G-BA-Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgeschlüsselt nach Arzneimitteln mit und ohne Orphan Drug Status. Sie zeigt, dass nur sehr wenige Orphan Drugs dem vom Gesetzgeber fiktiv unterstellten Zusatznutzen tatsächlich gerecht werden. Der G-BA stellt für knapp die Hälfte der Patientengruppen (46 Prozent) bei Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen fest. Das bedeutet u.a.: Die wissenschaftliche Datenbasis ist nicht ausreichend, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen. Bei Arzneimitteln ohne Orphan-Status traf der G-BA nur für vier Prozent der Patientengruppen eine solche Feststellung. In weiteren 43 Prozent der Patientengruppen dieser neuen Orphan Drugs konnte der G-BA das kleinste Nutzensausmaß („gering“) zusprechen. Aufgrund des angenommenen Zusatznutzens kommt es bei Arzneimitteln gegen seltene Leiden zu komplizierten Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Hersteller. In der Regel wurden die Verhandlungen bislang einvernehmlich abgeschlossen.

Als Ursache für das vergleichsweise schlechte Abschneiden von Arzneimitteln gegen seltene Leiden in der Nutzenbewertung muss auf die herabgesetzten Zulassungsanforderungen verwiesen werden. Häufig werden Orphan Drugs (z.B. bei einer „Bedingten Zulassung“ oder „Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen“) mit der Auflage zugelassen, weitere Daten zu Nutzen und Risiken in

der Versorgung, also nach einer Zulassung, zu erheben. Für die Erstbewertung des Arzneimittels durch den G-BA liegen diese Daten jedoch nicht vor. Während der G-BA bei vergleichbarer Datenlage bei einer regulären Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen aussprechen würde, darf er das bei Orphan Drugs aufgrund des gesetzlich – jedoch fiktiv – unterstellten Zusatznutzens nicht. Aktuell kann der G-BA angesichts des vom Gesetzgeber unterstellten Zusatznutzens bei Orphan Drugs nur noch das Ausmaß („erheblich“, „beträchtlich“, „gering“ oder „nicht quantifizierbar“) prüfen. Erst wenn der Umsatz eines Arzneimittels gegen seltene

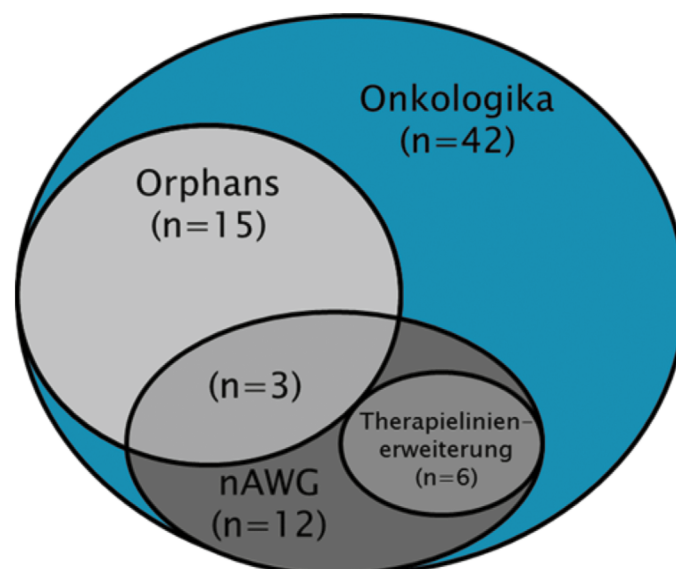
Krankheiten einen Umsatz von 50 Mio. € übersteigt, prüft der G-BA, ob der Zusatznutzen tatsächlich besteht. Diese Vorgabe greift auch dann, wenn Studien Daten einen Zusatznutzen nicht belegen oder es sogar Hinweise auf Schadenspotential gibt.

### Onkologika

Im Laufe der ersten fünf Jahre des AMNOG wurden 42 Wirkstoffe mit onkologischer Indikation zugelassen, wovon in 15 Fällen ein Orphan-Status vorliegt (**Abbildung 3**).

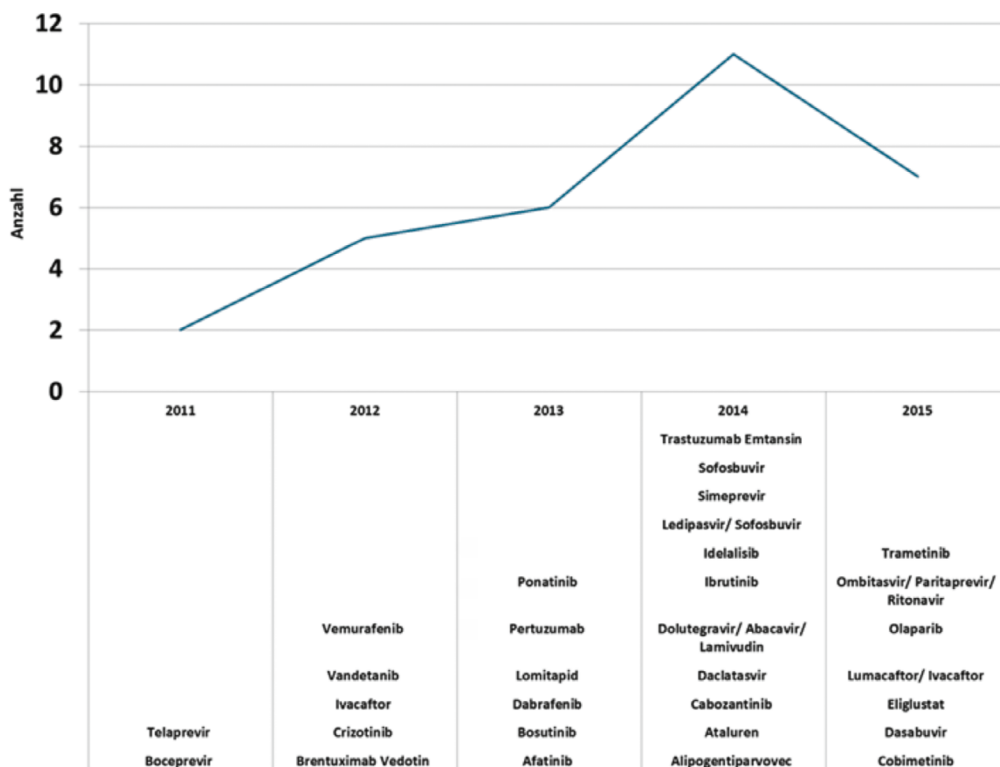
Die Mehrzahl der Onkologika ohne Orphan Drug Status (18 von insgesamt 27) wurde für ein ausgewähltes Anwendungsgebiet in einer späteren Therapielinie zugelassen. In jeder dritten Patientengruppe der Onkologika ohne Orphan-Status (27 von insgesamt 87) war die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ oder „patientenindividuelle Chemo-Therapie“. Der Nachweis patientenrelevanter Endpunkte wird durch die Hersteller bislang nur unvollständig geführt. So wurden beispielsweise nur für 30% der Patientengruppen Daten zur Lebensqualität eingereicht (26 von insgesamt 87), die

**Abbildung 3: Marktentwicklung bei den neuen Onkologika seit 2011 (Stand: 15.03.2016)**



Quelle: Eigene Darstellung, Grundlage G-BA Beschlüsse.

Abbildung 4: Stratifizierende Arzneimitteltherapien mit AMNOG-Nutzenbewertung



Quelle: Eigene Darstellung, Datengrundlage jeweilige Fachinformation.

Im Zusammenhang mit dieser neuen Therapieform werden industrieseitig große Hoffnungen mit Blick auf effektivere, nebenwirkungsärmere und kostengünstigere pharmakologische Behandlungen z.B. im Bereich der Onkologie suggeriert. Forschende Pharma-Unternehmen führen mittlerweile 37 Prozent ihrer Entwicklungsprojekte für neue Medikamente und neue Medikamenten-Anwendungen mit begleitenden Studien zu Möglichkeiten der personalisierten Anwendung durch; bei 92 Prozent dieser Projekte sind deutsche Kliniken beteiligt.<sup>4</sup> 2017 sollen in den USA 120 onkologische SAMs die letzte Phase klinischer Prüfungen erreichen.<sup>5</sup>

Derzeit ist etwa jedes vierte neu zugelassene Arzneimittel ein SAM. Bei den Onkologika ist jedes zweite neue Arzneimittel mit einem therapievorbereitenden Test verbunden.

für sieben Zusatznutzenbewertungen herangezogen werden konnten. Unter diesen Voraussetzungen gestalten sich die Preisverhandlungen bei Onkologika ebenfalls herausfordernd.

Im Nachgang erfuhr mehr als jedes vierte Onkologikum (12 der 42 Wirkstoffe) eine Anwendungsgebietserweiterung, wobei in der Hälfte der Fälle (6) ein Wechsel in eine vordere Therapielinie stattfand. Mit einer Erweiterung des Anwendungsgebiets scheint sich die Evidenzlage jedoch keineswegs zu verbessern. Wiederum bei weniger als einem Drittel der Patientengruppen (11 von insgesamt 38) wurden patientenrelevante Daten zur Lebensqualität durch den Hersteller eingereicht. Bei Therapielinienenerweiterung verbesserte sich das Ausmaß des Zusatznutzens für das Arzneimittel durch das neue Anwendungsgebiet nur in einem Fall. In zwei Fällen blieb das Ausmaß des Zusatznutzens gleich, zwei Mal reduzierte sich das Ausmaß des Zusatznutzens sogar. Ein Nutzenbewertungsverfahren ist noch nicht abgeschlossen. Zu den alten Anwendungsgebieten wurde bislang nur

in einem Fall neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorgelegt. Der erneut zu verhandelnde Preis basiert damit einerseits auf einer unverändert schwachen Evidenzbasis und sattet zusätzlich auf die Wertentscheidungen aus dem ersten Anwendungsgebiet auf.

### 3. „Personalisierte“ Arzneimitteltherapie als eine Form der Niche-Buster Strategie

Die Marktverkleinerungsstrategie findet derzeit ihre Weiterentwicklung in der „Personalisierten“ Arzneimitteltherapie, die im Folgenden aufgrund ihrer Aufteilung der Patienten in Untergruppen Stratifizierende Arzneimitteltherapie (SAM) genannt wird. Vor dem Hintergrund der Erweiterung diagnostischer Möglichkeiten ist die SAM der Versuch einer maßgeschneiderten Pharmakotherapie durch Berücksichtigung molekularbiologischer Marker. Dabei wird die Behandlungsindikation durch den Nachweis oder die Ausprägung eines Markers beim Patienten durch Verbundene Tests (Companion Diagnostics) mit bestimmt.

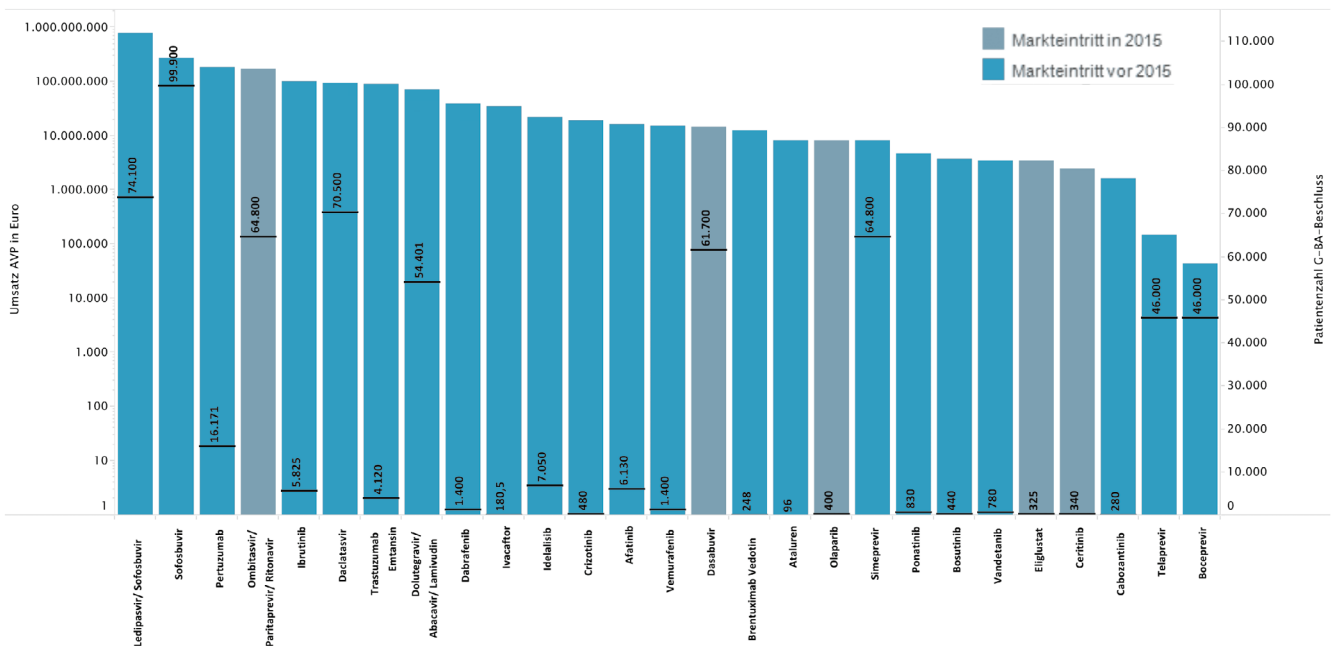
Die Neueinführungen von SAM auf dem deutschen Markt werden in **Abbildung 4** veranschaulicht. Mit einer Ausnahme (Hepatitis C) handelt es sich durchgängig um kleine Märkte. Bei 31% aller SAM liegt bereits ein Orphan Drug-Status vor. Dagegen liegt die ‚Orphan-Quote‘ bei den Nicht-SAM bei nur 16 Prozent.

In der G-BA Nutzenbewertung erreichten 85% aller SAM ohne Orphan Drug Status einen Zusatznutzen. Jedoch fanden sich bei den SAM bis auf Ausnahmen in der Therapie der Hepatitis C keine erheblichen Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten. Im Zeitraum Januar 2011 bis August 2015 brachten die Hersteller in nur 43% der Wirkstoffe Daten zur Lebensqualität zur Nutzenbewertung ein. Dieser Endpunkt wurde entsprechend nur bei 18% der SAM Grundlage für den Zusatznutzen.

4 <http://www.vfa.de/de/medizin-gesundheit/personalisierte-mezizin/personalisierte-mezizin-das-beste-medikament-fuer-den-patienten-finden.html>.

5 Lauterbach K. (2015). Der Spiegel 15.

Abbildung 5: Arzneimittelumsatz im Rahmen von stratifizierenden Therapien mit der GKV (Stand: 15.02.2016)



Quelle: GKV-Spitzenverband, Umsatz nach § 84 SGB V (GAmSi), Patientenzahlen nach G-BA Beschluss.

Die Jahresumsätze von Arzneimitteln im Rahmen von stratifizierenden Therapien im GKV-Markt sind in der **Abbildung 5** veranschaulicht. Mit ihren kleinen Märkten und Unsicherheiten in der Nutzenbewertung sind die SAM mit sämtlichen bereits adressierten Risiken für Patienten und Sozialversicherungsträger behaftet.

Für verbundene Tests bestehen derzeit weitere Regelungsdefizite im Bereich der Zulassung, die zum Nachteil von Patienten, Ärzten und Sozialversicherungsträgern gereichen können. Gegenwärtiger Regulierungsstand ist, dass allein das Arzneimittel zugelassen wird. Das Arzneimittel wird dabei regulär durch die Zulassungsbehörden, z.B. die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet. In Ermangelung eines spezifischen Rechtsrahmens geht man überwiegend davon aus, dass Verbundene Tests als In-vitro-Diagnostika zu betrachten sind. Dementsprechend bedarf es lediglich einer sog. „CE“-Kennzeichnung für das Inverkehrbringen auf den europäischen Markt.<sup>6</sup> Welche Studien hierzu durchgeführt werden müssen, ist derzeit nicht geregelt. Die Diskussion, welche Kriterien hier angelegt werden sollten, läuft noch. Auch der richtige Entscheider muss noch gefunden werden: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erfolgt keine

regelmäßige Prüfung der Tests durch einen unabhängigen Dritten.

#### 4. Mit Adaptive Pathways früher in die Nischen?

„Adaptive Pathways“ ist ein aktuell von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA geführtes Pilotprojekt mit dem Ziel, durch beschleunigte Zulassung sowie Erstattung den frühzeitigeren Marktzugang für neue Arzneimittel zu befördern. Ausgehend von einer vorzeitigen initialen Zulassung für eine ausgewählte Patientengruppe soll der Markt mittels geplanter Evidenzgewinnung schrittweise als Regelleistung und nicht mehr unter Forschungsbedingungen für weitere Gruppen erschlossen werden. Nach dem Konzept führt eine im Vergleich zum „EMA-Goldstandard“ der traditionellen Vollzulassung unreife Datengrundlage zu einer Zulassung. Damit findet eine Abkehr vom Kriterium *Safety* als relevante Hürde für die Marktzulassung hin zu *potentieller* Wirksamkeit als Leitkriterium statt.

Zumindest in Deutschland bedeutet eine frühere Marktzulassung zugleich jedoch auch, dass die vollständige Finanzierung des Arzneimittels durch das Gesundheitssystem früher beginnt. Aufgrund des unreifen Erkenntnisstands

zu den neuen Arzneimitteln ist jedoch auch mit erhöhten Gesundheitsrisiken für die Patienten und Folgekosten für die Sozialversicherungsträger zu rechnen.

Aus Sicht der EMA besteht der Bedarf an früherem Zugang zu neuen Arzneimitteln insbesondere bei Patienten mit unmet medical need. Diese medizinische Versorgungslücke rechtfertigt es, eine höhere Unsicherheit bzgl. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zum Zeitpunkt der Erstzulassung in Kauf zu nehmen. Im Sinne der Industrie sieht die EMA einen weiteren Vorteil im Ansatz, dass pharmazeutische Unternehmen von früheren Einnahmen und weniger teuren bzw. kürzeren klinischen Studien profitierten. Ein Vertreter der Innovative Medicines Initiative (IMI) brachte es kürzlich auf den Punkt mit der Aussage „The society has to speed up access to new drugs.“, was weitergedacht in ein Wirtschaftsförderprogramm mündet.<sup>8</sup>

6 EU-Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (IVD-Richtlinie).

7 Vgl. ausführlich: Zentner A, Haas A (2016). Adaptive Pathways – Was würde ein beschleunigter Marktzugang von Arzneimitteln in Deutschland bedeuten? Gesundheits- und Sozialpolitik Jahrgang 70, Heft 1, Seite 59-66.

8 Anlässlich einer Panel Discussion auf der Veranstaltung „Sustainable Access to medicines in the EU“, Brüssel 26.01.2016.

Der Adaptive Pathways-Pilot kultiviert bestehende Sonderzulassungsverfahren (u.a. die „Bedingte Zulassung“ und die „Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen“). Zwischen Januar 2006 und Juni 2015 ließ die EMA nach einer Studie<sup>9</sup> insgesamt 490 Arzneimittel zu, davon erhielten 26 eine „Bedingte Zulassung“. Von diesen 26 Arzneimitteln konnten zehn auf Basis der vom Hersteller gelieferten Daten in eine reguläre Zulassung überführt werden (38,5 Prozent). Bei 14 Arzneimitteln hielt die EMA den Status der „Bedingten Zulassung“ aufgrund von fehlenden Daten bei (53,8 Prozent) fest. Nach dieser Studie zu „Bedingten Zulassungen“ kam es in der Vergangenheit bei den bereits bestehenden beschleunigten Zulassungsverfahren offenbar häufiger zu zeitlichen oder inhaltlichen Abweichungen von den ursprünglichen Auflagen. Erfahrungsgemäß werden aber in diesen Fällen weder die Zulassungen entzogen noch anderweitig Sanktionen durchgesetzt.<sup>10</sup> Analysen in Kanada und USA haben gezeigt, dass Warnungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Arzneimitteln die bedingt bzw. beschleunigt zugelassen wurden, wahrscheinlicher sind als bei Arzneimitteln mit regulären Zulassungen.<sup>11</sup>

### **Mit Adaptive Pathways erhöht sich das Risiko, Arzneimittel zuzulassen, die nicht wirksam, schädlich oder beides sind.**

Bei einer Etablierung von Adaptive Pathways ist damit zu rechnen, dass sich die Forschungsaktivitäten der Industrie noch stärker auf Nischenindikationen verlagern. Die traditionelle Blockbuster-Strategie mit den großen Märkten der Volkskrankheiten wie Diabetes und COPD wird zugunsten der neuen Niche-Buster wohl endgültig verlassen werden. Das ist eine verhängnisvolle Entwicklung: Bei geringerer Sicherheit der Arzneimittel aufgrund der vereinfachten Zulassungsanforderungen soll zugleich die Zahlungsbereitschaft der Sozialversicherungsträger aufgrund der Marktverkleinerung steigen. Ein Ergebnis des wissenschaftlichen Erkenntnisprozesses ist, Erkrankungen in Untergruppen zu segmentieren. Für jede gegen

die Standardbehandlungen refraktäre Patientengruppe kann insbesondere bei chronischen Leiden dabei eine medizinische Versorgungslücke konstruiert werden.<sup>12</sup> Ein auf diese Weise begründeter medizinischer Bedarf ist im Prinzip unerschöpflich.

Mit Adaptive Pathways erhöht sich das Risiko, Arzneimittel zuzulassen, die nicht wirksam, schädlich oder beides sind. Die Hoffnung auf eine wirksame Therapie scheint unreife Daten zu rechtfertigen und wird somit zum Risiko für Patienten, Ärzte und Sozialversicherungsträger. Nach derzeitiger Einschätzung der G-BA Geschäftsstelle wird beispielsweise in der Onkologie der Grad zu bloßen Heilsversprechen bereits zunehmend schmaler.<sup>13</sup> Adaptive Pathways verlagern die Beweislast für ein positives Nutzen-Schadensverhältnis von der Prä- auf die Postmarketingphase, ohne jedoch sicherzustellen, dass die erforderlichen Daten nach der Zulassung generiert werden. Denn bei „dünnere“ Evidenz zum Zulassungszeitpunkt ist es erfahrungsgemäß schwierig, fehlende Daten nach Marktzulassung zu produzieren. Zudem besteht für die pharmazeutischen Unternehmen kein Anreiz, Studien durchzuführen, die zeigen könnten, dass das Arzneimittel weniger wirksam oder schädlicher ist als ursprünglich erwartet.<sup>14</sup> Das heißt, die Unsicherheit zu reduzieren ist nicht systematischer Teil des Projektes. Dem Mehr an Behandlungsoptionen stehen letztlich erhöhte Behandlungsrisiken für Patienten und Ärzteschaft gegenüber. Die resultierenden

Kosten möglicher Gesundheitsschäden und Todesfälle werden auf die Sozialversicherungsträger und letztlich auch auf die Gesellschaft verlagert. Befürworter des Adaptive Pathways-Pilotprojekts fordern dabei auch noch den Ausschluss der Produkthaftung durch den Hersteller während der Phase der Erhebung von Postmarketingdaten nach initialer Zulassung.

Bereits heute betreffen rund 45% der „Bedingten Zulassungen“ bzw. 29% der „Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen“ Orphan Drugs.<sup>15</sup> Aus den Verlautbarungen der Industrie ist derzeit schon zu entnehmen, dass die Zahl der Neuentwicklungen steigt bei gleichzeitig nahezu unveränderten Forschungsinvestitionen.<sup>16</sup>

Realistisch betrachtet werden die Sonderzulassungsverfahren die Arbeit der HTA-Behörden wie dem G-BA in Deutschland zunehmend erschweren. Denn die Studienanforderungen für Zulassung bewegen sich im Adaptive Pathways-Projekt von den Erfordernissen der Zusatznutzenbewertung weg statt darauf zu. Es ist mit sinkender Validität der Zulassungsstudien und damit der im Nutzenbewertungsdossier beim G-BA vorlegten Daten zu rechnen. Zeitgleich ist zu erwarten, dass sich der politische Druck auf den G-BA aufgrund der vorhandenen und aggravierten Versorgungslücken erhöht, gleichwohl einen Zusatznutzen zu attestieren. Frühe pharmakodynamische Endpunkte u.a. Surrogatendpunkte oder kombinierte Endpunkte unklarer klinischer Relevanz sowie Interimsanalysen werden verstärkt die Grundlage der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit bei der Zulassung bilden.

- 9 Banzi et al. (2015). Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. Eur J Intern Med. Oct;26(8):572-84.
- 10 HAI et al. (2015). Adaptive licensing or adaptive pathways: Deregulation under the guise of earlier access. Joint briefing paper [http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/3c\\_prescrite\\_position\\_paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/3c_prescrite_position_paper.pdf).
- 11 Lexchin J. (2015). Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. Br J Clin Pharmacol 79(5):847-59 sowie Frank C. et al. (2014). Era of faster FDA Approval has also seen increased blackbox warning and market withdrawals. Health Affairs 33(8): 1453-1459.
- 12 Banzi et al. (2015). Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. Eur J Intern Med. Oct;26(8):572-84.
- 13 Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie, Vereinbarkeit von Studienergebnissen und Therapiezielen. Fachsymposium am 08.10.2015. Vortrag von Thomas Müller: Endpunktdiskussion – Die Sichtweise des G-BA.
- 14 Husereau et al. (2014). Adaptive approaches to licensing, health technology assessment, and introduction of drugs and devices. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jul;30(3):241-9.
- 15 Nach §35a SGB V gilt bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bis zu einer Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro pro Jahr als belegt. Nachweise zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt werden. Gesetzlich wird somit ein Zusatznutzen fingiert. Nur das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen und wird durch den G-BA bewertet.
- 16 Ernst & Young (2015). Die größten Pharmaunternehmen der Welt. [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY\\_Analyse\\_Top-20-Pharmaunternehmen\\_-\\_Juni\\_2015/\\$FILE/EY%20Analyse%20Top%2020%20Pharma%202015.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY_Analyse_Top-20-Pharmaunternehmen_-_Juni_2015/$FILE/EY%20Analyse%20Top%2020%20Pharma%202015.pdf).

Daten zu Morbidität, Lebensqualität oder patientenberichteten Endpunkten (PROs) werden dagegen vernachlässigt werden. Nutzen- und Schadensaspekte werden aufgrund kurzer Studien- bzw. Beobachtungsdauern oder des in onkologischen Studien oftmals erlaubtem Behandlungswechsels (cross-over) bei Progression noch schwieriger beurteilbar sein, um nur einige Beispiele zu nennen.

## 5. Strategien für die Zukunft

Die Attraktivität eines möglichst frühen Zugangs zu kleinen Märkten liegt für die Industrie auf der Hand. Einerseits ist dies eine Möglichkeit für das einzelne Unternehmen, Wettbewerbsdruck zu reduzieren. Andererseits erscheinen Sozialversicherungsträger unter diesen Ausnahmebedingungen bislang zahlungsbereiter. Die Entscheidungsmöglichkeiten der Sozialversicherungsträger sollten jedoch beweglich sein. Aktuell sind Strategien gefragt, die auf die veränderten Zulassungsbedingungen und die Verkleinerung von Märkten reagieren.

### Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Patienten mit seltenen Leiden haben uneingeschränkt dasselbe Recht auf eine gute Behandlung wie andere Patienten. Entsprechend besteht gerade aus Patientensicht bei **Orphan Drugs** genau dasselbe Bedürfnis nach umfassender Information und Bewertung von Nutzen und Risiken. Um Patienten mit seltenen Krankheiten eine sichere Arzneimitteltherapie anbieten zu können, muss der G-BA in begründeten Einzelfällen auch bei Orphan Drugs das Nutzen- und Schadenspotenzial im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung vollständig prüfen dürfen. Hier ist eine Rechtsänderung dringend notwendig.

### Nutzenbewertungen wiederholen

Der Trend zu **Nischen-Märkten** und insbesondere die **vereinfachten Zulassungsbedingungen** müssen auch zu regelmäßig wiederholten AMNOG-Nutzenbewertungen führen, die den jeweils aktuellen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse abbilden. Statt den Nutzen eines neuen Arzneimittels nur einmal zu prüfen, sollten regelhaft erneute Bewertungen

auf Basis realer Versorgungsdaten als verpflichtender Standard beim G-BA eingeführt werden. So können Erkenntnisse über schwere Nebenwirkungen, die erst nach Jahren bekannt werden, in eine erneute Bewertung einfließen. Der pharmazeutische Unternehmer kann derzeit eine Neubewertung von Arzneimitteln initiieren, hat daran bei neuen negativen Erkenntnissen aber kein Interesse. Der G-BA hat ebenfalls die Möglichkeit, bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Neubewertung zu beantragen. Dies würde aber eine regelmäßige und aufwändige Analyse von Studien und Publikationen bedeuten. Ohne gesetzlichen Auftrag muss der G-BA die vorhandenen Ressourcen prioritär und ggf. ausschließlich für die obligatorischen Erstnutzenbewertungen einsetzen und nicht für optionale Zweitbewertungen.

### Evidenzanforderungen nicht aufweichen

Als Konsequenz aus der Vereinfachung und Beschleunigung der Zulassung wie im Rahmen des Pilotprojektes Adaptive Pathways dürfen die Anforderungen an geeignete Studiendaten für die AMNOG-Zusatznutzenbewertung keinesfalls aufgeweicht werden. Stattdessen ist anzustreben, dass Evidenz nicht nur im Blick auf die Zulassung generiert, sondern die Studienanforderungen des G-BA besser erfüllt werden und pharmazeutische Unternehmer sich entsprechend frühzeitig beraten lassen. Die Wahrung der Unabhängigkeit von industrieller Einflussnahme bei G-BA und IQWiG muss oberstes Gebot bleiben. Vereinfachte Zulassungsverfahren erfordern unmittelbar eine adaptive Nutzenbewertung, adaptive Erstattung und adaptive Preisverhandlung. Das heißt, die einmalige Bewertung und Entscheidung mit Re-evaluierung „bei Bedarf“ muss in einen regelhaften und wiederholten Prozess von Datengenerierung, Nutzenbewertung und Erstattungsbetragsverhandlung zur Überprüfung der vorherigen Bewertungen und Entscheidungen überführt werden. Entsprechend werden Bewertungen zum Zusatznutzen und zum angemessenen Preis stärker als bisher den Vorbehalt hoher Entscheidungsunsicherheit berücksichtigen müssen.

### Prüfung Biomarkertests

Die Tests zur Biomarkerbestimmung stellen im Grunde die Achillesferse der stratifizierenden Arzneimitteltherapie dar. Sie beeinflussen die Entscheidung des Arztes und damit Sicherheit und Effizienz der Therapie. Aufgrund der herausragenden Bedeutung sollte deren analytische und klinische Validität jeweils einer unabhängigen Prüfung im Rahmen amtlicher Zulassungsverfahren unterzogen werden. In den USA werden heute bereits sowohl Arzneimittel als auch die Verbundenen Tests durch die Zulassungsbehörde FDA geprüft.

### Nutzenorientierte Erstattung (NoE)

Der G-BA bewertet heute in einem aufwendigen und transparenten HTA-Verfahren den Zusatznutzen neuer Arzneimittel. Das Ergebnis der Nutzenbewertung hat jedoch keinen ausreichenden Einfluss auf die Ärzte und die Versorgungsqualität für die Patienten.

Die Bewertung des G-BA wird derzeit allein im Rahmen der Preisbildung (Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V) wirksam. Für Arzneimittel, die als Ganzes nach dem Beschluss des G-BA nach § 35a Abs. 3 SGB V keinen Zusatznutzen haben, ist gemäß § 130b Abs. 3 SGB V ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der nicht

**Mit Blick auf Trends bei der Zulassung neuer Arzneimittel kommt die frühe Nutzenbewertung zu spät.**

zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die wirtschaftlichste zweckmäßige Vergleichstherapie. Das bedeutet, dass Mehrkosten ohne ein „Mehr an Nutzen“ an dieser Stelle ausgeschlossen sein sollten. Anders verhält es sich mit Arzneimitteln, die der G-BA in seinen Beschlüssen in mehrere Patientengruppen mit unterschiedlichen Zusatznutzenausprägungen unterteilt. Differenzierte Zusatznutzen können bisher in den Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V nicht adäquat abgebildet werden. Stattdessen werden einheitliche Mischpreise je Wirkstoff gebildet. Damit ist der Erstattungsbetrag nicht für alle Patientengruppen gleichermaßen

wirtschaftlich. Die Wahrnehmung der G-BA-Beschlüsse durch die Ärzte ist derzeit unzureichend. Laut aktueller Befragung im Auftrag der TK berücksichtigen nur 15 Prozent der befragten Ärzte die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung bei ihrer Verordnungsentscheidung.<sup>17</sup> Die durch den G-BA festgelegten Patientengruppen und die dazugehörigen Informationen zum Zusatznutzen werden in der Praxissoftware nur unzureichend abgebildet.

Folglich muss die Wahrnehmung der G-BA-Beschlüsse durch die Ärzte für ihre Verordnungsentscheidung dringend verbessert werden. Über ein Arztinformationssystem im Rahmen der Praxissoftware, das die patientengruppenspezifischen Zusatznutzen und tatsächlichen Kosten für die GKV stets aktuell zur Verfügung stellt, gewinnt der Arzt an Orientierung im Therapiegebiet. Durch die Übermittlung der Patientengruppen in den Routinedaten können anschließend die Krankenkassen das Verordnungsgeschehen monitorieren. In den Fällen, in denen der G-BA in seinem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bei einigen Patientengruppen einen Zusatznutzen feststellt, bei anderen aber nicht, ist zusätzlich eine Beurteilung der Erstattungsfähigkeit an die Ergebnisse der Nutzenbewertung notwendig und kann in Form eines Versorgungsausschlusses der Teilbereiche der Zulassung ohne besondere Versorgungsrelevanz erfolgen. Mit einer solchen Regelung würde sichergestellt, dass Patienten gezielt von einem Zusatznutzen profitieren und dass die Problematik der Wirtschaftlichkeit von Mischpreisen ausgeräumt wird. Darüber hinaus wird das gegenwärtige Mengenrisiko im Bereich der Arzneimittel ohne Zusatznutzen reduziert und somit Mehrkosten ohne ein „Mehr an Nutzen“ vermieden. Bei Etablierung der Adaptive Pathways als Standardzulassungsverfahren würde dies bedeuten, dass ggf. nur für einen ausnehmend kleinen Ausschnitt der Zulassung die Erstattungsfähigkeit gewährt wird. Die Erstattungsfähigkeit könnte mithin zeitlich begrenzt oder an bestimmte Auflagen der Evidenzgenerierung geknüpft werden.

Für die einzelnen Marktbeteiligten wirkt sich diese nutzenorientierte Erstattung verschiedenartig, aber grundsätzlich positiv aus. Ihre Einführung ist daher als win-win-Situation zu betrachten. Für die Patienten lässt sich die

Versorgungsqualität steigern. Durch eine nutzenorientierte Erstattung hat der Patient die Gewissheit, dass Arzneimittel indikationsgerecht und entsprechend ihres zu erwartenden Zusatznutzens eingesetzt werden. Die Wahrnehmung der G-BA-Beschlüsse durch die Ärzte in ihrer Praxissoftware wird serviceorientiert verbessert. Beim Verordnungsausschluss in bestimmten Teilindikationen kann der Arzt wiederum sicher sein, dass er ein Arzneimittel mit Zusatznutzen nur für Patienten verordnet, die erwartungsgemäß auch einen Zusatznutzen daraus ziehen können. Bei einer nutzenorientierten Erstattung wäre gewährleistet, dass eine Verordnung von neuen, kostspieligen Präparaten grundsätzlich wirtschaftlich ist. Das derzeitige Regressrisiko bei Mischpreisbildung auf Basis des gesamten Indikationsspektrums würde vermieden. Die Krankenkassen profitierten bei Umsetzung des NoE-Konzepts durch mehr Transparenz im Versorgungsgeschehen. Durch die Übermittlung der Patientengruppen in den Routineabrechnungsdaten lassen sich die Verordnungen monitorieren und zielgruppenspezifisch analysieren. Auch die Hersteller profitierten von der nutzenorientierten Erstattung. Arzneimittelhersteller beklagen heute, dass die Preise für neue patentgeschützte Arzneimittel im internationalen Vergleich unterdurchschnittlich seien. Ein Grund hierfür ist die Verzerrung der Erstattungsbeträge durch die Mischpreisbildung, bei undifferenzierter Erstattung aller Zulassungsbestandteile. Eine nutzenorientierte Erstattung wirkt diesem Problem entgegen. Wenn Arzneimittel nur für diejenigen Patientengruppen verordnungsfähig sind, für die der G-BA einen Zusatznutzen anerkannt hat, können die Preise die positive Entscheidung des G-BA angemessen widerspiegeln. In der Folge entstehen dadurch höhere, Zusatznutzenbasierte „Reinpreise“ mit verbesserter Referenzwirkung.

## 6. Fazit

Die eingangs gestellte Frage: „Kommt die frühe Nutzenbewertung zu spät?“ lässt sich aus Sicht der Autorinnen insbesondere mit Blick auf Trends bei der Zulassung neuer Arzneimittel bejahen. Mehr noch, betrachtet man die Entwicklung hin zu Nischenprodukten muss man auch feststellen, dass die AMNOG-

Nutzenbewertung zukünftig regelhaft einer bestimmten Zeit wiederholt werden sollte und dabei auch Erkenntnisse aus der Versorgung zu berücksichtigen wäre. Ärzte sollten generell zeitnah und detailliert über die G-BA Nutzenbeschlüsse und die tatsächlichen Kosten der neuen Arzneimittel informiert werden. Ein Arztinformationssystem, welches in die Praxisverwaltungssoftware integriert wird, kann die erforderliche Orientierung über die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit im Therapiegebiet bieten. Darüber hinaus ist es aber auch die entscheidende Grundlage für eine nutzenorientierte Erstattung. ■

<sup>17</sup> Vgl. Glaeske G., Ludwig W.-D., Thürmann P., Hrsg. (2015). Innovationsreport 2015 – Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln.