

Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 32)

Andreas Storm (Herausgeber)

## **AMNOG-Report 2020**



Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 32)

**AMNOG-Report 2020**

10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick

**Herausgeber:**

Andreas Storm, Vorsitzender des Vorstandes der DAK-Gesundheit  
Nagelsweg 27–31, D-20097 Hamburg

**Autoren:**

Prof. Dr. Wolfgang Greiner, Julian Witte, Daniel Gensorowsky und Sophie Pauge

**Mit Beiträgen von:**

Carolin Brinkmann	Dr. Thomas Kaiser	Tina Ploner
Claus Burgardt	Maximilian Kuhn	John Rother
Dr. Daniel Erdmann	PD Dr. Stefan Lange	Dr. Anja Schwalm
Dr. Andreas Gassen	Prof. Dr. Karl Lauterbach	Dr. Anja Tebinka-Olbrich
Dr. Holger Gothe	Dr. Jörg Lauterberg	Christoph Ohlmeier
Dr. Antje Haas	Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig	Dr. Sabine Vogler
Prof. Josef Hecken	Prof. Dr. Diana Lüftner	Valeria Weber
Susanne Henck	Andreas Nickel	Prof. Dr. Jürgen Windeler
Dr. Ariane Hörer		

**Unter Mitarbeit von:**

Dr. Cordula Riederer (DAK-Gesundheit)

Bielefeld & Hamburg  
September 2020

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2020 medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg  
[www.medhochzwei-verlag.de](http://www.medhochzwei-verlag.de)



ISBN 978-3-86216-722-7

Dieses Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Druck: mediaprint solutions GmbH, Paderborn  
Titelbilder: Regal: iStock/#878852718/MJ\_Prototype; Paragraph: iStock/#1013425248/Andrey-Popov  
Titelbildgestaltung: Natalia Degenhardt  
Printed in Germany

## Vorwort

Vor zehn Jahren, am 22. Dezember 2010, hat der Deutsche Bundestag das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung – kurz AMNOG – beschlossen – Zeit Bilanz zu ziehen. Das AMNOG war eines der letzten großen „Spargesetze“ innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung. Durch eine systematische Bewertung des Zusatznutzens gegenüber dem Therapiestandard sollte unmittelbar nach Markteintritt neuer Arzneimittel die Grundlage für Preisverhandlungen zwischen dem Hersteller und dem GKV-Spitzenverband geschaffen werden. Das Ziel: Der Preis für die GKV sollte zukünftig dem tatsächlichen Mehrwert folgen. Trotz oder gerade wegen stets offen geführter Diskussionen und einiger gesetzlicher Korrekturen ist das AMNOG heute eine Erfolgsgeschichte. Bis Ende 2019 wurden 265 Arzneimittel in 439 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung unterzogen; in 57 Prozent aller Verfahren konnte dabei ein Zusatznutzen belegt werden.

Dabei läuft diese Bewertung nicht immer widerspruchsfrei ab. Mit verschiedenen Konfliktsituationen, zum Beispiel der Differenzierung von Subgruppen oder der Akzeptanz von Lebensqualitätsdaten, hat sich der AMNOG-Report in den vergangenen Jahren intensiv auseinandergesetzt. Auch die Erstattungsbetragsverhandlungen sind überwiegend erfolgreich: Für den überwiegenden Teil aller neuen Arzneimitteln konnte bis heute ein Preis verhandelt oder festgesetzt werden, der auf den vorliegenden Nutzeninformationen basiert. Zu häufigen Marktaustritten oder ausbleibenden Markteinführungen ist es, anders als bei Einführung des AMNOG befürchtet, nicht gekommen. Allerdings ist inzwischen zu beobachten, dass die Steuerungsmöglichkeit über die Preisverhandlungen begrenzt ist. Bei Arzneimitteln mit belegtem Zusatznutzen haben sich die Rabatte auf den Einstiegspreis des Herstellers auf durchschnittlich knapp unter 20 Prozent eingependelt. Wahrscheinlich ist, dass die tatsächlichen Verordnungsmengen und Versorgungseffekte nachträglich mit im Preis abgebildet werden sollen. Denn für 31 Prozent aller Arzneimittel mit Erstattungsbetrag wurden bislang weitere Preissenkungen beobachtet, die nicht unmittelbar mit einem Bewertungsverfahren zusammenhängen.

Das AMNOG hat sich in den letzten zehn Jahren als lernendes System bewährt – das zeigt auch unser diesjähriger Report. Eine große Herausforderung für unser Solidarsystem ist dabei allerdings die Finanzierung fortlaufend neuer, früh eingesetzter und extrem hochpreisiger Therapieoptionen, deren Gabe häufig mit hohen Einmalkosten, aber unsicheren Langzeiteffekten einhergeht. Es wird zukünftig also noch mehr darum gehen, geeignete Modelle für faire Arzneimittelpreise zu finden. Dazu braucht es aussagekräftige Daten. Wie und mit welchen Daten Preise am tatsächlichen innerhalb der Versorgung gemessenen Nutzen orientiert werden können, ist

ein zentrales Thema der kommenden Jahre. Zur Beantwortung dieser und anderer Zukunftsfragen zum AMNOG haben wir 100 direkt am Verfahren beteiligten Parteien, darunter Vertreter der gemeinsamen Selbstverwaltung, des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages, der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Vereinigungen sowie der Industrie, befragt.

Der erste Abschnitt des Buches gibt zunächst ein kurzes politisches Update. Wir werfen dabei erneut einen Blick nach Brüssel und diskutieren Herausforderungen einer zukünftig europäisch harmonisierten Nutzenbewertung. Auf nationaler Ebene ist insbesondere die Frage von Bedeutung, inwiefern der geplante Aufbau eines GKV-Datenpools zukünftig auch für die Bewertung und Preisfindung neuer Arzneimittel genutzt werden kann (Kapitel 1). Zusätzlich haben wir enge Wegbegleiter des AMNOG aus der Politik, der Selbstverwaltung sowie weiteren am Verfahren beteiligten Parteien eingeladen, einen Rück- und Ausblick auf die vergangenen und kommenden zehn Jahre AMNOG zu wagen (Kapitel 3). Die genannten Zukunftsthemen sind dabei häufig übereinstimmend und behandeln im Wesentlichen Fragen nach einer fairen Preisgestaltung. Einen Blick von außen auf das AMNOG werfen zudem Dr. Sabine Vogler (Österreich) und John Rother (USA). In ihren Gastbeiträgen stellen sie heraus, was andere Länder vom AMNOG lernen können und wo sie Schwachstellen sehen (Kapitel 4).

Wie in den vorherigen Reporten geben wir mit einer systematischen Analyse der bis Ende 2019 abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sowie einer Aufstellung der abgeschlossenen Erstattungsbetragsverhandlungen, Schiedsverfahren und Marktrücknahmen einen umfassenden Überblick über alle wesentlichen Fakten zur Nutzenbewertung (Kapitel 5). Im letzten Abschnitt des Reportes nutzen wir die Gelegenheit des Jubiläums, verschiedenen AMNOG-Mythen nachzugehen. Dabei beleuchten wir unter anderem, welche Themen zu Beginn der Nutzenbewertung kontrovers diskutiert wurden, im Nachhinein jedoch keine große Rolle in der Nutzenbewertung spielten. Oder auch andersherum: welche aktuelle Diskussionsthemen zu Anfangszeiten des AMNOG noch nicht auf der Tagesordnung standen.

Wir hoffen, wie in den Vorjahren, auf breites Interesse an den vorliegenden Ergebnissen und freuen uns auf weitere spannende Diskussionen.

Prof. Dr. Wolfgang Greiner und Andreas Storm

Bielefeld und Hamburg, den 10. September 2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> . . . . .	V
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> . . . . .	IX
<b>Abbildungsverzeichnis</b> . . . . .	XI
<b>Tabellenverzeichnis</b> . . . . .	XV
<b>Executive Summary</b> . . . . .	XVII
<b>1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Politisches Update 2020</b> . . . . .	1
1.1 Rückblick: der Entwicklungsprozess des AMNOG . . . . .	1
1.2 Gegenwart: Aktuelle Gesetzgebungsverfahren mit Bezug zur Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel. . . . .	20
1.3 Ausblick: die nächsten Reformprojekte im AMNOG . . . . .	34
1.4 Literatur . . . . .	44
<b>2. Note „gut“ für das AMNOG – Ergebnisse einer Stakeholderbefragung</b> . . . . .	51
2.1 Qualitative und quantitative Aspekte des AMNOG- Reportings . . . . .	51
2.2 Methodik . . . . .	52
2.3 Rückblick: Ziele und Charakteristika des AMNOG . . . . .	52
2.4 Gegenwart: Erfolgs- und Misserfolgskriterien . . . . .	55
2.5 Ausblick: Reformbedarf und kommende Streitthemen . . . . .	58
<b>3. Zehn Jahre AMNOG: Rückblick und Ausblick aus Sicht der Beteiligten.</b> . . . . .	61
3.1 Meinungsbeiträge im AMNOG-Report 2015 bis 2020 . . . . .	61
3.2 Rückblick und Ausblick aus Sicht der Politik . . . . .	67
<i>Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Karl Lauterbach MdB,     SPD-Bundestagsfraktion</i>	
3.3 Rückblick und Ausblick aus Sicht des GBA . . . . .	74
<i>Ein Gastbeitrag von: Prof. Josef Hecken, Unpartei-     ischer Vorsitzender des GBA</i>	
3.4 Rückblick und Ausblick aus Sicht des GKV-Spitzen- verbandes . . . . .	87
<i>Ein Gastbeitrag von: Dr. Antje Haas, Dr. Anja Tebin-     ka-Olbrich, Dr. Daniel Erdmann, Susanne Henck,     Maximilian Kuhn, Andreas Nickel, Abteilung Arznei-     und Heilmittel im GKV-Spitzenverband</i>	
3.5 Rückblick und Ausblick aus Sicht des IQWiG . . . . .	105
<i>Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Jürgen Windeler,     Dr. Jörg Lauterberg, Dr. Thomas Kaiser, Dr. Anja     Schwalm, PD Dr. Stefan Lange, Institut für Qualität     und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	

3.6	Rückblick und Ausblick aus Sicht der KBV . . . . .	.124
	<i>Ein Gastbeitrag von: Dr. Andreas Gassen, Vorsitzender des Vorstandes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)</i>	
3.7	Rückblick und Ausblick aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft . . . . .	.134
	<i>Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</i>	
3.8	Rückblick und Ausblick aus Sicht der Versorgungsforschung. . . . .	.156
	<i>Ein Gastbeitrag von: Dr. Holger Gothe, Valeria Weber, Carolin Brinkmann, Tina Ploner, Christoph Ohlmeier, Dr. Ariane Höer, Prof. Dr. Diana Lüftner</i>	
3.9	Rückblick und Ausblick aus juristischer Sicht . . . . .	.169
	<i>Ein Gastbeitrag von: Claus Burgardt, Sträter Rechtsanwälte</i>	
<b>4.</b>	<b>Zehn Jahre AMNOG: Der Blick von außen . . . . .</b>	<b>.187</b>
4.1	The Pharmaceutical Pricing Debate in the U.S.: Comparing the Current U.S. situation to Germany . . . . .	.187
4.2	Gratulation mit Wunschliste – Europäischer Blick aus dem Nachbarland . . . . .	.196
	<i>Ein Gastbeitrag von: Dr. Sabine Vogler, WHO-Kooperationszentrum für Arzneimittelpreisbildung und –Erstattung, Abteilung Pharmaökonomie, Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Wien</i>	
<b>5.</b>	<b>Zahlen, Daten, Fakten . . . . .</b>	<b>.213</b>
5.1	Anzahl und Art abgeschlossener Nutzenbewertungen . . . . .	.213
5.2	Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens . . . . .	.217
5.3	Erstattungsbeträge. . . . .	.225
5.4	Literatur . . . . .	.232
<b>6.</b>	<b>AMNOG Fakten-Check . . . . .</b>	<b>.233</b>
6.1	Das AMNOG ist in bestimmten Konstellationen nicht fair . . . . .	.233
6.2	Die Evidenz für Orphan Drugs ist in der Regel schlecht . . . . .	.236
6.3	Die Preise neuer Arzneimittel steigen kontinuierlich an . . . . .	.238
6.4	Das AMNOG generiert keine Einsparungen. . . . .	.241
6.5	Die Verschreibungspraxis folgt nicht den Nutzenbewertungsergebnissen . . . . .	.243
6.6	Literatur . . . . .	.246
	<b>Autoren . . . . .</b>	<b>.249</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AIS	Arztinformationssystem
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMVSG	Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz
ApU	Netto-Herstellerabgabepreis
AV	außer Vertrieb
AVR	Arzneiverordnungs-Report
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMSGPK	Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (Österreich)
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
BSC	Best Supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
DDD	Defined daily dose; definierte Tagesdosen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPtV	Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
EAMIV	Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EGKuaÄndG	Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze
EMA	European Medicines Agency
ePA	Elektronische Patientenakte
EPAR	European public assessment report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GKV-FKG	Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz
GKV-SV	Spitzenverband der Krankenkassen
GKV-VSG	GKV-Versorgungsstärkungsgesetz
GKV-VStg	GKV-Versorgungsstrukturgesetz
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JTK	Jahrestherapiekosten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LSG	Landessozialgericht
PDSG	Patientendaten-Schutz-Gesetz
PKV	Private Krankenversicherung
PVS	Praxisinformationssysteme
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	quality adjusted life year
RahmenV	Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V
RCT	Randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
TSVG	Terminservice und Versorgungsgesetz
VerfO	Verfahrensordnung
vfa	Verband forschender Arzneimittelhersteller
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
2. AMGuaÄndG	Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
3. AMGuaÄndG	Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
14. SGB VÄnd-G	14. SGB V Änderungsgesetz

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anteil der nutzenbewerteten Wirkstoffe mit besonderer Zulassung nach Jahr der Erstbewertung. . . . .	26
Abbildung 2:	Hürden im Marktzugangsprozess neuer Arzneimittel . . . . .	35
Abbildung 3:	Welche Schulnote geben Sie dem AMNOG? (n = 39) . . . . .	53
Abbildung 4:	Charakterisierung des AMNOG (n = 39). . . . .	55
Abbildung 5:	Erfolgs- und Misserfolgskriterien des AMNOG (n = 38 bzw. n = 37, Mehrfachnennung möglich) . . . . .	56
Abbildung 6:	Die rückblickend größten Streitthemen des AMNOG (n = 39, Mehrfachnennung möglich) . . . . .	58
Abbildung 7:	Entwicklung der Arzneimittel-Ausgaben der GKV (Insgesamt, in Mrd. €) im Vergleich zur Inflationsrate, . . . . .	89
Abbildung 8:	Erfolgsabhängiges Ratenmodell . . . . .	95
Abbildung 9:	Rückerstattungsmodell . . . . .	96
Abbildung 10:	Schiedsspruch-Klage-Ratio . . . . .	98
Abbildung 11:	Schiedssprüche unter Zipperer . . . . .	99
Abbildung 12:	Schiedssprüche unter Wasem . . . . .	100
Abbildung 13:	Gesamtergebnisse [N = 366; 2011 – 01.04.2020] zum Zusatznutzen über alle Indikationsgebiete nach Addendum. . . . .	105
Abbildung 14:	Zusatznutzen aller bewerteten Onkologika [n = 152; 2011–01.04.2020] . . . . .	106
Abbildung 15:	Zusatznutzen im Jahresverlauf [2011–2019] . . . . .	107
Abbildung 16:	Informationsgehalt AMNOG-Dossier im Vergleich zu anderen Quellen . . . . .	111
Abbildung 17:	Gesamtbewertung (Angaben in %) der in den Herstellerdossiers genannten Patientenzahlen für die interessierenden GKV-Zielpopulationen [N = 744; 2011–2019] . . . . .	115
Abbildung 18:	Bewertungen des GBA . . . . .	124
Abbildung 19:	Therapiegebiete, in denen die bislang bewerteten Wirkstoffe eingesetzt werden . . . . .	125

Abbildung 20:	Anteil der Praxen mit mindestens 5 AMNOG-Verordnungen . . . . .	.125
Abbildung 22:	AMNOG – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Ausmaß des Zusatznutzens) . . . . .	.142
Abbildung 23:	AkdÄ-Bewertung: Ausmaß des Zusatznutzens .	.142
Abbildung 24:	AMNOG – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Ausmaß des Zusatznutzens – onkologische Erkrankungen) . . . . .	.143
Abbildung 25:	AkdÄ-Bewertung: Ausmaß des Zusatznutzens – onkologische Erkrankungen . . . . .	.144
Abbildung 26:	Zulassungsstatus der identifizierten Wirkstoffkombinationen im Jahre 2018 (n = 222)..	.161
Abbildung 27:	Patentschutz bei Wirkstoffkombinationen im Jahre 2018 (n = 222). . . . .	.162
Abbildung 28:	Mittlere Kosten der OKT pro behandelten Patient im Zeitverlauf (2012–2018).. . . . .	.166
Abbildung 29:	Express Scripts prescription price index, 2014–2019 . . . . .	.188
Abbildung 30:	Costly new drugs were a major driver of a recent spike in health spending . . . . .	.189
Abbildung 31:	Half of Adults say it is extremely important for congress to work on prescription drug costs, pre-existing conditions protections . . . . .	.190
Abbildung 32:	Overlap in Federal Legislative Proposals . . . . .	.192
Abbildung 33:	Erstattungsfähige Arzneimittel in Österreich (Boxensystem) . . . . .	.199
Abbildung 34:	External Pricing Referencing (internationaler Preisvergleich) als Methodik für die Preisfestsetzung von Arzneimitteln 2020. . . . .	.204
Abbildung 35:	Entwicklung der Erstbewertungen und Re-Evaluationen, 2011 bis 2019 . . . . .	.216
Abbildung 36:	Anzahl der Nutzenbewertungen je Anwendungsgebiet.. . . . .	.217
Abbildung 37:	Ausmaß des Zusatznutzens auf Verfahrensebene. . . . .	.219
Abbildung 38:	Ausmaß des Zusatznutzens auf Verfahrensebene nach Jahr der Nutzenbewertung.. . . .	.220
Abbildung 39:	Nutzenbewertungsergebnis in Abhängigkeit der Bewertungsperspektive.. . . . .	.221

Abbildung 40:	Nutzenbewertungsergebnisse von Orphan Drugs auf Ebene bewerteter Teilpopulationen. . . . .	.222
Abbildung 41:	Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens auf Ebene bewerteter Teilpopulationen. . . . .	.224
Abbildung 42:	Zeitliche Entwicklung der durchschnittlichen Preisabschläge nach Erstbewertung . . . . .	.228
Abbildung 43:	Durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatte in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes nach Erstbewertung. . . . .	.230
Abbildung 44:	Durchschnittliche (ungewichtete) Preisabschläge auf die zVT in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes . . . . .	.231
Abbildung 45:	Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes . . . . .	.234
Abbildung 46:	Entwicklung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten zum Zeitpunkt des Markteintrittes bzw. der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes . . . . .	.239
Abbildung 47:	Entwicklung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten unter Markteintrittspreisen im Vergleich zu verhandelten Erstattungsbeträgen. . . . .	.240
Abbildung 48:	Sicherheit der vom GBA genannten Prävalenzschätzungen je Teilpopulation. . . . .	.244



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Regulatorische Ereignisse seit Einführung des AMNOGs . . . . .	1
Tabelle 2:	Änderungsgesetze der maßgeblichen Paragraphen des AMNOG . . . . .	2
Tabelle 3:	Kleine Anfragen zum AMNOG in der 17. Legislaturperiode . . . . .	4
Tabelle 4:	Kleine Anfragen zum AMNOG in der 18. Legislaturperiode . . . . .	7
Tabelle 5:	Kleine Anfragen zum AMNOG in der 19. Legislaturperiode . . . . .	11
Tabelle 6:	Datenverfügbarkeit in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit alternativer Zulassung. . .	27
Tabelle 7:	Zielsetzung des AMNOG . . . . .	54
Tabelle 8:	Ist das AMNOG in seiner jetzigen Form zukunftsfähig? . . . . .	58
Tabelle 9:	An welcher Stelle hat das AMNOG aus Ihrer Sicht den größten Veränderungsbedarf? . . . .	59
Tabelle 10:	Scherpunktthemen der AMNOG-Reporte 2015 bis 2020 . . . . .	62
Tabelle 12:	IQWiG und GBA im Vergleich – alle Indikationsgebiete [2011–01.04.2020] . . . . .	109
Tabelle 13:	Darstellung der Evidenzlücken je Endpunktkategorie – Orphan Drugs mit Marktzugang 2014 bis 2018, Fragestellungen mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen. . . . .	113
Tabelle 14:	Patientenfluss im Zeitraum 2012–2018.. . . .	159
Tabelle 15:	Top-10 der am häufigsten verschriebenen Wirkstoff-kombinationen in 2018, anteilig an allen OKT-Verschreibungen (n = 43.493) . . . .	163
Tabelle 16:	Top-20 der am häufigsten kombiniert verschriebenen Wirkstoffen in 2018, anteilig an allen OKT-Verschreibungen (n = 43.493) . . . .	164
Tabelle 17:	Preisregulierung in den Mitgliedsländern der Europäischen Union, der Europäischen Freihandelsassoziation (exkl. Lichtenstein) und Großbritannien 2020 . . . . .	200
Tabelle 18:	Anzahl und Grundlage der vom GBA abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren . . .	214

---

Tabelle 19:	Zusatznutzen auf Verfahrensebene . . . . .	.218
Tabelle 20:	Zusatznutzenanteil nach Bewertungsperspektive. . . . .	.220
Tabelle 21:	Begründungsmuster eines nicht belegten Zusatznutzens. . . . .	.224
Tabelle 22:	Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen. . . . .	.227
Tabelle 24:	Nutzenbewertungsrabatte nach Erstbewertung in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses . . . . .	.229
Tabelle 25:	Relation Studiendesign und Evidenzlücke von Orphan Drug-Beschlüssen 2014–2018. . . . .	.237
Tabelle 26:	Geschätzte Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge . . . . .	.242



## Executive Summary

### Politisches Update 2019/2020

Zahlen prägen das AMNOG, nicht nur auf wissenschaftlicher, sondern auch auf politischer Ebene. Vier Kennzahlen verleihen dem regen politischen Diskurs seit Einführung des AMNOG besonders Ausdruck: Vor 10 Jahren wurde das AMNOG-Gesetz verabschiedet. Seitdem sind im parlamentarischen Diskussionsprozess 22 Kleine Anfragen zum AMNOG an die Bundesregierung gestellt worden, 5 Urteile des Bundessozialgerichtes gefällt und 11 Änderungsgesetze verabschiedet worden.

**10, 22, 5, 11?**

Viele der in den Einführungsjahren des AMNOG kontrovers diskutierten Grundsatzthemen sind im Zuge der Weiterentwicklung des Verfahrens weitestgehend von der Agenda verschwunden, neue Themen sind mit fortlaufender Anwendungserfahrung hinzugekommen. Aktuell bestimmen insbesondere die mit dem GSAV angestoßenen anwendungsbegleitenden Datenerhebungen den Diskurs. Inwieweit die 2019 bzw. 2020 durch das Digitale-Versorgungsgesetz und das Patientendaten-Schutz-Gesetz in Aussicht gestellte, bessere Verfügbarkeit versorgungsnaher Daten über ein zentrales Forschungsdatenzentrum zukünftig auch Auswirkungen auf den AMNOG-Prozess haben wird, bleibt abzuwarten.

**Zukunft: Versorgungsdaten**

Versorgungsnaher Daten sind (bislang) jedoch weniger zum Nachweis einer neuen Therapie als vielmehr für nachgelagerte Verfahrens- und Versorgungsprozesse geeignet. Dazu zählen insbesondere die Berechnung potenzieller Patientenzahlen („GKV-Zielpopulation“), die Monitorierung von Versorgungsanteilen in Teilindikationen oder -populationen zum Beispiel für preisadjustierende Verträge. Dadurch wird deutlich, dass das mit dem AMNOG vorgegebene Ziel einer nutzenbasierten Preisbildung neuer Arzneimittel zukünftig noch stärker auf einem hinreichenden Datenfundament stehen wird.

**Datenbasierte Preisbildung**

### „Welche Schulnote geben Sie dem AMNOG?“

Im Rahmen des Reportes wurde eine (nicht-repräsentative) Online-Befragung mit 45 Expertinnen und Experten von Krankenkassen(-verbänden), Kassenärztlichen Vereinigungen, Industrie(-verbände), weiteren Institutionen der Selbstverwaltung und der Politik durchgeführt, aus denen sich wichtige Tendaussagen ableiten lassen.

Das Ergebnis: Über 70 Prozent aller Befragten vergaben dem AMNOG mindestens die Note „gut“; kein/-e Teilnehmer/-in ließ das Verfahren durchfallen. Die hohe Akzeptanz über alle Stakeholder-Gruppen hinweg spiegelt sich auch in der charakteristischen Zuschreibung des AMNOG als wissenschaftlich (92%), transparent (92%) und fair wider.

**Note „gut“ für das AMNOG**

- „Alte Probleme“** Kritisch aufgefasst wurden Detailfragen des Gesetzes, wie zum Beispiel die Bildung von Mischpreisen oder die Preisfreiheit im ersten Jahr. Auch methodische Fragen, unter anderem hinsichtlich der Akzeptanz von Endpunkten oder der Differenzierung von Subgruppen, bieten nach wie vor Ansatzpunkte für Diskussionen.
- Herausforderung „Faire Preise“** Insgesamt steht AMNOG vor bekannten, aber auch neuen Herausforderungen. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Verfügbarkeit neuartiger, vielfach extrem hochpreisiger Therapieoptionen sehen die Befragten Verbesserungspotenzial bei der Ausgestaltung der Preisverhandlungen sowie der Bewertungsmethodik. Ob das AMNOG die richtigen Methoden bereithält, um auch zukünftig einen fairen Interessensausgleich zwischen pharmazeutischen Unternehmen und den gesetzlichen Krankenkassen zu ermöglichen, wird zum Teil in Frage gestellt.
- „Zukunftsfähig, wenn...“** Dass das AMNOG an sich zukunftsfähig ist, ist jedoch weitgehend unstrittig. Die Experten vertrauen offensichtlich darauf, dass sich das AMNOG wie bislang auch an sich verändernde Rahmenbedingungen anpasst, also ein „lernendes System“ darstellt.

### **Zehn Jahre AMNOG: Rückblick und Ausblick verschiedener Stakeholder**

**Ausblick nationaler Experten** Seit seiner Einführung versteht sich das AMNOG als „lernendes System“. Dafür braucht es aber nicht nur kontinuierliches Monitoring, sondern auch konstruktive Vorschläge zur Verbesserung und Weiterentwicklung des Verfahrens. Neben einer systematischen Zusammenstellung aktueller Verfahrensergebnisse sollte der AMNOG-Report deshalb immer auch eine Plattform für Diskussionsbeiträge über aktuelle Herausforderungen der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel sein. Um nachhaltige Reformimpulse zu setzen, ist es wichtig, dass ein solcher Diskurs fair und ausgewogen stattfindet. Wir haben deshalb verschiedene nationale Experten gebeten, einen Blick zurück, aber vor allem einen Blick auf die kommenden Herausforderungen der frühen Nutzenbewertung zu werden. Zu diesen Autoren zählen:

- **SPD-Bundestagsfraktion:** Prof. Dr. Karl Lauterbach
- **GBA:** Prof. Josef Hecken
- **GKV-Spitzenverband:** Dr. Antje Haas et al.
- **IQWiG:** Prof. Dr. Jürgen Windeler et al.
- **KBV:** Dr. Andreas Gassen
- **AkdÄ:** Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
- **IGES/Charité:** Dr. Holger Gothe et al.
- **Sträter Rechtsanwälte:** Claus Burgardt

## Zehn Jahre AMNOG: Der Blick von außen

Der Prozess der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel ist inzwischen nicht nur Blaupause für die Etablierung anderer nationaler Bewertungsverfahren wie dem von Medizinprodukten oder digitalen Gesundheitsanwendungen, sondern wird auch im Ausland mit Interesse verfolgt. Einen Blick von außen auf das AMNOG werfen für uns in diesem Jahr:

### Einblicke internationaler Beobachter

- **National Coalition for Health Care (USA):** John Rother
- **Gesundheit Österreich GmbH:** Dr. Sabine Vogler

## Zahlen, Daten, Fakten zum AMNOG 2011 bis 2019

Datenzeitraum	2011–2018	2011–2019
<b>Nutzenbewertungsverfahren</b>		
Bewertete Wirkstoffe	224	265
Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren	349	439
Erneute Nutzenbewertungsverfahren	35 %	39 %
Verfahren ohne Herstellerdossier	5 %	5 %
Orphan-Drug-Verfahren	20 %	24 %
Verfahren mit Teilpopulationen	48 %	50 %
Ø Anzahl gebildeter Teilpopulationen	3,1	3,1
<b>Zusatznutzen</b>		
Wirkstoffe mit Zusatznutzen	59 %	64 %
Verfahren mit Zusatznutzen	57 %	57 %
Teilpopulationen mit Zusatznutzen	38 %	38 %
<b>Erstattungsbeträge</b>		
Vereinbarte Erstattungsbeträge	79 %	83 %
Festgesetzte Erstattungsbeträge	10 %	6 %
Marktrücknahmen	12 %	11 %
Durchschnittliche Preisabschlag nach Erstbewertung	21,2 %	21,4 %

Bis Ende 2019 wurden 259 neue Wirkstoffe in 439 Verfahren einer frühen Nutzenbewertung durch den GBA unterzogen. Nach einem Rückgang der Anzahl der abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2017 hat die Anzahl der Beschlüsse des GBA im Jahr 2019 (n = 90) einen neuen Höchstwert erreicht.

### Abgeschlossene Verfahren

- Zusatznutzen** Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sind inzwischen im Zeitverlauf stabil. 64 % aller bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe konnten in wenigstens einem Teilanwendungsgebiet einen Zusatznutzen belegen. Dies gilt analog für die abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren (57 %). Schlechter fällt die Bilanz auf Ebene der bewerteten Teilpopulationen aus. Lediglich in 38 % der bewerteten Patientengruppen stellte der GBA einen Zusatznutzen gegenüber den im Markt bereits verfügbaren relevanten Therapiealternativen fest.
- Teilpopulationen** In 50 % der Verfahren bewertet der GBA das Ausmaß des Zusatznutzens differenziert nach Untergruppen im Anwendungsgebiet. Im Durchschnitt bildet der GBA in diesen Verfahren 3,1 Teilpopulationen. In 31 % dieser Teilpopulationen befinden sich laut Schätzung des GBA weniger als 1.000 Patienten in Deutschland. Dieser Anteil ist in den vergangenen Jahren konstant angestiegen und hat im Jahr 2019 mit 41 % an allen Verfahren einen Höchstwert eingenommen. In mehr als der Hälfte aller bewerteten Anwendungs- oder Teilanwendungsgebiete ist die Schätzung der Prävalenz zudem sehr unsicher.
- Zusatznutzen nicht belegt** Das Ergebnis „Zusatznutzen ist nicht belegt“ hat verschiedene Gründe. Umstritten sind jene Konstellationen, in denen zur Beantwortung der Fragestellung innerhalb der Nutzenbewertung zwar Daten aus Studien vorliegen, diese jedoch unter verschiedenen Gesichtspunkten (z.B. abweichende zVT) nicht zum Zusatznutzennachweis geeignet und deshalb vom GBA nicht herangezogen werden. In 40 % der Fälle lag aus Sicht des GBAs keine geeignete Studie vor oder die Fragestellung wurde vom Hersteller im Dossier nicht bearbeitet. Ob sich diese Quote durch die Öffnung des Verfahrens für Versorgungsdaten zukünftig verringern lässt, werden die kommenden Jahre zeigen.

### AMNOG Fakten-Check

Das AMNOG wird von vielen Mythen umgeben. Folgende Fragestellungen bzw. Aussagen haben wir im diesjährigen Report einem Fakten-Check unterzogen:

AMNOG-Mythos	Fakten-Check
Das AMNOG ist in bestimmten Konstellationen nicht fair.	Stimmt eher nicht
Die Evidenz für Orphan Drugs ist in der Regel schlecht.	Stimmt zum Teil
Die Preise neuer Arzneimittel steigen kontinuierlich an.	Stimmt
Das AMNOG generiert keine Einsparungen.	Stimmt nicht
Die Verschreibungspraxis folgt nicht den Nutzenbewertungsergebnissen.	Stimmt zum Teil

# 1. Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Politisches Update 2020

## 1.1 Rückblick: der Entwicklungsprozess des AMNOG

### 1.1.1 Anpassungen der Verfahrensgrundzüge

Seit Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) haben sich verschiedene politische und interessensverbands-gestützte Diskussions- und Austauschforen rund um die Themen der frühen Arzneimittelnutzenbewertung entwickelt. Dies hat nicht nur dazu geführt, dass es umfangreiche wissenschaftliche und verfahrensbegleitende Literatur in Form von Stellungnahmen und Arbeitspapieren gibt; auch der Gesetzgeber hat Impulse aus den unterschiedlichen Diskussionsforen aufgegriffen und das AMNOG in vielen Detailfragen überarbeitet und weiterentwickelt.

Die Konzeption des AMNOG sowie die maßgeblichen Paragraphen im SGB V sind seit Inkrafttreten des AMNOG vielfach Teil des parlamentarischen Gesetzgebungsprozesses gewesen (vgl. Tab. 2). So ist § 35a SGB V zur frühen Nutzenbewertung insgesamt acht Mal und § 130b SGB V zur Erstattungsbetragsbildung bislang zehn Mal durch Gesetzgebungsverfahren geändert worden (vgl. Tab. 3). Viele Verfahrensgegenstände des AMNOG sind zudem einer gerichtlichen Prüfung bzw. Entscheidung zugeführt worden. Mittlerweile liegen 13 Entscheidungen des LSG Berlin-Brandenburg und fünf Urteile des BSG vor, die sich mit einigen grundlegenden Fragen des AMNOG-Verfahrens, insbesondere zur Preisbildung neuer Arzneimittel, beschäftigt haben (vgl. hierzu ausführlich die Gastbeiträge in Kap. 3.3 und 3.9 des vorliegenden Reportes).

### Regulatorische Ereignisse

Tabelle 1: Regulatorische Ereignisse seit Einführung des AMNOG

Ebene	Anzahl
Änderungsgesetze des AMNOG	11
Kleine Anfragen an die Bundesregierung	22
Urteile des Bundessozialgerichts	5
Urteile des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg	13

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.07.2020

In bislang elf Gesetzgebungsverfahren wurde das AMNOG in kleineren und größeren Detailfragen überarbeitet (vgl. Tab. 3). Die bedeutendsten Veränderungen gehen dabei sicherlich auf drei Gesetzgebungsverfahren zurückzuführen:

### Änderungsgesetze

1. 14. SGB V-Änderungsgesetz (Aufhebung des Bestandsmarktaufwurfes).
2. Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (Einführung des AM-NOG-Arztinformationssystems).
3. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (Einführung der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung).

Tabelle 2: Änderungsgesetze der maßgeblichen Paragraphen des AM-NOG

Änderungsgesetz	Datum	§ 35a SGB V Frühe Nutzenbewertung	§ 130b SGB V Erstattungs-betragsverhandlungen
GKV-FKG	22.03.2020	X	X
DVG	09.12.2019	X	–
GSAV	09.09.2019	X	X
TSVG	06.05.2019	X	X
AMVSG	04.05.2017	X	X
EGKuaÄndG	21.12.2015	–	X
GKV-VSG	16.07.2015	–	X
14. SGB V-Änd-G	27.03.2014	X	X
3. AMGu-aÄndG	07.08.2013	X	X
2. AMGu-aÄndG	19.10.2012	X	X
GKV-VStG	22.12.2011	–	X

**GKV-FKG:** Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz; **DVG:** Digitale-Versorgung-Gesetz; **GSAV:** Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung; **TSVG:** Terminservice- und Versorgungsgesetz; **AMVSG:** GKV-Arztneimittelversorgungsstärkungsgesetz; **EGKuaÄndG:** Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetze; **GKV-VSG:** GKV-Versorgungsstärkungsgesetz; **14. SGB V-Änd-G:** 14. SGB V-Änderungsgesetz; **3. AM-GuaÄndG:** Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften; **2. AM-GuaÄndG:** Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften; **GKV-VStG:** GKV-Versorgungsstrukturgesetz

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.07.2020.

### 1.1.2 Kleine Anfragen an die Bundesregierung

Das AMNOG ist inzwischen seit drei Legislaturperioden des Deutschen Bundestages gültig. Sowohl in der 17. Legislaturperiode, in welcher der Gesetzgebungsprozess stattfand, als auch in den beiden darauffolgenden Legislaturperioden war das AMNOG und seine Ausgestaltung Bestandteil zahlreicher, intensiver Debatten. So wurde die Bundesregierung bis heute mittels 22 Kleiner Anfragen aufgefordert, Fragen zum AMNOG schriftlich zu beantworten.

Als Kleine Anfrage auf Bundesebene bezeichnet man die Möglichkeit, eine begrenzte Anzahl an Fragen von einer bestimmten Anzahl an Parlamentariern (5 % der Abgeordneten des Bundestages oder eine Fraktion) an die Bundesregierung zu stellen und diese schriftlich binnen vierzehn Tagen beantworten zu lassen.<sup>1</sup> Sie stellt somit ein wichtiges Instrument der parlamentarischen Kontrolle dar, welches in der tagespolitischen Praxis häufig eingesetzt wird. Eine Auswertung dieser Kleinen Anfragen kann damit zumindest einen Teil der (deutlichen umfassenderen) parlamentarischen Diskussionen nachzeichnen. Interessant sind dabei drei Aspekte: Wie entwickelt sich die Anzahl kleiner Anfragen? Wie entwickeln sich die darin behandelten thematischen Schwerpunkte? Wie relevant waren die diskutierten Themen im Rückblick für Weiterentwicklung des AMNOG-Prozesses? Während die ersten beiden Fragen objektivierbar sind, stellt die Bewertung der Verfahrensrelevanz kleiner Anfragen eine subjektive Einschätzung der Autoren dar.

Die parlamentarischen Anfragen in der Legislaturperiode der AMNOG-Einführung bezogen sich primär auf praktische Implikationen und Umsetzungsfragen des Gesetzes selbst (vgl. Tab. 4). Besonders relevant erscheinen dabei die Anfragen aus den Monaten Oktober (Fraktion DIE LINKE) und Dezember (Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN) 2012.

#### Parlamentarische Diskussionen

#### Erste AMNOG-Phase

<sup>1</sup> § 104 Abs. 1 Geschäftsordnung des Bundestages.

Tabelle 3: Kleine Anfragen zum AMNOG in der 17. Legislaturperiode

Datum	Druck- sache	Gegenstand der Anfrage	Relevanz*
14.09.2010	17/2929	Schätzungen zu den Aufwendungen durch zusätzliche Aufgaben der GKV durch das AMNOG.	Niedrig
21.10.2010	17/3350	Abschätzung des Risikos der Einflussnahme pharmazeutischer Unternehmer auf integrierte Versorgungsverträge.	Niedrig
08.08.2012	17/10440	Registrierung und Veröffentlichung von Anwendungsbeobachtungsstudien	Niedrig
22.08.2012	17/10531	Auswirkungen des AMNOG auf die Apotheken	Niedrig
02.10.2012	17/10912	Regulierungsmöglichkeit des AMNOG bei Marktrücknahme und Neuzulassung für ein anderes Anwendungsgebiet („Fall MabCampath®“)	Mittel
14.12.2012	17/11917	Abwicklungsprobleme des Erstattungsbeitrages	Hoch
* Relevanz für die Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens.			

Quelle: Eigene Darstellung.

### Umgehung der Nutzenbewertung beklagt

Die Kleine Anfrage der Fraktion DIE LINKE ging auf eine Marktrücknahme und gleichzeitige Neueinführung des Arzneimittels MabCampath® zu einem bedeutend höheren Preis zurück.<sup>2</sup> Das AMNOG-Verfahren sieht grundsätzlich eine strikte Regulierung aller neuzugelassenen Wirkstoffe vor. Auch eine Zulassungserweiterung bereits nutzenbewerteter Präparate stößt einen erneuten Nutzenbewertungsprozess an. Ausgenommen von dieser Regelung sind jedoch Bestandsmarktpräparate, die für ein neues Anwendungsgebiet „neu“ in die Erstattungssystematik kommen. Bei diesen Wirkstoffen genießt der pharmazeutische Unternehmer nach wie vor die Möglichkeit zur freien Preisfestsetzung. Beispielhaft für diese Ausnahmeregelung ist die Marktrücknahme und erneute Vermarktung des Wirkstoffes Alemtuzumab unter anderem Label. Alemtuzumab war seit 2001 zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) zugelassen, für die eine Fludarabin-Kombinationschemotherapie unangemessen ist. Die jährliche Inzidenz von CLL liegt weltweit bei etwa 3 bis 4 Fällen pro 100.000 Einwohner, sodass in Deutschland ca. 3.200 inzidente

<sup>2</sup> BT-Drs. 17/10912.



Fälle pro Jahr erwartet werden können.<sup>3</sup> Alemtuzumab wurde als Erstlinientherapie bei Patienten mit seltenen, besonders aggressiven Formen der CLL eingesetzt und ist in dieser kleinen Gruppe von Patienten besonders gut wirksam. Bei weiteren Subgruppen der CLL kommt Alemtuzumab in der Regel erst als Zweitlinientherapie zur Anwendung.<sup>4</sup> Die Zulassung unter dem Handelsnamen MabCampath® lag zum damaligen Zeitpunkt über zehn Jahre zurück, Unterlagenschutz bestand nicht mehr. Innerhalb der onkologischen Anwendung wurden Effekte abseits des eigentlichen („off“) Labels festgestellt – und zwar in der Behandlung von Multipler Sklerose. Rechtskonform meldete der Hersteller im Mai 2012, dass MabCampath® zur Behandlung der CLL in Deutschland ab August nicht mehr zur Verfügung stehen werde. Als Begründung gab der Hersteller an, sich zukünftig auf die Entwicklung von Alemtuzumab zur Therapie der Multipler Sklerose zu fokussieren. Die niedrigere Dosierung bei Multipler Sklerose sollte dabei ggf. zu einem höheren Abgabepreis führen.

Rechtlich war diese Marktrücknahme und Neuzulassung nicht zu beanstanden, wie das Bundesministerium für Gesundheit als Reaktion auf die Anfrage mitteilte.<sup>5</sup> Eine gesetzliche Neuausrichtung ist damals nicht erfolgt. Der GBA hat jedoch im Rahmen des Stimmungsverfahrens zum 14. SGB V-ÄndG 2014 auf eine Schließung dieser Verfahrenslücke gedrängt.<sup>6</sup> Demnach sollte entweder im SGB V oder in der AM-NutzenV geregelt werden, dass auch Bestandsmarktprodukte, die eine neue oder erweiterte Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet und insoweit neuen Unterlagenschutz (und ggf. einen neuen Abgabepreis) erhalten, mit Blick auf die wesentliche Veränderung des Anwendungsgebietes von der obligatorischen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfasst werden. Diese Fertigarzneimittel seien in der Regel hochpreisig und bedürfen aus Sicht des GBA systematisch einer zusatznutzenorientierten Erstattungsbetragsverhandlung. Mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) hat der Gesetzgeber die 2014 aufgehobene Bestandsmarktbewertung 2017 in Teilen wieder in § 35a Abs. 6 SGB V eingeführt, indem er dem GBA ermöglicht, zukünftig eine Nutzenbewertung für solche Arzneimittel zu veranlassen, die bereits vor 2011 erstmalig in Deutschland in Verkehr gebracht und für die ein neues Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Offen bleibt, inwieweit eine Nutzenbewertung von Bestandsmarktpräparaten zum heutigen Zeitpunkt relevant ist, da davon auszugehen ist, dass bereits die meisten Produkte ohnehin ihren Patentschutz verloren haben und primär mit Biosimilars bzw. Generika substituierbar sind. Darauf verwies die Bundesregierung bereits 2014 in ihrer Antwort

## Rechtliche Anpassungen

<sup>3</sup> Wobei gerade einmal 70 Patienten in Deutschland mit MabCampath® behandelt wurden. Laschet (2012).

<sup>4</sup> Wendtner et al. (2012).

<sup>5</sup> BT-Drs. 18/260, S. 2.

<sup>6</sup> GBA (2014).

auf die Kleine Anfrage der Grünen (18/2264) aus der 18. Legislaturperiode.

### **Abwicklung des Erstattungs- betrages**

Eine weitere Herausforderung zu Beginn des AMNOG stellte die Abwicklung des Erstattungsbeitrages dar, welche die Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN in einer Kleinen Anfrage kritisch ansprachen. Zwar waren die pharmazeutischen Unternehmen mit Einführung des AMNOG nach § 131 Abs. 4 SGB V verpflichtet, die für die Abrechnung von Fertigarzneimitteln erforderlichen Preis- und Produktangaben an die relevanten Datenbanken zu übermitteln. Doch die technischen Voraussetzungen wurden aufgrund unterschiedlicher Ansichten zur Berechnung der Handelszuschläge für die Ermittlung des Apothekenabgabepreises nicht direkt festgesetzt. Im Gesetzestext wurde zunächst angegeben, dass der Erstattungsbetrag ein Rabatt auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens sei, woraus sich ursprünglich eine Berechnung des Apothekenverkaufspreises auf Basis des Herstellerabgabepreises und nicht des Erstattungsbetrags ergab. Dies führte dazu, dass zunächst die zur Markteinführung festgesetzten Herstellerpreise zugrunde gelegt wurden, sodass Apothekeneinkaufspreise und Apothekenverkaufspreise höhere Mehrwertsteuerbelastungen aber auch größere Verdienstspannen aufwiesen, als nach dem tatsächlich gezahlten Herstellerabgabepreis (= Erstattungsbetrag) korrekt gewesen wäre. Wie aus der Antwort zu der Kleinen Anfrage hervorgeht, forderte das Bundesministerium für Gesundheit daher in einem Brief im November 2012 im Sinne des im AMNOG formulierten Ziels der Kosteneinsparung dazu auf, die Margen von Apotheken und Großhändlern auf den Erstattungsbetrag und nicht auf den Herstellerpreis zu beziehen<sup>7</sup>. Seit dem 1. Februar 2013 wurde eine einheitliche Rechtsauffassung zum Erstattungsbetrag zugrunde gelegt und die Herausforderung dieses Abwicklungsproblems überwunden. In einem Kompromiss einigten sich die beteiligten Akteure darauf, dass die Erstattungsbeträge auch bei der Berechnung der Mehrwertsteuer berücksichtigt werden. Somit konnten größere Einsparungen für die Krankenkassen ermöglicht werden. Diese Rechtsauffassung wurde 2014 mittels des 14. SGB V-Änderungsgesetzes festgesetzt, wonach der Erstattungsbetrag nach § 78 Abs. 3a AMG als Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens zu interpretieren ist.

### **Zweite AMNOG- Phase**

Mit Beginn der 18. Legislaturperiode 2013 nahmen die Kleinen Anfragen zum AMNOG deutlich zu. Da bereits erste Erfahrungen zum AMNOG-Verfahren vorlagen, verschob sich die thematische Ausrichtung der Fragen deutlich hin zur methodischen Ausgestaltung des Gesetzes und möglichen Veränderungsmaßnahmen. Dabei standen insbesondere erste Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie den sich anschließenden zusatznutzenorientierten Erstattungsbetragsverhandlungen im Vordergrund parlamentarischer Diskussionen. In dieser zweiten AMNOG-Phase wurden mit insgesamt zehn Anfragen, die meisten davon im Jahr 2014, überproportional viele

<sup>7</sup> BT-Drs. 17/12003, S. 2.

Verfahrensfragen an die Bundesregierung adressiert. Zentral waren dabei die Anfragen der Fraktion DIE LINKE (18/120, 18/2501, 18/2733, 18/11960) sowie der der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (18/2264).

Tabelle 4: Kleine Anfragen zum AMNOG in der 18. Legislaturperiode

Datum	Druck-sache	Gegenstand der Anfrage	Relevanz*
02.12.2013	18/120	Rolle der nutzenbasierten Preisfindung für die Qualität der Versorgung	Hoch
		Rolle des Bestandsmarktaufrufes für die Versorgungsqualität	
		Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	
		Auswirkungen des AMNOG auf die Arzneimittelausgabenentwicklung	
		Durchführbarkeit des Bestandsmarktaufrufes	
		Gesetzliche Bewertung des „Opt-Out-modells“	
		Bewertungskongruenz von GBA und IQWiG	
		Gerichtsverfahren zu Beschlüssen des GBA	
		Funktion Deutschlands als Referenzland für Arzneimittelpreise	
		Einflussfaktoren und Veröffentlichung des Erstattungsbetrages	
		Ergebnisse der Erstattungsbetragsverhandlungen	
		Zusammenhang zwischen Zusatznutzen und wirtschaftlicher Platzierung eines Arzneimittels am Markt	
		Zusammenhang zwischen Zusatznutzen eines Arzneimittels und dem Marketingaufwand des jeweiligen Herstellers	
		Freie Preisbildung im ersten Jahr	

Datum	Druck- sache	Gegenstand der Anfrage	Relevanz*
20.12.2013	18/230	Geltungsbereich der Nutzenbewertung bei Arzneimitteln aus dem Bestandsmarkt mit neuer Zulassung („Fall MabCampath®“)	Mittel
15.05.2014	18/1015	Konsequenzen aus der Aufhebung der Bestandsmarktbewertung	Mittel
		Ergebnisse der Erstattungsbeitragsverhandlungen	
31.07.2014	18/2264	Nutzenbewertung von Orphan Drugs	Hoch
		Nutzenbewertung rein stationär eingesetzter Arzneimittel	
		Nutzenbewertung des Bestandsmarktes	
		Verbesserung des Stellenwertes von Kosten-Nutzen-Bewertungen	
		Europäisch harmonisierte Nutzenbewertung	
08.09.2014	18/2501	Angemessenheit der Preisbildung von Sovaldi®	Hoch
		Berücksichtigung von Forschungs- und Entwicklungskosten bei der Preisbildung	
		Ergebnisse/Einflussfaktoren auf die Höhe des Erstattungsbetrages	
		Bewertungskongruenz von GBA und IQWiG	
07.10.2014	18/2733	Unterlassung der Dossiereinreichung	Hoch
		Ausgaben für Arzneimittel ohne eingereichtes Herstellerdossier	
25.03.2015	18/4502	Gründe der Aufhebung der Bestandsmarktbewertung	Niedrig
		Stellenwert von Kosten-Nutzen-Bewertungen	
17.06.2015	18/5282	Auswirkungen des Freihandelsabkommens TTIP auf das AMNOG	Niedrig

Datum	Druck- sache	Gegenstand der Anfrage	Relevanz*
22.03.2016	18/7976	Häufigkeit von Anwendungsbeobachtungsstudien während der frühen Nutzenbewertung	Mittel
06.04.2017	18/11960	Rückwirkung des Erstattungsbetrages auf den ersten Tag ab Marktverfügbarkeit	Hoch
* Relevanz für die Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens.			

Quelle: Eigene Darstellung.

Kernziel des AMNOG ist es, Erstattungsbeträge maßgeblich am ermittelten Zusatznutzen zu orientieren. Die in der Erstattungsbetragsverhandlungen darüber hinaus zugrundeliegenden Faktoren spielten in den parlamentarischen Diskussionen in der 18. Legislaturperiode (Kleine Anfrage 18/120, 18/2501) eine bedeutende Rolle, auch wenn die Bundesregierung in ihren Antworten darauf verweist, dass eine Regelung der Erstattungsbetragsverhandlungen abseits der in § 130b SGB V genannten Faktoren (Zusatznutzen, Preise vergleichbarer Arzneimittel, Abgabe in anderen europäischen Ländern) nicht in ihrer Kompetenz liegt, sondern die konkrete Ausgestaltung in die Verantwortung der Rahmenvertragspartner gem. § 130b Abs. 9 SGB V fällt. Hintergrund dieser Diskussionen war die Markteinführung und Preisbildung des Wirkstoffes Sofosbuvir (Sovaldi®) zur Behandlung der Hepatitis C im Jahr 2014. Je nach Therapieregime fielen gemäß den Berechnungen des GBA zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für die Behandlung eines Patienten Kosten in Höhe von 60.000 bis 120.000 Euro an. Diskutiert wurde der Markteinführungspreis von Sovaldi® auch deshalb, weil sich der Preis durch die an die Nutzenbewertung anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen lediglich um 11 Prozent senkte.<sup>8</sup> Gleichzeitig ist jedoch zu berücksichtigen, dass kurz nach Markteinführung von Sovaldi® neben dem mit Sofosbuvir kombinierten Nachfolgepräparat Harvoni® auch weitere Mitbewerber in den Markt eintraten, was Druck auf die Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer ausübten. Inwiefern dies zum damaligen Zeitpunkt ein Novum im Markt für patentgeschützte Arzneimittel war, und wie sich die Markteinführungspreise neuer Arzneimittel seit Einführung des AMNOG entwickelt haben, zeigt Kap. 6.3 des vorliegenden Reportes.

Zudem wurde mehrfach eine Rückwirkung des verhandelten Erstattungsbetrags politisch diskutiert. Die Preisfreiheit im ersten Jahr stellt weltweit ein Alleinstellungsmerkmal des deutschen Marktzugangssystems für neue Arzneimittel dar. Zwei bei Einführung des AMNOG formulierte Ziele waren, dass Arzneimittel wirtschaftlich und kosteneffizient sein sollten und dass verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen und die Versorgung der Versicherten

**Wirksamkeit  
der Preisverhandlungen**

**Rückwirkung  
des Erstattungsbetrages**

<sup>8</sup> Arzneitelegramm (2015), S. 17.

geschaffen sowie die Sicherung von Arbeitsplätzen berücksichtigt werden sollten.<sup>9</sup> Die Gewährung einer Phase freier Preisbildung dürfte zum Zeitpunkt der Einführung der frühen Nutzenbewertung ein Kompromiss zwischen der Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven im patentgeschützten Marktsegment und der Wahrung unternehmerischer Freiheit und Planungssicherheit gewesen sein. Kritik gab es unter anderem deshalb, weil vermutet wurde, Hersteller könnten spätere Preisnachlässe durch den nutzenbasierten Erstattungsbetrag bereits a priori einpreisen und zumindest teilweise innerhalb der ersten zwölf Vertriebsmonate kompensieren. Der hohe Einführungspreis von Sovaldi® führte in diesem Kontext zu großer medialer Aufmerksamkeit.<sup>10</sup> Wenn sich die Umsätze neuer Arzneimittel in wesentlichen Therapiegebieten immer weiter nach vorne, das heißt in die Phase kurz nach Markteintritt, verlagerten, müsse diesen Marktveränderungen nach Einschätzung des GKV-Spitzenverbandes durch eine Anpassung der Erstattungsmodelle Rechnung getragen werden.<sup>11</sup> Im Fall von Sovaldi® kam allerdings bereits vor Ablauf der freien Preisbildung das Folgeprodukt Harvoni® auf den Markt und bot so die Chance, die Umsätze auf dem Niveau der Einführungspreise längerfristig zu sichern. Sovaldi® diente bei der Bewertung von Harvoni® zudem als zweckmäßige Vergleichstherapie und damit auch als Preisreferenz.<sup>12</sup>

### **Dritte AMNOG-Phase**

Auch im Zuge der 19. Legislaturperiode ab dem Jahr 2017 diskutierten die Parlamentarier insbesondere methodische Fragen der Nutzenbewertung und Preisbildung in den Kleinen Anfragen (vgl. Tab. 6). Allerdings wurden häufiger methodische Detailfragen thematisiert als noch zuvor. Darüber hinaus griffen die Fragen der Opposition aktuelle Herausforderungen bei der Nutzenbewertung neuartiger Therapiemöglichkeiten mit verändertem Wirkmechanismus, wie beispielsweise der neuartigen CAR-T Zelltherapien, auf.

<sup>9</sup> BT-Drs. 17/3116, S. 1.

<sup>10</sup> BT-Drs. 18/2673.

<sup>11</sup> Zentner, Haas (2016), S. 33.

<sup>12</sup> Kailuweit (2015).

Tabelle 5: Kleine Anfragen zum AMNOG in der 19. Legislaturperiode

Datum	Druck- sache	Gegenstand der Anfrage	Relevanz*
02.02.2018	19/688	Entwicklung der Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel seit Einführung des AMNOG	Hoch
		Entwicklung der Markteintrittspreise patentgeschützter Arzneimittel seit Einführung des AMNOG	
		Ergebnisse der Erstattungsbeitragsverhandlungen	
		Antizipation des Nutzenbewertungsrabattes bei Markteintritt	
		Unterlassung der Dossiereinreichung	
		Ergebnisse der Nutzenbewertung	
		Freistellung von der Nutzenbewertung	
		Jährliche GKV-Ausgaben für Ibrance®	
		Zusammenhang zwischen Zusatznutzen eines Arzneimittels und der Marktdurchdringung	
		Häufigkeit von marktrücknahmen bzw. VertriebsEinstellungen	
		Häufigkeit und Stellenwert mengenbezogener Erstattungsbeitragsstaffelungen	
		Konsequenzen aus der Aufhebung der Bestandsmarktbewertung	
Stellenwert von Kosten-Nutzen-Bewertungen			
26.10.2018	19/5309	Jahrestherapiekosten und Erstattungsregularien für CAR-T-Zell-Therapien	Mittel
		Schwierigkeiten bei der Nutzenbewertung von CAR-T-Zell-Therapien	

Datum	Druck- sache	Gegenstand der Anfrage	Relevanz*
16.04.2019	19/9449	Bewertungsergebnisse neu zu- gelassener Neuroleptika	Hoch
		Stellenwert der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
		Stellenwert von nicht primär nut- zenbewertungsrelevanten Fakto- ren einer Therapie	
		Ergebnisse der Erstattungsbe- tragsverhandlungen	
		Häufigkeit und Stellenwert men- genbezogener Erstattungsbe- tragsstaffelungen	
		Verbesserung der Bewertungser- gebnisse von neuen Arzneimit- teln in bestimmten chronischen Indikationen	
		Regional unterschiedliche Ver- ordnungsquoten	
		Häufigkeit von Wirtschaftlich- keitsprüfungen bei Neurologien	
04.07.2019	19/11398	Auswirkungen einer Neuregelung des Apothekenversandhandels auf die Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel	Niedrig
20.09.2019	19/13389	Stellenwert medizinischer Leitli- nien	Hoch
		Ergebnisse der Nutzenbewer- tung	
		Zusammenhang zwischen Zu- satznutzen eines Arzneimittels und der Marktdurchdringung	
		Rechtssicherheit von Mischprei- sen	
		Häufigkeit von Praxisbesonder- heiten	
		Regional unterschiedliche Ver- ordnungsquoten	
* Relevanz für die Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens.			

Quelle: Eigene Darstellung.



### 1.1.3 Methodenpapiere des IQWiG

Auch das IQWiG hat in den vergangenen zehn Jahren wiederholt sein Methodenpapier überarbeitet. Der erste Entwurf der „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG wurde im November 2004 der Fachöffentlichkeit zur Diskussion gestellt. Nach Abschluss eines Stellungnahmeprozesses veröffentlichte das Institut eine erste Version im März 2005. Die Methoden des Instituts werden in der Regel jährlich auf eine notwendige Überarbeitung hin überprüft, es sei denn, Fehler im Dokument oder wesentliche Entwicklungen legen eine vorzeitige Aktualisierung nahe. Eine überarbeitete zweite Version wurde im Dezember 2006 publiziert. Eine dritte Version wurde im Mai 2008 durch das IQWiG veröffentlicht. Das IQWiG reagierte mit dieser Methodenanpassung auf das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) im Jahr 2007, mit welchem der Gesetzgeber u. a. festlegte, dass der zu prüfende therapeutische Nutzen als patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu messen sei.<sup>13</sup> Seit dem GKV-WSG kann der GBA das IQWiG, neben der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln, auch mit einer Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses beauftragen. Eine solche Bewertung kann dann Grundlage für die Festsetzung eines Höchstbetrages für nicht-festbetragsfähige Arzneimittel durch den GKV-Spitzenverband (GKV-SV) sein. Die Neuregelung gab dem GBA zudem die Möglichkeit, eine Kosten-Nutzen-Bewertung in geeigneten Fällen auch als Grundlage für Beschlüsse über Verordnungseinschränkungen und Therapiehinweise zu nutzen. Bislang ist die Option allerdings noch nie genutzt worden. Die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln gliedert sich in zwei Stufen: die Nutzenbewertung und die darauf aufbauende eigentliche Kosten-Nutzen-Bewertung. Die Nutzenbewertung dient der Feststellung, ob ein Arzneimittel einen therapeutischen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen hat. Sollte ein solcher Zusatznutzen nachgewiesen sein, kann der GBA über die Einleitung eines Verfahrens zur Kosten-Nutzen-Bewertung entscheiden.

Zentraler Bestandteil des 2010 verabschiedeten AMNOG bleibt die Bewertung und Quantifizierung des therapeutischen Zusatznutzens. Gleichzeitig verschob der Gesetzgeber die Kosten-Nutzen-Bewertung an das Ende des Methodenspektrums zur Bewertung patentgeschützter Arzneimittel und verlagerte die Preisbildung in einen bilateralen Verhandlungsverfahren zwischen Industrie und Kostenträger. Dessen trug das IQWiG im November 2011 durch die Veröffentlichung einer vollständig überarbeiteten vierten Version seiner „Allgemeinen Methoden“ Rechnung. Seit Einführung des AMNOG wurde das Methodenpapier des IQWiG drei weitere Male überarbeitet (Version 4.1: November 2013, Version 4.2: April 2015, Version 5.0: Juli 2017). Seit Dezember 2019 liegt der Entwurf zur Version 6.0 zur Kommentierung vor.

### Änderungen am IQWiG-Methodenpapier

### Allgemeine Methoden 4.0

<sup>13</sup> § 139a Abs. 4 S. 1 SGB V.

### **Methodik zur Kosten-Nutzen-Bewertung**

Mit der „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung“<sup>14</sup> veröffentlichte das IQWiG im Januar 2008 ein separates zweites Methodenpapier, welches die Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen beschreibt. Dieses Dokument ersetzte einen entsprechenden Abschnitt in der bisherigen Version der „Allgemeinen Methoden“. Im März 2009 wurde eine überarbeitete Version („2.0“) veröffentlicht.<sup>15</sup> Als Kerngedanke der IQWiG-Methodik kann die indikationsspezifische Ermittlung einer Effizienzgrenze angesehen werden. Diese Effizienzgrenze verbindet alle bisherigen Therapien einer Indikation, für die es keine erfolgreicherer und zugleich kostengünstigeren Alternativen gibt. Ein angemessener Preis eines neuen Medikaments müsse somit dazu führen, dass dieses graphisch auf oder oberhalb der Effizienzgrenze verzeichnet werde. Im Methodenentwurf 1.0 vom Januar 2008 wurde erläutert, wie diese Effizienzgrenze extrapoliert werden kann, um für neue, wirksamere Arzneimittel akzeptable Therapiekosten und damit letztlich akzeptable Preise ableiten zu können.

Mit der überarbeiteten Version 2.0 knüpfte das IQWiG an die durch das GKV-WSG erforderlichen prozessualen Änderungen hinsichtlich einer Beauftragung durch den GBA zur Durchführung einer vergleichenden Analyse von Nutzen und Kosten von Arzneimitteln an. Auch aufgrund der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 sind die Methoden des IQWiG zur Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertung in den vergangenen zehn Jahren nicht weiter überarbeitet worden. De facto besitzt die Kosten-Nutzen-Bewertung bis heute keine Verfahrensrelevanz im AMNOG-Prozess. Vor dem Hintergrund aktuell laufender Diskussionen zur Ausweitung der Bewertungsperspektiven im AMNOG, also dem zumindest fakultativen Einbezug von Kosteneffektivität in die Nutzenbewertung, ist jedoch davon auszugehen, dass die inzwischen zehn Jahre alten Methodendiskussionen über die Eignung des vom IQWiG zur Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen präferierten Effizienzgrenzkonzeptes in den kommenden Jahren wieder aufgegriffen wird (vgl. hierzu ausführlich Kap. 1.3.1).

#### **1.1.4 Evolution der AMNOG-begleitenden Diskussion**

### **Evolution der Diskussions-themen**

Nicht nur in parlamentarischen Debatten, sondern auch in der AMNOG-begleitenden Versorgungsforschung sind im Zeitverlauf verändernde Themenschwerpunkte zu beobachten. Die zuvor dargestellten gesetzlichen Anpassungen sind Ausdruck eines Lernprozesses und tragen den regen Diskussionen zum AMNOG und seiner konkreten Ausgestaltung Rechnung. Dieser Zusammenhang ist jedoch keineswegs mono-, sondern bidirektional. Wie das AMNOG selbst haben auch die begleitenden Diskussionen und wissenschaftlichen

<sup>14</sup> IQWiG (2008).

<sup>15</sup> IQWiG (2009).

Analysen im Laufe der Zeit gewisse Evolutionsstufen durchschritten. Wurde in den Anfangsjahren noch viel über grundsätzliche Auswirkungen des neu etablierten Bewertungs- und Preisbildungsverfahrens diskutiert, sind viele der damaligen Streitpunkte heute weitestgehend überwunden worden. Dazu hat zweifelsohne auch die beschriebene Anpassungsfähigkeit des AMNOG einen wesentlichen Beitrag geleistet. Zu begrüßen ist, dass auch Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitforschung zum AMNOG unmittelbar Eingang in diese politischen Diskussionsprozesse finden. Auch Dank der Erkenntnisse aus der umfassenden Begleitforschung erwiesen sich viele anfängliche Befürchtungen unerwünschter Effekte durch die Einführung des AMNOG als unbegründet.

So konnte beispielsweise in den vergangenen AMNOG-Reporten gezeigt werden, dass sich die Problematik vermehrter Marktrücknahmen mit wachsender Zahl an Verfahren weitestgehend relativiert hat (vgl. dazu auch ausführlich Kap. 6.6). Auch Erwartungen hinsichtlich einer regelhaften und strategischen Ausnutzung der freien Preisgestaltung im ersten Jahr durch die pharmazeutischen Unternehmer<sup>16</sup> haben sich vor dem Hintergrund vielfach nur langsam zu beobachtender Marktdurchdringung neuer Arzneimittel nicht bestätigt. Im Zuge des Pharmadialoges im Jahr 2016 formulierte die Regierungskoalition das Ziel, zukünftig strategische Preisfestsetzungen im ersten Jahr zu vermeiden und Wirtschaftlichkeitsreserven im ersten Jahr nach Markteinführung zu heben.<sup>17</sup> Gleichzeitig sollte die freie Preisbildung zum Zeitpunkt des Markteintrittes weiterhin Bestand haben. Ein Spagat, der durch Einführung einer (arbiträren) Umsatzschwelle gelingen sollte, ab der der Zeitraum freier Preisbildung bereits vor Ablauf der ersten zwölf Vertriebsmonate beendet wird. Zur Umsetzung sind bei Beibehaltung freier Preissetzung durch den Unternehmer innerhalb des ersten Jahres nach Marktzugang verschiedene Optionen denkbar:

**„Und täglich grüßt das AMNOG ...“**

1. Vollständige Rückwirkung des Erstattungsbetrages auf den ersten Tag nach Markteinführung,
2. Rückwirkung bis zur Beschlussfassung durch den GBA (ab dem 7. Monat),
3. Rückwirkung des Erstattungsbetrages in bestimmten Konstellationen (Überschreitung einer Umsatzschwelle, Nutzenbewertungsergebnis),
4. Vorgelagerte Rabattverträge.

<sup>16</sup> Eine Rückwirkung des Erstattungsbetrages aufgrund strategische Preisfestsetzungen sowie unwirtschaftlichen Arzneimittelpreisen bei Erstattung eines Arzneimittels mit nicht belegtem Zusatznutzen in der Phase zwischen Nutzenbewertungsbeschluss und dem Ablauf der zwölfmonatigen freien Preisbildung wurde insbesondere vom GKV-Spitzenverband ab dem Jahr 2016 verstärkt politisch gefordert. Vgl. hierzu exemplarisch: Ärzteblatt (2016).

<sup>17</sup> Michalk et al. (2016).

### **Rückwirkung des Erstattungsbetrages bis heute diskutiert**

Nach Abschluss des Pharmadialogs sah der Gesetzgeber im Gesetzgebungsverfahren zum AMVSG, auch als Reaktion auf den Markteintritt extrem hochpreisiger Therapieverfahren in den Jahren 2016 bzw. 2017, die Abschaffung der freien Preisbildung durch Rückwirkung des verhandelten Erstattungsbetrages in Abhängigkeit des Umsatzvolumens innerhalb des ersten Jahres nach Markteintritt vor (Option 3). Dieser Vorschlag ist von der grundsätzlichen Arithmetik vergleichbar mit der Aufrufsystematik einer vollständigen Nutzenbewertung von Orphan Drugs nach Überschreitung der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro und damit nicht grundsätzlich neu in der Regulierungskonzeption des AMNOG. Im Rahmen des AMNOG-Reportes 2017 konnte zum damaligen Zeitpunkt jedoch gezeigt werden, dass der potenzielle Steuerungseffekt und das zusätzliche Einsparpotential unabhängig von der Höhe der Umsatzschwelle gering wären. Bei einer Umsatzschwelle innerhalb des ersten Jahres von 250 Millionen Euro wären bis Ende 2016 lediglich drei der seit 2011 neu zugelassenen Arzneimittel einer zusätzlichen Ausgabenregulierung in Form einer frühzeitigen Rückwirkung des Erstattungsbetrages erfasst gewesen.<sup>18</sup> Vor dem Hintergrund der Markteinführung zahlreicher Hochpreistherapien wird aktuell erneut diskutiert, inwiefern eine Rückwirkung des Erstattungsbetrages weitere Einsparpotentiale generieren könnte.<sup>19</sup>

Je nach Rückwirkungsmodell lassen sich aus der Differenz von Markteintrittspreis und Erstattungsbetrag multipliziert mit den abgegebenen Mengen unterschiedliche Einsparvolumina generieren, obgleich entsprechende Eingriffe in die Arzneimittelversorgung nicht nur an finanziellen Effekten zu messen sind. Vorgelagerte Vereinbarungen nach § 130a Abs. 8 SGB V für neue Arzneimittel werden zudem bereits in der Praxis umgesetzt, erzielen dann jedoch kassenspezifische, vertrauliche Einsparvolumina. Da dieses Thema von anhaltender Verfahrensrelevanz ist, legt der vorliegende Report nach 2017 zum zweiten Mal ausführliche Berechnungen zur potenziellen Reichweite einer Rückwirkung des § 130b-Erstattungsbetrages vor.

### **Mischpreise inzwischen rechtssicher**

Ein in der Fachöffentlichkeit erstmals im Jahr 2014 umfassend diskutiertes Verfahrensproblem des AMNOG war es, unterschiedliche Ausmaße des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels in einem Preis zu berücksichtigen. Bereits unmittelbar nach Einführung des AMNOG im Jahr 2011 hat der damalige stellvertretende Vorsitzende des GKV-Spitzenverbandes, Johann-Magnus von Stackelberg, darauf hingewiesen, dass eine nutzenbasierte Preisbildung für Arzneimittel mit mehreren zugelassenen Indikationen auf eine Mischpreisbildung hinauslaufen werde.<sup>20</sup> Eben diese Mischpreisbildung, also die Gewichtung unterschiedlicher Nutzensausmaße in einem Preis anhand arbiträrer Gewichtungsfaktoren, ist seit Einführung des AM-

<sup>18</sup> Greiner, Witte (2017), S. 25 ff.

<sup>19</sup> U. a. Haas et al. (2019), S. 171.

<sup>20</sup> v. Stackelberg (2011), S. 19.

NOG jedoch nicht nur bei Indikationserweiterungen, sondern bereits im Rahmen der Erstbewertung gängige Praxis. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der GBA den Zusatznutzen ggf. differenziert auf Teilpopulationen bezogen bemisst. Eine solche Einteilung in Teilpopulationen erfolgt dann, wenn die Zulassung unterschiedliche Patientengruppen differenziert, verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien für unterschiedliche Patientengruppen (zum Beispiel in Abhängigkeit von Vortherapien) in Frage kommen, oder wenn im Rahmen der zulassungsbegründenden Studien relevante Effektmодifikatoren beobachtet wurden. Deshalb wurden bereits ab dem ersten Nutzenbewertungsverfahren (Ticagrelor) Mischpreise vereinbart.

Bis 2014 lief die Bildung von Mischpreisen weitestgehend konfliktfrei ab. Im Rahmen einer GBA-Veranstaltung erwähnten Vertreter des GKV-Spitzenverbandes erstmals Probleme eines Arzneimittels mit Mischpreis bei der Wirtschaftlichkeitsbeurteilung durch einen verordnenden Arzt.<sup>21</sup> Von da an, spätestens aber mit der Vorlage eines Konzeptpapiers zur „nutzenorientierten Erstattung“ im Jahr 2016, in welchem der GKV-Spitzenverband Vorschläge für eine verbesserte Mischpreisbildung beschrieb, waren Mischpreise eines der bestimmenden AMNOG-Themen – und sind es bis heute. Trotz einer inzwischen gerichtlich beschiedenen Anwendbarkeit der Mischpreisbildung werden nach wie vor Optionen und Modelle diskutiert, wie die Mischpreisbildung verbessert werden kann.

„Die Nutzenbewertung und die Vereinbarung eines für die gesetzliche Krankenversicherung einheitlichen Erstattungsbetrags konkretisieren die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels“, heißt es in der Begründung zum Entwurf des AMNOG.<sup>22</sup> Die Wirtschaftlichkeit ist auch sechs Jahre nach Einführung des AMNOG ein wichtiger Aspekt, der weiterhin kontrovers diskutiert wird. Insbesondere unterschiedliche Betrachtungsweisen des GKV-Spitzenverbandes, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der pharmazeutischen Industrie stoßen hier aufeinander. Dem grundsätzlichen Konflikt zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer Verordnung eines Arzneimittels mit Erstattungsbetrag liegt die Frage zugrunde, ob die Vereinbarung eines Erstattungsbetrags zwangsläufig bedeutet, dass dieser auch wirtschaftlich im Sinne des § 12 SGB V ist. In der Vergangenheit gab es diesbezüglich in mehrerer Hinsicht Dissens:

In Konstellationen, in denen aufgrund differenzierter Teilindikationen oder -populationen ein Mischpreis für ein neues Arzneimittel vereinbart wurde, soll eben jener Mischpreis für den verordnenden Arzt pauschal die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung sicherstellen. Die Verordnung eines nutzenbewerteten Arzneimittels mit Erstattungsbetrag wäre damit nicht mehr von Wirtschaftlichkeitsprüfungen und damit einem potentiellen Regress bedroht. Die Kassenärztliche

### **Wirtschaftlichkeit eines Erstattungsbetrages**

<sup>21</sup> Haas (2014), S. 12.

<sup>22</sup> BT-Drs. 17/2413.

Bundesvereinigung hatte deshalb im Zuge der Einführung des Arztinformationssystems auf eine gesetzliche Klarstellung dahingehend gehofft, dass ein vereinbarter Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V die wirtschaftliche Verordnung eines neuen Arzneimittels im gesamten Anwendungsgebiet ermöglichen.<sup>23</sup> Auch aus Sicht der Industrie wird dies gefordert. Neben dem Abbau von Verordnungshürden der Vertragsärzte sei zudem eine Ungleichbehandlung von Rabatten nach Nutzenbewertungsverfahren und denen aus Rabattverhandlungen nach § 130a Abs. 8 SGB V, welche von Wirtschaftlichkeitsprüfungen ausgenommen sind, nicht gerechtfertigt.<sup>24</sup> Das Bundessozialgericht zeigte 2018 zwar eine „gewisse Sympathie“ für die Gesamtwirtschaftlichkeit eines Mischpreises für alle umfassten Teilpopulationen.<sup>25</sup> Allerdings stellte das BSG zuletzt auch klar, dass Ärztinnen und Ärzte für die Wirtschaftlichkeit der Verordnung im Einzelfall (und damit auch bei Verordnungen von Arzneimitteln, für die Mischpreise festgelegt wurden) verantwortlich sind. Damit ist eine pauschale Befreiung von AMNOG-Arzneimitteln (ohne Praxisbesonderheit) von Wirtschaftlichkeitsprüfungen in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Darüber hinaus nutzen pharmazeutische Unternehmer den Begriff der Wirtschaftlichkeit auch zur wettbewerblichen Positionierung ihrer Produkte. Das OLG Hamburg hat 2016 die von einem pharmazeutischen Unternehmer zu Werbezwecke verwendete Aussage „bei indikationsgerechter Verschreibung wirtschaftlich“ jedoch für rechtswidrig erklärt. Die streitgegenständliche Behauptung einer generellen Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels, wenn nur eine indikationsgerechte Verschreibung vorliege, entbehre jeder Grundlage. Es müsse stets eine patientenbezogene Einzelfallüberprüfung erfolgen.

#### „Späte Nutzenbewertung“

Weitere strittige Punkte wie etwa die Bewertung des Bestandsmarktes oder eine mögliche späte Nutzenbewertung entschärften sich durch fortlaufende gesetzliche und verfahrenstechnische Anpassungen und Klarstellungen weitestgehend. So ebnten etwa die Forderungen nach einer späten Nutzenbewertung vor allem angesichts einer immer häufigeren Befristung von Nutzenbewertungsbeschlüssen mit der Zeit ab. Bis Ende 2019 wurden bereits 49% aller Arzneimittel innerhalb des erstzugelassenen Anwendungsgebietes erneut durch den GBA bewertet (vgl. Kap. 5.1). Dem liegt in der Regel ein befristeter Beschluss des GBA zum Ausmaß des Zusatznutzen im Rahmen der Erstbewertung nach Markteintritt zugrunde. Diese Befristung ist kürzer, wenn in absehbarer Zeit weitere Daten zum Beispiel aus noch laufenden Studien zur Verfügung stehen werden, und länger, wenn solche Studien erst noch zu initiieren sind. Da der GBA mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) 2019 zudem umfassende Befugnisse zur Auflage von Datenerhebungen erhalten hat (siehe hierzu Kap. 1.2), ist mit Einfüh-

<sup>23</sup> KBV (2019), S. 3.

<sup>24</sup> BPI (2014).

<sup>25</sup> Burgardt (2018).



zung einer obligatorischen „späten“ Nutzenbewertung weiterhin nicht zu rechnen.

Mit dem Ausräumen grundsätzlicher Streitpunkte gelangten in den vergangenen Jahren neue Themen in den Fokus, über die zu Anfangszeiten des AMNOG noch nicht intensiv diskutiert wurde. Ein wichtiger Punkt dabei: die Rolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung. Während anfänglich noch viele Dossiers ohne Lebensqualitätsdaten eingereicht wurden, machten unter anderem Analysen im Rahmen des AMNOG-Reports 2015 die Relevanz dieser Daten für die Zusatznutzenbestimmung deutlich.<sup>26</sup> Diese Erkenntnisse und die mit ihnen verbundenen Diskussionen scheinen sich auch auf die Einschätzung der pharmazeutischen Unternehmer ausgewirkt zu haben. So konnte mit steigender Verfahrenszahl beobachtet werden, dass sich der Anteil von Dossiers mit Lebensqualitätsdaten sukzessiv erhöht hat.

### **„Neue“ Diskussthemata**

Wichtige Diskussionsimpulse ergaben sich darüber hinaus aus der allgemeinen Weiterentwicklung des Arzneimittelmarktes und den damit einhergehenden regulatorischen Antworten beispielsweise bezüglich der arzneimittelrechtlichen Zulassung. So kamen durch regulatorische Veränderungen des europäischen Zulassungsprozesses hin zu einer – in bestimmten Konstellationen – früheren arzneimittelrechtlichen Zulassung („adaptive pathways“) in den vergangenen Jahren nicht nur vermehrt Fragen nach einer Verbesserung der Datenverfügbarkeit und -reife zum Zweck der Nutzenbewertung auf. Der GKV-Spitzenverband hat in einem 2017 veröffentlichten Papier Vorschläge zu regulativen Anpassungen der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel vor dem Hintergrund der „adaptive pathways“ gemacht.<sup>27</sup> Kern dieses Papiers waren Vorschläge zur verpflichtenden Re-Evaluation aller neuen Wirkstoffe mit alternativer Zulassung innerhalb der frühen Nutzenbewertung. Damit sollte zukünftig auch eine „adaptive Erstattung“ einhergehen, welche eine gegenüber der zVT bzw. vergleichbaren Arzneimitteln angepasste Erstattung nach Abschluss der obligatorischen erneuten Nutzenbewertung vorsieht. Kern dieser Systematik ist dabei nicht nur ein Preisabschlag auf das Preisniveau der zVT bzw. vergleichbare Arzneimittel bis zum Zeitpunkt der Re-Evaluation, sondern auch therapiebegleitende, qualitätssichernde Maßnahmen, ohne dies inhaltlich zu konkretisieren. Eine entsprechende Abschlagssystematik rechtfertigt sich der Argumentation des GKV-SV zufolge durch eine zum Zeitpunkt der (ersten) frühen Nutzenbewertung und Preisbildung unsicheren („unreifen“) Datenlage, welche potenziell für Patienten nachteilig sein kann.

### **Adaptive Preisbildung**

Ferner mündete dies in einer anhaltenden Diskussion darum, inwiefern unmittelbar in der Versorgung generierte Daten als „real-world evidence“ für die frühe Nutzenbewertung erschlossen werden könn-

### **Real-World-Evidence**

<sup>26</sup> Greiner, Witte (2015), S. 89.

<sup>27</sup> Haas et al. (2017).

ten. Befürworter von real-world-evidence sehen darin den Nutzen, dass diese Daten deutlich besser den Versorgungskontext abbilden und somit die externe Validität der Ergebnisse erhöhen. Während sich vermehrt Akteure dafür einsetzen, dass real-world-evidence Teil der berücksichtigten Daten in der Nutzenbewertung werden, stehen die evaluierenden Einrichtungen der primären Verwendung der Daten kritisch gegenüber. Bereits 2015 gab das IQWiG an, dass real-world-evidence keine verlässliche Datengrundlage aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe, hohen Fehleranfälligkeiten, der damit verbundenen Unsicherheiten sowie des hohen Aufwands zur Ermittlung valider Ergebnisse im Vergleich zu RCTs („randomized controlled trials“) sei.<sup>28</sup> Bis heute hält der Vorbehalt, wenn auch in abgeschwächter Form, gegenüber real-world evidence bei den evaluierenden Einrichtungen ein. Zuletzt führte jedoch das im Jahr 2019 beschlossene GSAV anwendungsbegleitende Datenerhebungen explizit als mögliche Evidenzquelle in das AMNOG-Verfahren (vgl. Kap. 1.2). Angesichts der frühen Zulassung hochpreisiger neuartiger Therapien sieht sich das AMNOG zudem seit einiger Zeit mit Fragen hinsichtlich der Bezahlbarkeit von Arzneimittelinnovationen konfrontiert. Diese sogenannte „affordability challenge“ befeuerte unter anderem Diskussionen um die Notwendigkeit von Kosten-Nutzen-Bewertungen oder die Einführung einer vierten Hürde (vgl. Kap. 1.3).

## 1.2 Gegenwart: Aktuelle Gesetzgebungsverfahren mit Bezug zur Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel

### Verbesserung der Datenlage

Das AMNOG hat sich in den vergangenen Jahren trotz kleinerer und zum Teil größerer gesetzlicher Korrekturen – zum Beispiel die Aufhebung des obligatorischen Bestandsmarktaufufes mit dem 14. SGB V-ÄndG als trag- und konsensfähige Lösung zur Preisregulierung des patentgeschützten Arzneimittelmarktes erwiesen. Im vorangegangenen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass in den Anfangsjahren des AMNOG die Feinjustierung praktischer Umsetzungsprobleme, welche sich erst nach Abschluss einer gewissen Anzahl von Nutzenbewertungsverfahren zeigten, auf der politischen Agenda standen. Aktuell fokussieren sich die AMNOG-begleitenden Diskussionsforen überwiegend auf eine Verbesserung der Datenlage zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung und Preisbildung. Dies trägt insbesondere dem Umstand Rechnung, dass durch den vermehrt frühzeitigen Markteintritt hochpreisiger Arzneimittel bestehende Regulierungsinstrumente bestmöglich ausgebaut werden sollen, um den Patientinnen und Patienten weiterhin schnellstmöglichen Zugang zu neuen Arzneimitteltherapien zu gewähren. Das mit dem AMNOG eingeführte Regulierungsprinzip, dass Arzneimittelpreise dem tatsächlichen Nutzen folgen sollen, benötigt jedoch umfangrei-

<sup>28</sup> Windeler (2015).



che und belastbare Daten über eben diesen Nutzen. Wie diese zukünftig noch besser erhoben oder den Ärzten für Versorgungsentscheidungen zur Verfügung gestellt werden können, beschreiben die nachfolgenden aktuellen Gesetzgebungsfahren:

1. **EAMIV:** Transfer der Nutzenbewertungsergebnisse in die Versorgungspraxis.
2. **GSAV:** Anwendungsbegleitende Datenerhebungen vor und nach einem Nutzenbewertungsverfahren.
3. **DVG und PDSG:** Bessere Nutzbarkeit versorgungsnaher Daten.

### 1.2.1 Elektronische Arzneimittelinformations-Verordnung – EAMIV

Die Feststellung über das Ausmaß des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff dient dem Zweck der Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V. Neben einer nutzenbasierten Preisbildung war mit Einführung des AMNOG jedoch auch eine Verbesserung der Qualität der Arzneimittelversorgung durch mehr Transparenz über den Zusatznutzen beabsichtigt. Sowohl vonseiten der Industrie („AMNOG-gerechte Versorgungsquote“<sup>29</sup>) als auch der Kostenträger („nutzenorientierte Erstattung“<sup>30</sup>) wurden in den vergangenen Jahren allerdings vermehrt Konsequenzen aus der fehlenden Kongruenz von Nutzenbewertung und Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel diskutiert.<sup>31</sup> Ursächlich dafür können verschiedene Faktoren sein. Explorative Untersuchungen deuteten jedoch u. a. auf eine fehlende Praxisreichweite der GBA-Beschlussinformationen hin.<sup>32</sup> Die Ergebnisse der Nutzenbewertung sollen deshalb zukünftig so aufbereitet und über ein Arztinformationssystem (AIS) innerhalb der Praxis-IT-Systeme zur Verfügung gestellt werden, dass die im Rahmen der Nutzenbewertung gewonnen Informationen im Praxisalltag einfacher und schneller zugänglich sind und bei der Therapieentscheidung unterstützen können.

#### Arztinformationssystem

Nach vielen Verzögerungen kam die Konzeption eines sog. AMNOG-AIS, im Herbst 2018 einen Schritt voran. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat entsprechend der mit dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) im Mai 2017 festgesetzten, gesetzlichen Maßgabe einen Rechtsverordnungsentwurf für die Einführung eines Arztinformationssystems vorgelegt (Elekt-

#### Verordnungsentwurf zum AIS

<sup>29</sup> Vfa (2015).

<sup>30</sup> Haas et al. (2016).

<sup>31</sup> Bemängelt wurde unter anderem, dass bestimmte Arzneimittel mit belegtem Zusatznutzen hinter ihrem theoretischen Umsatzpotential zurückblieben. Auf der anderen Seite gab es jedoch auch – gleichwohl sehr strittige – Bedenken, inwiefern in Fällen, in denen aufgrund differenzierter Nutzenbewertungsbeschlüsse ein Mischpreis gebildet werden musste, eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung sichergestellt werden könne.

<sup>32</sup> Boeschen et al. (2015), S. 155; Greiner, Witte (2016), S. 141 f.

ronische Arzneimittelinformations-Verordnung – EAMIV).<sup>33</sup> Darin werden jene Mindestanforderungen an ein AIS festgelegt, welche der GBA nun in weiteren Schritten konkretisieren muss. Die Fachanhörung des Ministeriums hat am 19. November 2018 stattgefunden. Insgesamt 19 Stellungnahmen hat das BMG im Anschluss auf seiner Homepage veröffentlicht.<sup>34</sup>

#### **Verordnungsinhalte**

Die Verordnung macht Angaben zur elektronischen Umsetzung der Beschlüsse des GBA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Hinblick auf:

- Mindestinhalte für die in der Software abzubildenden Informationen.
- Verknüpfung und regelmäßige Aktualisierung der Inhalte der GBA-Beschlüsse.
- Eine Festlegung, ob und in welchen Fällen weitere Informationen und Funktionalitäten in die elektronischen Programme implementiert werden können.
- Technische Festlegungen zur Umsetzung der elektronischen Beschlüsse.
- Zeitliche Vorgaben für die Umsetzung der vorgesehenen Neuerungen.

#### **Verabschiedung der EAMIV**

Die „Elektronischen Arzneimittelinformations-Verordnung“ ist am 1. August 2019 in Kraft getreten. Die EAMIV definiert Mindestanforderungen für Inhalte und technische Voraussetzungen. Zum 22. November 2019 hat der GBA daraufhin seine Verfahrensordnung entsprechend angepasst. Der Gemeinsame Bundesausschuss bereitet in Form einer maschinenlesbaren Fassung die Angaben eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 SGB V zukünftig so auf, dass diese unverändert zur Implementierung in die elektronische Praxissoftware nach § 73 Absatz 9 SGB V geeignet sind. Gemäß § 2 der EAMIV enthält die Aufbereitung durch den GBA folgende Angaben:

#### **Zukünftiger Informationsumfang in der Praxissoftware**

1. die Bezeichnung des Arzneimittels in Form des standardisierten Handelsnamens;
2. den Wirkstoff oder die Wirkstoffe des Arzneimittels;
3. das zugelassene Anwendungsgebiet oder die zugelassenen Anwendungsgebiete gemäß Fachinformation;
4. die Zuordnung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe zur anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-Code) und zu der im datenbankgestützten Informationssystem nach § 67a des Arzneimittelgesetzes hinterlegten Arzneistoffkatalognummer (ASK-Nummer);

<sup>33</sup> Referentenentwurf einer Elektronischen Arzneimittelinformations-Verordnung (EAMIV) vom 24.10.2018.

<sup>34</sup> Siehe hierzu [www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/guv-19-lp/stellungnahmen-refe/eamiv.html](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/guv-19-lp/stellungnahmen-refe/eamiv.html).

5. die Patientengruppe oder die Patientengruppen, für die eine Aussage zum Zusatznutzen des Arzneimittels getroffen werden;
6. die Zuordnung zum Krankheitsgebiet gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD 10) sowie zur Alpha-ID-Identifikationsnummer (Alpha-ID) in der jeweils vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit herausgegebenen deutschen Fassung;
7. das Ausmaß des Zusatznutzens mit Angabe zur Aussagesicherheit und den vom GBA zu Grunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien, sofern zweckmäßige Vergleichstherapien für eine Nutzenbewertung bestimmt worden sind;
8. die zusammenfassende Darstellung der klinischen Ergebnisse der für den Zusatznutzen relevanten klinischen Endpunkte, auch in Form von grafischen Darstellungen;
9. die Angaben zu Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung;
10. die Angabe, ob für das Arzneimittel vom GBA die Durchführung einer begleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b gefordert worden ist sowie ob die Befugnis zur Verordnung des Arzneimittels auf solche Leistungserbringer beschränkt worden ist, die an der Datenerhebung mitwirken;
11. Datum und Geltungsdauer des Beschlusses des GBA;
12. die Zusammenfassung der Tragenden Gründe zum Beschluss des GBA, jeweils zu den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, sowie zusammenfassend für den Gesamtzusatznutzen je Patientengruppe;
13. die Angabe, ob es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt („Orphan Drug“);
14. die Angabe, ob das Arzneimittel Gegenstand der Richtlinie nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 des SGB V zur Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes ist (sog. „Advanced Therapy Medicinal Products“, ATMPs)<sup>35</sup>;
15. den Hyperlink zur Internet-Seite des Gemeinsamen Bundesausschusses, auf der die Informationen zu dem betreffenden Arzneimittel bereitgestellt werden.

Darüber hinaus hat der GBA in seiner Verfahrensordnung Angaben zu weiteren, über die Anforderungen der EAMIV hinausgehenden, Informationsinhalten gemacht. So werde die maschinenlesbare Fassung eines GBA-Beschlusses zukünftig auch Angaben zu der vom

**Über die EAMIV  
hinausgehende  
Informationen**

<sup>35</sup> Arzneimittel für neuartige Therapien sind gem. § 4 Abs. 9 AMG Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen, so wie darauf hinweisen, dass in Verfahren für Orphan Drugs bis zu einer Überschreitung einer Umsatzvolumenschwelle keine zVT bestimmt wurde.

**Kritik** Kritisch diskutiert wurde bis zuletzt, dass die Verordnung zum inhaltlichen Mindestumfang des AIS zwar keine Hinweise auf Informationen oder Ableitungen zur Wirtschaftlichkeit eines nutzenbewerteten Arzneimittels machen, diese jedoch auch nicht explizit ausschließen. Dies war ein wiederholt geäußerter Wunsch der Ärzteschaft.<sup>36</sup> Hintergrund ist die Befürchtung, dass nicht nur eine sachliche Information der Ärzteschaft durch das AIS erfolge, sondern ein weiteres Instrument zur wirtschaftlichen Verordnungssteuerung etabliert werde, was die Therapiefreiheit der Ärzte einschränke, den Dokumentationsaufwand – besonders bei hochpreisigen Arzneimitteln – erhöhe und das Regressrisiko zumindest theoretisch vergrößere.

**Keine verpflichtende Erprobung/Evaluation** Als vergebene Chance zur systematischen Weiterentwicklung des AIS muss indes gewertet werden, dass der Gesetzgeber keine Verpflichtung zur Erprobung oder Evaluation des AMNOG-AIS vorgesehen hat. So hätten sich Anwendungsdefizite, welche in einer frühen Phase einer Technik- oder Softwareimplementierung regelmäßig vorkommen, überwachen und Anpassungen vor einem flächendeckenden Roll-out vornehmen lassen können. Dabei ließe sich auch eruieren, ob das Informationssystem mittelfristig als Instrument zur Evidenzgenerierung aus dem Versorgungsalltag genutzt werden kann. Nun bleibt zu hoffen, dass die Implementierungsphase möglichst reibungslos und letztlich erfolgreich verläuft, um die Potentiale einer noch besser zugänglichen Datenbasis für die Arzneimittelversorgung nicht durch technische oder formale Umsetzungsprobleme zu verpassen.

**Zukünftige Weiterentwicklung?** Ähnlich wie im AMNOG ist davon auszugehen, dass der Gesetzgeber auch ohne formalen Erprobungsprozess nach einer Einführungsphase potenzielle Schiefstellen im Informationsprozess des AIS korrigieren wird. Nicht ausgeschlossen ist damit auch, dass das AIS zukünftig schrittweise weg von einem reinen Informations- in Richtung eines Datengenerierungssystems weiterentwickelt wird. Neben anderen Entwicklungen wie der vermehrten Einführung von Hochpreistherapien deuten auch die aktuellen Herausforderungen im Zuge der Covid-19-Pandemie zumindest mittelfristig auf einen erhöhten Kostendruck in der GKV hin. Angesichts dieser Entwicklungen bleibt es abzuwarten, inwieweit weitere Ausbauelemente des AIS, zum Beispiel durch eine verpflichtende Dokumentation einer Arzneimittelverordnung anhand der vom GBA definierten Teilpopulationen, Gegenstand politischer Diskussionen sein werden, um Wirtschaftlichkeitspotenziale zu erschließen, ohne das bewährte Bewertungs- und Preisbildungsverfahren grundsätzlich neu auszurichten.

<sup>36</sup> KBV (2019).

Zum 1. Juli 2020 sollten Inhalte der GBA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung in der Verordnungssoftware strukturiert angezeigt werden. Softwarehersteller haben jedoch im Juni bekannt gegeben, dass die Anpassungen nicht rechtzeitig zu schaffen seien und wahrscheinlich erst zum 1. Oktober 2020 zur Verfügung stehen werden. Der Grund läge in einer zu späten Lieferung der Datensätze durch den GBA. So wäre es nicht möglich gewesen, die Systeme rechtzeitig anzupassen und eine Qualitätssicherung zu gewährleisten.<sup>37</sup> Bis zur flächendeckenden Umsetzung der Beschlüsse in der Arzneimittelverordnungssoftware sollen laut KBV weiterhin die PDF-Dokumente der Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung in der Software hinterlegt sein.<sup>38</sup>

**Anpassungen der Verordnungssoftware erfolgt verspätet**

### 1.2.2 Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)

Das „Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“ stellte 2019 das bislang letzte große arzneimittelpolitische Reformgesetz, welches zumindest in Teilen in die von der frühen Nutzenbewertung abgedeckten Marktsegmente entscheidend eingreift, dar. Die zum Teil weitreichenden Maßnahmen des GSAV umfassen:

**GSAV**

- Die Erweiterung der Berechnungsgrundlage für die Umsatzschwelle für Orphan Drugs.
- Die Auflagenbefugnis des GBAs für anwendungsbegleitende Datenerhebungen.
- Die Verknüpfung der Auflagen zur Datengenerierung mit erneuten Erstattungsbeitragsverhandlungen.

Der Referentenentwurf zum GSAV wurde am 14. November 2018 veröffentlicht. Die Fachanhörung fand am 17. Dezember 2018 statt. Insgesamt 45 Stellungnahmen hat das BMG im Anschluss auf seiner Homepage veröffentlicht, wobei sich ein Großteil der Stellungnahmen mit den nicht unmittelbar nutzenbewertungsbezogenen Aspekten des Gesetzesentwurfes befasst. Am 15. März 2019 durchlief das Gesetz den Bundesrat; am 27. März 2019 wurde der Referentenentwurf dem Bundestag zum Beschluss vorgelegt. Das Gesetz trat am 16. August 2019 in Kraft.

In einigen Regelungsbereichen ist das GSAV stark umstritten. Hintergrund ist, dass zukünftig die Verordnung bestimmter neuer Arzneimittel auf einzelne Ärzte oder Krankenhäuser, die sich an der Datenerhebung beteiligen und dazu administrativ auch in der Lage sind, beschränkt werden kann. Dies könnte einen Einstieg in die Rationierung bedeuten, wenn dadurch nicht mehr alle Patienten gleichermaßen Zugang zu solchen Therapien hätten. Fraglich ist indes, wie groß die Auswirkung der Beschränkung tatsächlich wäre,

**Beschränkung der Anwendung**

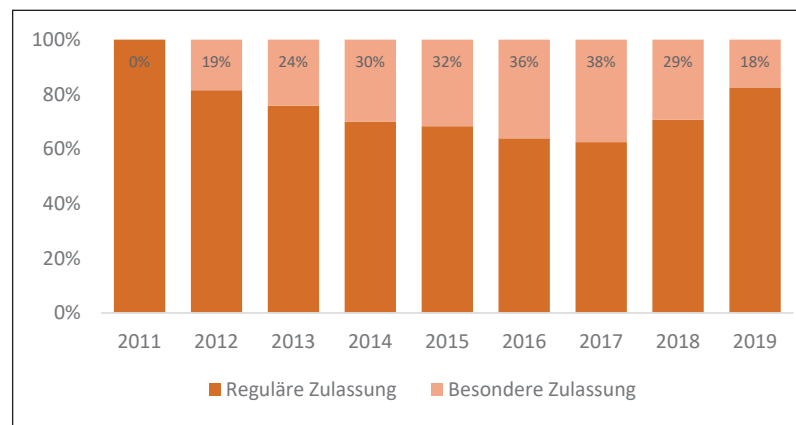
<sup>37</sup> KV Berlin (2020).

<sup>38</sup> Ärzte Zeitung (2020b).

da bereits heute neuartige Therapien und Orphan Drugs primär durch spezifische Fachärzte bzw. -zentren angewandt werden.

Die von einer Auflage zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung potenziell betroffenen Arzneimittel werden solche umfassen, die eine besondere arzneimittelrechtliche Zulassung erhalten haben (Arzneimittel mit bedingter Zulassung, Arzneimittel mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen sowie Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) oder bei denen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur eine sehr eingeschränkte Datengrundlage zum Zeitpunkt der Zulassung bzw. frühen Nutzenbewertung verfügbar ist. 28 % aller Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die seit 2011 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, kämen aufgrund der Art der Zulassung bislang potenziell für eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung in Frage.<sup>39</sup> Dabei ist die Anzahl entsprechender Neuzulassungen in den vergangenen zwei Jahren rückläufig (vgl. Abb. 1).

Abbildung 1: Anteil der nutzenbewerteten Wirkstoffe mit besonderer Zulassung nach Jahr der Erstbewertung



Quelle: Eigene Auswertung aller Erstbewertungsverfahren der seit 2011 neuzugelassenen und nutzenbewerteten Arzneimittel, basierend auf Angaben der EMA im EPAR, Stand: 31.12.2019.

### Ziele der Datenerhebung

Bei diesen Arzneimitteln liegen zum Zeitpunkt der Zulassung zum Teil ggf. noch keine vollständigen klinischen Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor. Ziel einer vom GBA veranlassten anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird es deshalb sein, vorhandene Evidenzlücken zu schließen und gleichzeitig Patientinnen und Patienten in der GKV die betreffenden Arzneimittel schnell zur Verfügung zu stellen, damit möglichst früh eine bessere Datenbasis zur Bewertung des Zusatznutzens geschaffen werden kann.<sup>40</sup> Damit erscheint die Auflage zur Datenerhebung nur dann gerechtfertigt, wenn erwartet werden kann, dass diese Daten grundsätzlich für die

<sup>39</sup> Unter neuen Onkologika liegt dieser Anteil mit 43 % bedeutend höher.

<sup>40</sup> GBA (2020).

Quantifizierung eines Zusatznutzens verwertbar sind. Hieraus ergibt sich die Frage, welche Arten der Evidenzgenerierung, welche Auswertungsmethoden bzw. welche Methoden der Evidenzbewertung geeignet sind, um diese Zielstellung zu erfüllen und welche begleitenden beratenden Maßnahmen hierfür notwendig sind. Verstärkt wurde die Diskussion um die Nutzung versorgungsnaher Evidenz zuletzt unter anderem durch die mit dem Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) in Aussicht gestellte bessere Nutzbarkeit von GKV-Abrechnungsdaten über ein neues Forschungsdatenzentrum beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Inwieweit entsprechende Daten sowie Daten aus elektronischen Patientenakten zukünftig im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können, ist bislang offen. In einem im Januar 2020 veröffentlichten Rapid Report äußerte jedoch das IQWiG zuletzt erhebliche Zweifel an der Eignung (siehe hierzu ausführlich Kap. 1.2.3).

Unbestreitbar ist, dass es Verbesserungspotential in der aus GBA-Perspektive verwertbaren Datengrundlage zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit besonderer arzneimittelrechtlicher Zulassung gibt. Insbesondere bei Arzneimitteln, die unter „besonderen Umständen“ zugelassen wurden, war bislang aus Sicht des GBAs die verfügbare Evidenz fast nie zur Quantifizierung eines Zusatznutzens ausreichend (vgl. Tab. 7). Darüber hinaus hat der GBA bislang die Hälfte aller Nutzenbewertungsbeschlüsse für Arzneimittel mit bedingter Zulassung befristet, um die Generierung weiterer Evidenz abzuwarten.

### Evidenz alternativer Zulassungen

Tabelle 6: Datenverfügbarkeit in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit alternativer Zulassung

Zulassungsverfahren	Quantifizierung des Zusatznutzens möglich?	Befristeter GBA-Beschluss
„Accelerated Access“	67 % (n = 2/3)	0 % (n = 0/3)
„Conditional approval“	25 % (n = 6/24)	50 % (n = 12/24)
„Exceptional circumstances“	8 % (n = 1/12)	42 % (n = 5/12)
Orphan-Zulassung*	32 % (24/75)	25 % (19/75)
* 36 % aller Orphan Drugs haben neben einer Zulassung unter „Orphan“-Bedingungen im Rahmen ihrer erstzugelassenen Indikation auch einen weiteren alternativen Zulassungsprozess durchlaufen. Insofern kommt es in der Spalte „Orphan-Zulassung“ zu Doppelzählungen.		

Quelle: Eigene Auswertung aller Erstbewertungsverfahren der seit 2011 neuzugelassenen und nutzenbewerteten Arzneimittel, basierend auf Angaben des GBAs und der EMA im EPAR, Stand: 31.12.2019.

Mit den Zulassungsentscheidungen für diese Gruppe von Arzneimitteln bestätigt die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Erfüllung eines nicht gedeckten medizinischen Bedarfs in einer Situation, in der die für eine reguläre Zulassung erforderlichen Daten erst



zu einem späteren Zeitpunkt erbracht werden können bzw. deren Erbringung unmöglich ist. Neu ist nun, dass aufbauend auf diesen Zulassungsentscheidungen der EMA der Gesetzgeber zukünftig eine Berücksichtigung nicht-randomisierter Daten zur Ableitung eines (quantifizierbaren) Zusatznutzens vorsieht. Mit der Vorgabe, bei der Nutzenbewertung auch Evidenz mit geringerer Sicherheit in der Aussage zu akzeptieren, ermöglicht der Gesetzgeber die in der AM-NutzenV geforderte Kongruenz zwischen Nutzenbewertung und Feststellungen der Zulassungsbehörde.

### 1.2.3 Versorgungsnahe Daten: Impulse durch das Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) und das Patientendaten-Schutz-Gesetz (PDSG)

#### Anwendungsbe- gleitende Datener- hebung durch GSAV

Mit einem Trend hin zu einer früheren arzneimittelrechtlichen Zulassung sowie der Verfügbarkeit extrem hochpreisiger Gentherapien mit bislang unklaren Langzeiteffekten rückt neben klassischer klinischer Evidenz zunehmend auch Evidenz aus dem Versorgungsalltag (sog. „real-world evidence“) in den Fokus der Nutzenbewertung. Wie zuvor dargestellt hat das GSAV dieser Entwicklung insofern Rechnung getragen, dass es für Orphan Drugs sowie Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter besonderen Umständen anwendungsbegleitende Datenerhebungen als mögliche neue Evidenzquelle in den AMNOG-Prozess eingeführt hat.<sup>41</sup> Zwei Gesetzesvorhaben aus dem Bundesgesundheitsministerium haben seit Redaktionsschluss des AMNOG-Reports 2019 für weitere Impulse in der Diskussion rund um den Einsatz bzw. die Akzeptanz von real-world evidence gesorgt. Besonders zu beachten ist dabei das im Dezember 2019 in Kraft getretene „Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation“ (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG).<sup>42</sup>

#### DVG: Digitale Tech- nologien in der Versorgung

Mit dem DVG hat der Gesetzgeber erstmals nach dem E-Health-Gesetz von 2015 weitreichende Neuregelungen für den verbesserten Einsatz digitaler Technologien in der Gesundheitsversorgung geschaffen. Diese umfassen unter anderem das verpflichtende Angebot elektronischer Patientenakten (ePA) durch die gesetzlichen Krankenkassen ab 2021, eine Erweiterung der Telematikinfrastruktur sowie die weitere Liberalisierung der telemedizinischen Behandlung per Videosprechstunde. Die meistbeachtete Anpassung stellt jedoch zweifelsohne die Einführung sogenannter „Digitaler Gesundheitsanwendungen“ (DiGA) in das Leistungsgeschehen der GKV dar. So haben GKV-Versicherte fortan einen Anspruch auf Versorgung mit Medizinprodukten niedriger Risikoklasse, deren Hauptfunktion wesentlich auf digitalen Technologien beruht und die dazu bestimmt sind, bei den Versicherten oder in der Versorgung durch Leistungserbringer die Erkennung, Überwachung, Behandlung oder

<sup>41</sup> Greiner et al. (2019).

<sup>42</sup> Ärzteblatt (2019).



Linderung von Krankheiten oder die Erkennung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen zu unterstützen“.<sup>43</sup> Um in das neugeschaffene DiGA-Verzeichnis und damit in die Erstattungsfähigkeit zu gelangen, durchlaufen die gelegentlich plakativ als „Apps auf Rezept“ bezeichneten DiGA ein Fast-Track-Bewertungsverfahren beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt (BfArM). Dabei weist die grundsätzliche Ausgestaltung des neuen Verfahrens – wie etwa die freie Preisbildung im ersten Jahr sowie anschließende Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband und Anbieter – offensichtliche Parallelen zum AMNOG-Prozess auf.<sup>44</sup>

Das BfArM entscheidet in diesem Verfahren innerhalb von drei Monaten über eingereichte Anträge. Neben der Erfüllung verschiedener Grundanforderungen (z. B. an Datenschutz- und Datensicherheit) ist für eine Listung im DiGA-Verzeichnis insbesondere der Nachweis sogenannter „positiver Versorgungseffekte“ zu erbringen. Diese begriffliche Neuschöpfung umfasst sowohl den klassischen medizinischen Nutzen als auch sogenannte „patientenrelevante Struktur- und Verfahrensverbesserungen in der Versorgung“.<sup>45</sup> Unter Letzteren werden beispielsweise Adhärenzsteigerungen, besser koordinierte Behandlungsabläufe oder eine verbesserte Gesundheitskompetenz subsumiert.<sup>46</sup> Dies ist insoweit interessant, da der Leitfaden des BfArM rein präventive DiGAs im Sinne der Risikoklasse I nicht einschließt<sup>47</sup>, sondern diese weiterhin nach § 20ff SGB V erstattungsfähig bleiben. Inwiefern rein präventive DiGAs in das Verzeichnis aufgenommen werden, bleibt daher weiterhin offen. Somit werden DiGAs mit patientenrelevanter Struktur- und Verfahrensverbesserungen im DiGA-Verzeichnis hinzukommen, die über einen präventiven Ansatz hinausgehen und zu einer Therapieentscheidung beitragen.

Sollten Anbieter die positiven Versorgungseffekte bei Antragstellung noch nicht nachweisen können, ist eine vorläufige Aufnahme in das Verzeichnis für eine regelhafte Dauer von einem Jahr möglich. Auch temporär gelistete DiGA sind bereits zu Lasten der GKV erstattungsfähig. Diese „Erprobungsphase“ soll es Anbietern ermöglichen, die notwendige Evidenz für den abschließenden Nachweis positiver Versorgungseffekte und damit eine dauerhafte Erstattungsfähigkeit zu generieren. Die Anforderungen des DVG an das Verfahren und die zu erbringenden Nachweise wurden per Rechtsverordnung des BMGs sowie durch einen vom BfArM herausgegebenen Leitfaden weiter spezifiziert.<sup>48</sup> Auffällig sind dabei vor allem die geforderten Evidenzstandards. Im Gegensatz zu anderen etablierten Bewertungsverfahren im GKV-Erstattungskontext, wie dem der frü-

## DiGA-Verzeichnis

<sup>43</sup> § 33a Abs. 1 SGB V.

<sup>44</sup> Ärzte Zeitung (2020a).

<sup>45</sup> § 139e Abs. 2 SGB V.

<sup>46</sup> BfArM (2020).

<sup>47</sup> BfArM (2020), S. 21 f.

<sup>48</sup> BfArM (2020).

hen Arzneimittelnutzenbewertung, sind als Standard für den Nachweis positiver Versorgungseffekte vergleichende retrospektive Studienformen (z. B. Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien) vorgesehen. Entsprechende Studien sollen „möglichst in der Versorgungsrealität angesiedelt und mithilfe der Erhebung und Aufbereitung versorgungsnaher Daten durchgeführt werden.“<sup>49</sup> Als mögliche Datengrundlagen werden unter anderem Daten aus digitalen Patientenakten oder den DiGA selbst, aber auch Register- und Abrechnungsdaten genannt.

Letztere sollen nach dem Willen des Gesetzgebers in Zukunft deutlich umfangreicher und in aktuellerer Form für Forschungszwecke zur Verfügung stehen als bisher. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung trägt dies insbesondere der Forderung des GKV-Spitzenverbandes nach einer Verbesserung der Datenlage im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen Rechnung.<sup>50</sup>

### **Änderungen der Datentransparenz- verordnung**

Um eine bessere Datengrundlage für verschiedenste Forschungsvorhaben zu schaffen, sieht der Gesetzgeber im DVG auch Überarbeitung der gesetzlichen Aufgaben der Datentransparenz vor. Demzufolge wird die bereits bestehende Datenaufbereitungsstelle am Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zu einem kassenübergreifenden Forschungsdatenzentrum weiterentwickelt.<sup>51</sup> In diesem sollen zukünftig die Abrechnungsdaten sämtlicher gesetzlicher Krankenkassen nach vorheriger Sammlung und Pseudonymisierung durch den GKV-SV zusammenfließen. Auf Antrag erhält dann ein eng begrenzter Nutzerkreis, der unter anderem Behörden, Forschungseinrichtungen oder Universitätskliniken umfasst, Zugriff auf die im Forschungsdatenzentrum gesammelten Daten, um diese für Forschungsvorhaben zu nutzen. Pharmazeutische Unternehmer sind unter den in § 303e Abs. 1 SGB V aufgezählten potenziellen Nutzungsberechtigten nicht genannt.

### **Datenzugang**

Der Zugriff zum Forschungsdatenpool ist an strenge Auflagen geknüpft. Beispielsweise erhält ein Antragsteller nur dann Zugriff auf pseudonymisierte Einzeldatensätze, wenn er der Geheimhaltung verpflichtet ist und nachvollziehbar darlegt, dass die angeforderten Daten für sein geplantes Forschungsvorhaben auch erforderlich sind.<sup>52</sup> Das DVG konkretisiert zudem, dass die Vertrauensstelle beim Robert-Koch-Institut und das Forschungsdatenzentrum selbst beim BfArM angesiedelt werden. Beide Institutionen führen die damit verbundenen neuen Aufgaben eigenständig und getrennt von ihren übrigen Aufgaben aus. Erstmals sollen im Jahr 2022 (für das Berichtsjahr 2021) Teile des vorgesehenen Datenumfangs von den Krankenkassen an den GKV-SV als zentrale Sammelstelle übermittelt wer-

<sup>49</sup> BfArM (2020).

<sup>50</sup> Haas et al. (2019), S. 196 f.

<sup>51</sup> 303d SGB V; siehe hierzu [www.dimdi.de/dynamic/de/weitere-fachdienste/versorgungsdaten/](http://www.dimdi.de/dynamic/de/weitere-fachdienste/versorgungsdaten/).

<sup>52</sup> § 303e Abs. 3 SGB V.

den. Ab 2024 (Berichtsjahr 2023) ist dann eine Bereitstellung des vollständigen Datenumfangs vorgesehen.

Insbesondere der GKV-SV hat in der Vergangenheit mehrfach eine Verbesserung der Datenverfügbarkeit zum Zwecke einer Monitorierung nutzenbewerteter Arzneimittel angeregt. Im Rahmen der Erstattungsbeitragsverhandlungen stehen dem GKV-Spitzenverband, und damit analog auch dem pharmazeutischen Unternehmer, gem. § 84 Abs. 5 SGB V Daten aus der Arzneimittelschnellinformation (GAmSi) sowie gem. § 217f SGB V Daten aus den Datenlieferungen an den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich zur Verfügung. Diese verfügen jedoch nur über einen sehr eingeschränkten Informationsumfang und sind in der Regel nicht oder nur sehr eingeschränkt in der Lage, Fragestellungen zur nutzenbasierten Preisbildung zu unterstützen.

Diese Fragen zielen wiederum insbesondere darauf ab, zu prüfen, in wie fern eine arbiträre (in der Regel auf epidemiologischen Daten basierende) Gewichtung verschieden bewerteter Teilpopulation adäquat in einem Preis abgebildet werden können (sog. Mischpreisbildung). Wie im AMNOG-Report 2018 exemplarisch gezeigt, ist es in einigen (gleichwohl nicht allen) bisherigen Mischpreiskonstellationen möglich, auf Basis der Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen, das Verordnungsgeschehen entlang der vom GBA differenzierten Teilpopulationen eines Arzneimittels nachzuvollziehen.<sup>53</sup> Inwiefern zukünftig Daten des aufzubauenden Forschungspools auch für Analysen dieser Teilpopulationen im Versorgungsgeschehen genutzt werden, ist abzuwarten. Sicher ist lediglich, dass sich alle Teilpopulationskonstellationen innerhalb der Nutzenbewertung nicht in GKV-Abrechnungsdaten, also auch nicht in einem zukünftigen Forschungsdatenpool, abbilden lassen. Es bleibt insofern abzuwarten, inwiefern die Integration weiterer Datenpools (zum Beispiel die ePA) diesen blinden Fleck zukünftig zu beheben vermag.

Auch das unmittelbar vor der parlamentarischen Sommerpause vom Bundestag beschlossene „Gesetz zum Schutz elektronischer Patientendaten in der Telematikinfrastruktur“ (Patientendaten-Schutz-Gesetz – PDSG) setzt am Themenbereich „versorgungsnaher Daten“ an.<sup>54</sup> Das Gesetz regelt unter anderem weitere Details der ab 2021 verfügbaren ePA. Neben Festlegungen zu spezifischen Inhalten der Akte sieht es unter anderem eine Verpflichtung der Leistungserbringer zur Befüllung der Akte, Übertragungsmöglichkeiten bei Kassenwechseln sowie Regelungen zum Zugriffsmanagement vor. Auf besondere Beachtung im Gesetzgebungsprozess stieß zudem die Möglichkeit einer Datenspende zu Forschungszwecken. So soll es Versicherten spätestens ab 2023 auf freiwilliger Basis möglich sein, die in ihrer ePA gespeicherten Daten pseudonymisiert und verschlüsselt an das neu eingeführte Forschungsdatenzentrum zu

**Bislang verfügbarer Informationsumfang**

**Daten nutzbar für Mischpreisproblematik?**

**Patientendaten-Schutz-Gesetz**

<sup>53</sup> Greiner, Witte (2018), S. 189.

<sup>54</sup> Ärzte Zeitung (2020c).

übermitteln und der medizinischen Forschung zur Verfügung zu stellen. In Ergänzung zu dem im Rahmen des DVG reformierten Datentransparenzverfahrens soll dies dazu beitragen, „eine solide Datengrundlage für die Forschung, zur Qualitätssicherung und zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung zu generieren.“<sup>55</sup> Der Gesetzesbegründung zufolge könnten die übermittelten Daten etwa zur Untersuchung medizinischer Zusammenhänge sowie der Identifikation von innovativen Behandlungsansätzen dienen.

### **Datentransparenz für Forschungszwecke**

Im Grundsatz stieß die mit den gesetzlichen Neuregelungen intendierte bessere Erschließung ohnehin erhobener Abrechnungs- und ePA-Daten zu Forschungszwecken auf weitreichenden Zuspruch. Erwartungsgemäß wurden die Anpassungen der Datentransparenz insbesondere vonseiten der öffentlichen Forschung begrüßt.<sup>56</sup> So betonte etwa der Verband der Universitätsklinika, die Erschließung von Routinedaten für die medizinische Forschung stehe in besonderem Interesse des Allgemeinwohls und ermögliche die Entwicklung zielgerichteter Therapien und weltmarktfähiger Innovationen. Unter anderem aus der Opposition sowie von Patientenvertretern und Ethikern wurde jedoch auch grundlegende Kritik an fehlenden Widerspruchsmöglichkeiten der Versicherten im Zuge der Übermittlung ihrer Abrechnungsdaten an das Forschungsdatenzentrum laut.<sup>57</sup> Der Vorsitzende des Deutschen Ethikrates, Peter Dabrock, stellte diesbezüglich fest, dass die Auswertung von Gesundheitsdaten zwar massive Fortschritte für Patienten bringen könne, Gesundheitsminister Spahn das Recht der Patienten auf Datensouveränität und informierte Einwilligung mit den getroffenen Regelungen jedoch nicht ausreichend ernst nähme.<sup>58</sup> Das Projekt der Datennutzung sei damit komplett an der Bevölkerung vorbei geplant und verwirklicht worden. Trotz der vorgesehenen Sicherheitsmaßnahmen äußerte auch der Bundesdatenschutzbeauftragte, Ulrich Kelber, Bedenken und plädierte für eine Widerspruchsmöglichkeit der Versicherten gegen die Nutzung der persönlichen Abrechnungsdaten.<sup>59</sup> Im Hinblick auf die Wahrung der informationellen Selbstbestimmung der Versicherten schloss sich neben den Spitzenverbänden der Freien Wohlfahrtspflege unter anderem auch die Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung (DPTV) dieser Forderung an.<sup>60</sup>

### **Industrie und Forschung?**

Von Industrieseite wurde darüber hinaus ihre fehlende Berechtigung zur Forschung an den im Forschungsdatenzentrum gespeicherten Daten bemängelt. In einer gemeinsamen Stellungnahme zum PDSG-Entwurf kritisierten mehrere eHealth-Verbände sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa), dass durch die Nicht-Berücksichtigung der Industrie die leistungsfähigsten Akteure vom Antragsrecht zum Forschungsdatenzentrum ausgeschlossen

<sup>55</sup> Bt-Drs. 19/18793.

<sup>56</sup> Exemplarisch: AWMF (2019).

<sup>57</sup> Ärzte Zeitung (2019b).

<sup>58</sup> Ärzteblatt (2019).

<sup>59</sup> Ärzteblatt (2019).

<sup>60</sup> BAGFW (2019); DPTV (2019).

werden würden.<sup>61</sup> Nach eigenen Angaben des vfa wurden im Jahr 2018 insgesamt 87 Prozent der klinischen Studien in Deutschland von der Pharmaindustrie initiiert und durchgeführt. „Deshalb ist es falsch, ausgerechnet der Pharmaindustrie in Deutschland die Antragsberechtigung beim geplanten Forschungsdatenzentrum zu verwehren“, so vfa-Präsident Han Steutel.<sup>62</sup> Zukünftige Forschungsergebnisse würden dadurch per se limitiert werden. Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) wies darauf hin, dass sich als Konsequenz und Zielsetzung des AMNOG zunehmend ein Bedarf in Richtung einer Nutzung der im Forschungsdatenzentrum gespeicherten Daten ergebe.<sup>63</sup>

Die nun beschlossene Einrichtung eines umfassenden Datenforschungszentrums stellt indes einen wichtigen und längst überfälligen Schritt hin zu einer verbesserten Dateninfrastruktur für die Versorgungsforschung in Deutschland dar. Entscheidende Impulse in diese Richtung erhoffte man sich bereits mit der nach längeren Diskussionen im Jahr 2012 erstmals verabschiedeten Datentransparenzverordnung und der anschließenden Einrichtung des Informationssystems Versorgungsdaten beim DIMDI.<sup>64</sup> Dass die tatsächliche Nutzung des DIMDI-Datenpools weit hinter den ursprünglichen Erwartungen zurückgeblieben ist, lässt sich nicht zuletzt auf den hohen Zeitverzug bei der Bereitstellung der Versorgungsdaten wie auch den eingeschränkten Detaillierungsgrad dieser Daten zurückzuführen.<sup>65</sup> Es ist zu begrüßen, dass der Gesetzgeber diese Defizite mit dem Forschungsdatenzentrum zu beheben versucht. Dabei steht außer Frage, dass Datenschutz- und Datensicherheit bei der Verarbeitung der Sozialdaten höchsten Stellenwert genießen. Die Erfahrungen mit dem DIMDI-Datenpool haben jedoch eindrucksvoll die negativen Auswirkungen der nahezu vollständigen Risikoaversion auf Seiten einiger Akteure im Gesundheitssystem aufgezeigt. Für die konkrete Ausgestaltung und zukünftige Weiterentwicklung des Datenforschungszentrums sollte dies eine Mahnung sein, die umfangreicheren Nutzenpotenziale einer verbesserten medizinischen Forschung nicht wiederum den Bestrebungen zu opfern, selbst die unwahrscheinlichsten Risiken für die Versichertendaten auszuschließen. Die getroffenen Sicherheitsvorkehrungen stellen insofern einen guten Kompromiss zwischen den konfligierenden Ansprüchen dar.

### Forschungsdatenpool

#### 1.2.4 Perspektive von Versorgungsdaten im AMNOG-Prozess

Inwieweit das Forschungsdatenzentrum neben seiner vorgesehenen Rolle in der DiGA-Bewertung zukünftig auch verstärkt in die Arzneimittelnutzenbewertung einbezogen werden wird, dürfte maß-

### Zuverlässige Aussagekraft?

<sup>61</sup> Bio-Deutschland et al. (2020).

<sup>62</sup> Fricke (2020).

<sup>63</sup> BPI (2019).

<sup>64</sup> Krüger-Brand (2013).

<sup>65</sup> DIMDI (2016).

geblich von der Detailtiefe und Qualität der dort hinterlegten Daten abhängen. Im AMNOG-Prozess finden GKV-Abrechnungsdaten bereits heute unter anderem zur Ermittlung der Prävalenz einer Erkrankung regelhaft Anwendung. Durch die Einführung möglicher anwendungsbegleitender Datenerhebungen im Zuge des GSAV stellte sich jedoch vermehrt auch die Frage, ob und wie sich aus entsprechenden Daten Aussagen zum Zusatznutzen eines Arzneimittels ableiten lassen. Der GBA beauftragte daher das IQWiG mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Arzneimittelnutzenbewertung. Der im Januar 2020 veröffentlichte Bericht kommt zu dem Schluss, dass Analysen auf Grundlage von Abrechnungsdaten oder Daten aus elektronischen Patientenakten aufgrund der eingeschränkten Abbildung relevanter Parameter (Patientencharakteristika und Endpunkte) sowie bestehender Mängel hinsichtlich der Datenqualität derzeit ungeeignet für eine Beurteilung des Zusatznutzens erscheinen.<sup>66</sup> Darüber hinaus betont das IQWiG die Rolle qualitativ hochwertiger Patientenregister hinsichtlich der vorgesehenen anwendungsbegleitenden Datenerhebungen. Es sei denkbar, Studien auf solchen Registern aufzusetzen und die erhobenen Daten für die erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu verwenden. In den Augen des IQWiGs gehe es darum, versorgungsnaher Daten soweit wie möglich an die Evidenzgenieerung von RCTs anzupassen. Vonseiten der Industrie stießen die Ergebnisse des Berichts auf wenig Begeisterung. Der vfa kritisierte vielmehr, dass das IQWiG mit seinem Vorschlag seine bekannten Vorbehalte gegen die Nutzung von Versorgungsdaten nicht überwinden konnte. SchlieÙe sich der GBA diesem Methodenvorschlag an, würden Versorgungsdaten künftig kaum in die Zusatznutzenbewertung einfließen.<sup>67</sup>

### 1.3 Ausblick: die nächsten Reformprojekte im AMNOG

Die Erwartungshaltung eines unmittelbaren und uneingeschränkten Zugangs zu neuen (innovativen) Arzneimitteln ist bei Patienten, Leistungserbringern und Kostenträgern gleichermaßen vorhanden. Der Gesetzgeber hat diesen Anspruch in der jüngeren Arzneimittelgesetzgebung untermauert. Ein HTA- und Preisbildungsprozess wie die frühe Nutzenbewertung bewegt sich damit zwangsläufig im Spannungsfeld dieser Erwartungshaltung einerseits und der Sicherstellung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung andererseits. Dazu hat sich das AMNOG in den letzten Jahren auch deshalb als tragfähiges Konstrukt erwiesen, weil es sich vonseiten aller am Verfahren beteiligten Parteien als lernfähig und anpassbar dargestellt hat.

<sup>66</sup> IQWiG (2020).

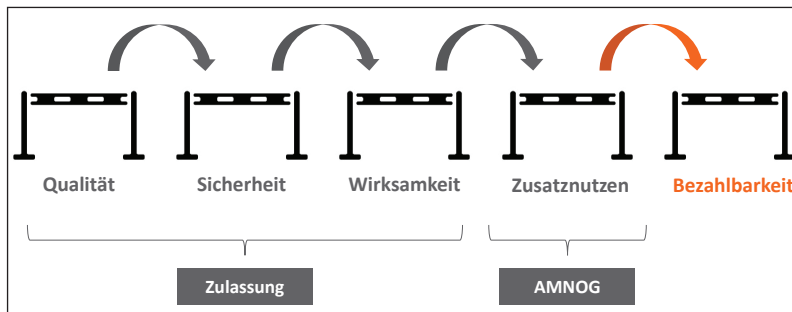
<sup>67</sup> vfa (2020).



Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien hat sich auch international ein Diskurs um die Bezahlbarkeit (sog. „affordability challenge“)<sup>68</sup> neuer Therapieverfahren entwickelt. Diskutiert wird dabei, ob es zukünftig einer weiteren Marktzugangshürde bedarf, um die Bezahlbarkeit hochpreisiger Arzneimitteltherapien sicherzustellen. Gleichwohl ist derzeit offen, wie eine solche „fünften Hürde“ ausgestaltet werden könnte.

### Bezahlbarkeit als „fünfte Hürde“?

Abbildung 2: Hürden im Marktzugangsprozess neuer Arzneimittel



Quelle: Eigene Darstellung.

Unter den aktuellen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen ist eine grundlegende Reform des AMNOG, weg von einem subsidiären Bewertungs- und Verhandlungsverfahren hin zu einer staatlich administrierten „harten“ vierten Hürde, also der Verknüpfung des Marktzugangs an ein Bewertungs- und Preisbildungsverfahren, nur schwer vorstellbar. Eine sinnvolle Alternative könnte indes darin liegen, angemessene Höchstbeträge für neue Arzneimittel in einem fairen und transparenten Verfahren zu definieren, welche die Zahlungsbereitschaft und -fähigkeit der GKV-Versichertengemeinschaft adäquat repräsentiert und gleichzeitig zu einem Interessenausgleich mit dem pharmazeutischen Unternehmer in der Lage ist.<sup>69</sup> Gegen einen vollständigen Paradigmenwechsel spricht die hohe Akzeptanz und bisherige Flexibilität des AMNOG. Zudem bietet das Verfahren noch verschiedene Ansatzpunkte für gesetzgeberische Justierungen. Eine davon könnte in einer „Renaissance der Kosten-Nutzen-Bewertung“<sup>70</sup> liegen.

### 1.3.1 Neue Vergütungsmodelle?

Die Mittel im Gesundheitswesen sind begrenzt. Den Entwicklungsmöglichkeiten der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und dem steigenden Bedarf aufgrund der Alterung der Bevölkerung stehen in der GKV nur begrenzt wachsende oder zukünftig vielleicht sogar sinkende Mittel gegenüber. Daher wird es unvermeidbar sein, zu entscheiden, wie die knappen Ressourcen einge-

### Nachhaltige GKV-Finanzierung

<sup>68</sup> Exemplarisch: Hampson et al. (2018).

<sup>69</sup> Kohzer (2020).

<sup>70</sup> IQWiG (2019), S. 30.

setzt werden. Aus ökonomischer Sicht sollte dabei der Kosten-Nutzen-Relation von medizinischen Maßnahmen ein wichtiger Stellenwert zukommen. Denn werden die begrenzten Mittel vorwiegend für solche Verfahren eingesetzt, bei denen mit vergleichsweise wenig Aufwand „viel Gesundheit“ erzielt wird, kann der Gesundheitszustand der Bevölkerung stärker verbessert werden, als wenn die gleichen Mittel für Maßnahmen mit geringen gesundheitlichen Erträgen eingesetzt werden. Ineffiziente Maßnahmen aus der Finanzierung der GKV-Versorgung herauszuhalten, scheint insbesondere vor dem Hintergrund eines solidarisch finanziertem Gesundheitssystems ethisch vertretbar, da nur so garantiert werden kann, dass auch langfristig die bestmögliche Versorgung nachhaltig finanzierbar bleibt.<sup>71</sup>

Aktuell ist zu beobachten, dass der komparative Ansatz des AMNOG in der Findung bzw. Aushandlung fairer und nachhaltiger Preise nicht hinreichend wirksam ist. Die Zulassung therapeutischer Solisten vergrößert das medikamentös behandelbare Patientenkollektiv. Für die GKV problematisch ist, dass trotz AMNOG-induzierter Reduktion des Erstattungsbetrages ein hoher Budgeteffekt entsteht, da keine Substitution bestehender Therapien erfolgt. Die Kosten der neuen Therapie fallen somit primär additiv an. Allerdings nutzt das AMNOG bislang auch nicht alle Instrumente, vorrangig die Kosten-Nutzen-Bewertung aus, um ein möglichst vollständiges Bild der Effekte eines neuen Arzneimittels in der Preisfindung zu berücksichtigen.

Besonders erfolgreiche neue Therapien haben für das GKV-Budget einen doppelt „negativen“ Effekt: Neben der (in der Regel) Erhöhung des Preisniveaus innerhalb einer Indikation kommt, bei fehlender Heilung, eine Erhöhung der jährlichen potentiellen Patientenzahl mit damit verbundenen Auswirkungen auf das GKV-Budget. Bislang fällt es dem System der nutzenbasierten Preisfindung schwer, Instrumente zur Anpassung des Erstattungsniveaus an chronische Behandlungssituationen zu entwickeln. Um den Charakteristiken chronischer Erkrankungen in einem solidarischen System gerecht zu werden, wären denkbare Instrumente Kosten-Nutzen-Analysen sowie degressive Preis-Volumen-Verträge, beides Optionen, welche im bisherigen AMNOG-Kontext auf wenig Akzeptanz stießen.<sup>72</sup>

### **Ausbau der Rolle von Selektivverträgen**

Der § 130b-Erstattungsbetrag selbst ist in gewisser Hinsicht bereits ein zentraler, erfolgsorientierter Vergütungsvertrag. Nur definiert sich der „Erfolg“ dabei über den auf Basis früher klinischer Daten antizipierten Nutzen. Dieser ist mit großer Unsicherheit verbunden. Neben positiven Wettbewerbssignalen haben anschließende dezentrale Verträge den Vorteil, diese Unsicherheit durch Monitoring bestimmter patientenbezogener Erfolgsfaktoren wie ausbleibende Krankenhauseinweisungen oder ausbleibende bestimmte weitere

<sup>71</sup> Pauge et al. (2020).

<sup>72</sup> AOK-Bundesverband via Handelsblatt (2018).



Behandlungen zu reduzieren. Dies ist bislang auf Gesamt-GKV-Ebene nicht möglich. Zudem lassen sich durch Selektivverträge weitere Einsparungen erzielen. Dies hängt eng an der Bereitschaft pharmazeutischer Unternehmen weitere Preisnachlässe einzuräumen, wenn entsprechende Rabatte nicht bekannt werden. Vor dem Hintergrund der internationalen Preisreferenzierung ein unter ökonomischen Gesichtspunkten nachvollziehbares Verhalten.

Kosten-Nutzen-Bewertungen sind in Deutschland indes kein neues Thema. Seit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz aus dem Jahr 2004 sieht das SGB V vor, dass bei bestimmten Arzneimitteln eine „Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses“ stattfinden kann. Durch das AMNOG wurden diese Bewertungen jedoch an das Ende des Verfahrensprozesses, nach gescheiterten Schiedsverfahren, gestellt. Dann sind in der Regel schon 15 Monate seit Markteinführung eines neuen Arzneimittels vergangen. Nach aktueller Gesetzeslage können mindestens zwei weitere Jahre bis zum Ergebnis einer solchen Analyse vergehen. In dieser Zeit sind bei Einmaltherapien für sehr seltene Erkrankungen im Zweifel schon alle Patientinnen und Patienten einmal behandelt worden. Die Gesundheitsbehörde in Schottland (SMC) benötigt dagegen nur 4,5 Monate für die Kosten-Nutzen-Analysen neuer Therapien. Es bedarf deshalb der Initiative des Gesetzgebers, Impulse für eine gemeinsame Diskussion von Kosten und Nutzen neuer Therapien in Deutschland zu forcieren.

**Kosten-Nutzen-Bewertung theoretisch möglich**

Politisch scheint eine verpflichtende Kosten-Nutzen-Bewertung für alle neuen Arzneimittel derzeit hingegen kaum denkbar.<sup>73</sup> Insbesondere von Seiten einiger Kostenträgern mehren sich jedoch die Stimmen, diese Daten zumindest fakultativ oder in bestimmten Verfahrenskonstellationen (z. B. ATMPs) obligatorisch in die Verfahren einzubringen. Dazu bedarf es jedoch zweier Voraussetzungen:

**Weitere Impulse erforderlich**

1. Einer offenen Diskussion zwischen GBA, pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-Spitzenverband, in welcher Form und vor allem auf welcher Datenbasis Kosten-Nutzen-Bewertungen sinnvoll in die bisherige AMNOG-Systematik als zusätzliche Entscheidungsgrundlage eingebunden werden können.
2. Eine offene Diskussion zwischen dem IQWiG und der maßgeblich tangierten Fachöffentlichkeit, Medizinern, Ökonomen und Ethikern, über die Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung.

Ob und wann es überhaupt zu einer Etablierung des Instruments kommt, bleibt abzuwarten. Wichtige Stakeholder sprechen sich gegenwärtig nicht für eine neue „vierte Hürde“ aus, obgleich der akademische Diskurs dies nicht widerspiegelt. So hebt der GKV-SV auf einer Tagung hervor, dass erst andere Maßnahmen ausgeschöpft werden sollten, beispielsweise die Erstattungsfähigkeit bei bestimmten Indikationen von dem Zusatznutzen abhängig zu machen, bevor

<sup>73</sup> Ärzteblatt (2020a).

Kosten-Nutzen Bewertungen erwägt würden.<sup>74</sup> Auch der GBA lehnt gegenwärtig eine Kosten-Nutzen-Analyse mit Einbezug des Nutzens gemessen an QALYs (sog. „quality adjusted life years“) ab.<sup>75</sup> Das IQWiG hingegen scheint derweil eine Renaissance der Kosten-Nutzen Bewertungen nicht auszuschließen und kündigt an, die Methoden hierzu weiterzuentwickeln.<sup>76</sup> Es bleibt also spannend, welchen Weg das AMNOG zukünftig in dieser Frage einschlägt.

### 1.3.2 EU-HTA

#### Harmonisierung der Nutzenbewertung auf EU-Ebene

Um die internationale HTA-Zusammenarbeit auch nach Auslaufen der projektbasierten Kooperation im Rahmen von EUnetHTA zu verstetigen und die Arzneimittelbewertung innerhalb der Europäischen Union (EU) stärker zu harmonisieren, legte die EU-Kommission im Januar 2018 einen Vorschlag für eine Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien vor. Kern der Regelungsvorschläge war die Einführung EU-weiter klinischer Bewertungen für zentral zugelassene neue Arzneimittel, bestimmte Hochrisiko-Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika (EU-HTA). Aufgrund seiner umfassenden und in diesem Ausmaß nicht zu erwarteten Eingriffe in die HTA-Kompetenzen der Mitgliedstaaten sorgte der Kommissionsvorschlag im Nachgang seiner Veröffentlichung für rege Diskussionen sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene. Den AMNOG-Report beschäftigt das Thema „EU-HTA“ nun bereits das dritte Jahr in Folge. Im vergangenen Jahr informierte der Report ausführlich über die Inhalte des von der Europäischen Kommission initiierten Gesetzesvorhabens, die Positionen der zentralen Akteure hierzu sowie den Werdegang und den aktuellen Stand des Verfahrens.<sup>77</sup>

#### Status Quo

Kurz vor Redaktionsschluss des letztjährigen Reports war der Verordnungsentwurf in erster Lesung vom Parlament verabschiedet worden. Als nächster Meilenstein standen damit die Trilogverhandlungen zwischen Parlament, Kommission und Rat auf dem Plan. Deren Beginn war aufgrund der schwierigen Konsensfindung im Rat bis dato jedoch noch nicht absehbar. Trotz Willensbekundung der EU-Gesundheitsministerinnen und -minister zur Weiterentwicklung des Verordnungsvorschlags zeichnete sich bereits früh ab, dass sich die inhaltlichen Auffassungen der Beteiligten, insbesondere hinsichtlich der Verpflichtung nationaler HTA-Behörden zur Berücksichtigung der gemeinsamen Bewertungen, deutlich unterschieden. Während sich vor allem größere Mitgliedstaaten gegen eine Verbindlichkeit der Bewertungen aussprachen, wurde das Gesetzesvorhaben gerade von kleineren Staaten ohne eigenes HTA-System unterstützt. Vor diesem Hintergrund sowie aufgrund anderer drän-

<sup>74</sup> Ärzteblatt (2020a).

<sup>75</sup> Handelsblatt (2020).

<sup>76</sup> IQWiG (2019), S. 30.

<sup>77</sup> Greiner et al. (2019).

gender Themen auf EU-Ebene (Europawahl im Mai 2019, Brexitverhandlungen etc.) rechneten Experten Anfang des vergangenen Jahres nicht mit einem Abschluss des Gesetzgebungsverfahrens vor Antritt der deutschen Ratspräsidentschaft in der zweiten Jahreshälfte 2020.<sup>78</sup>

Die Erwartungen im Hinblick auf ein langsames Fortschreiten des Verfahrens haben sich indes bestätigt. So konnte sich der EU-Rat bis heute noch nicht auf ein abschließendes Verhandlungsmandat für die inter-institutionellen Verhandlungen einigen. Im Jahr 2019 wurde die Entscheidungsfindung im Rat zunächst unter rumänischer und anschließend unter finnischer Ratspräsidentschaft moderiert. Zuletzt legte die kroatische Präsidentschaft in der ersten Jahreshälfte 2020 einen Kompromissvorschlag zur Schaffung einer Verhandlungsgrundlage für die Trilogverhandlung vor. Der Vorschlag sieht vor, dass die Einführung gemeinsamer europäischer Nutzenbewertungen schrittweise und damit deutlich langsamer, als von Kommission und Parlament vorgesehen, erfolgen soll.<sup>79</sup> So sollen Arzneimittelbewertungen zunächst auf Krebsmedikamente beschränkt und dann in mehreren Schritten (zwei, fünf, acht Jahre) auf weitere Gruppen ausgedehnt werden. Für Medizinprodukte wird ein einzelfallbezogener Auswahlprozess vorgesehen, der sich an der grenzüberschreitenden Relevanz sowie der Patientenrelevanz des jeweiligen Produktes orientiert. Insgesamt trägt der Kompromissvorschlag der kroatischen Ratspräsidentschaft damit der Sorge einiger Mitgliedsstaaten um die Entmachtung ihrer nationalen HTA-Behörden Rechnung.

**Verabschiedung  
weiterhin nicht in  
Sicht**

Auf Seiten von Kommission und Parlament stieß der Vorschlag jedoch auf wenig Zuspruch. Der Parlamentsberichterstatter zur HTA-Verordnung, Tiemo Wölken (SPD), hielt fest, dass die Vorschläge unambitioniert und für das Parlament nicht akzeptabel seien.<sup>80</sup> So würden durch die anfängliche Beschränkung auf die Bewertung von Krebsmedikamenten weniger Produkte den neuen europäischen HTA-Prozess durchlaufen als während der freiwilligen Zusammenarbeit im Rahmen von EUnetHTA. Der EVP-Sprecher im EU-Parlament, Peter Liese (CDU), zeigte sich angesichts der bislang verhärteten Fronten zumindest froh, „dass sich der Ministerrat überhaupt konstruktiv mit dem Thema befasst und Kompromissvorschläge macht“.<sup>81</sup> Zeitgleich hält das dritte EU-Arbeitsprogramm im Bereich „Gesundheit“ am kollaborativen Projekt EUnetHTA fest. Zwar endet die dritte Joint Action Ende 2020, doch sollen gemeinsame klinische Bewertungen auch danach weiterhin möglich sein, bis ein rechtliches Regelwerk für das EU-HTA in Kraft tritt.<sup>82</sup>

<sup>78</sup> Ärzte Zeitung (2019a).

<sup>79</sup> Trappe (2020).

<sup>80</sup> Trappe (2020).

<sup>81</sup> Trappe (2020).

<sup>82</sup> Europäische Kommission (2020a).

**Deutsche  
EU-Ratspräsident-  
schaft**

Mit der durch die Covid-19-Pandemie ausgelösten globalen Gesundheitskrise verlagerte sich der Fokus der Gesundheitspolitik nationaler und europäischer Ebene abermals weg von der Harmonisierung der Nutzenbewertung. Dies sowie die mit dem Lockdown einhergehenden Einschränkungen wirkten sich auch auf den Konsensprozess im EU-Rat aus. So konnten einem kürzlich veröffentlichten Sachstandsbericht der kroatischen Präsidentschaft zufolge lediglich zwei der ursprünglich sechs im ersten Halbjahr 2020 geplanten Arbeitsgruppentreffen zur Abstimmung der Verordnungsdetails stattfinden.<sup>83</sup> Zurückgeführt wird dies unter anderem darauf, dass die HTA-Experten der Mitgliedsstaaten im Zuge der Ausbreitung von Covid-19 aktiv Notfallaufgaben übernehmen mussten, sodass eine weitere Bearbeitung des Verordnungsentwurfs nicht möglich gewesen sei. In seinem Bericht ist der kroatische Ratsvorsitz allerdings zuversichtlich, dass die vorgebrachten und in den zwei Arbeitsgruppentreffen erörterten Punkte von einem beträchtlichen Teil der Delegationen positiv aufgenommen wurden, womit eine solide Basis für die weitere Konsensbildung geschaffen sei. Der Ausbruch der Covid-19-Pandemie unterstreiche zudem die Bedeutung eines rechtssicheren und funktionierenden HTA-Systems.

Lehren aus der Pandemie will auch die seit Juli 2020 amtierende deutsche Ratspräsidentschaft ziehen. Bundesgesundheitsminister Jens Spahn kündigte jüngst an, Deutschland strebe eine „Umsetzungspräsidentschaft“ und keine „Ankündigungspräsidentschaft“ an. Zentrales Ziel dabei: „gemeinsames Handeln für eine souveräne europäische Gesundheitspolitik“.<sup>84</sup> Anfang Juli stellte Spahn den Abgeordneten des Gesundheitsausschusses des Europäischen Parlaments die Eckpunkte seiner Agenda für die deutsche Ratspräsidentschaft vor. Bereits zuvor war von Industrieseite Kritik laut geworden, dass das EU-HTA-Vorhaben in Spahns Plänen nur noch ein Randthema hinter Schwerpunkten wie einer besseren Krisenkoordination oder der Sicherstellung der Arzneimittelversorgung in der EU darstelle. Statt sich in Diskussionen darüber zu verzetteln, Generikaproduktionen aus Asien zurück nach Europa zu holen, seien vor allem Fortschritte bei der Innovationsinfrastruktur entscheidend, so der vfa.<sup>85</sup> Auch aus Sicht des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (BAH) gelte es, mit attraktiven Rahmenbedingungen sicherzustellen, „dass die Produktion, die sich noch in Europa befindet, nicht weiter abwandert“.<sup>86</sup> Dabei betonten beide Verbände die Wichtigkeit einer Weiterverfolgung der Harmonisierungsbestrebungen im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

Wengleich kein explizites Schwerpunktthema bekräftigte Gesundheitsminister Spahn, dass auch unter deutscher Ratspräsidentschaft aktiv weiter am Gesetzesvorhaben zum EU-HTA gearbeitet

<sup>83</sup> <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-8737-2020-INIT/en/pdf>.

<sup>84</sup> Staeck (2020).

<sup>85</sup> Winnat (2020).

<sup>86</sup> Winnat (2020).

werden soll.<sup>87</sup> Aus dem BMG hieß es hierzu konkret, man werde das Vorhaben im Rahmen der durch die Covid-19-Pandemie eingeschränkten Kapazitäten bestmöglich voranbringen und sich weiterhin für eine zügige Beratung des Verordnungsvorschlags einsetzen.<sup>88</sup> Angesichts der Schwierigkeiten bei der Konsensfindung im Rat bereits vor der Pandemie scheint es derzeit völlig offen, inwieweit unter deutschem Vorsitz maßgebliche Fortschritte im Verfahren erzielt werden können. Sicher ist nur, dass die EU das Projekt EU-HTA noch nicht „begraben“ hat, da sie die Etablierung einer harmonisierten Nutzenbewertung weiterhin in dem Vorschlag zur neuen, vierten Gesundheitsstrategie (2021–2027) als ein Zielvorhaben deklariert.<sup>89</sup>

### 1.3.3 Zukunft der Preistransparenz in Deutschland: Die USA auf dem „Highway to handle drug prices“

Bereits seit seinem ersten Wahlkampf kritisiert der derzeitige US-Präsident Donald Trump die im Vergleich zu anderen Industrienationen hohen Arzneimittelausgaben sowie die im Vergleich zu anderen Industrienationen deutlich höheren Arzneimittelpreise in den USA. Aufgrund der Beschaffenheit des US-Gesundheitssystems führen diese individuell zu teilweise starken finanziellen Belastungen der US-Bevölkerung. Trumps Kritik zielt insbesondere auf die Preisprogramme von Arzneimitteln ausländischer Regierungen ab. Der im Februar 2020 veröffentlichte Report des White House Council of Economic Advisers (CEA), ein Beratungsorgan des Präsidenten, bezeichnet die Preiskontrollen anderer Länder als ‚free-riding‘, wodurch höhere Preise in den USA zur Amortisierung von Forschungs- und Entwicklungsgelder innovativer Medikamente genutzt werden.<sup>90</sup> So zahle beispielsweise Deutschland im Vergleich zu den USA nur rund 43 % des Preises der umsatzstärksten Patent-Medikamenten.

Die Argumentation des Reports beruht auf der ökonomischen Annahme, dass unter realen Marktgegebenheiten ohne Preisrestriktionen in anderen Ländern der Wettbewerb zwischen den pharmazeutischen Unternehmen steige. Der Theorie folgend würden dadurch die Preise in ein globales Gleichgewicht gebracht werden und somit die Preise in den USA sinken. Vor dem Hintergrund der Regulierungsnotwendigkeit in einem von starken Informationsasymmetrien geprägten Arzneimittelmarkt ist dies ein eher theoretisches Denkonstrukt. Für die politischen Debatten relevanter erscheint indes, dass neben hohen Marktpreisen in den USA proportional deutlich mehr in die Forschung und Entwicklung pharmazeutischer Produkte investiert wird (US 2016: 52,4 Bio. US-Dollar, Europa 2016: 33,9 Bio. Euro).<sup>91</sup>

**Dank „Freeriding“ zu günstigeren Arzneimittelpreisen?**

<sup>87</sup> Ärzteblatt (2020b).

<sup>88</sup> Laschet (2020).

<sup>89</sup> Europäische Kommission (2020b).

<sup>90</sup> Council Of Economic Adviser (2020).

<sup>91</sup> EFPIA (2020).

Trump erklärt in seiner Rede zur Lage der Nation Ende Februar 2020 die Bereitschaft, eine Reduktion von Arzneimittelpreisen mittels einer überparteilichen Gesetzgebung zu erzielen. Eine stärkere Regulierung der USA durch beispielsweise restriktiveren Preismechanismen hätte im Sinne einer global interdependenten Welt auch Folgen für den deutschen Versorgungskontext. Dies könnten insbesondere verändernde Strukturen von Beteiligungen an Forschungs- und Entwicklungsgeldern bewirken sowie Auswirkungen auf die Preisverhandlungen haben. Damit stünde auch die Diskussion über die Transparenz des Erstattungsbetrages in Deutschland wieder mehr im Vordergrund.

**Auswirkungen auf den deutschen Versorgungskontext**

Ein in Deutschland vereinbarter Erstattungsbetrag für ein nutzenbewertetes Arzneimittel ist transparent. Dies ist im internationalen Vergleich weitestgehend einmalig und auch deshalb in Deutschland fortlaufend auf der gesundheitspolitischen Agenda. Die Diskussion um die Vertraulichkeit von Erstattungsbeträgen geht auf die Anfänge des AMNOG zurück und wurde bereits im Rahmen der 16. AMG-Novelle im Jahr 2012 erörtert.<sup>92</sup> Zuletzt wurde im Rahmen des AMVSG 2017 kontrovers darüber diskutiert, ob die Vertraulichkeit des Erstattungsbetrages in Deutschland zu weiteren Preisnachlässen führen könnte.<sup>93</sup> Damals entschied sich der Gesetzgeber, trotz breiter Initiative durch die pharmazeutische Industrie, für eine Beibehaltung der Preistransparenz. Hauptargument für vertrauliche Erstattungsbeträge waren seinerzeit potenziell höhere Preisnachlässe, wenn Hersteller nicht mehr befürchten müssen, dass ein in Deutschland verhandelter Rabatt in eine Vielzahl von auf den deutschen Preis referenzierenden Ländern ausstrahlt. Befürworter der Preistransparenz argumentierten jedoch, dass sich Unternehmen bei vertraulichen Erstattungsbeträgen einer gesellschaftlichen Debatte über die Preise von Innovationen<sup>94</sup> sowie einem offenen Preiswettbewerb<sup>95</sup> entziehen können.

**Zwei Gesetzesvorhaben und ein Donald Trump**

Gegenwärtig gibt es in beiden Kammern des Kongresses zwei konkrete Bestrebungen für eine Gesetzgebung mit dem Ziel der Kosteneinsparung für staatlich Versicherte („Medicare“). Große Chancen wurde zunächst dem überparteilichen Gesetzesvorschlag der Senatoren Charles Grassley (Republikaner) und Ron Wyden (Demokraten) zugesprochen. Kernstück des Vorschlages ist die Beschränkung von Preiserhöhungen auf die Inflationsrate sowie die Implementierung von Obergrenzen für out-of-pocket-Ausgaben der Medicare-Versicherten. Wenn die Unternehmen die Preise über die Inflationsrate hinaus anheben würden, wären sie gezwungen, einen Rabatt zu gewährleisten. Dies kommt dem auch in Deutschland implementierten Mechanismus des Preismoratoriums gleich.

<sup>92</sup> Vfa (2011).

<sup>93</sup> Greiner, Witte (2017), S. 29–31.

<sup>94</sup> AOK (2016).

<sup>95</sup> Ärzteblatt (2016).



Nach kleineren Anpassungen des Gesetzesentwurfs zog sich nun jedoch der Demokrat Wyden als Co-Sponsor des Gesetzes zurück; Grund sei laut Grassley, parteiinterne, taktische Bestrebungen der Demokraten.<sup>96</sup> Der weitaus ambitioniertere Gesetzesvorschlag der Demokraten („Lower Drug Costs Now Act – HR 3“) im Repräsentantenhaus wird aufgrund der republikanischen Mehrheit im Senat weniger Erfolgsaussichten zugerechnet. Zentrale Forderung des HR 3 ist die unmittelbare und verpflichtende Verhandlung des Erstattungspreises mit den pharmazeutischen Unternehmen, welche sich an den durchschnittlichen Referenzpreisen aus anderen Industrienationen orientieren soll. Die Berater des Präsidenten und Republikaner kritisieren hier primär, dass das Anreizsystem zur Entwicklung und Marktdurchdringung von innovativen Medikamenten im amerikanischen Markt gehemmt werden würde.<sup>97</sup>

Wegen des Umgangs mit der Covid-19-Pandemie bleibt abzuwarten, inwieweit Gesetzesvorhaben zur Reduktion von Medikamentenpreisen zeitnah verabschiedet werden. Auch Präsident Trump versucht sich indes in der Debatte zu platzieren. So erließ er Ende Juli 2020 vier Dekrete zur Reduktion der Arzneimittelpreise, insbesondere durch Unterbindung geheimer Rabatte zwischen pharmazeutischen Unternehmen und „pharmacy benefit managers“.<sup>98</sup> Der Versuch jedoch hinkt, da erstens die Dekrete wenig neue Bestimmungen beinhalten und zweitens die Formulierung lediglich vage vorsieht, dass die verhandelten Rabatte bei den Medicare-Beziehern in Form von Rabatten auf den Krankenkassenbeitrag ankommen. Es lässt zudem die hohen Listenpreise von Arzneimitteln außen vor. Darüber hinaus wiederholt er seine Forderung nach internationaler Referenzierung von Arzneimitteln zur Ermittlung angemessener Preise bei Medikamenten von Medicare-Versicherten.<sup>99</sup> Ob die Punkte jedoch so umgesetzt werden, bleibt offen, da das Dekret lediglich an das Gesundheitsministerium appelliert, die Punkte umzusetzen.<sup>100</sup> Fakt ist, dass die hohen Arzneimittelpreise einen zentralen Punkt bei der Präsidentschaftswahlen im November 2020 haben könnten oder spätestens in der kommenden Legislaturperiode erneut auf die Agenda der US-Gesundheitspolitik gesetzt werden.

Neben vorgeschlagenen Preismechanismen könnte auch eine neu etablierte Kooperation bei Zulassungsverfahren von Medikamenten den deutschen und europäischen Versorgungskontext langfristig beeinflussen. Das Project ORBIS, angestoßen von der U. S. Food and Drug Administration (FDA), zielt auf eine Zusammenarbeit bei Onkologika zwischen internationalen Zulassungsbehörden ab. Aktuell beteiligen sich neben der FDA, die australische Therapeutic Goods Administration und Health Canada. Zwei Zulassungen wurden be-

**ORBIS – Die Konkurrenz der Zukunft?**

<sup>96</sup> Grassley (2020).

<sup>97</sup> Council Of Economic Adviser (2019).

<sup>98</sup> APM health europe (2020).

<sup>99</sup> APM health europe (2020).

<sup>100</sup> U. S. Department for Health & Human Service (2020).

reits kollaborativ durchgeführt: Lenvima (Lenvatinib) in Kombination mit Keytruda (Pembrolizumab) zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoma (September 2019) sowie Calquence (Acalabrutinib) als Erst- oder Folgetherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie oder kleinem lymphatischem Lymphom (November 2019).<sup>101</sup>

Weitere Zulassungsbehörden aus Singapur und der Schweiz haben bereits ihr Interesse an einer Beteiligung am Projekt bekundet. Sollte sich in Folge des vollzogenen Brexits auch Großbritannien am Projekt beteiligen, könnte die Bedeutung des Projektes nochmals deutlich erhöht werden. Durch die Bündelung von Zulassungsbehörden aus Industrienationen außerhalb der Europäischen Union könnte es zu einer Verschiebung der Bedeutung von EMA Zulassungsentscheidungen kommen. In der Praxis suchen zahlreiche marktreife Produkte zunächst eine Zulassung in den USA bevor eine Bewerbung in weiteren Ländern, insbesondere der EU, stattfindet, ggf. um hier eine zügige Amortisierung ihrer neuen Produkte zu begünstigen. Eine schnelle Zulassung in mehreren Industrienationen außerhalb der EU könnten zu einem verzögerten Zugang zu innovativen Medikamenten innerhalb der EU bedeuten, da sich die Priorisierung der pharmazeutischen Unternehmen hin zur Markteinführung der Produkte in den ORBIS Ländern verlagern würde. Dies könnte ferner Auswirkungen auf die Anforderungsstandards der Evidenzen des Dossiers sowie auf die Preisverhandlung haben. Die Ambitionen der USA in dem Zusammenhang können bereits als Versuch gewertet werden, die Attraktivität und damit mögliche höhere Vergütung von innovativen Medikamenten außerhalb der USA zu erzielen, um die Amortisierungskosten auch auf andere Länder zu verteilen.

#### 1.4 Literatur

AOK (2016): Pharmadialog zu Ende – alles offen. Pressemitteilung vom 12.04.2016.

APM health europe (2020): Trump resurrects plans to tackle drug rebates ahead of November election: APM health europe online vom 27.07.2020.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (2019): Stellungnahme zum Referentenentwurf eines Gesetzes für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale Versorgung-Gesetz – DVG) vom 15.05.2019.

Arzneimittellegramm (2015): Weiterhin Mondpreis für Hepatitis-C-Mittel Sofosbuvir (Sovaldi) ... Die Mär von 27 % Preisnachlass. a-t; 46: 17–18.

<sup>101</sup> FDA (2020).



- Krüger-Brand, HE (2013): Datentransparenz: Einblick ins Versorgungsgeschehen. Deutsches Ärzteblatt; 110(4): A-120/B-110/C-110.
- Ärzteblatt (2016): Pro und Contra: Erstattungsbeträge rückwirkend ab dem ersten Tag? Ärzteblatt online vom 26.02.2016.
- Ärzteblatt (2019): Bundestag beschließt Digitalisierungsgesetz für das Gesundheitswesen. Ärzteblatt online vom 07.11.2019.
- Ärzteblatt (2020a): Hochpreisige Arzneimittel befeuern Diskussion um Kosten-Nutzen-Bewertung. Ärzteblatt online vom 12.02.2020.
- Ärzteblatt (2020b): Spahn will „Umsetzungspräsidenschaft“, keine „Ankündigungspräsidenschaft“. Ärzteblatt online vom 07.07.2020.
- Ärzte Zeitung (2019a): EU-Nutzenbewertung könnte 2020 stehen. Ärzte Zeitung online vom 07.01.2019.
- Ärzte Zeitung (2019b): Bundesgesundheitsministerium verteidigt Datennutzung. Ärzte Zeitung online vom 04.11.2019.
- Ärzte Zeitung (2020a): Broich: Plausible Darlegung positiver App-Effekte sollte reichen. Ärzte Zeitung online vom 22.01.2020.
- Ärzte Zeitung (2020b): Software für Infos zum Zusatznutzen von Arzneimitteln erst ab Oktober. Ärzte Zeitung online vom 04.07.2020.
- Ärzte Zeitung (2020c): Koalition bringt E-Patientenakte Richtung Versorgung. Ärzte Zeitung online vom 03.07.2020.
- Bio-Deutschland, bitkom, bvitg, BVMed, Spectaris, VDPGH, vfa, ZVEI (2020): Gesundheitsdaten retten Leben: geregelten Zugang und Nutzung für private Forschung ermöglichen. Positionspapier vom 15.05.2020.
- Bundesarbeitsgemeinschaft der Freien Wohlfahrtspflege e.V., BAGFW (2019): Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG)(BT-Drs. 19/13438) sowie zur Gegenäußerung der Bundesregierung zur Stellungnahme des Bundesrats zum DVG (BT-Drs. 19/13548) und dem Antrag von BÜNDNIS 90/Die GRÜNEN (BT-Drs. 19/13539) vom 11.10.2019.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM (2020): Das Fast Track Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V. Ein Leitfaden für Hersteller, Leistungserbringer und Anwender. Stand: 31.07.2020.
- Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, BPI (2014): Stellungnahme zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung

zung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG) vom 06.11.2014.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 17/2413: Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 06.07.2010.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 17/3116: Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 01.10.2010.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 17/10912: Kleine Anfrage vom 02.10.2012, Beeinträchtigung der Arzneimitteltherapie durch wirtschaftliche Interessen der Pharmaindustrie.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 17/12003: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Birgitt Bender, Dr. Harald Terpe, Elisabeth Scharfenberg, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN (Drucksache 17/11917) vom 03.01.2013, Mögliche Umsetzungsprobleme bei der Abwicklung des Erstattungspreises für neue Arzneimittel nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 18/260: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Harald Weinberg, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE (Drucksache 18/230) vom 08.01.2014, Preispolitik bei dem Arzneimittel Lemtrada® und mögliche Gesetzeslücke.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 18/2673: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Azize Tank, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. (Drucksache 18/2501) vom 26.09.2014, Die sogenannte 1000-Dollar-Pille Sovaldi®.

Bundestagsdrucksache, BT-Drs. 19/18793: Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zum Schutz elektronischer Patientendaten in der Telematikinfrastruktur (Patientendaten-Schutz-Gesetz – PDSG) vom 27.04.2020.

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., BPI (2019): Stellungnahme zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale Versorgung-Gesetz – DVG). Stand: 07.06.2019.

Boeschen, D., Fuchs, D., Günther, J., Glaeske, G. (2015): Innovationsreport 2015. SOCIUM, Bremen.

- Burgardt, C. (2018): Der Erstattungsbetrag und insbesondere der Mischpreis in der Rechtsprechung des BSG. PharmR, 12: 559.
- Council Of Economic Adviser (2019): House Drug Pricing Bill Could Keep 100 Lifesaving Drugs from American Patients. 03.12.2019. URL: [www.whitehouse.gov/articles/house-drug-pricing-bill-keep-100-lifesaving-drugs-american-patients/](http://www.whitehouse.gov/articles/house-drug-pricing-bill-keep-100-lifesaving-drugs-american-patients/).
- Council Of Economic Adviser (2020): Funding the Global Benefits to Biopharmaceutical Innovation. February 2020. URL: [www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2020/02/Funding-the-Global-Benefits-to-Biopharmaceutical-Innovation.pdf](http://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2020/02/Funding-the-Global-Benefits-to-Biopharmaceutical-Innovation.pdf).
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI (2016): Informationssystem Versorgungsdaten (Daten-transparenz). Evaluationsbericht 07/2013–02/2016, Teil 1. Version 01-01-000.
- Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung, DPtV (2019): Apps müssen wirken, nicht nur „positiv versorgen“. Pressemitteilung vom 06.11.2019.
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, efpia (2020): Pharmaceutical R&D expenditure in Europe, USA and Japan. URL: [www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/pharmaceutical-rd-expenditure-in-europe-usa-and-japan/](http://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-rd/pharmaceutical-rd-expenditure-in-europe-usa-and-japan/).
- Europäische Kommission (2020a): Third programme for EU action in the field of health 2020 work programme. ANNEX to the COMMISSION IMPLEMENTING DECISION concerning the 2020 work programme in the framework of the third programme of Union action in the field of health (2014–2020) and the EU's financial contribution to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. European Commission, 28.01.2020, Brussels.
- Europäische Kommission (2020b): Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the establishment of a Programme for the Union's action in the field of health –for the period 2021–2027 and repealing Regulation (EU) No 282/2014 („EU4Health Programme“). European Commission, 28.05.2020, Brussels.
- Food & Drug Administration, FDA (2020): DA Approves First New Drug Under International Collaboration, A Treatment Option for Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Press release, 17.04.2020.
- Fricke, A. (2020): Industrie enttäuscht von ePA-Entwurf, Opposition wittert Skandal. Ärzte Zeitung online vom 01.04.2020.

- Grassley, C. (2020): America Needs Leadership on Prescription Prices. Wall Street Journal online, 29.07.2020.
- Gemeinsamer Bundesausschuss, GBA (2014): Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 5. Februar 2014 zur öffentlichen Anhörung zum Gesetzentwurf für ein 14. Gesetz zur Änderung des SGB V (Drs. 18/201), Berlin.
- Gemeinsamer Bundesausschuss, GBA (2020): GBA konkretisiert Verfahren zu anwendungsbegleitender Datenerhebung – Gentherapie Zolgensma erster Fall. Pressemitteilung vom 16.07.2020.
- Greiner, W., Witte, J. (2015): AMNOG-Report 2015. Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Greiner, W., Witte, J. (2016): AMNOG-Report 2016. Medhochzwei-Verlag, Heidelberg.
- Greiner, W., Witte, J. (2017): AMNOG-Report 2017. Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Greiner, W., Witte, J. (2018): AMNOG-Report 2018. Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Greiner, W., Witte, J., Gensorowsky, D. (2019): AMNOG-Report 2019. Medhochzwei Verlag, Heidelberg.
- Haas, A. (2014): Drei Jahre frühe Nutzenbewertung. Zwischenbilanz und Anspruch. Statement des GKV-Spitzenverbands. Fachtagung des GBA, 30.04.2014, Berlin.
- Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., Kleinert, J.M., Rózyńska, C. (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- Haas, A., Zentner, A., Schubert, A., Ermisch, M. (2017): Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. Gesundheits- und Sozialpolitik, 6/2017: 16–22.
- Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., Geier, A.S., Erdmann, D., Pietsch, K., Nickel, A., Ermisch, M. (2019): Zehn Thesen zur wertorientierten Preisbildung im § 130b SGB V, in: Greiner, W., Witte, J., Gensorowsky, D.: AMNOG-Report 2019. Medochzwei Verlag, Heidelberg.
- Hampson, G., Towse, A., Pearson, S.D., Dreitlein, W.B., Henshall, C. (2018): Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. J Comp Eff Res; 7 (1): 15–28.
- Handelsblatt (2018): Teure Arzneimittel- Merck-Chef Oschmann fordert eine Preisrevolution für Medizin. Handelsblatt online vom 07.08.2018.
- Handelsblatt (2020): Experteninterview mit Prof. Joseph Hecken (GBA). Handelsblatt online vom 17.03.2020.

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG (2008): Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Version 1.0 vom 24.01.2008. IQWiG, Köln.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG (2009): Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Version 2.0 vom 16.03.2009. IQWiG, Köln.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG (2019): Zahlen und Fakten aus dem IQWiG. 15 Jahre auf den Punkt gebracht. IQWiG, Köln.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG (2020): Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 863, Version 1.1 vom 13.05.2020.
- Kailuweit, I. (2015): Kaufmännische Krankenkasse warnt vor steigenden Arzneimittelausgaben. Interview in Ärzteblatt online vom 30.11.2015.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung, KBV (2019): Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung – EAMIV. Stellungnahme der KBV zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit vom 22. März 2019. KBV, Berlin.
- Kohzer, N. (2020): Denksport – Preise für neue Arzneimittel in Schach halten. G+S, 3/2020: 49–53.
- KV Berlin (2020): Umsetzung EAMIV: Anpassungen der Verordnungssoftware erfolgt verspätet. Praxis-News vom 30.06.2020.
- Laschet, H. (2012): Alemtuzumab – Rücknahme sorgt für Irritationen. Ärzte Zeitung online vom 20.09.2012.
- Laschet, H. (2020): Europäische Nutzenbewertung auf Eis gelegt? Ärzte Zeitung online vom 26.06.2020.
- Michalk, M.; Hennrich, M.; Mattheis, H.; Stamm-Fibich, M. (2016): Grundlagenpapier zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. Papier der CDU/CSU und SPD Bundestagsfraktion, 11.04.2016.
- Pauge, S., Lampe, D., Greiner, W. (2020): Digitale Gesundheitsanwendungen in der Gesundheitsversorgung – Spannungsfeld zwischen Ethik und Wirtschaftlichkeit? Zeitschrift für medizinische Ethik, 2/2020: 153–165.
- Staeck, F. (2020): Spahn will weiter über europäische Nutzenbewertung verhandeln. Ärzte Zeitung online vom 06.07.2020.

- Trappe, T. (2020): Schwerer Weg zur europäischen Nutzenbewertung. Tagesspiegel online vom 11.03.2020.
- U. S. Department for Health & Human Service (2020): Trump Administration Announces Historic Action to Lower Drug Prices for Americans. HHS Press Office, 24.07.2020. URL: [www.hhs.gov/about/news/2020/07/24/trump-administration-announces-historic-action-lower-drug-prices-americans.html](http://www.hhs.gov/about/news/2020/07/24/trump-administration-announces-historic-action-lower-drug-prices-americans.html).
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa (2011): Vertrauliche Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V schaffen Vorteile für alle Beteiligten. Vfa-Positionspapier vom 07.09.2011.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa (2015): AM-NOG-Praxis schafft Versorgungsdefizite! Pressemitteilung 018/2015 vom 23.09.2015.
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa (2020): Keine Chance für Versorgungsdaten? Pressemitteilung 001/2020 vom 24.01.2020.
- v. Stackelberg, J.M. (2011): Gespräch mit Johann-Magnus von Stackelberg. Sonderausgabe Gesellschaftspolitische Kommentare, 1/11 vom Juni 2011, S. 14–21.
- Wendtner, C.M. (2012): Bewährtes und Neues in der Therapie der CLL. Tumorzentrum München, Sonderausgabe 2012: 8–12.
- Winnat, C. (2020): EU-Arzneimittelpolitik: „Nicht mit der falschen Debatte verzetteln“. Ärzte Zeitung online vom 30.06.2020.
- Windeler, J. (2015): Real World Data – ein Gewinn für die Nutzenbewertung? Welchen Beitrag können Register und Routinedaten liefern? IQWiG Herbst-Symposium 2015, 27./28.11.2015, Köln.
- Zentner, A., Haas, A. (2016): Prinzip Hoffnung versus Prinzip Risiko: Folgen des beschleunigten Marktzugangs. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Heft 3, September 2016.

## 2. Note „gut“ für das AMNOG – Ergebnisse einer Stakeholderbefragung

### 2.1 Qualitative und quantitative Aspekte des AMNOG-Reportings

Die Verabschiedung des AMNOG im Jahr 2010 stellte einen Wendepunkt für die Preisbildung neuer Arzneimittel in Deutschland dar. Schon im Gesetzgebungsprozess zeigten sich einmal mehr die traditionell unterschiedlichen Positionen der verschiedenen Stakeholder im Arzneimittelsektor – die Einschätzungen zum Gesetzesvorhaben reichten von Ablehnung wesentlicher Aspekte bis hin zu großer Zustimmung.

Um ein umfassendes und möglichst objektives Bild der frühen Arzneimittelnutzenbewertung und ihrer Implikationen zu erhalten, wurden seit 2015 für die AMNOG-Reporte die Beschlussdokumente sowie begleitende Daten zu Bewertungsverfahren und den anschließenden Erstattungsbeitragsverhandlungen systematisch zusammengetragen und analysiert. Um praktische Herausforderungen der Nutzenbewertung zu identifizieren, wurde für den AMNOG-Report 2016 zudem erstmals eine qualitative Befragung unter niedergelassenen Ärzten durchgeführt. Diese zeigte, dass die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung unter den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten zum damaligen Zeitpunkt weder bekannt waren, noch besonderen Einfluss auf ihre Verordnungsentscheidungen gehabt haben. Ein Befund mit Tragweite, denn auch andere Untersuchungen haben eine mangelnde Kongruenz von Nutzenbewertungsergebnissen und Versorgungsgeschehen gezeigt. 2017 entschied sich der Gesetzgeber daher dazu, die Nutzenbewertungsergebnisse in ein Arzteinformationssystem einfließen zu lassen und eine zentrale Neujustierung des AMNOG-Prozess vorzunehmen (vgl. Kap. 1.2.1).

Aufgrund der vermehrten Zulassung von Hochpreistherapien hat sich zuletzt national wie international ein Diskurs um die Bezahlbarkeit neuer Therapieverfahren entwickelt (sog. „affordability challenge“). Diskutiert wird, ob es zukünftig einer weiteren Marktzugangshürde bedarf, um die Bezahlbarkeit hochpreisiger Arzneimitteltherapien sicherzustellen. Ein HTA- und Preisbildungsprozess, wie er mit dem AMNOG implementiert wurde, bewegt sich dabei zwangsläufig im Spannungsfeld zwischen der Erwartung eines unmittelbaren und uneingeschränkten Zugangs zu neuen (innovativen) Arzneimitteln einerseits und der Sicherstellung einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung andererseits. Der AMNOG-Prozess hat sich in den letzten Jahren auch deshalb als tragfähiges Konstrukt erwiesen, welches diesen mitunter konfligierenden Ansprüchen Rechnung trägt, weil es sich als lernfähig und anpassungsfähig gezeigt hat.



Vor diesem Hintergrund haben wir die verschiedenen am Prozess beteiligten Stakeholder für den vorliegenden „Jubiläums-Report“ befragt, wie sie den implementierten Prozess aus früher Nutzenbewertung und anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen rückblickend bewerten, was aus ihrer Sicht die größten Streitthemen der letzten zehn Jahre waren und welchen Herausforderungen sich der AMNOG-Prozess in den kommenden Jahren stellen muss. Die Ergebnisse dieser Befragung sollen im Folgenden vorgestellt werden.

## 2.2 Methodik

Grundlage der Befragung war ein webbasierter Fragebogen mit insgesamt acht Fragen, unterteilt in drei Themenkomplexe. Der erste Teil dieser Erhebung bildet in zwei Fragen ab, welche Hauptzielsetzung das AMNOG aus Sicht der Teilnehmer verfolgt. Anschließend folgt in drei Fragen eine Rückschau der frühen Nutzenbewertung hinsichtlich Erfolgs-/Misserfolgskriterien sowie die Benennung relevanter Streitpunkte des Verfahrens. Abschließend beleuchtet die Erhebung die Zukunftsfähigkeit und Veränderungspotenziale des AMNOG.

Versendet wurde der Fragebogen an fünf verschiedene Adressatengruppen: Krankenkassen(-verbände), Kassenärztliche Vereinigungen, Industrie(-verbände), weitere Institutionen der Selbstverwaltung und Vertreter der Politik. Insgesamt wurden 101 Personen via E-Mail im Mai 2020 angeschrieben. Bis zum Umfrageende am 3. Juni 2020 nahmen 45 Personen teil. Die Angaben von 39 Personen waren verwertbar, sodass sich eine Netto-Rücklaufquote von 40 % ergibt. Eine mögliche Verzerrung hinsichtlich der GKV-Perspektive sollte bei der Interpretation aller Ergebnisse berücksichtigt werden, da unter den Teilnehmenden überproportional viele Krankenkassenvertreter sind: Bei den insgesamt 39 Teilnehmern der Umfrage handelt es sich um 17 Krankenkassen(-verbands)vertreter, neun Vertreter kassenärztlicher Vereinigungen, sieben Ansprechpartner aus der Arzneimittelindustrie bzw. deren Verbände, zwei Vertreter aus der Politik sowie vier Vertreter weiterer Institutionen der Selbstverwaltung. Die Befragung sowie die anschließende Auswertung erfolgten anonymisiert, ein Rückschluss auf antwortende Personen oder einzelne Institutionen ist nicht möglich, wohl aber Vergleiche zwischen den Teilnehmergruppen.

## 2.3 Rückblick: Ziele und Charakteristika des AMNOG

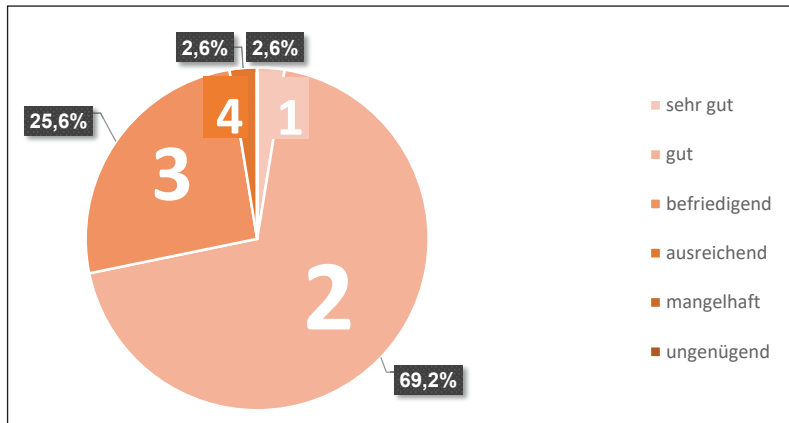
### Schulnote „Gut“ für das AMNOG

Über den Großteil der Teilnehmer hinweg zeichnet sich ein positives Feedback zur frühen Nutzenbewertung ab. So bewerteten mehr als 70 % der Befragten das AMNOG mit der Note gut bzw. sehr gut (siehe Abbildung 3). Rund ein Viertel der Teilnehmer stufte das AMNOG als befriedigend ein. Lediglich ein Befragter bewertete den Prozess mit ausreichend. Die Noten „mangelhaft“ und „ungenügend“ wurden



nicht vergeben. Es lässt sich zudem keine Stakeholdergruppe ausmachen, die überproportional häufig eine bestimmte Schulnote vergab. Trotz aller anfänglichen Bedenken zeigt sich zehn Jahre nach seiner Einführung somit eine hohe Akzeptanz des Verfahrens über alle Stakeholder-Gruppen hinweg.

Abbildung 3: Welche Schulnote geben Sie dem AMNOG? (n = 39)



Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020

Konsens zeichnet sich auch bei der Bestimmung der Zielsetzung des AMNOG ab (siehe Tabelle 7). Mehr als 60 % der Befragten sehen das primäre Ziel des AMNOG in der zusatznutzenorientierten Preisbildung bei innovativen Arzneimitteln. Das AMNOG wird insofern nicht als isolierter Nutzenbewertungsprozess wahrgenommen, sondern vielmehr auch als ein Katalysator für die anschließende Preisverhandlung (bzw. Festsetzung oder Festbetragsgruppenzuweisung) verstanden. Es trägt damit der damaligen Gesetzesbegründung Rechnung, welche die wirtschaftliche und kosteneffiziente Preisbildung als ein Hauptziel formulierte. Als Problemhintergrund wurden damals die steigenden Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel in der GKV angeführt. Das AMNOG sollte daher insbesondere zur Dämpfung dieses Ausgabenanstieges beitragen. Dies sieht auch heute noch knapp ein Fünftel der Befragten als primäres Ziel des AMNOG-Prozesses. Ein weiteres Fünftel der Teilnehmenden gaben zudem an, dass die generelle Transparenz über den Zusatznutzen Kern des AMNOG sei. Das Informieren von Ärztinnen und Ärzten sowie von Patientinnen und Patienten wurde hingegen nicht als primäres Ziel bewertet.

Tabelle 7: Zielsetzung des AMNOG

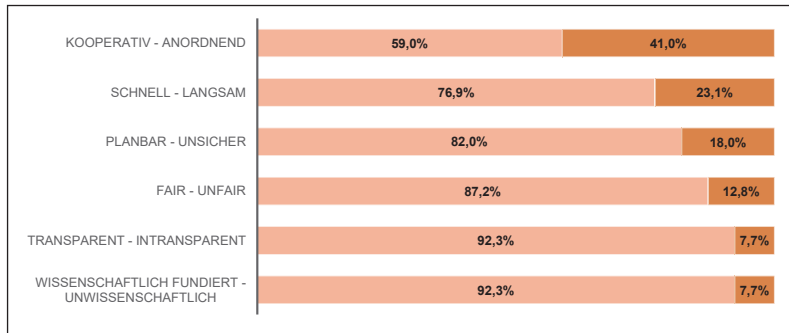
Zielsetzung	Häufigkeit
Preise am Zusatznutzen orientieren	24 (62 %)
Ausgaben senken bzw. Ausgabensteigerungen abmildern	7 (18 %)
Transparenz über den (Zusatz-)nutzen neuer Arzneimittel schaffen	8 (20 %)
Ärztinnen und Ärzte informieren	0 (0 %)
Patientinnen und Patienten informieren	0 (0 %)
Sonstiges	0 (0 %)
Basis: n = 39.	

Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020.

Um die Wahrnehmung des AMNOG im Detail zu beurteilen, sollten die Teilnehmenden diesem passende Attribute aus mehreren polarisierenden Begriffspaaren zuzuordnen. Im Ergebnis zeigt sich, dass das AMNOG von fast allen Befragten als wissenschaftlich fundiert und hinsichtlich der Anforderungen und Ergebnisse transparent wahrgenommen wird (vgl. Abbildung 4). Knapp fünf von sechs Teilnehmern gaben zudem an, dass das Nutzenbewertungsverfahren sowie die anschließenden Erstattungsbeitragsverhandlungen planbar und fair sind. Eine in internationalen Vergleichsanalysen häufig hervorgehobene Stärke der frühen Nutzenbewertung in Deutschland ist, dass das Verfahren eine frühe Marktverfügbarkeit neuer Arzneimittel unterstützt.<sup>102</sup> Dafür ist es auch erforderlich, dass das Verfahren möglichst schnell zu einem Bewertungsergebnis führt. Vier von fünf Befragten beurteilen den AMNOG-Prozess rückblickend als „schnell“. Gleichwohl kommen zum Beispiel bei adaptiven Zulassungen und einem auf versorgungsbegleitende Evidenzgenerierung ausgerichteten Marktzugang neue Herausforderungen auf die abgestimmte Beratung der pharmazeutischen Unternehmer durch Zulassungs- und HTA-Behörden zu. Hier bedarf es der gemeinsamen Anstrengung aller beteiligten Parteien, auch zukünftig am schnellen Verfahrensablauf festzuhalten. Dies kann nur im kooperativen Austausch gelingen. An dieser Stelle offenbart die Befragung einen gewissen Nachholbedarf. So nehmen lediglich 59% aller Befragten die frühe Nutzenbewertung als kooperativ wahr, während 41% das Verfahren als anordnend beschreiben. Interessant dabei: In dieser Einschätzung zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Industrie- und Kassenvertretern.

<sup>102</sup> Busse et al. (2018).

Abbildung 4: Charakterisierung des AMNOG (n = 39)



Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020.

## 2.4 Gegenwart: Erfolgs- und Misserfolgskriterien

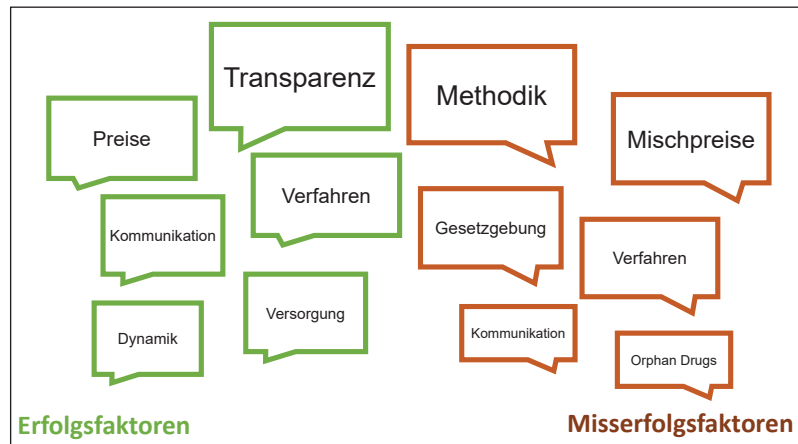
In den Augen der Teilnehmenden stellt die Transparenz des Nutzenbewertungsverfahrens nicht nur ein entscheidendes Ziel sowie ein zentrales Charakteristikum des AMNOG dar; sie wird rückblickend auch als ein wesentlicher Erfolgsfaktor beschrieben. Dabei wird die Transparenz auf verschiedenen Ebenen des AMNOG-Prozesses wahrgenommen. Im Rahmen der Freitextantworten wurden genannt:

### Erfolgsfaktor Transparenz

- Transparenz über das Ausmaß des Zusatznutzens,
- Transparenz über die Evidenzgrundlage der Bewertung,
- Transparenz über den Prozessablauf,
- Transparenz über den Erstattungsbetrag.

Durch das hohe Transparenzniveau ist das AMNOG-Verfahren für die beteiligten Stakeholder langfristig planbar. Zusätzlich unterstützt der gesetzlich standardisierte Prozess bei nachfolgenden Fragen der nutzenbasierten Preisbildung. Dabei werden insbesondere der umfassende Einbezug verschiedener Stakeholder, der geregelte Prozessverlauf, die strukturierte Berücksichtigung wissenschaftlich-medizinischer Expertise und die inzwischen auch durch gemeinsame frühe Beratungen des GBA transparenten Datenanforderungen als vorteilhaft wahrgenommen. Eben jene Datenanforderungen sind es jedoch auch, die zum Teil als nicht flexibel genug bewertet werden, um besonderen Konstellationen in bestimmteren Anwendungsgebieten Rechnung zu tragen.

Abbildung 5: Erfolgs- und Misserfolgskfaktoren des AMNOG (n = 38 bzw. n = 37, Mehrfachnennung möglich)



Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020.

Die genannten Erfolgsfaktoren spiegeln die grundsätzliche Akzeptanz aller Stakeholder wider und greifen unmittelbar die bereits identifizierten Ziele und Charakteristika des AMNOG auf. Die grundsätzlich positive Bewertung des AMNOG spiegelt sich auch in der im Verhältnis deutlich häufigeren Benennung von Erfolgsfaktoren (n = 84, Mehrfachnennungen möglich) gegenüber Misserfolgskfaktoren (n = 64) wider. Während die Erfolgsfaktoren alle Bereiche des AMNOG-Prozesses tangieren, stellen die genannten Misserfolgskfaktoren nicht auf die grundsätzliche Ausgestaltung des AMNOG ab. Vielmehr umfassen letztere konkrete Detailfragen einzelner Themenbereiche (siehe Abbildung 5).

### Kritik an Detailfragen des AMNOG

Kritik an Detailfragen des AMNOG wurde von den Befragten am häufigsten in Bezug auf spezifische methodische Fragestellungen genannt. Die fehlende Kongruenz der Evidenzanforderung von Zulassungs- und HTA-Behörden wird hierbei besonders häufig angegeben. Insbesondere vor dem Hintergrund einer derzeit eher stagnierenden Diskussion über die Einführung eines EU-HTA (vgl. Kapitel 1.2) stellt sich die Frage, inwiefern eine methodische Annäherung zur Erhöhung eines effizienten Nutzenbewertungsverfahrens benötigt wird. Der Umgang mit verfügbarer bzw. nicht den Anforderungen entsprechender Evidenz wird zudem insbesondere von Seiten der Industrievertreter kritisiert. Stakeholderübergreifend wird ferner die fehlende Flexibilität der Bewertungsmaßstäbe, unter anderem hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, kritisiert.

Weitere Kritik zielt auf die Änderung der Bestandsmarktregelung sowie die zunächst unflexible Handhabung hinsichtlich Marktrücknahmen ab. So sah das AMNOG bei seiner Verabschiedung 2010 vor, Nutzenbewertungsverfahren auch für den Bestandsmarkt durchzu-

führen. Im Jahr 2014 wurde diese Regelung jedoch abgeschafft, da trotz erster Bewertungen von Bestandsmarktprodukten unter juristischen wie praktischen Abwägungen eine konsekutive Bewertung aller vor AMNOG eingeführten aber noch unter Patentschutz stehenden Arzneimittel nicht sinnvoll erschien. In den Augen vieler Kostenträger stellt die Nicht-Bewertung des Bestandmarktes jedoch bis heute einen Korrekturfehler des AMNOG dar, obwohl mittlerweile wohl fast alle damaligen Bestandsmarktprodukte ihren Patentschutz verloren haben dürften. Zusätzlich kritisieren insbesondere Kostenträger die gesetzlichen Ausnahmeregelungen für Orphan Drugs im Nutzenbewertungsprozess. So gilt der Zusatznutzen von Orphan Drugs solange als belegt, bis ein jährliches Umsatzvolumen in Höhe von 50 Millionen Euro überschritten wird. Ab diesem Moment sieht das Verfahren auch für Orphan Drugs eine uneingeschränkte Nutzenbewertung vor, an deren Ende ein nicht belegter Zusatznutzen und damit ein Absenken der Therapiekosten auf das Niveau des Behandlungsstandards, in der Regel „best-supportive care“ stehen kann.

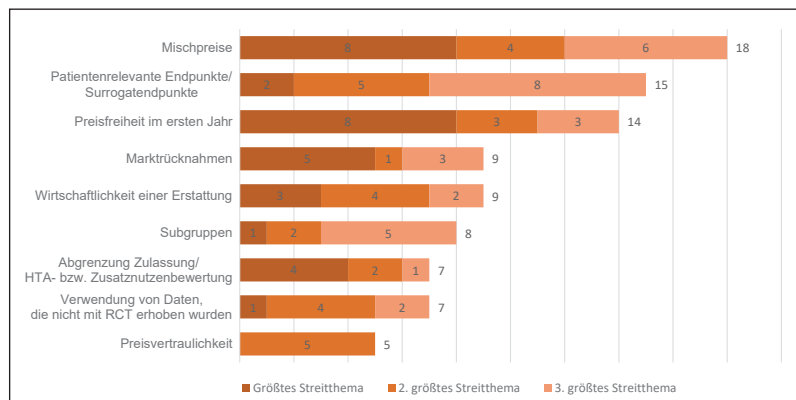
Das Ziel des AMNOG, Arzneimittelpreise an ihren tatsächlichen therapeutischen Mehrwert zu knüpfen, ist heute unter allen Verfahrensbeteiligten unumstritten und akzeptiert. In der Praxis gibt es jedoch Optimierungspotential. Konkret betrifft die Kritik sowohl die Mischpreisbildung als auch die Preisfreiheit im ersten Jahr – ein Kritikpunkt, der sowohl von Kostenträgern als auch Leistungserbringern angeführt wird. Der zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer vereinbarte Erstattungsbetrag gilt seit Einführung des AMNOG ab dem 13. Monat nach Markteinführung. Der Gesetzesentwurf des AMVSG aus dem Jahr 2016 sah vor, an der freien Arzneimittelpreisbildung auch zukünftig grundsätzlich festzuhalten. Zur Ausgabendämpfung wurde die Einführung einer Umsatzschwelle in Höhe von 250 Millionen Euro diskutiert. Bei deren Überschreiten sollte der Erstattungsbetrag bereits vor Ablauf der Jahresfrist ab dem ersten Tag des Monats, der auf den Monat folgt, in dem der Betrag erstmals überschritten wird, gelten. Durch die Einführung eines Schwellenwerts zur Begrenzung der Ausgaben für neue Arzneimittel im ersten Jahr nach ihrer Markteinführung rechnete die Bundesregierung im Durchschnitt mit einer Dämpfung des Ausgabenanstiegs in Höhe eines mittleren zweistelligen Millionenbetrags pro Jahr. Basierend auf eigenen Berechnungen aus dem Jahr 2017 hätte ein solches Rückwirkungsmodell jedoch nur marginale Auswirkungen auf die Gesamtausgaben innerhalb des AMNOG-Marktes gehabt. Eine entsprechende Nachregulierung wurde seinerzeit denn auch letztlich verworfen.

Mischpreise und Preisfreiheit im ersten Jahr als größte Streitthemen finden sich ebenfalls unter den größten Streitthemen der ersten zehn AMNOG-Jahre wieder. Die Mischpreisthematik sowie die Preisfreiheit im ersten Jahr wurden dabei stakeholderübergreifend als die größten Streitthemen des AMNOG (ausgenommen Vertreter

**Mischpreise und Preisfreiheit im ersten Jahr als größte Streitthemen**

der pharmazeutischen Industrie) identifiziert. Industrievertreter stellen dagegen vor allem methodische Fragen wie Subgruppenbildung, Endpunkte oder das Verhältnis von Zulassung und Zusatznutzenbewertung voran. Diese Fragen sehen die anderen befragten Gruppen dagegen eher als weniger wichtiges Streitthema an. Hinzu kommen übergeordnete Fragen wie die Wirtschaftlichkeit einer Erstattung, welche von allen Stakeholdern gleichermaßen angegeben wurden. Hieran werden einmal mehr die unterschiedlichen Perspektiven auf das AMNOG deutlich. Während für die pharmazeutische Industrie das Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Zentrum des AMNOG steht, stellt dieses Verfahren für die anderen Stakeholder lediglich eine notwendige Teilfunktion dar, um das Ziel zusatznutzenorientierter Preise zu erreichen.

Abbildung 6: Die rückblickend größten Streitthemen des AMNOG (n = 39, Mehrfachnennung möglich)



Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020.

## 2.5 Ausblick: Reformbedarf und kommende Streitthemen

**Das AMNOG  
ist offenbar gut  
für die Zukunft  
gerüstet**

Alle Befragten geben an, dass das AMNOG zukunftsfähig sei. Knapp drei Viertel der Befragten sehen dabei nur Bedarf für kleinerer Anpassungen an der jetzigen Form des AMNOG, während ein Viertel größeren Reformbedarf ausmacht. Keiner der Befragten sieht das AMNOG aber als nicht zukunftsfähig an.

Tabelle 8: Ist das AMNOG in seiner jetzigen Form zukunftsfähig?

Zukunftsfähigkeiten	Häufigkeit
Ja, mit ggf. kleineren Anpassungen	29 (74 %)
Ja, mit ggf. größeren Anpassungen	10 (26 %)
Nein	0 (0 %)
<i>Basis: n = 39</i>	

Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020.

Die Mehrheit der Teilnehmer sieht Verbesserungspotenzial insbesondere im Verfahren der Preisbildung. Insgesamt nannten die Befragten acht Themenkomplexe für mögliche Verbesserungspotenziale in der offenen Frage: Preisbildung, Bewertungsmethodik, Orphan Drugs, Kommunikation zwischen den am Verfahren beteiligten Parteien, Gesetzesgrundlage, Entscheidung, EU-HTA und Zulassung.

**Hohe Markteintrittspreise werfen neue Regulierungsfragen auf**

Tabelle 9: An welcher Stelle hat das AMNOG aus Ihrer Sicht den größten Veränderungsbedarf?

Veränderungsbedarf	Häufigkeit
Preise	19 (32%)
Methodik	15 (25%)
Kommunikation	7 (12%)
Orphan Drugs	7 (12%)
Gesetzesgrundlage	4 (7%)
Entscheidung	3 (5%)
EU-HTA	2 (3%)
Zulassung	2 (3%)
<i>Basis: n = 36   Mehrfachnennung möglich   Abweichungen von 100 % aufgrund von Rundungen</i>	

Quelle: Eigene Erhebung, Stand 03.06.2020.

Den größten Veränderungsbedarf innerhalb des Preisbildungsverfahrens sahen die Befragten, insbesondere Vertreterinnen und Vertreter der Krankenkassen und kassenärztlichen Vereinigungen, in der gesetzlich garantierten Preissetzungsfreiheit innovativer Medikamente im ersten Jahr. Dies, zusammen mit der Mischpreiskalkulation, deckt sich mit den zuvor aufgezeigten Streitthemen des AMNOG-Verfahrens. Darüber hinaus wird angeregt, eine Änderung der Erstattungspraxis hin zu flexibleren Vertragsmodellen (z. B. Pay-for-performance) zu etablieren. Den zweiten großen Veränderungsbedarf nehmen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer stakeholderübergreifend in der Methodik der Nutzenbewertung wahr. In diesem Themenfeld ergibt sich ein differenziertes Bild. Aus Sicht der Industrievertreterinnen und -vertreter sollten insbesondere die Rahmenparameter der Nutzenbewertung, also die zweckmäßige Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte und Surrogate, die Bildung von Subgruppen, die Akzeptanz von Daten aus dem Versorgungsalltag („Real-World-Evidence“) und die Akzeptanz von Lebensqualitätsdaten, weiter überarbeitet werden. Darüber hinaus werden die Bewertung von Medikamenten mit neuartigen Wirkmechanismen (bspw. Gentherapien) sowie Dossiereinreichungen mit unzureichender Evidenz als zukünftige Diskussionsfelder genannt.

Somit zeigt sich durch die kurze ad-hoc Befragung, dass zehn Jahre nach Verabschiedung des AMNOG die Weiterentwicklung des Verfahrens ein wichtiger Bestandteil des politischen und fachlichen Diskurses bleiben muss, um den Veränderungen des Arzneimittelmarktes gerecht zu werden. Rückblickend steht dabei für viele direkt am Verfahren beteiligte Personen außer Frage, dass das AMNOG eine sinnvolle und effektive Neujustierung der Nutzenbewertung und Erstattung von Arzneimitteln in Deutschland darstellt, die auch in Zukunft Bestand haben muss. Darauf lässt sich auch zukünftig bauen.



### 3. Zehn Jahre AMNOG: Rückblick und Ausblick aus Sicht der Beteiligten

#### 3.1 Meinungsbeiträge im AMNOG-Report 2015 bis 2020

##### 3.1.1 Gastautoren und Schwerpunktthemen

Seit seiner Einführung versteht sich das AMNOG als lernendes System. Dafür braucht es aber nicht nur kontinuierliches Monitoring, sondern auch konstruktive Vorschläge zur Verbesserung und Weiterentwicklung des Verfahrens. Neben einer systematischen Zusammenstellung aktueller Verfahrensergebnisse sollte der AMNOG-Report deshalb immer auch eine Plattform für Diskussionsbeiträge über aktuelle Herausforderungen der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel sein. Um nachhaltige Reformimpulse zu setzen, ist es wichtig, dass ein solcher Diskurs fair und ausgewogen stattfindet. Obwohl dieser Report in Zusammenarbeit mit einer der größten gesetzlichen Krankenkassen Deutschlands erarbeitet und veröffentlicht wird, gibt er deshalb allen am Verfahren beteiligten Parteien, darunter den Partnern der Selbstverwaltung, der Ärzteschaft, der Wissenschaft und insbesondere der Industrie, die Möglichkeit, sich kritisch zu verschiedenen Verfahrensfragen zu äußern.

Seit 2015 haben verschiedene Stakeholder in insgesamt 39 Gastbeiträgen ihre Perspektive auf aktuelle und zukünftige Herausforderungen des AMNOG beschrieben. Neben jährlich entsprechend den Schwerpunktthemen wechselnden Institutionen und Autoren freuen wir uns sehr, dass allen voran der GKV-Spitzenverband, das IQWiG und zuletzt auch der GBA den Report kontinuierlich mit sachkundigen Beiträgen unterstützen.

Mit zunehmender Erfahrung im Hinblick auf die Nutzenbewertung zeichneten sich relevante Verfahrensfragen im Wesentlichen auf zwei verschiedenen Ebenen mit zum Teil unterschiedlichen Adressaten ab: 1) Nutzenbewertungsverfahren und 2) Versorgungspraxis. Die Bewertung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel gegenüber dem aktuellen Therapiestandard erfordert umfangreiche klinische und epidemiologische Daten. Solche Daten sind selten widerspruchsfrei oder exakt an den Vorgaben der Nutzenbewertung orientiert. Aus der daraus folgenden Diskussion, ob die Nutzenbewertung auf der „bestmöglichen“ oder „bestverfügbaren“ Datenlage basieren sollte, entwickelten sich in den vergangenen Jahren verschiedene Diskussionsfelder. Darunter fallen Fragen nach der Umsetzbarkeit indirekter Vergleiche oder der Akzeptanz von Lebensqualitätsdaten ebenso wie die Grundsatzfrage, was bzw. welche Effekte patientenrelevant sind und welche nicht.

**Ziel: Objektive Diskussionsbeiträge**

**39 Gastbeiträge seit 2015**

Circa drei bis vier Jahre nach Abschluss der ersten Nutzenbewertungsverfahren kamen zudem vermehrt versorgungspolitische Diskussionen auf, welche sich mit der Übersetzung der Nutzenbewertungsergebnisse in die Versorgung befassten. Im Mittelpunkt standen dabei zwei Fragestellungen:

1. Ist die auf den Bewertungsergebnissen basierende Preisbildung fair und gelingt es, die vom Gesetzgeber 2010 avisierten Einsparpotentiale durch die Erstattungsbeitragsverhandlungen zu realisieren?
2. Haben die Bewertungsergebnisse einen Einfluss auf die Patientenversorgung?

### Schwerpunktthemen der AMNOG-Reporte

Eine Antwort auf solche komplexen Fragen ist in der Regel auch durch eine versorgungsbegleitende Datenanalyse nur eingeschränkt möglich. Der AMNOG-Report hat diese Themen daher umfangreich aufgegriffen und seit 2016 jährlich verschiedene Gastautoren zu einem eher an den methodischen und einem eher an den versorgungspolitischen Fragen orientierten Schwerpunktthema eingeladen (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Schwerpunktthemen der AMNOG-Reporte 2015 bis 2020

Report	Schwerpunktthema
2015	Abschätzung von Effekten der frühen Nutzenbewertung
2016	Ergebnisse der Schiedsverfahren
	Umsetzung des AMNOG in der Verordnungspraxis
2017	Zulassungs- vs. Nutzenbewertungsevidenz
	Mischpreise
2018	Indirekte Vergleiche
	Arztinformationssystem
2019	Lebensqualität
	Erstattungsmodelle
2020	Zehn Jahre AMNOG: Rückblick und Ausblick
	Zehn Jahre AMNOG: Der Blick von außen

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.1.2 Zukünftige AMNOG-Agenda

Auch zehn Jahre nach Beginn der frühen Nutzenbewertung und trotz unzähliger Diskussionsforen und politischer Änderungsgesetze sind viele dieser Fragen nicht abschließend beantwortet. Vielmehr befindet sich das AMNOG in einem an volatilen Rahmenbedingun-

gen orientierenden Anpassungsprozess. Vor dem Hintergrund des zehnjährigen Jubiläums seit Einführung des AMNOG steht im vorliegenden Report deshalb neben einem Fazit des bislang Erreichten insbesondere eine Prognose der zukünftigen Herausforderungen der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel im Mittelpunkt. Um diese abzuschätzen, beschreiben in den nachfolgenden Kapiteln acht verschiedene Autorinnen und Autoren bzw. Autorengruppen ihre Anwendungserfahrungen der vergangenen Jahre, zeigen nach wie vor offene Problemstellungen auf und leiten auch vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungstrends (insbesondere hin zu einer hochpreisigen Präzisionsmedizin) die AMNOG-Agenda der kommenden Jahre ab.

Um einen systematischen Überblick über diese zentralen Agenda-Punkte zu geben, haben wir die Gastautorinnen und Gastautoren zusätzlich zu ihrem Gastbeitrag gebeten, die drei aus ihrer Sicht dringendsten Zukunftsthemen der frühen Nutzenbewertung zu nennen. Dabei zeigt sich eine große Spannweite verschiedener Fragestellungen und Spannungsfelder, welche auch zukünftig die AMNOG-Debatten begleiten werden. Gleichzeitig wird die Vereinbarung nachhaltiger und rationaler Preise bzw. die damit verbundene Etablierung funktionaler Bewertungs- und Erstattungsmodelle übergreifend als Kernthema für die kommenden Jahre genannt. So werden derzeit zwei bereits zu Beginn der 2000er Jahre, also deutlich vor Einführung des AMNOG, diskutierte politische Steuerungsinstrumente als Optionen diskutiert, um die nutzenbasierten Erstattungs-betragsverhandlungen in der Bildung fairer und nachhaltiger Arzneimittelpreise sinnvoll zu unterstützen: die Kosten-Nutzen-Bewertung sowie am Ergebnis einer Therapie orientierte Vergütungsmodelle (sog. Pay-for-Performance-Verträge).

In den nachfolgenden Kapiteln finden in insgesamt acht Texten kritische Rück- und Ausblicke auf das AMNOG zahlreicher nationaler Experten. Vonseiten der Politik wirft Prof. Dr. Lauterbach, Bundestagsabgeordneter, gesundheitspolitischer Experte und ehemaliger Vize-Fraktionsvorsitzende der SPD-Bundestagsfraktion, einen Blick auf die Entstehungsgeschichte des AMNOG und diskutiert, welchen Stellenwert die Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel im aktuellen reformpolitischen Kanon hat (Kapitel 3.2). Prof. Hecken, unparteiischer Vorsitzender des GBA, beschreibt anschließend die in den vergangenen Jahren vorgenommenen Justierungen am AMNOG und nennt zentrale Diskussionsthemen und Herausforderungen der Nutzenbewertung (Kapitel 3.3). Änderungsbedarf am der Nutzenbewertung und nachgelagerten Prozess der Erstattungs-betragsverhandlungen beschreiben Dr. Haas und Kolleginnen und Kollegen der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbandes (Kapitel 3.4). Unterstützt durch zahlreiche Daten aus der Erstellung von über 300 Nutzenbewertungen diskutieren Prof. Dr. Windeler und seine Kolleginnen und Kollegen des IQWiGs methodi-

### **Zukunftsthemen des AMNOG**

### **Herausforderungen aus Sicht der Politik und Selbst- verwaltung**

sche Herausforderungen insbesondere hinsichtlich der Evidenzanforderungen im AMNOG (Kapitel 3.5).

### **Die Perspektive der Versorgung und Versorgungsforschung**

Die Versorgungsperspektive nehmen anschließend Dr. Gassen, Vorstandsvorsitzender der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Kapitel 3.6) und Prof. Dr. Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Kapitel 3.7) unter die Lupe. Eine Autorengruppe beschreibt darüber hinaus die AMNOG-Agenda aus Sicht der Versorgungsforschung. Diese sieht sich aktuell besonders mit der Notwendigkeit der Etablierung neuer Preismodelle vor dem Hintergrund der Zunahme von Einmal- und Kombinationstherapien konfrontiert. Dabei zeichnet dieser Betrag insbesondere nach, welche Rolle Kombinationstherapien aktuell in der Patientenversorgung spielen (Kapitel 3.8).

Kommt in den sich an die frühe Nutzenbewertung anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen keine Einigung zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband zustande, kann (und wird) eine eigens eingerichtete AMNOG-Schiedsstelle aufgerufen. Der letzte AMNOG-Report konnte zeigen, dass es in den vergangenen Jahren zu einer Änderung der Spruchpraxis der Schiedsstelle dahingehend gekommen ist, dass inzwischen deutlich weniger Arzneimittel nach einem Schiedsspruch herstellerseitig vom Markt genommen werden. Wie es dazu gekommen ist und welche Herausforderungen ein Schiedsverfahren aktuell und zukünftig mit sich bringt, diskutiert Claus Burgardt, als Fachanwalt bei Sträter Rechtsanwälte in einer großen Anzahl der bislang abgeschlossenen Schiedsverfahren direkt involviert, in seinem Beitrag (Kapitel 3.9).

### **3.1.3 Internationale Perspektive auf das AMNOG**

#### **Wie bewerten internationale Experten das AMNOG? Einblicke aus den USA**

Der Prozess der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel ist inzwischen nicht nur Blaupause für die Etablierung anderer nationaler Bewertungsverfahren wie dem von Medizinprodukten oder digitalen Gesundheitsanwendungen, sondern wird auch im Ausland mit Interesse verfolgt. In den USA wird aktuell beispielsweise diskutiert, Arzneimittelpreise stärker an das europäische Preisniveau anzupassen. Anlass hierfür gab nicht zuletzt die vor längerer Zeit von US-Präsident Donald Trump geäußerte Kritik an der starken finanziellen Belastung amerikanischer Patienten in Folge hohe Arzneimittelausgaben. Einer Analyse des Commonwealth Fund zufolge zahlt jeder US-Bürger durchschnittlich mehr als 1.000 US-Dollar pro Jahr für Arzneimittel – Deutsche kommen dagegen auf knapp 700 US-Dollar pro Kopf und in Schweden sind es nicht einmal 400 US-Dollar.<sup>103</sup> Ursächlich hierfür ist insbesondere das im internationalen Vergleich hohe Preisniveau von Arzneimittel im amerikanischen Versorgungssystem. Nach Angaben des US-Gesundheitsministeriums zahlt die staatliche Krankenversicherung

<sup>103</sup> Sarnak et al. (2017).

Medicare in den USA im Schnitt 180 % dessen, was die gleichen Präparate in anderen Industrienationen kosten. Zurückzuführen sind die internationalen Preisdifferenzen sowohl auf den geringen Regulierungsgrad des amerikanischen Gesundheitssystems als auch auf die restriktiveren Preisregulierungen vor allem im europäischen Erstattungskontext, welche dazu führen, dass Arzneimittelhersteller versuchen, ihre Forschungs- und Entwicklungsausgaben insbesondere auf dem amerikanischen Markt zu amortisieren – ein Kernpunkt von Präsident Trumps Kritik, der bemängelt: „Amerikaner bezahlen mehr, damit andere Länder weniger bezahlen müssen“.<sup>104</sup>

Im Oktober 2018 kündigte Trump die Einführung eines internationalen Preisindex (IPI) an. Medicare-Erstattungssummen sollen sich zukünftig nach einem im IPI festgelegten Zielpreis richten, welcher auf Grundlage der Rabatte berechnet wird, die Hersteller in anderen Ländern einräumen. Das angedachte Preisfindungsmodell erntete Kritik sowohl von Seiten der Industrie, welche von den hohen Preisen unter dem bisherigen System profitiert, als auch aus konservativen Kreisen, die Trump vorwarfen, ausländische Preiskontrollen importieren zu wollen.<sup>105</sup> Je nach konkreter Ausgestaltung der neuen Preisregulierungsmechanismen in den USA ist allerdings von Effekten für den deutschen Versorgungskontext auszugehen (vgl. Kap. 1.3). Insbesondere die Frage der Preistransparenz dürfte dabei in Deutschland wieder in den Fokus der politischen Diskussion rücken. John Rother zeichnet in einem englischsprachigen Gastbeitrag die US-amerikanischen Debatten zur Preisregulierung nach und diskutiert, inwiefern das deutsche AMNOG Vorbild-Charakter für andere Länder hat (siehe Kapitel 4.1). Er ist Präsident der National Coalition for Health Care, zu deren Mitgliedern mehr als 80 Organisationen, darunter medizinische Fachgesellschaften, Unternehmen, Gewerkschaften, Gesundheitsdienstleister, kirchliche Vereinigungen, Renten- und Krankenkassen, Versicherer und Gruppen, die Verbraucher, Patienten, Frauen, Minderheiten und Menschen mit Behinderungen vertreten, gehören.

In Österreich ist die Preisbildung von Arzneimitteln gesetzlich geregelt. Zuständig für Arzneimittelpreise ist die Preiskommission des Bundesministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMSGPK). Die Preisbasis eines Medikamentes bildet der Fabrik- oder Depotabgabepreis, welcher durch den pharmazeutischen Unternehmer festgelegt wird. Für jene Medikamente, die in die Liste der erstattungsfähigen Arzneimittel, den Erstattungskodex (EKO), aufgenommen werden sollen, ist in Österreich jedoch der EU-Durchschnittspreis maßgebend für den Erstattungsbetrag.<sup>106</sup> Dieser Durchschnittspreis bildet den maximal möglichen Abgabepreis für erstattungsfähige Medikamente. Die erstmalige Feststellung des EU-Durchschnittspreises durch die Preiskommission er-

### **Bewertung des AMNOG aus einem Nachbarland**

<sup>104</sup> Lau (2018).

<sup>105</sup> Pear (2018).

<sup>106</sup> WHO (2018).

folgt 6 Monate nach Antragstellung und wird nach 24 und 48 Monaten nach Antragstellung wiederholt. Bei Bedarf kann die Preiskommission 66 Monate nach Antragstellung eine erneute Preisfeststellung veranlassen.<sup>107</sup>

In den 28 EU-Ländern ist die Preisbildung und Erstattung unterschiedlich festgelegt. So variieren die Preise von Arzneimitteln, die von der Krankenversicherung beziehungsweise der öffentlichen Hand erstattet werden, zum Teil beträchtlich. In fast allen europäischen Ländern sind die tatsächlich durch die Kostenträger erstatteten Arzneimittelpreise jedoch geheim, sodass für diese Preisreferenzierung nur die Listenpreise abzüglich der obligatorischen Rabatte herangezogen werden können. Welche Auswirkungen dies auf die Arzneimittelpreisbildung in Österreich hat, diskutiert Dr. Vogler, Leiterin der Abteilung für Pharmaökonomie bei der Gesundheit Österreich GmbH, dem nationalen Forschungs- und Planungsinstitut für das Gesundheitswesen sowie zentrale Stelle für Gesundheitsförderung in Österreich.

### 3.1.4 Literatur

Lau, T. (2018): Trump stellt Preisbremse für Arzneimittel vor. Apotheke adhoc online vom 29.10.2018.

Pear, R. (2018): Trump Officials Say Drug Prices Are Inflated. So Are Some of Their Claims on a Solution. NY Times online vom 16.12.2018.

Sarnak, D. O., Squires, D., Bishop, S. (2017): Paying for Prescription Drugs Around the World: Why Is the U.S. an Outlier? The Commonwealth Fund, 05.10.2017. URL: [www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2017/oct/paying-prescription-drugs-around-world-why-us-outlier?redirect\\_source=/publications/issue-briefs/2017/oct/prescription-drug-costs-us-outlier](http://www.commonwealthfund.org/publications/issue-briefs/2017/oct/paying-prescription-drugs-around-world-why-us-outlier?redirect_source=/publications/issue-briefs/2017/oct/prescription-drug-costs-us-outlier).

WHO (2018): Medicines reimbursement policies in Europe. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. Online unter: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int).

Zimmermann, N., Habimana, K. (2017): Arzneimittelausgaben in Österreich. Gesundheit Österreich. Wien. Online unter: [jasmin.goeg.at](http://jasmin.goeg.at).

<sup>107</sup> Zimmermann, Habimana (2017).

## 3.2 Rückblick und Ausblick aus Sicht der Politik

*Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Karl Lauterbach MdB, SPD-Bundestagsfraktion*

### 3.2.1 Rückblick auf die Einführung des AMNOG

Im Sommer 2010 legte die damalige Regierung, bestehend aus einer Koalition von CDU/CSU und FDP, mit dem „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarkt Neuordnungsgesetz – AMNOG)“ ein weiteres Instrument vor, unter den damals seit 30 Jahren andauernden, mal mehr, mal weniger erfolgreichen politischen Maßnahmen vieler Regierungen, den Anstieg der Arzneimittelausgaben in der GKV zu begrenzen.

Der jahrelange politische Streit über die Einführung einer Positivliste, die alle zu Lasten der GKV abzugebenden Arzneimittel aufführt, ist ein besonders negatives Beispiel, wie die Politik an solchen Bemühungen scheitern kann. Nach über zehn Jahren wurde die Positivliste schließlich aufgegeben, da die Union dies zur Vorbedingung machte, um überhaupt in die Verhandlungen mit der SPD und Bündnis90/Grüne zum GKV-Modernisierungsgesetz – GMG einzutreten. Gelöst wurde dort das Problem im Übrigen auf dem Rücken der Patientinnen und Patienten, in dem alle verschreibungsfreien Medikamente, die sogenannten „Over-the-counter-Medikamente“ (OTC), aus der Erstattungsfähigkeit der GKV gestrichen wurden, von wenigen Ausnahmen, bspw. für unter 18-Jährige, abgesehen.

**Gescheiterte  
Regulierungs-  
konzepte**

Positive Beispiele für erfolgreiche politische Maßnahmen sind z. B. die Einführung von Rabattverträgen, bei denen Krankenkassen über Ausschreibungen für einzelne Wirkstoffe mit pharmazeutischen Unternehmen Verträge über rabattierte Preise aushandeln für Medikamente des Unternehmers, die dann für einen bestimmten Zeitraum exklusiv für die Versicherten dieser Kasse verordnet werden. Dies führte dazu, dass die Preise für Generika stabil blieben und gleichzeitig der Anteil der Generika an allen Verordnungen auf über 75 Prozent anstieg, wobei der Anteil am Gesamtumsatz im GKV-Arzneimittelmarkt bei etwa 30 Prozent stabil blieb. Dennoch erzielten die Krankenkassen im Jahr 2018 Rabatterlöse von 4,5 Mrd. Euro.

**Positive Regulie-  
rungsbeispiele**

Ein weiteres positives Beispiel für gelungene politische Maßnahmen ist die Einführung des Festbetragsystems für Arzneimittel. Dabei werden vom GBA Gruppen für Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen, pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere chemisch verwandten Stoffen, und mit therapeutisch vergleichbaren Wirkungen, insbesondere Wirkstoffkombinationen festgelegt. Der GKV-Spitzenverband setzt dann für diese Gruppen Festbeträge fest, bis zu denen die Arzneimittel von der GKV erstattet werden. Somit ist dies kein Preissystem. Der pharmazeutische



Unternehmer kann entscheiden ob er den Festbetrag aufgreift oder einen höheren Preis ansetzt. Allerdings besteht dann für das Unternehmen das Risiko, dass Ärzte das Medikament weniger häufig verordnen, zum einen wegen des Wirtschaftlichkeitsgebotes, zum anderen weil die Patientinnen und Patienten nicht gewillt sind, die Differenz zwischen Festbetrag und höherem Preis aus der eigenen Tasche zu bezahlen. So erging es der Firma Pfizer 2004 mit ihrem Statin Sortis, dass nach Eingruppierung in die neugebildete Festbetragsgruppe vom umsatzstärksten Medikament im GKV-Arzneimittelmarkt in die Bedeutungslosigkeit absank, nachdem die Firma den Preis nicht senkte.

Nicht vom Festbetragssystem erfasst wurden patentgeschützte Innovationen, deren Anteil im GKV-Markt wuchs und noch wächst. Dieses Problem adressierte u. a. das AMNOG.

Dass das AMNOG ausgerechnet von einem Gesundheitsminister der FDP, einer Partei die durchaus industrieaffin ist, vorgelegt wurde, hat manche verwundert. Welche Auswirkungen es hat und welche Konsequenzen zu ziehen sind, soll im Folgenden beleuchtet werden.

### 3.2.2 Auswirkungen und Konsequenzen des AMNOG

#### Steigende Arzneimittelausgaben

Zum Zeitpunkt der Vorlage des AMNOG-Entwurfs im Sommer 2010 waren im Jahr 2009 die Arzneimittelausgaben der GKV um 5,3 Prozent je Versicherten gestiegen, entsprechend einem Zuwachs von 1,5 Mrd. Euro. Somit betragen die Gesamtausgaben für Arzneimittel der GKV einschließlich der Zuzahlungen für Versicherte im Jahr 2009 32 Mrd. Euro. Dabei wurden als Wachstumstreiber die Arzneimittel ohne Festbetrag mit einem Plus von 8,9 Prozent ausgemacht, insbesondere kostenintensive Spezialpräparate mit hohen Zuwachsraten. Deren Anteil am GKV-Arzneimittelumsatz betrug 2009 rund 26 Prozent bei einem Anteil an den Verordnungen von nur 2 Prozent. Um dieser Problematik zu begegnen und den Menschen die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, gleichzeitig Arzneimittelpreise und Verordnungen wirtschaftlich und kosteneffizient zu gestalten und auch verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen zu schaffen, wurden im AMNOG eine Reihe von Maßnahmen aufgeführt.

Herzstück des Gesetzentwurfs war die Neufassung des § 35a SGB V „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen“, in dem die erstmals eingeführte Nutzenbewertung durch den GBA für Arzneimittel nach der Zulassung geregelt wurde in Verbindung mit dem neuen § 130b SGB V, der Preisverhandlungen zwischen den pharmazeutischen Unternehmern und dem GKV-Spitzenverband samt einem Schiedsstellenverfahren regelt.

Neben diesem neuen Preisfindungsmodell für neue Arzneimittel enthielt der AMNOG-Entwurf noch eine Reihe weiterer unabhängige



Maßnahmen, wie z. B. eine Neuregelung der Rabattverträge, die unter anderem eine neue Rechtszuweisung von der Sozial- in die Zivilgerichtsbarkeit vorsah sowie die sehr umstrittene Mehrkostenregelung, bei der die Patienten ein anderes als das Rabattpräparat der Kasse wählen können, die Mehrkosten aber selber tragen müssen.

Weiterhin wurde die Zweitmeinungsregelung, nach der bei der Verordnung von besonderen Arzneimitteln ein Spezialist konsultiert werden musste, aufgehoben. Auch die Regelungen zu den Richtgrößenprüfungen wurden gelockert, indem beispielsweise die Rabattverträge der Kassen in die Prüfung der Ärzte einbezogen werden müssen. Die Großhandelsspanne bei Fertigarzneimitteln wurde neugefasst und beträgt seither 70 Cent pro Packung und einem Zuschlag von 3,15 Prozent, begrenzt auf höchstens 37,80 Euro.

Daneben wurde die Unabhängige Patientenberatung Deutschlands, die bis dahin ein Modellversuch war, in die Regelversorgung überführt.

Im weiteren parlamentarischen Verfahren im Bundestag kamen über Änderungsanträge weitere bedeutsame Maßnahmen hinzu, wie die Anhebung des Herstellerrabatts, die die pharmazeutischen Unternehmer den gesetzlichen Krankenkassen gewähren müssen, von 6 auf 16 Prozent, befristet bis Ende 2013 sowie die Einsetzung eines Preismoratoriums für im Markt befindliche Arzneimittel auf die Preise vor dem 1. August 2009, das mit kleinen Veränderungen bis heute Bestand hat.

### **Änderungsanträge**

Darüber hinaus wurde auch über einen Änderungsantrag die mittlerweile umstrittene Ausnahmeregelung vom Nutzenbewertungs- und Preisfindungsverfahren umgesetzt, nach der Medikamente für seltene Erkrankungen mit maximal 5 Patientinnen und Patienten auf 10.000 Einwohner, den sogenannten „Orphan Drugs“, die Zulassung selbst schon als Zusatznutzen zu bewerten. Erst wenn der pharmazeutische Unternehmer mit dem Medikament einen Umsatz von 50 Millionen in den letzten 12 Monaten im GKV-Arzneimittelmarkt erzielt, muss er dem GBA ein Dossier vorlegen und das Medikament einer Nutzenbewertung unterziehen.

Die Bundesregierung schätzte im Gesetzentwurf insgesamt die finanziellen Einsparungen für die GKV beim neuen Verfahren der frühen Nutzenbewertung und den Preisverhandlungen aufsteigend ab 2012 auf 2 Mrd. Euro, aufgeteilt auf 1,7 Mrd. Euro für die Medikamente, bei denen Preisverhandlungen wegen eines festgestellten Zusatznutzens stattfinden und 300 Mio. Euro für Medikamente, die keinen Zusatznutzen aufweisen und direkt einer Festbetragsgruppe zugeordnet werden.

### **Erwartungshaltung des Gesetzgebers**

In den Folgejahren wurde das Gesetz von den nachfolgenden Regierungen an einigen Stellen geändert. So wurde von der Koalition aus Union und SPD mit dem „Vierzehnten Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetz (14. SGB V ÄndG)“ 2014 der Be-

standsmarktaufruf, also die Nutzenbewertung im Bestandsmarkt, aufgehoben und der befristet erhöhte Herstellerrabatt bei 7 Prozent festgelegt.

Im Frühjahr 2017 wurde mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG) beschlossen, dass Ärztinnen und Ärzte über ein Informationssystem besser über Fragen des Zusatznutzens in Kenntnis gesetzt und damit deren Therapieentscheidungen verbessert werden sollen. 2019 wurde im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)“ beschlossen, dass bei der Berechnung der 50 Millionen Euro-Schwelle für „Orphan Drugs“ auch Umsätze außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung, wie z.B. im Rahmen einer stationären Behandlung im Krankenhaus, berücksichtigt werden sollen.

**Kritik am AMNOG** Erwartbar kam nach Vorlage des Gesetzentwurfs von den meisten Akteuren des Gesundheitssystems, Verbänden der pharmazeutischen Industrie, der Apotheker, der Krankenkassen erhebliche Kritik uvm. Deren Argumente sollen hier nicht noch einmal nachvollzogen werden. Wer daran interessiert ist, kann diese beispielsweise auf der Website des Deutschen Bundestages in den Stellungnahmen zur AMNOG-Anhörung im September 2010 nachlesen. Allgemein gilt aber in der Gesundheitspolitik, wenn ein Gesetz von möglichst vielen Akteuren außer den Patientinnen und Patienten kritisiert wird, hat der Gesetzgeber vieles richtiggemacht.

Auch die SPD-Bundestagsfraktion, als damals größte Oppositionsfraktion im Bundestag, sparte nicht mit Kritik. In einem Entschließungsantrag zur 2./3. Lesung des Gesetzentwurfs fasste sie ihre Kritikpunkte zusammen. Unter anderem kritisierte sie die Übertragung des Rechtswegs von der Sozial- zur Zivilgerichtsbarkeit bei Streitigkeiten über Rabattverträge der Krankenkassen als sachwidrige und ineffektive Regelung, die zukünftige Einsparungen gefährden werde. Besonders scharf kritisierte sie die Mehrkostenregelung bei rabattvertragsgeregelten Verordnungen. Sie sei der Einstieg in ein System von Grund- und Wahlleistungen und ein Mosaikstein auf dem Weg zur Privatisierung der GKV, hebele sowohl das Solidar- und Bedarfsprinzip als auch das Sachleistungsprinzip aus. Diese Vorhersage traf zum Glück für die Versicherten so nicht ein. Weiter kritisierte sie, dass künftig Hersteller von Arzneimitteln und Medizinprodukten Vertragspartner in der integrierten Versorgung werden können. Es bestehe die Gefahr, dass die Behandlung in solchen Verträgen nicht mehr von medizinischen Erwägungen geleitet werde, sondern von unternehmerischen Interessen. Außerdem hätten Erfahrungen aus den Vereinigten Staaten gezeigt, dass insbesondere bei sehr teuren Arzneimitteln aufgrund von Fehlanreizen keine Einsparungen erzielt würden.

**Kritik an fehlender Kosten-Nutzen-Bewertung** Insbesondere kritisierte die SPD-Bundestagsfraktion drei weitere Punkte an dem Gesetzentwurf. Zum einen, dass die frühe Nutzenbewertung in erster Linie zur Preisfindung dient, Aussagen über den

tatsächlichen Nutzen aber nur durch Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertungen zu einem späteren Zeitpunkt zu treffen sind, die im Gesetzentwurf aber nur in Ausnahmefällen vorgesehen seien. Dadurch würde sich die Qualität der Versorgung verschlechtern. Zum anderen lehnte sie die 50-Millionen Euro Umsatzschwelle für „Orphan Drugs“ ab. Sie sei geeignet, insbesondere Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen risikoreichen Therapien auszusetzen, da bei diesen Arzneimitteln auf jegliche Nutzenbewertung verzichtet werde und der Nutzen schon mit der Zulassung belegt sei. Hersteller hätten bereits in den Jahren zuvor verstärkt auf Arzneimittel für kleine Patientengruppen gesetzt, nach und nach die Indikationen erweitert und so in einigen Fällen aus „Orphan Drugs“ Blockbuster gemacht. Diese Strategien der Industrie erhielten nun Rückenwind mit fatalen Folgen für die Entwicklung der GKV-Arzneimittelausgaben.

Im Zentrum der Kritik der SPD-Bundestagsfraktion stand, dass weiterhin im ersten Jahr nach der Zulassung eines Arzneimittels der vom Hersteller diktierte Preis gelten sollte und dieser der Ausgangspunkt für die Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband wäre. Hersteller würden die zu gewährenden Rabatte bei den Ausgangspreisen berücksichtigen. In der Öffentlichkeit war in diesem Zusammenhang schnell von „Mondpreisen“ und vom „Teppichhändler-Effekt“ die Rede. Ein Begriff der bei dieser Branche erheblichen Unmut auslöste, da sie nicht auf eine Stufe mit der Pharmaindustrie gestellt werden wollte.

Die freie Preissetzung im ersten Jahr nach Markteintritt, die fehlende Nutzenbewertung bei „Orphan Drugs“ und die Mehrkostenregelung waren auch die tragenden Gründe, warum die SPD-Bundestagsfraktion – ebenso wie die Fraktionen von Bündnis90/Grüne und Linke – den Gesetzentwurf in der abschließenden Sitzung des Gesundheitsausschusses ablehnte. Das geplante Einsparziel bei den GKV-Arzneimittelausgaben sei durch das Gesetz nicht zu erreichen.

**Unverständnis:  
Freie Preise im  
ersten Jahr**

**Nicht erreichbare  
Einsparziele**

### **3.2.3 Wie hat sich nun der GKV-Arzneimittelmarkt in den 10 Jahren nach dem AMNOG-Beschluss entwickelt?**

Nach der Statistik des Bundesgesundheitsministeriums sind die GKV-Ausgaben nach einem leichten Rückgang im Jahr 2011 auf 29,12 Mrd. Euro, der im Wesentlichen dem erhöhten Herstellerrabatt und dem Preismoratorium zu verdanken ist, kontinuierlich jedes Jahr angestiegen auf 41,04 Mrd. Euro im Jahr 2019. Seit 2011 sind die Ausgaben um etwa 40 Prozent gestiegen, im Durchschnitt jedes Jahr um die fünf Prozent, die im Gesetzentwurf als Begründung für das AMNOG angeführt wurden. Die Arzneimittelausgaben sind damit nach dem Krankenhaus und beinahe gleichauf mit den Ausgaben für ärztliche Behandlung der drittgrößte Ausgabenblock.

**Stetig steigende  
Arzneimittel-  
ausgaben**

**Transparenz und Marktberreinigung** Dabei durchliefen nach dem WiDO Bericht zum GKV-Arzneimittelmarkt 2020 bis Ende 2019 insgesamt 273 neue Arzneimittel die frühe Nutzenbewertung, von denen immerhin 172 einen Zusatznutzen zumindest in einer Teilpopulation aufwiesen. Bei 101 neuen Arzneimitteln ließ sich kein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie finden. Somit hat das AMNOG kaum Einfluss auf die Ausgabenentwicklung, schafft aber eine erhöhte Transparenz für Patientinnen und Patienten und Ärztinnen und Ärzte über den Nutzen neuer Arzneimittel. 46 Arzneimittel wurden sogar ganz oder zumindest zeitweise von den pharmazeutischen Unternehmern vom Markt genommen. Da diese wahrscheinlich ohne frühe Nutzenbewertung zu zusätzlichen unnötigen Ausgaben geführt hätten, kann man das durchaus dem Erfolg des AMNOG zurechnen.

**Hochpreisige neue Therapien** Hauptursache für den unverminderten Ausgabenanstieg im GKV-Arzneimittelmarkt bleiben dennoch auch weiterhin die patentgeschützten Arzneimittel und hier insbesondere die neuen Arzneimittel, da die Bestandsmarktmedikamente weiterhin dem Preismoratorium unterliegen, auch wenn die Hersteller seit 2018 einen Inflationsausgleich ansetzen können. Ursache dafür ist die Strukturkomponente des GKV-Arzneimittelmarktes, insbesondere der Intermedikamenteneffekt, bei dem die Verordnung älterer durch neue, patentgeschützte Arzneimittel abgelöst wird. Ein neues patentgeschütztes Arzneimittel, das in den letzten drei Jahren auf den Markt gekommen ist, kostet laut WiDO mit 14.000 Euro dreimal so viel wie eines aus dem Bestandsmarkt. Der Anteil am Arzneimittel-Gesamtumsatz der GKV der patentgeschützten Arzneimittel beträgt im Jahr 2019 mittlerweile 47 Prozent bei einem Anteil von 7 Prozent der Verordnungen. Die umsatzstärkste Arzneimittelgruppe sind dabei Onkologika, die mittlerweile für rund 7 Mrd. Euro Umsatz stehen und über beschleunigte Zulassungsverfahren der EMA zudem immer schneller in den Markt gelangen.

**Ziel nur zum Teil erreicht** Auch wenn laut „Arzneiverordnungs-Report 2019“ im Jahr 2018 das erste Mal das Einsparziel des AMNOG von 2 Mrd. Euro mit Einsparungen durch Erstattungsbeiträge nach § 130b SGB V von 2,650 Mrd. Euro erreicht wurde und von 2012 bis 2018 Einsparungen von insgesamt 7,293 Mrd. Euro zu Buche standen, sind die Ziele des AMNOG nur zum Teil erreicht.

### 3.2.4 Fazit und Ausblick

Es besteht nach wie vor Handlungsbedarf, um das Ziel einer effizienten Arzneimittelversorgung zu erreichen.

**Neuregelung der Orphan Drugs** In einem ersten Schritt sollten die Regelungen für „Orphan Drugs“ weiterentwickelt werden. Es macht keinen Sinn, dass gerade Medikamente für seltene und oft schwere Erkrankungen keine ausreichende Nutzenbewertung erfahren und somit für diese besonders vulnerablen Patienten keine Transparenz besteht.

Der nach 130b SGB V verhandelte Preis sollte rückwirkend für den Markteintritt des Arzneimittels gelten. Es macht nach wie vor keinen Sinn, dass der „Mondpreis“ ein Jahr lang vom Unternehmer genommen wird, wenn durch ein mittlerweile bewährtes, klar geregeltes Preisfindungssystem ein anderer Preis ermittelt wurde. Hier wird ein nicht unerhebliches Einsparvolumen nicht realisiert. Darüber hinaus sollte das ganze AMNOG-Verfahren verbessert werden, indem man es entbürokratisiert und beschleunigt. Hier könnte man Stellungnahmeverfahren straffen und die gesamte Zeitdauer des Prozesses auf sechs bis neun Monate verkürzen.

**Rückwirkung  
des Erstattungsbetrages**

Sowohl Unternehmer als auch GKV-Spitzenverband können nach dem AMNOG bereits jetzt eine Neubewertung eines AMNOG-Arzneimittels verlangen. Dies könnte man verpflichtend machen, beispielsweise drei oder fünf Jahre nach Markteintritt auf der Basis von Beobachtungsstudien, die das Versorgungsgeschehen abbilden.

**Verpflichtende  
Re-Evaluation**

Des Weiteren wäre die Einführung von „Risk-Sharing“-Modellen eine Option. Gerade im Bereich der Krebsbehandlung, der in den nächsten Jahren demografiebedingt weiter stark wachsen wird, betragen die Therapiekosten zum Teil zwischen 10.000 und über 120.000 Euro pro Patient für besonders innovative Therapiekonzepte. Die Kosten sollten von den Krankenkassen nur dann übernommen werden, wenn der Patient auf die Therapie anspricht (Remission). Ohne Wirkung sollten die Kosten vom Hersteller getragen werden. So kann sichergestellt werden, dass jeder geeignete Patient die Arzneimittel auch bekommt, die Arzneimittel aber nicht vermarktet werden für Patientengruppen, die von der Therapie nicht profitieren.

**„Risk-Sharing“**

### 3.3 Rückblick und Ausblick aus Sicht des GBA

*Ein Gastbeitrag von: Prof. Josef Hecken, Unparteiischer Vorsitzender des GBA*

#### 3.3.1 Einleitung

##### **AMNOG: Ausweg oder Holzweg?**

„Die frühe Nutzenbewertung: Ausweg oder Holzweg?“ – so titelten Anfang 2011 einschlägige Fachzeitschriften<sup>108</sup>, nachdem am 1. Januar 2011 das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft getreten war. Mittlerweile ist das zu Beginn immer als „lernendes System“ überschriebene Verfahren eine feste Größe auf dem Weg in den Arzneimittelmarkt Deutschlands. Auch wenn das AMNOG primär als Instrument zur fairen Preisgestaltung<sup>109</sup> bei patentgeschützten Arzneimitteln geschaffen wurde, führte dieses Gesetz in der Konsequenz zu einer unabhängigen, evidenzbasierten Arzneimittelbewertung – ohne eine vierte Hürde für den Zugang zu neuen Arzneimitteln für Patientinnen und Patienten aufzubauen.

Das Prozedere bei der frühen Nutzenbewertung hat sich im Grunde seit der Einführung nicht geändert, auch wenn in regelmäßigen Abständen durch neue Gesetze einzelne Regelungen modifiziert, abgeschafft oder neu eingeführt wurden. Nach mittlerweile 471 Bewertungsverfahren für 271 unterschiedliche Arzneimittel (Stand: 1. Mai 2020) hat sich das Vorgehen etabliert. Zahlreiche Arzneimittel wurden bereits einer erneuten Bewertung zugeführt, sodass neben der frühen Nutzenbewertung auch spätere Nutzenbewertungen in bestimmten Indikationen vorliegen. Bei jeder einzelnen Bewertung bleibt jedoch gleich, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) sich mit deren Unsicherheiten und Evidenzlücken erneut auseinandersetzen muss.

Am Ende eines jeden Beschlusses schließt sich in der Regel eine Erstattungsbetragsverhandlung an. Das hat zur Folge, dass inzwischen einzelne Arzneimittel in Deutschland nicht mehr per se teurer sind als in anderen europäischen Ländern. Dennoch bleibt Deutschland bei patentgeschützten Arzneimitteln nach wie vor ein Hochpreisland.<sup>110</sup>

<sup>108</sup> Beneker C (2011).

<sup>109</sup> Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) (27.12.2010) Bundesgesetzblatt Teil I.

<sup>110</sup> Busse et al. (2016).

### 3.3.2 Überblick über wesentliche gesetzliche Anpassungen der frühen Nutzenbewertung in den letzten knapp 10 Jahren

#### AMG-Novelle 2012

Mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften erhielten pharmazeutische Unternehmen für eine Übergangszeit die Möglichkeit, unvollständige Nutzen-Dossiers nachbessern zu können und ihre Arzneimittel umgehend, anstatt nach einer Wartezeit von einem Jahr, einer erneuten frühen Nutzenbewertung durch den GBA unterziehen zu lassen. In der Anfangsphase der frühen Nutzenbewertung waren in sieben Fällen unvollständige Dossiers eingereicht worden, sodass der GBA mangels vollständiger Evidenzaufbereitung gezwungen war, einen Zusatznutzen für die betroffenen Präparate zu verneinen. Die Möglichkeit, einen Antrag auf Neubewertung zu stellen, wurde für vier Arzneimittel genutzt. Die Neubewertung ergab nur für eines eine andere Bewertung (Vandetanib, geringer Zusatznutzen<sup>111</sup>).

**Nachbesserung und erneute frühe Nutzenbewertung**

Des Weiteren wurde in diesem Gesetz vorgegeben, dass bei Beratungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Planung klinischer Studien die Zulassungsbehörden beteiligt werden sollen. Die Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörden und GBA hat sich seither intensiviert und mündete 2017 in einer Kooperationsvereinbarung zwischen BfArM, PEI und GBA<sup>112</sup>. Darüber hinaus wurden im § 130b SGB V die Vorgaben zur Berücksichtigung europäischer Preise in den Erstattungsbeitragsverhandlungen ergänzt.

**Zusammenarbeit mit EMA**

#### AMG-Novelle 2013

Mit dem Dritten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) die verpflichtende Vorgabe gestrichen, dass ausschließlich die wirtschaftlichste unter mehreren, evidenzbasiert gleichwertigen Therapiealternativen als Vergleich herangezogen werden muss. Dadurch wurde die Nutzenbewertung zum Teil von der Frage der Wirtschaftlichkeit entkoppelt und so ein breiterer Evidenzkörper für die Nutzenbewertung zugänglich. Zeitgleich wurde im § 130b SGB V angepasst, dass für Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen darf als die günstigste der ausgewählten Vergleichstherapien. Die pharmazeutischen Unternehmer, bei

**Vorgaben zu zVT und Festbetragsgruppen**

<sup>111</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Vandetanib: Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, [online], 05.09.2013, [letzter Zugriff am 01.05.2020], [www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Vandetanib\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf).

<sup>112</sup> Strukturierte Zusammenarbeit zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und dem Paul-Ehrlich-Institut, G-BA [www.g-ba.de/downloads/17-98-4082/Vereinbarung\\_G-BA-BfArM-PEI\\_2016-04-12.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-4082/Vereinbarung_G-BA-BfArM-PEI_2016-04-12.pdf) [letzter Zugriff am 28.04.2020].



denen der Zusatznutzen ausschließlich auf einer Bewertung gegenüber der wirtschaftlichsten zweckmäßigen Vergleichstherapie fußte, hatten die Möglichkeit, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen. Diese Option wurde nur für einen Wirkstoff<sup>113</sup> genutzt.

#### 14. SGB V-Änderungsgesetz

<b>Ende des Bestandsmarktaufrufs</b>	Mit dem Vierzehnten Gesetz zur Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch vom 1. April 2014 wurde rückwirkend zum 1. Januar 2014 der § 35a Absatz 6 SGB V (Bestandsmarktaufruf) aufgehoben. Der GBA hatte bereits im Dezember 2013, im Vorgriff auf ein zu erwartendes Gesetz, die Nutzenbewertung von Arzneimitteln im sogenannten Bestandsmarkt vorläufig ausgesetzt <sup>114</sup> . Nach Inkrafttreten des Gesetzes wurden alle entsprechenden laufenden Verfahren endgültig eingestellt. Nicht eingestellt wurden die abgeschlossenen Verfahren. Dies betraf die Nutzenbewertungen der Gliptine (Antidiabetika, Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin sowie deren Wirkstoffkombinationen mit Metformin), die mit Beschluss vom 7. Juni 2012 zur Dossiereinreichung <sup>115</sup> aufgefordert wurden.
<b>Welche Wirkstoffe wären bewertet worden?</b>	Neben den Gliptinen befanden sich unter den aufgerufenen Bestandsmarktarzneimitteln unter anderem Wirkstoffe zur Behandlung von Schmerzen, Osteoporose, Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen aber auch onkologische Arzneimittel <sup>116</sup> . Diese Arzneimittel wurden aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die Versorgung aufgerufen, insbesondere im Hinblick auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit dem Arzneimittel versorgt wurden, die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung sowie die Qualität der Versorgung in der jeweiligen Indikation. Vom Aufruf ausgenommen waren grundsätzlich Wirkstoffe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden, die der Festbetragsregelung unterlagen oder von der Verordnung ausgeschlossen waren.
<b>Hoher administrativer Aufwand</b>	Mit dem Ende der Bestandsmarkt看wertung wurde ein chronischer Konfliktherd beseitigt. Der Aufwand für die Erstellung eines „Bestandsmarkt-Dossiers“ für die frühe Nutzenbewertung war ungleich höher als für neue Arzneimittel, die nach dem 1.1.2011 auf den

<sup>113</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Perampanel: Beschluss über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, [online], 06.02.2014, [letzter Zugriff am 01.05.2020] [www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/#beschlusse](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/#beschlusse).

<sup>114</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Nach Gesetzesreform: G-BA stellt Nutzenbewertungsverfahren des Bestandsmarktes endgültig ein, Pressemitteilung, [online] 17.04.2014 [letzter Zugriff am 04.05.2020] [www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/532/](http://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/532/).

<sup>115</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Veranlassung einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 VerfO, [online], 07.06.2012 [letzter Zugriff am 04.05.2020] [www.g-ba.de/beschluesse/1499/](http://www.g-ba.de/beschluesse/1499/).

<sup>116</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Veranlassung einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs. 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 VerfO, [online], 14.11.2013 [letzter Zugriff am 04.05.2020] [www.g-ba.de/beschluesse/1853/](http://www.g-ba.de/beschluesse/1853/).



Markt kamen. Denn für Bestandsmarktarzneimittel existierte in der Regel ein Vielfaches an Studien, die seit der Zulassung dieser Arzneimittel in den verschiedenen Ländern durchgeführt wurden. Es war zweifelhaft, ob der erhoffte Wissensgewinn für die Öffentlichkeit und das mögliche Einsparpotential für die GKV den erheblichen Mehraufwand, der durch die verpflichtende vollständige Aufbereitung aller Studien in deutscher oder englischer Sprache sowie durch die Bewertung der zum Teil sehr heterogenen Evidenz entstand, tatsächlich aufwiegen würde. Zudem war abzusehen, dass die Bewertungen aufgrund von Wettbewerbsverzerrungen jahrelange lähmende Rechtsstreitigkeiten nach sich ziehen würden.

Das Grundprinzip der frühen Nutzenbewertung, dass nur für Arzneimittel mit patientenrelevantem Zusatznutzen im Sinne einer qualitativ besseren Arzneimittelversorgung, ein höherer Preis bezahlt werden soll, ließ sich in der Praxis für Bestandsmarktarzneimittel nicht ohne Weiteres umsetzen. Das entfallene Einsparpotential wurde durch den Gesetzgeber durch die Verlängerung des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V und der Erhöhung des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 S. 1 SGB V aufgefangen.

### **AMVSG**

Das im März 2017 verabschiedete Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (AMVSG) beinhaltet eine Reihe kleinerer und größerer Anpassungen des AMNOG-Verfahrens, darunter die Klarstellung für welche Arzneimittel keine Verpflichtung zur Vorlage eines Dossiers besteht, sowie die Klarstellung, dass ein Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung nur vor dem erstmaligen Inverkehrbringen möglich ist. Außerdem sollte der GBA festlegen, unter welchen Bedingungen festgestellt wird, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Wenn ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, sollen die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels geringer als die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein und bei Arzneimitteln ohne Zusatznutzen soll – statt darf – der Erstattungsbetrag die Kosten der zVT nicht übersteigen.

### **Kleinere und größere Anpassungen**

Im Rahmen dieses Gesetzes wurde im § 78 AMG geregelt, dass vereinbarte Erstattungsbeträge auch für den stationären Bereich gelten. In der Regel führte ein rein stationärer Gebrauch von Arzneimitteln zu einer positiven Freistellungsentscheidung. Die Gesetzesänderung initiierte im GBA die Diskussion, inwiefern diese Spruchpraxis weiterhin tragbar wäre: da die Erstattungsbeträge auf Basis dieses Gesetzes auch in Krankenhäusern ihre Anwendung finden, wird unterstrichen, dass auch die Feststellung zum Zusatznutzen in diesen Versorgungsbereich hineinreicht. Eine Nutzenbewertung allein auf Grundlage des Vertriebsweges zu verneinen, erschien vor dem Hintergrund dieser Gesetzesänderung nicht haltbar. Seit 2018 werden regelhaft auch rein stationär eingesetzte Arzneimittel, so-

fern sie nicht unterhalb der 1 Million-Euro-Umsatzgrenze bleiben, bewertet.

### **Digitalisierung der Beschlüsse**

Eine besonders wesentliche Neuerung im Rahmen des AMVSG betraf die Beauftragung des GBA, die Nutzenbewertungsbeschlüsse innerhalb eines Monats nach Beschlussfassung in einer maschinenlesbaren Fassung für die Abbildung in der Arztsoftware bereitzustellen. Die Praxissoftware muss diese aufbereiteten Informationen künftig zwingend enthalten. Die Debatte um die Inhalte des Arztinformationssystems hielt etwa zwei Jahre an, bis im August 2019 die entsprechende Rechtsverordnung in Kraft getreten ist. Die Sorge um eine zu stark steuernde Wirkung der abgebildeten Informationen im Hinblick auf Therapiefreiheit der Ärzte, mögliche Verknüpfungen mit Leitlinien oder Wirtschaftlichkeitshinweise durch den GBA, dominierten die Diskussion. Schließlich beschränkte sich die Rechtsverordnung auf die wesentlichen Bestandteile eines Beschlusses. Auch auf die Abbildung der Kosten, deren regelhafte Aktualisierung und Anpassung enormen Pflegeaufwand ausgelöst hätte, wurde verzichtet.

Durch die explizite Beauftragung, dass in den Praxissoftwareprogrammen der Ärztinnen und Ärzte die Nutzenbewertungsbeschlüsse aufbereitet abgebildet werden müssen, kommt der Gesetzgeber einem in den letzten Jahren offensichtlichen Defizit entgegen: Die Informationen aus den Nutzenbewertungen kommen nicht bei den Verordnern an und sind bislang nur einem kleinen Expertenpublikum bekannt. Dabei enthalten die veröffentlichten Dokumente eine Extraktion der klinischen Daten, nicht nur aus Zulassungsstudien, sondern auch aus weiteren Unterlagen, und geben Hinweise auf Evidenzlücken und Unsicherheiten in den vorgelegten Daten. Durch eine übersichtliche Aufbereitung der einzelnen Abschnitte soll Abhilfe geschaffen werden. 2020 wird nun die Umsetzung starten, danach muss evaluiert werden, inwiefern die Informationen aus den Nutzenbewertungsbeschlüssen, unterstützt durch das Arztinformationssystem, in der Ärzteschaft angekommen sind bzw. an welchen Stellen möglicherweise nachjustiert werden muss oder welche Informationen möglicherweise zusätzlich gegeben werden müssen und welche eher entbehrlich sind.

### **GSAV**

#### **Mutige Neuerungen im AMNOG**

Das im August 2019 in Kraft getretene Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) enthielt eine Reihe mutiger Neuerungen. Insbesondere die Möglichkeit, dass der GBA anwendungsbegleitend bei bestimmten Arzneimitteln weitere Datenerhebungen fordern kann, mit der Konsequenz, dass bei Nichterfüllung Abschläge im Erstattungsbetrag zu erwarten sind, ist Chance und Herausforderung zugleich. Zum einen gibt es der pharmazeutischen Industrie die Möglichkeit, noch nicht aussagekräftige Daten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung im Nachgang zu ergänzen und zu bestimmten Fragestellungen weitere Evidenz zu liefern, zum ande-

ren sind die Unternehmer so aber auch in der Pflicht, alles daran zu setzen, diese Daten zu erheben. In der Vergangenheit hat der GBA zwar diverse Beschlüsse befristet, zum Teil mit der Auflage, Evidenz aus Registern vorzulegen oder neue Studien aufzulegen, jedoch wurden diese Forderungen im Rahmen der Befristungsaufgaben nicht oder nur mangelhaft erfüllt. Mit diesem Gesetz ist der GBA stärker in die Planung eingebunden und angehalten, konkretere Vorgaben an Fragestellung und Umsetzung der Forderungen zu formulieren. Dies bedeutet wiederum, dass für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung eine frühzeitige Beratung innerhalb des GBA und mit dem pharmazeutischen Unternehmer unter Einbindung von Fachexpertise, Zulassungsbehörden, Registerbetreibern und Patientinnen und Patienten erforderlich ist. Da aber die anwendungsbegleitende Datenerhebung nur für ganz bestimmte Arzneimittel möglich ist, muss auch darauf geachtet werden, dass die Anforderungen unter der Prämisse der Verhältnismäßigkeit und im Hinblick auf den relevanten Patientennutzen sich auf wesentliche Evidenzlücken und Endpunkte beschränken.

Unbestritten bleibt, dass die Nutzenbewertung eine Zusatznutzenbewertung ist und eine vergleichende Bewertung die Basis der Entscheidung bildet. Vergleichende Daten gegenüber anderen Therapien lassen sich am besten im Rahmen von Indikationsregistern erfassen. Deshalb könnte es ein sinnvoller Weg sein, dass in den Fällen, in denen noch keine Indikationsregister etabliert sind, der GBA die zentrale Stelle bildet, um solche Register zu fördern, zu unterstützen und zu verwalten. Es muss vermieden werden, dass eine kleinteilige, nicht verwertbare Datensammlung in einzelnen Produktregistern der jeweiligen Unternehmen erfolgt. Die Registerlandschaft muss nachhaltig sinnvoll umgestaltet werden, damit das „Nicht-Wissen“ minimiert werden kann.

Eine weitere wesentliche Änderung durch das GSAV bezieht sich auf die Möglichkeit bei Arzneimitteln für neuartige Therapien (sogenannte ATMPs) eine Richtlinie nach § 136a Abs. 5 SGB V zu erstellen, die verpflichtende Maßnahmen für die Qualität der Anwendung von ATMPs bestimmen soll. Bei den ATMPs handelt es sich um hochspezialisierte und komplexe Leistungen, die ein besonders hohes Maß an Übung und Erfahrung voraussetzen. Zudem liegen zum Zeitpunkt der Zulassung häufig nur mangelhafte Erkenntnisse zum therapeutischen Stellenwert und zu Langzeitrisiken dieser Arzneimittel vor, weshalb ihr Einsatz oft besondere Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung, in der Abwägungsentscheidung zu Therapiealternativen und strukturierter Nachsorge bedarf. Deshalb ist es zu begrüßen, dass ausschließlich solche Leistungserbringer an der Versorgung dieser Patientinnen und Patienten beteiligt sein sollten, die eine entsprechende Qualifikation aufweisen.

**Indikationsregister  
als neue Daten-  
quelle**

**Herausforderung  
ATMPs**

### TSVG

**Beschlüsse für internationale Öffentlichkeit** Das am 11. Mai 2019 in Kraft getretene Gesetz für schnellere Termine und bessere Versorgung beauftragte den GBA innerhalb eines Monats nach Beschlussfassung den Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss nach § 35a SGB V in englischer Sprache zu veröffentlichen. Im Rahmen der immer wichtigeren Rolle des GBA in der Europäischen Zusammenarbeit ist die Verfügbarkeit der Informationen und Transparenz der Entscheidungen für die interessierte internationale Öffentlichkeit essentiell.

### GKV-FKG

**Weitere Konkretisierungen der frühen Nutzenbewertung** In dem im März 2020 in Kraft getretenen Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FKG) finden sich noch einige klarstellende Regelungen für die frühe Nutzenbewertung. So kann eine anwendungsbegleitende Datenerhebung frühestens mit dem erstmaligen Inverkehrbringen eines Arzneimittels gefordert werden. Zudem besteht nun für alle Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), außer für Gewebeprodukte, die Verpflichtung zur Vorlage eines Nutzenbewertungsdossiers. Bei Gewebeprodukten muss der GBA weiterhin abwägen, inwiefern der ärztliche Anteil an der Behandlung überwiegt, dass eine Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h erfolgen sollte. Außerdem können sich pharmazeutische Unternehmer von Reserveantibiotika von der Vorlage eines sogenannten „Voll dossiers“ freistellen lassen, sofern das Antibiotikum den (noch vom RKI festzulegenden) Kriterien für ein Reserveantibiotikum entspricht. Der GBA hat ausschließlich festzustellen, dass ein Zusatznutzen belegt ist, ohne Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens noch der Aussagekraft.

### 3.3.3 Rückblick auf knapp 10 Jahre AMNOG – die größten Diskussionsthemen

#### Mischpreis und Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge

**Referenzpreis- und Wirtschaftlichkeitsdebatte** Die Frage der Preisvertraulichkeit taucht in regelmäßigen Abständen immer wieder auf. Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie würde durch eine Vertraulichkeit des Preises die deutsche Referenzpreiswirkung entfallen und die Abwärtsspirale bei der Preisverhandlung gestoppt werden. Auf Seiten der Krankenkassen wird betont, dass Deutschland keinesfalls das einzige Referenzland für die Preisfestlegungen in anderen Ländern sei, sondern eines unter vielen. Abgesehen von der Referenzpreisdebatte könne man die Beteiligten des Gesundheitssystems nicht gänzlich aus der Wirtschaftlichkeitsverantwortung heraushalten, denn ohne eine Vorstellung der Kosten, könnten finanzielle Auswirkungen der Verordnung bestimmter Arzneimittel nicht mehr abgeschätzt werden.

Klar ist, dass wir bei der ganzen Diskussion um die Preistransparenz nicht das Ziel aus den Augen verlieren sollten. Wenn wir uns im deutschen Gesundheitssystem eine gute Versorgung mit möglichst breitem Angebot an evidenzbasiert guten Therapiealternativen leisten wollen, müssen wir über die Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge nachdenken dürfen und an Möglichkeiten arbeiten, wie Ärztinnen und Ärzte dennoch über eine Größenordnung oder das Verhältnis der Preise der unterschiedlichen Therapien untereinander informiert werden könnten. Ein Modell könnte eine temporäre Vertraulichkeit sein, zum Beispiel bei befristeten Beschlüssen zu einem Wirkstoff oder bis zur erneuten Bewertung, wenn noch weitere Datenerhebungen beauftragt wurden.

**Modellidee:  
temporäre  
Vertraulichkeit**

Neben der Diskussion zur Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge ergaben sich kurzzeitig nach einem Urteil des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg vom Juni 2017 Unsicherheiten in Bezug auf die Rechtmäßigkeit der verhandelten Mischpreise. Dabei ermöglicht gerade diese Mischkalkulation Kompromisse in den Preisverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband. Würde für jede Teilpopulation eine Preisfestsetzung stattfinden, müsste eine enorme Bürokratie bewältigt werden, da bei jeder Abgabe die Teilindikation, für die das Arzneimittel verordnet wird, dokumentiert werden müsste. Das wäre erstens aufgrund des Datenschutzes nicht möglich und zweitens lassen sich oftmals die genauen Patientenzahlen für die einzelnen Teilpopulationen, die für eine Preisfestsetzung je bestimmten Zusatznutzen erforderlich sind, auf Basis der vorhandenen epidemiologischen Daten überhaupt nicht ermitteln. Insofern ist die Mischpreisbildung bis heute eine gelebte Praxis, die derzeit keine Alternative hat.

**(Juristische)  
Debatte um  
Mischpreise**

### **Teilpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Endpunkte – Herausforderungen bei der Nutzenbewertung**

Das Verfahren der Nutzenbewertung hat sich als sehr transparent und produktiv erwiesen. Vor der Dossiereinreichung im GBA finden Beratungsgespräche mit den pharmazeutischen Unternehmen in unterschiedlichen Phasen der Arzneistoffentwicklung statt, mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung werden die Module 1–4 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers und die für das Verfahren festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit der zu Grunde gelegten Evidenzübersicht veröffentlicht. Die Fachöffentlichkeit und die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer haben daraufhin die Gelegenheit sich schriftlich und anschließend mündlich zu allen Aspekten der Nutzenbewertung zu äußern. Eine besondere Dynamik entsteht bei solchen Anhörungen immer, je mehr klinische Experten anwesend sind. Der GBA kann sich dann auf Basis der Diskussion, auch gern der kontroversen Diskussion, ein besseres Bild zum Stellenwert der Therapien im Vergleich zu bereits bewerteten Therapieoptionen machen. Nicht selten führten diese Anhörungen zu Modifikationen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie,

**Verfahrenspraxis  
der Nutzen-  
bewertung**

Nachauswertungen zu bestimmten Analysen oder zu lebhaftem Diskurs zur Patientenpopulation.

#### Teilpopulationen

#### **Hauptkritikpunkt Teilpopulationen**

Häufig geäußert Hauptkritikpunkt bei der Nutzenbewertung ist die Unterscheidung des Zusatznutzens in einer Indikation in verschiedenen Teilpatientengruppen. Dabei handelt es sich bei der Identifikation von Patientengruppen mit bedeutsamen therapeutischem Zusatznutzen um einen gesetzlichen Auftrag, der sich aus dem AMNOG ergibt. Der GBA ist im Laufe der Jahre sehr zurückhaltend geworden in Bezug auf die Unterteilung von Indikationen in verschiedene Patientenpopulationen. Hauptgrund für die Unterscheidung von Teilpopulationen ist oftmals die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels selbst oder die Zulassungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT). Ist beispielsweise die zVT nur für eine Teilpopulation zugelassen, bestimmt der GBA in der Regel für die nicht von der zVT umfasste Population eine separate Gruppe. Der zweite Grund für die Subgruppeneinteilung ist die Evidenzlage: wenn sich aus dieser ergibt, dass klar voneinander abgrenzbare Populationen hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, der Prognose, der Diagnostik oder Behandlung existieren, dann werden die Patientenpopulationen in der Regel auch getrennt betrachtet und das Ausmaß des Zusatznutzens differenziert festgestellt. Wenn sich diese Patientenpopulationen nicht in den Studiendaten widerspiegeln, so drückt sich diese Evidenzlücke in einem nicht belegten Zusatznutzen in einer Teilpopulation aus. Inwiefern sich ggf. dennoch Populationen zusammenfassen lassen, ist Thema in den Stellungnahmen.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **zVT als Einzelfall- entscheidung**

Sehr kontrovers wurde und wird jeweils die Bestimmung der zVT in den Gremien und in der Öffentlichkeit diskutiert. Einerseits wird kritisiert, dass der GBA veraltete Therapien als Vergleich heranziehe, gleichzeitig wird andererseits kritisiert, dass die zVT zu schnell gewechselt werde.

Per Definition muss die zVT dem aktuellen, anerkannten Stand des medizinischen Wissens entsprechen. Schwierig wird es dann, wenn von neuen Arzneimitteln Therapielinien und -gebiete adressiert werden, zu denen auch die Kliniker keine Empfehlungen zu einer Standardbehandlung abgeben können. Welche Therapie ist zweckmäßig nach Versagen von fünf Vortherapien? Was ist die Standardtherapie bei einer Patientenpopulation, die sich heterogen aus den unterschiedlichsten Schweregraden und Symptomatiken zusammensetzt? In welchen Fällen kann man einen Off-Label-Use als Komparator akzeptieren und in welchen Fällen ist die vor Jahren bestimmte und in den Studien verwendete Vergleichstherapie nicht mehr geeignet, die aktuelle Frage nach dem Zusatznutzen für den deutschen Versorgungskontext valide zu beantworten? Es gibt für diese Fragestellungen nicht eine allgemeingültige Antwort, sondern der GBA



diskutiert jeden Einzelfall unter Berücksichtigung von Evidenz, Versorgung und Verhältnismäßigkeit.

Seit 2020 werden Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Fragen der zVT hinzugezogen. Dies kann sowohl im Rahmen einer Beratung erfolgen, die zum Zeitpunkt der Studienplanung stattfindet, als auch zu anderen Zeitpunkten im Verfahren der Nutzenbewertung. Es bleibt zu hoffen, dass die Hinzuziehung der Experten die Bewertung der Evidenzlage vereinfacht. Der Umgang mit der vorgelegten Evidenz wird uns noch die nächsten Jahre beschäftigen. Dabei wird zum einen wichtig sein, wie die Evidenz die Fragestellung der Nutzenbewertung beantworten kann gegenüber einer Planungssicherheit für die Unternehmer, die in eine Studie investieren.

#### Endpunkte

Auch die Akzeptanz von Endpunkten ist immer wieder Streitpunkt bei den Dossierbewertungen. In diesem Kernpunkt zeigt sich besonders, dass die Fragestellungen von „Arzneimittelzulassung“ und „Nutzenbewertung“ unterschiedlich sind: Während bei der Zulassung Wirksamkeit und Unbedenklichkeit abgewogen werden, ist es bei der Nutzenbewertung eine Abwägung von Nutzen und Zweckmäßigkeit bei Berücksichtigung der Verbesserung der Versorgungsqualität. In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist definiert: „Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein höherer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie“ und Nutzen bedeutet: „[...] der patientenrelevante, therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Deshalb wird unter Umständen der im Zulassungsprozess herangezogene Surrogatendpunkt, wie beispielsweise ein bestimmter Blutserumspiegel, in der Nutzenbewertung keine Rolle spielen, wenn sich nicht gleichzeitig auch Vorteile in Lebensqualität oder Symptomatik zeigen.

Das zeigt, dass neben der richtigen Patientenauswahl und des optimalen Komparators auch die Auswahl der relevanten Endpunkte eine große Bedeutung in der Studienplanung haben. Nicht immer gelingt es Unternehmen die zu diesen Gesichtspunkten durchgeführte Studienberatung auch in das Entwicklungsprogramm einzubringen. Wir sehen aber, dass die Beratung zu klinischen Studien beim GBA zunehmend in Anspruch genommen werden und fast jedes Produkt in der Nutzenbewertung zuvor zumindest einmal, eher sogar mehrmals, beraten wurde. Die Einschätzung zur Patientenrelevanz von Endpunkten ist ein konstantes Diskussionsthema in den Dossierberatungen.

#### **Unterschiedliche Anforderungen an Endpunkte**

### 3.3.4 Herausforderungen für die Zukunft

#### **Umgang mit abnehmendem Evidenzniveau bei den regulatorisch priorisierten Arzneimitteln, Orphan-Drugs und beschleunigte Zulassungen**

##### **Druck zu zeitnahen Zulassungen**

Wir haben in den letzten Jahren neben eher neutralen Arzneimittelentwicklungen auch Fälle von bedeutsamen Therapiefortschritten, in Indikationsbereichen wie beispielsweise der Onkologie oder Neurologie bewerten können, in denen Arzneimittel erstmals einen tatsächlichen Therapieerfolg brachten und diesen in sauber durchgeführten Studien nachgewiesen haben. Es gibt aber auch Arzneimittel, bei denen wir nicht wissen, ob der erhoffte oder versprochene Erfolg tatsächlich eintritt oder anhält. So stehen insbesondere Zulassungsbehörden unter einem enormen Druck durch Industrie, Medizin, Patienten oder auch Politik, – und das nicht nur in Zeiten einer Corona-Pandemie – Zulassungen noch schneller zu erteilen und Evidenzansprüche abzusenken. Auch wenn immer wieder von allen Seiten betont wird, dass trotz beschleunigter Zulassung die gleichen Qualitäts- und Sicherheitsstandards eingehalten werden, so geht die Zeitersparnis doch auf Kosten von validen Daten und gesicherten Endpunkten. Zulassungserteilungen, die mehr durch das Argument des „medical need“ und weniger auf Basis deutlicher Evidenz getroffen werden, machen auch die Entscheidungsfindung zum Zusatznutzen schwieriger. Es ist bisweilen unklar, ob eine kontrollierte Studie tatsächlich mehr Zeit in Anspruch genommen hätte oder ob man nicht im Vorfeld bessere Daten zum natürlichen Verlauf hätte generieren können. Ohne einen Vergleich lässt sich das Ausmaß eines Zusatznutzens nur schwer schätzen.

##### **Anwendungs- begleitende Datenerhebung als Lösung?**

Mit dem Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung lassen sich einige Probleme mit den unreifen Daten sicherlich lösen, denn wenn bestimmte patientenrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht erhoben werden konnten, lassen diese sich mit einer gut geplanten Registerstudie auch nach der Nutzenbewertung generieren. Das Problem mit den fehlenden Vergleichsdaten ist dadurch aber nicht immer in den Griff zu bekommen. Hier ist es erforderlich, dass bereits während der Arzneimittelentwicklung an Registern gearbeitet wird, in denen später auch die Ergebnisse der neuen Therapien erfasst werden können. Eine frühzeitige Konzeption der Datenerhebung, um natürliche Krankheitsverläufe zu erfassen, bei Indikationen, in denen keine Therapiealternative existiert, wäre wünschenswert.

Die Patienten und Patientinnen sollen möglichst rasch von neuen Therapien profitieren können, dafür ist es aber wichtig, dass die optimistischen Prognosen, die manchen Arzneimitteln auf Basis von Surrogatparametern voraussehen, nachhalten. Es ist natürlich wünschenswert, dass sich die Hoffnungen bestätigen, aber wenn der finale Nachweis des Zusatznutzens nicht erbracht werden kann, könnte das dazu führen, dass ein Zusatznutzen herabgestuft wird.



Die Interpretation der nach der Nutzenbewertung erhobenen Daten, bei positiven als auch bei negativen Ergebnissen mit Augenmaß aber auch mit gleichem Maßstab zu bewerten, wird eine der größten Herausforderungen der nächsten Jahre werden.

## Europa

Die europäische Zusammenarbeit im HTA-Bereich ist von zunehmender Bedeutung. Dies wurde insbesondere forciert durch die Europäische Kommission mit einem Verordnungsentwurf<sup>117</sup> zur Bewertung von Gesundheitstechnologien vom 31. Januar 2018. Ziel der Verordnung war, Mehrarbeit auf Seiten der pharmazeutischen Industrie als auch in den europäischen Staaten bei der Bewertung von neuen Arzneimitteln zu vermeiden sowie den Zugang zu diesen neuen Arzneimitteln für Patientinnen und Patienten in Europa zu beschleunigen. Problematisch an dem Entwurf war, dass dieser an entscheidenden Stellen sehr vage und ungenau blieb, die Umsetzung der Vorgaben jedoch, wie beispielsweise die Übernahme der europäischen Nutzenbewertung in nationale Entscheidungen, verpflichtend vorgab. In Deutschland gibt es seit 2011 ein etabliertes, transparentes Verfahren der Nutzenbewertung, mit standardmäßiger Einbindung von Patientenvertretern und Fachgesellschaften, mit einer auf evidenzbasierter Medizin gründenden Methodik, konkreten Vorgaben für die Aufbereitung der Daten und einer willkürfreien Auswahl der zu bewertenden Arzneimittel. Derzeit ist auf europäischer Ebene aber noch unklar, nach welcher Methodik die Studien bewertet werden, welches gemeinsames Verständnis von der Qualität der einzureichenden Daten und vom Inhalt des finalen Nutzenbewertungsberichtes besteht und wie die Abläufe koordiniert werden.

## EU-HTA

Bevor also die europäische Nutzenbewertung in die Produktivphase übergeht, muss die Testphase erfolgreich abgeschlossen sein. Bis diese beendet ist, erscheint eine einheitliche europäische Nutzenbewertung nicht durchsetzbar und die nationalen Bewertungen, mit der für die Zusatznutzenentscheidung erforderlichen Qualität, sind fortzusetzen. Die Herausforderung der nächsten Jahre wird sein, aktiv die Erfahrungen aus dem AMNOG-Prozess in die europäische Verfahrensgestaltung einzubringen, um zu erreichen, dass das Positive aus dem AMNOG-Prozess nicht verloren geht – zum Wohl aller Patientinnen und Patienten.

<sup>117</sup> Vorschlag für eine VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU, 31.01.2018, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A52018PC0051>.

### 3.3.5 Literatur

Beneker, C. (2011): „Beim AMNOG fehlen noch die Erfahrungswerte“. Ärztezeitung online vom 02.02.2011.

Busse, R., Panteli, D., Schaufler, J., Schröder, H., Telschow, C., Weiss, J. (2016): Europäischer Preisvergleich für patentgeschützte Arzneimittel. In: Schwabe, U., Paffrath, D. (eds) Arzneiverordnungs-Report 2016. Springer, Berlin, Heidelberg.

### 3.4 Rückblick und Ausblick aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes

*Ein Gastbeitrag von: Dr. Antje Haas, Dr. Anja Tebinka-Olbrich, Dr. Daniel Erdmann, Susanne Henck, Maximilian Kuhn, Andreas Nickel, Abteilung Arznei- und Heilmittel im GKV-Spitzenverband*

#### 3.4.1 Entwicklung des Arzneimittelmarktes vor AMNOG bis 2011

Die Entstehung und Entwicklung des AMNOG lässt sich verstehen, wenn man die zugrundeliegenden tiefgreifenden Veränderungen im Arzneimittelmarkt in den letzten 30 Jahren rekapituliert.

Die 1990er Jahre waren gekennzeichnet durch transnationale Bemühungen um Harmonisierung der Arzneimittel-Entwicklung und -Zulassung<sup>118</sup>. Das grundsätzlich begrüßenswerte Streben nach einfachen und einheitlichen Verfahren hatte jedoch seinen Preis: Vielfach bedeutete es eine Einigung auf den kleinsten gemeinsamen Nenner. Und so gelangten auch in Europa zunehmend Arzneimittel auf den Markt, die intolerabel schwere Nebenwirkungen verursachen (bspw. Lipobay<sup>®</sup>, Vioxx<sup>®</sup>), die nur Laborwerte beeinflussen und den Patienten dennoch schaden (bspw. Avandia<sup>®</sup>) oder die sich als unwirksam herausstellen sollten (bspw. Edronax<sup>®</sup>).

Gleichzeitig verschob sich der Fokus der Forschung zunehmend von Volkskrankheiten auf seltene Erkrankungen und therapeutische Nischen.<sup>119</sup> Grund sind vor allem die Erfolge der Vorvergangenheit: Für viele Krankheiten ließ sich das bestehende therapeutische Armamentarium nur noch schwer übertreffen.<sup>120,121</sup> Anreize durch den Gesetzgeber (bspw. Orphan-Drug-Regulation, Sonderzulassungen) tragen zur Beschleunigung dieser Entwicklung bei. Beunruhigend ist insbesondere, dass zwar die Anforderungen für die Zulassung neuer Arzneimittel gesenkt worden, nicht aber in gleichem Maße die Hürden, um bedenkliche Medikamente wieder vom Markt zu nehmen.

Auch bei den Arzneimittelpreisen brachte das ausgehende 20. Jahrhundert einen Paradigmenwechsel: Während zuvor Preise hauptsächlich mittels Kostenrechnung kalkuliert wurden, entkoppelten sich die Preise neuer Arzneimittel davon und orientierten sich fortan zunehmend an der (im Gesundheitsbereich fast endlosen) Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft.<sup>122, 123</sup> Dies führte zu einem dynamischen Anstieg der Arzneimittelausgaben, maßgeblich verursacht durch wenige, sogenannte „Spezialpräparate“ (siehe Abb. 7).

**Hohes Schadenspotenzial früherer Medikamente**

**Zahlungsbereitschaft als Faktor zur Ermittlung von Preisen**

<sup>118</sup> Bspw. Gründung der ICH 1990 und der EM(E)A 1993.

<sup>119</sup> Aitken et al. (2019).

<sup>120</sup> Scanell et al. (2012).

<sup>121</sup> Pammoli et al. (2011).

<sup>122</sup> Gregson et al. (2005).

<sup>123</sup> Luzzatto et al. (2018).

### Nutzenbewertung

#### Beginn von HTA-Bestrebungen

Als Reaktion auf sinkende Zulassungsanforderungen und sprunghaft steigende Arzneimittelausgaben richteten gegen Ende der 1990er Jahre viele Länder eigene HTA<sup>124</sup>-Institutionen ein. Deren Aufgabe sollte darin bestehen, auf Grundlage systematischer Bewertungen unabhängige Information zum Nutzen neuer Arzneimittel sowie Empfehlungen zu Erstattungsfähigkeit und Preissetzung zu erarbeiten.<sup>125</sup>

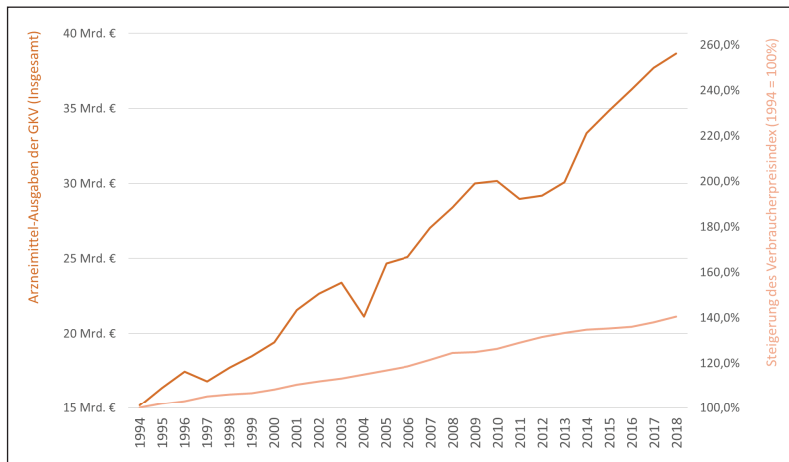
Auch in Deutschland wurde schließlich 2004 auf dem Boden des GKV-Modernisierungsgesetzes ein eigenes HTA-Institut gegründet – das IQWiG. Zeitgleich wurde auch die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach § 35b SGB V eingeführt. Das Institut und seine Bewertungen vermochten erstmals die Deutungshoheit der pharmazeutischen Industrie zum Nutzen ihrer Neuentwicklungen in Deutschland zu brechen (bspw. Insulin-Analoga). Verwerfungen aufgrund der Konsequenzen dieser ungewohnten Transparenz blieben nicht aus, sodass schließlich 2010 der damalige IQWiG-Leiter Peter Sawicki im Zusammenhang mit seinen kritischen Bewertungen den Posten räumen musste.

Wenn auch die Nutzenbewertung nach § 35b SGB V bspw. in Form von Therapiehinweisen bereits deutliche Qualitätsverbesserungen für einige Patienten erreichen konnte, erwies sie sich bei der Steuerung des Ausgabenanteils der GKV für patentgeschützte Arzneimittel letztlich als zahnloser Tiger. Und auch die Einführung der Kosten-Nutzen-Bewertung mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz 2007, welche eine Verhandlung oder Festsetzung von Erstattungshöchstgrenzen erlaubte, war durch methodische Kontroversen und lange Verfahrensdauern geprägt und kam somit nie „ins Fliegen“.

<sup>124</sup> Health Technology Assessment.

<sup>125</sup> Zentner et al. (2006).

Abbildung 7: Entwicklung der Arzneimittel-Ausgaben der GKV (Insgesamt, in Mrd. €) im Vergleich zur Inflationsrate<sup>126, 127</sup>



Quelle: GKV-Spitzenverband.

### 3.4.2 Frühe Nutzenbewertung und Erstattungsbeitragsverhandlungen im Rahmen von AMNOG

#### Frühe Nutzenbewertung

In den späten 2000er Jahren mehrten sich die Stimmen, die auf eine Reform der Preis- und Erstattungsregulation patentgeschützter Arzneimittel drängten. Von besonderer Bedeutung waren und sind dabei neben den Analogpräparaten („Me-Toos“) vor allem nicht vollständig austauschbare Arzneimittel (sog. „Solisten“), für welche teilweise exorbitante Monopolpreise aufgerufen werden.

Die Vorstellungen von einer Reform gingen jedoch weit auseinander: So liefen einige Vorschläge effektiv auf den Erhalt des Preismonopols für Solisten hinaus<sup>128</sup>. Der GKV-Spitzenverband selbst sprach sich für den international üblichen Weg einer der Zulassung nachgelagerten (Kosten-)Nutzenbewertung und Preisverhandlung bzw. -festsetzung als Voraussetzung für eine Erstattungsfähigkeit aus.<sup>129</sup> Weitere Stimmen befürworteten eine Vergütung unter anderem auf Basis des medizinischen Nutzens und der Forschungsaufwendungen.<sup>130, 131</sup>

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz bezog der Gesetzgeber schließlich 2011 Position in der Diskussion:

#### Weg zur frühen Nutzenbewertung

#### Nutzenbewertung im AMNOG

<sup>126</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2020).

<sup>127</sup> Statista Research Department (2020).

<sup>128</sup> Wille et al. (2008).

<sup>129</sup> Lanz et al. (2009).

<sup>130</sup> Müller et al. (2009).

<sup>131</sup> Vogler et al. (2010).

Die bestehende Nutzenbewertung sollte zunächst beschleunigt, vereinfacht und standardisiert werden. Gleichzeitig wurde der Fokus der Bewertungen nunmehr auf Einzelwirkstoffe gelegt, wo zuvor auch mehrere Wirkstoffe einer Klasse bewertet werden konnten. Schließlich wurde mit der Gesetzesnovelle die primäre Konsequenz der Nutzenbewertung auf die Preisebene verschoben. An der Erstattungsfähigkeit zum frei gewählten Listenpreis ab Marktzugang und somit vor Vereinbarung eines angemessenen Preises sollte damals weiter nicht gerüttelt werden. Eine weitere, folgenreiche Festlegung gelangte erst kurz vor Schluss in diese Gesetzgebung hinein: Orphan Drugs wurden von der Verpflichtung zum Nachweis eines Zusatznutzens grundsätzlich ausgenommen. Damit wurde allerdings das Ziel der Innovationsförderung für diese Arzneimittel in sein Gegenteil verkehrt: Hersteller echter therapeutischer Innovationen gewinnen nicht durch diese Regelung, im Gegenteil, sie sind sogar bei Überschreitung der Umsatzschwelle durch doppelten Aufwand belastet.

### **Erstattungsbetragsverhandlungen**

Die Erstattungsbetragsverhandlungen weisen ein hohes Maß an fristgebundenen Verfahrensschritten auf. So müssen Verhandlungen spätestens sechs Monate nach Veröffentlichung eines GBA-Beschlusses abgeschlossen sein. Sollte nach Ablauf dieser Verhandlungsfrist keine Einigung erzielt worden sein, setzt die Schiedsstelle wiederum nach maximal drei Monaten den Vertrag und somit auch den neuen Abgabepreis fest. Diese enge zeitliche Taktung unterscheidet Erstattungsbetragsverhandlungen deutlich von anderen im SGB V geregelten Verfahren, was vor dem Hintergrund der großen Zahl an Verhandlungsverfahren auch geboten erscheint.

#### **Grundgedanke: Am Zusatznutzen orientierte Preise**

In den AMNOG-Verhandlungen stellt der Zusatznutzen die maßgebliche Variable dar. Sofern ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, darf diese Innovation auch mehr kosten. Kann dem Produkt hingegen kein Zusatznutzen attestiert werden, so sind die Kosten des neuen Produktes gedeckelt. Es gilt der Grundsatz: keine Mehrkosten ohne Mehrnutzen. Dieser Leistungsgedanke stellt eine der Stärken des AMNOG-Verfahrens dar, was die Unternehmen zunehmend dazu bewegt, noch aussagekräftigere Studien durchzuführen, um den entsprechenden Innovationsbonus auch in den Verhandlungen sicherstellen zu können. Hierbei ist zu bedenken, dass dieser einfache Grundgedanke des Gesetzes in der Praxis zuweilen schwierig umzusetzen ist, bspw. wenn sich nur für einen Teil der zugelassenen und untersuchten Anwendungsgebiete ein Zusatznutzen zeigt und für andere wiederum nicht. Auch verschiedene Preisniveaus der in den unterschiedlichen Patientengruppen maßgeblichen zweckmäßigen Vergleichstherapie können die Bildung eines einheitlichen Mischpreises herausfordernd machen.

Ein weiteres Herausstellungsmerkmal der in Deutschland erzielten Verhandlungsergebnisse ist der Transparenzgrundsatz. So stellen die an die Verzeichnisdienste zu meldenden Abgabepreise regelmäßig auch die tatsächliche Grundlage für die Abrechnung dar, wohingegen im europäischen Ausland regelhaft nur Schaufensterpreise bekannt sind und im Geheimen niedrigere Preise abgerechnet werden. Die Transparenz in Deutschland sichert den Versicherten niedrige Zuzahlungen und ermöglicht Ärztinnen und Ärzten bei ihrer Verordnungsentscheidung auch die unterschiedlichen Preisniveaus bestehender Behandlungsalternativen bewerten zu können.

**Einstellungsmerkmal  
Preistransparenz**

### 3.4.3 Die Entwicklung des AMNOG bis heute

Bis heute folgten bei der Nutzenbewertung wie auch den Erstattungsbetragsverhandlungen eine Reihe weiterer, abmildernder und zugleich Komplexitätserhöhender Änderungen, von denen hier einige wichtige herausgegriffen werden sollen.

#### **Wirtschaftlichkeitskriterium**

Von Beginn an war die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ein wiederkehrender Zankapfel. Da bei mehreren Alternativen die wirtschaftlichste Therapie als zVT durch den GBA zu bestimmen war, mussten teilweise Studien abgelehnt werden, in denen sich ein zu bewertendes Arzneimittel gegen eine andere, höherpreisige Alternative verglichen hatte. Mit dem Dritten AMG-Änderungsgesetz wurde 2013 das Wirtschaftlichkeitskriterium für die Bestimmung der zVT durch den GBA abgeschafft. Zwar wurde so die gewünschte Flexibilität beim Heranziehen klinischer Studien erreicht, allerdings zu dem Preis, dass nunmehr auch Vergleiche mit Arzneimitteln akzeptiert werden müssen, die für die hiesige Versorgung keine Relevanz haben. Im Gegenzug wurde die Preisobergrenze im Fall eines fehlenden Zusatznutzens auf die wirtschaftlichste Alternative in der zVT beschränkt.

**Zankapfel zVT**

#### **Bestandsmarkt**

Einigkeit bestand bei Einführung des AMNOG, dass der Geltungsbereich der Nutzenbewertung möglichst weit gehalten werden sollte – also auch patentgeschützte Arzneimittel einer Nutzenbewertung unterworfen werden sollten, die bereits auf dem Markt verfügbar sind (sog. Bestandsmarkt). Dies gebot schon die Gleichbehandlung im direkten Wettbewerb stehender Arzneimittel.

Wie unverändert notwendig eine Kontrolle der Preiswillkür für diese Arzneimittel ist, bewies sich exemplarisch am Wirkstoff Alemtuzumab, der 2012 vom Markt zurückgezogen und 2013 zum mehr als 40-fachen seines ursprünglichen Preises unter dem Namen LEMTRADA® für Multiple Sklerose neu vermarktet wurde. Noch weit übertroffen wurde dieser traurige Rekord zuletzt in einem ähnlichen Fall

**Preiswillkür im  
Bestandsmarkt**

vom Wirkstoff Chenodesoxycholsäure und einer Preissteigerung um unvorstellbare 46.000 %.

Umso erstaunlicher war, dass der Gesetzgeber mit dem 14. SGB V-Änderungsgesetz im Jahr 2014 die Aufhebung der Nutzenbewertung für den Bestandsmarkt beschloss. Und auch wenn diese Entscheidung mit dem GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) 2017 für Neuzulassungen wieder teilweise rückgängig gemacht wurde (sog. kleiner Bestandsmarktaufruf), so hat die Versicherungsgemeinschaft doch weiter die Altlast dieser Arzneimittel zu tragen, die selbst nie unabhängig nutzenbewertet wurden und deren überhöhte Preise aber ein Maßstab für Neueinführungen sind.

### „Soll“-Regelung

#### Preisauflage bei nichtbelegtem Zusatznutzen

Auf Drängen der pharmazeutischen Industrie wurde 2017 durch das GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) die bis dato strikte Preisobergrenze im Gesetz für Arzneimittel ohne Zusatznutzen aufgelockert. Seitdem wird von Seiten der pharmazeutischen Unternehmer regelmäßig gefordert, das Preisniveau für ihr jeweiliges Arzneimittel ohne Zusatznutzen oberhalb der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusiedeln. Bereits heute ist anhand einer Analyse der Verhandlungsergebnisse zu erkennen, dass 69 Prozent aller Arzneimittel ohne Zusatznutzen seit Inkrafttreten des AMVSG einen Preis oberhalb der wirtschaftlichsten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweisen. Hieraus ergibt sich unweigerlich ein preislicher Treppenlifteffekt, denn wenn bereits Arzneimittel ohne Zusatznutzen offensichtlich einen preislichen Aufschlag verlangen dürfen, dann werden Unternehmen für Arzneimittel mit Zusatznutzen im entsprechenden Anwendungsgebiet erst recht erhöhte Premiumpreise einfordern, was wiederum das Preisniveau für Arzneimittel ohne Zusatznutzen gegenüber diesen Produkten anheben wird.

## 3.4.4 Aktuelle Herausforderungen im Rahmen des AMNOG

### Arztinformationssystem

#### Optimierung der Versorgung?

Bedauerlicherweise erfüllt die Nutzenbewertung eine ihrer wichtigsten Funktionen – die Optimierung der Versorgung durch unabhängige Information – bis heute nicht. Aufgrund des AMVSG 2017 finden die wichtigsten Informationen aus der Nutzenbewertung – anwenderfreundlich und kontextsensitiv aufbereitet – Eingang in die Verordnungssoftware der Vertragsärzte. Leider wurde aber versäumt, auch im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit der Verordnung einen Schritt zu mehr Transparenz zu wagen.



### **Anwendungsbegleitende Datenerhebung und Qualitätssicherung von ATMP**

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 dem GBA mit den sogenannten Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen (AbD) nunmehr ein Instrument an die Hand gegeben, um die ausgeprägten Informationslücken bei den neuen Arzneimitteln mit beschleunigten Sonderzulassungen zumindest nach Marktzugang zu schließen. Es steht jedoch zu befürchten, dass diese nachträgliche Datenerhebung sich als weitaus teurer, aufwändiger und weniger erfolgreich herausstellen wird, als bereits zur Zulassung eine aussagekräftige Datenbasis zu generieren. Eine nachhaltige und ökonomische Lösung des Problems der schlechten Datenlage bei Zulassung kann also nur darin liegen, den europäischen HTA-Instituten und Zulassungsbehörden weitreichendere Befugnisse bei Beratung zu und Planung von Zulassungsstudien einzuräumen. In der Zwischenzeit ist es an der Selbstverwaltung, das Instrument AbD mit Augenmaß einzusetzen.

Uneingeschränkt zu begrüßen ist eine weitere Änderung durch das GSAV. Der GBA erhielt die Ermächtigung, die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) durch geeignete Vorschriften zu sichern.

**Gefahr teurerer Evidenzgenerierung**

#### **3.4.5 Einmaltherapien – Herausforderung für den AMNOG-Prozess**

Derzeit sind in Deutschland neben zwei CAR T-Zelltherapien drei Gentherapien zugelassen. Weitere vier Gentherapien befinden sich aktuell im Zulassungsprozess. Für die kommenden Jahre wird mit einer noch größeren jährlichen Anzahl an Zulassungen, vor allem für Gentherapien, gerechnet. In Anbetracht der sich bereits abzeichnenden exorbitant hohen Preise für diese Therapien, bei gleichzeitig zulassungsbedingt unzureichendem Evidenzkörper, stellen sie die etablierten Erstattungs- und Preisfindungsmechanismen vor neue Herausforderungen.

Eine Gemeinsamkeit der Einmaltherapien ist neben den auffälligen Preisvorstellungen der Hersteller auch das damit verbundene Heilungsversprechen. Dieses Heilungsversprechen steht allerdings zum Zulassungszeitpunkt in einem Missverhältnis zur Nachweislage. Es sind oft nur Daten über vergleichsweise kurze Zeiträume vorhanden, die zudem auch keinen Vergleich zu bereits vorhandenen Therapiealternativen zulassen und nicht immer die adressierte Zulassungspopulation umfassen. Die versprochene Heilung ist damit nicht nachgewiesen.

**Heilungsversprechen vs. Nachweislage**

Als Beispiel sei das Arzneimittel Zolgensma® für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) genannt. Der Hersteller begründet seinen US-Listenpreis in Höhe von 2,1 Mio. US-Dollar mit den Kosten der Therapiealternative Spinraza®. Die Zolgensma®-Kosten er-

**Fall Zolgensma**

rechneten sich als die Hälfte der für Spinraza® über 10 Jahre anfallenden Kosten in den USA<sup>132</sup>. Bei Übertragung dieser Rechnung auf Deutschland ergäbe sich aus dem derzeitigen Erstattungsbetrag für Spinraza® ein deutscher Listenpreis für Zolgensma® in Höhe von ca. 1,28 Mio. Euro.

Dabei gibt es aber keine Studien zu Zolgensma®, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gegenüber Spinraza® zeigen. Auch für den langen Zeitraum der angegebenen Wirksamkeit gibt es für Zolgensma® keine Studienergebnisse. Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass nach Zolgensma® noch eine Folgetherapie mit Spinraza® oder einem weiteren Arzneimittel erfolgt und somit der angestrebte Therapieerfolg erst durch diese Therapiesequenz erreicht wird. Dass aber vergleichende Studien eben auch für kleine Patientenpopulationen mit vulnerablen Probanden möglich sind, hat gerade Spinraza® für die SMA Typ 1 gezeigt.<sup>133</sup>

Da die EMA offenbar in zunehmendem Maße dazu bereit ist, neuartige Arzneimittel immer schneller und auf Basis immer weniger aussagekräftiger Daten zuzulassen, stellt sich die entscheidende Frage, wie mit diesen Erkenntnislücken im Rahmen der Versorgung umzugehen ist.

#### **Evidenz durch anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Zusätzliche Evidenz kann seit Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) durch anwendungsbegleitende Datenerhebungen während des AMNOG-Prozesses generiert werden. Hierbei ist zur Bestimmung des therapeutischen Wertes eines Arzneimittels im Anwendungsgebiet besonders wichtig, dass die in diesem Zusammenhang genutzten Register zu einer Vergleichbarkeit mit bereits bestehenden Therapieoptionen führen. Der Zugang zu diesen Registerergebnissen muss dabei im AMNOG-Prozess der pharmazeutischen Industrie, den HTA-Behörden und den Kostenträgern gleichberechtigt offenstehen und die dort abgetragenen Endpunkte müssen Aussagen zum Therapieerfolg ohne Interpretationsspielraum ermöglichen. Dies würde die Grundlage sowohl für eine valide Therapieentscheidung als auch für eine angemessene Preisbildung bilden.

Neben den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kann für Einmaltherapien auch der tatsächliche, für jeden Patienten individuell messbare Behandlungserfolg zur Bestimmung einer angemessenen Vergütung auf allen Ebenen herangezogen werden.

#### **Alternative Vergütungsmodelle**

Auf Ebene der 130b-Verhandlungen können erfolgsabhängig prospektiv adjustierbare Erstattungsbeträge oder der Rahmen für erfolgsorientierte Selektivverträge vereinbart werden. Krankenkassenindividuell kommen vor allem erfolgsabhängige Ratenmodelle aber auch erfolgsabhängige Rückzahlungsmodelle infrage. Gemein-

<sup>132</sup> [www.theguardian.com/society/2019/dec/20/lottery-prize-zolgensma-drug-zolgensma-children-muscle-wasting-disease](http://www.theguardian.com/society/2019/dec/20/lottery-prize-zolgensma-drug-zolgensma-children-muscle-wasting-disease).

<sup>133</sup> Finkel et al. (2017).

sam ist diesen Ansätzen, dass nur im Falle des tatsächlichen Behandlungserfolgs der vorgesehene Preis für die Intervention gezahlt wird. Parameter, die den Behandlungserfolg überprüfbar machen, müssen dabei für jeden Wirkstoff zwischen den Vertragspartnern einzeln festgelegt werden. Eine wesentliche Herausforderung ist daher, die Vertragsgestaltung und -umsetzung möglichst einfach zu halten, damit Transaktionskosten nicht den Vertragsbenefit überwiegen.

Bei einem erfolgsabhängigen Ratenmodell wird die patientenindividuelle Gesamtvergütung durch die Summe aus einer Initialrate, die bei erstmaliger Anwendung des Arzneimittels fällig wird, und Erfolgsraten, die in bestimmten zeitlichen Abständen bei gemessenem Erfolg oder ausbleibendem Misserfolg der Behandlung von den Krankenkassen an den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer ausbezahlt sind, bestimmt.

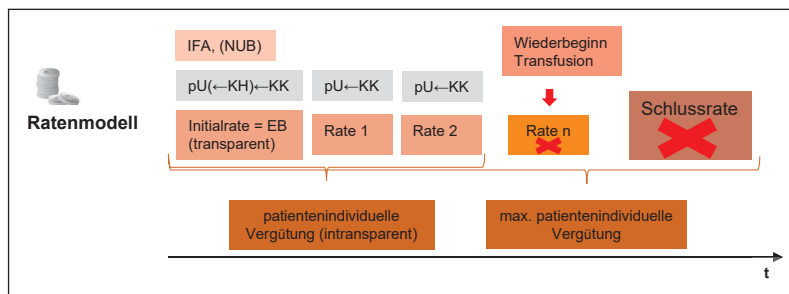
### Erfolgsabhängiges Ratenmodell

Abbildung 8 zeigt ein erfolgsabhängiges Ratenmodell am Beispiel des Vertrages von BlueBird Bio mit der AOK Rheinland Hamburg zur Gentherapie Zynteglo<sup>®134</sup>. Hier werden auch die Zahlungsströme und das Abbruchkriterium wiedergegeben. So erhält der Hersteller von Zynteglo<sup>®</sup> nur maximal so lange zusätzliche Ratenzahlungen, bis der Patient erneut transfusionspflichtig wird.

Beim erfolgsabhängigen Rückerstattungsmodell wird hingegen die maximale Vergütung bereits bei erstmaliger Anwendung des Arzneimittels ausgezahlt. Erst bei Eintreten eines Misserfolgskriteriums wird die Rückzahlung eines vertraglich vereinbarten Betrages fällig. Je eher der Misserfolg eintritt, desto größer fällt dann die entsprechende Rückzahlung aus.

### Erfolgsabhängiges Rückerstattungsmodell

Abbildung 8: Erfolgsabhängiges Ratenmodell



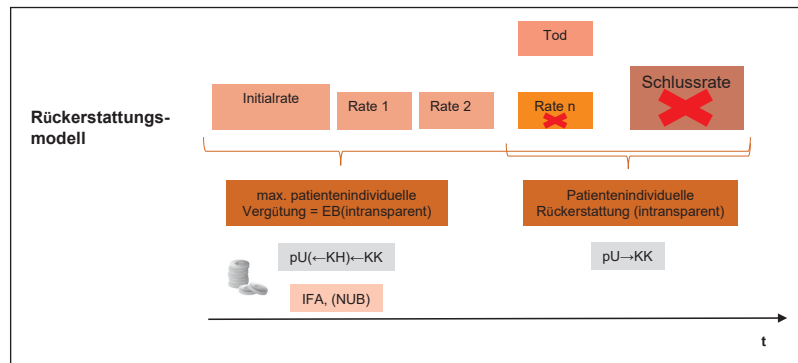
Quelle: GKV-Spitzenverband.

Abbildung 9 zeigt ein erfolgsabhängiges Rückerstattungsmodell am Beispiel des Vertrages der GWQ mit Novartis zur CAR T-Zelltherapie Kymriah<sup>®135</sup>.

<sup>134</sup> [www.presseportal.de/pm/133038/4490221](http://www.presseportal.de/pm/133038/4490221).

<sup>135</sup> [www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019\\_5178](http://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019_5178).

Abbildung 9: Rückleistungsmodell



Quelle: GKV-Spitzenverband.

### Notwendige Verbesserung der Datenbasis

Sofern nicht alle mit dem neuen Arzneimittel behandelten Patienten dauerhaft in ein aussagekräftiges Register eingeschlossen werden, die den bereits beschriebenen Kriterien folgen, bedarf es für die Umsetzung von erfolgsabhängigen Verträgen einer weiteren geeigneten Datengrundlage, ggf. auf Basis der GKV-Abrechnungsdaten. Überhaupt ist die Schaffung einer für die AMNOG-Verhandlungen geeigneten Datenbasis eine der wesentlichen Anforderungen für die nähere Zukunft. Auf dieser Grundlage könnten regelhaft marktgerechte Anpassungen der verhandelten Mischpreise erfolgen, die neuen Preis-Mengen-Modelle gemäß § 130b Abs. 1a SGB V häufiger vereinbart werden oder auch die Bepreisung von agnostischen Therapien, die bei der Zulassung gar keine Daten zur Wirksamkeit für Teile ihres Anwendungsgebiets aufweisen, adäquat umgesetzt werden.

Dafür müsste als erstes sichergestellt werden, dass geeignete Daten über einen längeren Zeitraum und mit geringerer zeitlicher Verzögerung als dies bislang möglich ist von den Vertragsparteien analysiert werden können. So können die AMNOG-Partner Therapieverläufe von Patienten derzeit gerade einmal über einen Zeitraum von zwei Jahren anhand der Daten nach § 217f SGB V nachvollziehen und dies auch nur mit einer zeitlichen Verzögerung von bis zu 21 Monaten. Beide zeitlichen Hindernisse erschweren vor dem Hintergrund der derzeitigen Industrieversprechen (Heilung, lang andauernde Freiheit von Transfusionen, nur einmalige Behandlung anstelle von jahrelanger Dauerbehandlung ...) die Vereinbarung erfolgsabhängiger Vergütungsverträge. Für den Abschluss solcher Verträge für besonders teure Therapien muss es Krankenkassen – analog zur Qualitätssicherung im Krankenhaus – möglich sein, Abrechnungsdaten länger speichern zu dürfen als dies bislang gestattet ist. Nur so könnte ein Erfolg langfristig nachgewiesen werden und nicht nur ein Ausbleiben eines Misserfolgs für wenige Jahre.

Weiterhin muss auch die Verknüpfung von Abrechnungsdaten der verschiedenen Sektoren verbessert werden. So ist es den AMNOG-

Vertragspartnern aktuell bspw. nicht möglich, anhand der 217f-Daten zu untersuchen, ob ein Patient ein bestimmtes Arzneimittel sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor erhalten hat. Wenn jedoch das Versprechen eines Herstellers lautet, dass Arzneimittel nur einmalig verabreicht werden, dann wäre eine entsprechende Überprüfbarkeit besonders wichtig.

### **Erweiterung der Abrechnungsdaten**

Zudem wissen die Verhandlungspartner derzeit i. d. R. nicht, in welcher durch den GBA definierten Patientengruppe (eine bestimmte Morbiditätskonstellation innerhalb der Zulassung) ein Patient tatsächlich behandelt wird. Eine derartige Information ist jedoch notwendig, wenn für ein neues Arzneimittel – bspw. unter der Annahme einer mehrheitlichen Verordnung in der Gruppe mit besonders hohem Zusatznutzen – ein sehr hoher Preis vereinbart wird. Stellt sich jedoch anhand des tatsächlichen Verordnungsgeschehens im Nachhinein heraus, dass das neue Arzneimittel auch stark in Patientengruppen eingesetzt wurde, für die der GBA keinen Zusatznutzen feststellen konnte, müsste der Preis entsprechend nach unten angepasst werden.

Durch das AMVSG und damit in Verbindung stehend die Elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) wurden die notwendigen Grundlagen für eine entsprechende Kodierung der Patientengruppen bereits angelegt. Allerdings sind aktuell weder die Hersteller der entsprechenden Arzt-Informationen-Systeme zu einer Aufnahme der Patientengruppe in ihre Programme noch die behandelnden Ärzte (sektorenübergreifend) zu einer entsprechenden Dokumentation verpflichtet. Eine mögliche Hilfestellung böte hierbei eine flächendeckende Nutzung der im Gesetzentwurf der Bundesregierung zum Patientendaten-Schutz-Gesetz (PDSG) geforderten modernen medizinischen Terminologiesysteme, wie z. B. SNOMED CT („Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms“).

### **Kodierung von Patientengruppen**

#### **3.4.6 Bilanz der Spruchpraxis der AMNOG-Schiedsstelle von 2012 bis 2019 zu Erstattungsbeträgen**

Seit 2012 erlässt die Schiedsstelle nach § 130b Abs. 4 SGB V Schiedssprüche zu den in den zwischen den Vertragsparteien dissent gebliebenen Vertragsinhalten. Die Schiedsstelle ist mit drei ständigen unparteiischen Mitgliedern sowie jeweils zwei verfahrensbezogenen Vertretern der Vertragsparteien besetzt. Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit, des Verbandes der Privaten Krankenversicherungen sowie nach §§ 140f SGB V legitimierte Patientenorganisationen können an den Verhandlungen teilnehmen, allerdings ohne Stimmrecht. Aus dem Korpus an 46 Schiedssprüchen bis zum 31.12.2020 wird Bilanz gezogen.

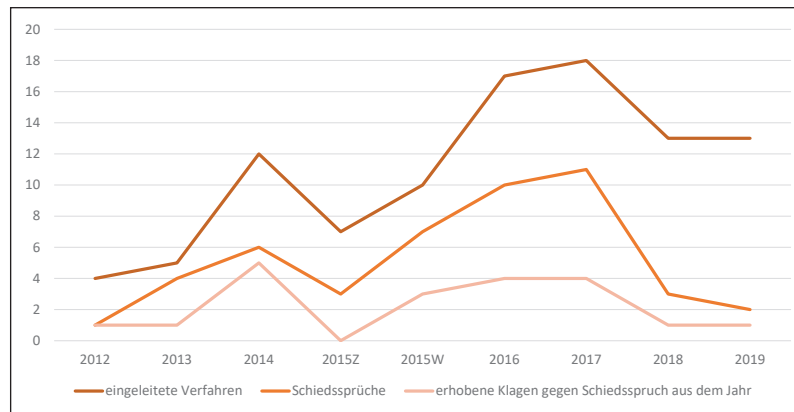
### **Aufgabe der Schiedsstelle**

### Schiedssprüche als Interessenausgleich – Klagerate als Maßstab für Akzeptanz der Entscheidung?

#### Klagerate der Schiedssprüche

Maßstab einer Bilanz der Tätigkeit der Schiedsstelle kann zum einen die Akzeptanz der Entscheidungen sein. Laut Bundessozialgericht (BSG) führt die Schiedsstelle zunächst als Vermittlerin den Verhandlungsprozess fort, um noch auf diesem Weg eine einvernehmliche, d.h. beiderseitig *akzeptable* Lösung zu erwirken. Scheiterte dies, gewährleistete u. a. die sachkundig und teils paritätisch, teils unparteiische Besetzung der Schiedsstelle, dass es zu *akzeptablen* Inhalten der Schiedssprüche käme (BSG, Urt. v. 04.07.2018 – B 3 KR 20/17 R, B 3 KR 21/17 R). Die Akzeptanz der Schiedssprüche könnte durch die Zahl der gerichtlichen Klagen bemessen werden. Die Klagerate ist über die bisherigen Amtszeiten annähernd stabil geblieben: In der Amtszeit Dr. Zipperers wurde in sieben von 15 Fällen (47 %) Klage erhoben. In der Amtszeit Prof. Wasems wurde bei 30 Schiedssprüchen in 13 Fällen Klage erhoben (43 %). Sieht man sich die Klagerate im zeitlichen Verlauf an, ergibt sich allerdings eine deutliche Abnahme von Schiedssprüchen wie Klagen seit 2018 (vgl. Abbildung 10).

Abbildung 10: Schiedsspruch-Klage-Ratio



Quelle: Daten aus GKV-SV eigener Statistik zur Schiedsstelle nach § 130b bis zum 31.12.2019; eigene Darstellung.

#### Juristische Bewertung der Schiedssprüche

Grund hierfür sind sehr wahrscheinlich zwei Urteile des BSG im Jahr 2018 (BSG, Urt. v. 04.07.2018 – B 3 KR 20/17 R, B 3 KR 21/17 R). In diesen Urteilen hat das BSG einerseits klargestellt, dass die Schiedsstelle über einen weiten, gerichtlich nur eingeschränkt überprüfbaren Beurteilungsspielraum verfüge und ihre Entscheidung nur andeutungsweise zu begründen müsse. Das erhöht den Einigungsdruck auf die Parteien. Andererseits hat das BSG mit den beiden Urteilen Rechtsklarheit für eine zentrale Rechtsfrage der Amtszeit Prof. Wasems geschaffen, nämlich die Zulässigkeit der Mischpreismethodik zur Bildung eines Erstattungsbetrages. Acht von dreißig Schiedssprüchen in der Amtszeit Wasems hatten die Mischpreismethodik zum Gegenstand (26,7 %).

Fazit ist, dass die Klagerate kein Maßstab für die Akzeptanz der Schiedssprüche als solche gibt. Sie wird zusätzlich beeinflusst durch weitere Faktoren wie Erfolgsaussichten, das Bedürfnis nach höchstrichterlicher Klärung der Rechtslage oder auch dem Rechtsschutzbedürfnis gegenüber Beschlüssen des GBA (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 27.01.2020 – Az. L 9 KR 514/15 KL). Vor diesem Hintergrund bleibt abzuwarten, ob der Trend abnehmender Klagefreudigkeit stabil bleibt.

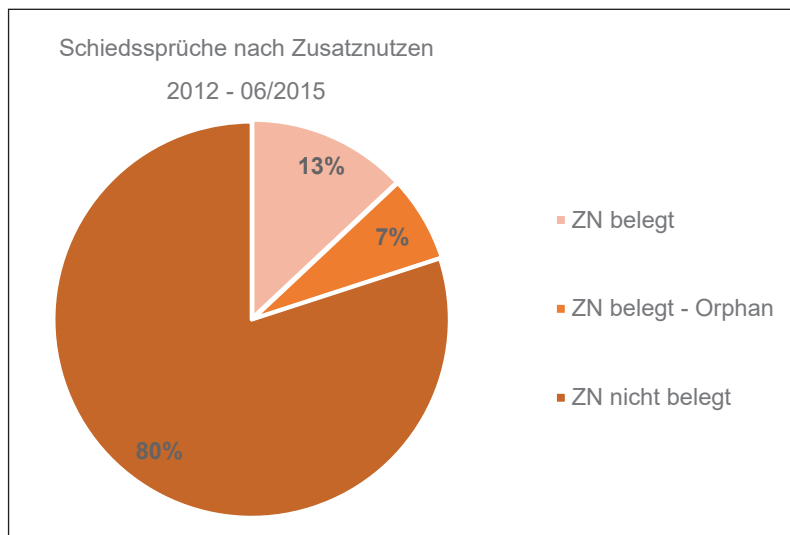
### Kein Maßstab für die Akzeptanz

#### Dem Einzelfall gerecht werden oder Vorhersehbarkeit?

Neben den im Streitfall gegenläufigen Interessen der Vertragsparteien steht die Schiedsstelle in einem eigenen Spannungsfeld: Einerseits hat die Schiedsstelle eine Entscheidung unter Würdigung „aller Umstände des Einzelfalles“ zu treffen. Andererseits ist die Schiedsstelle als Behörde an das Gebot der Gleichbehandlung von wesentlich Gleichem aus Art. 3 Grundgesetz gebunden. Ein anderer Maßstab einer Bilanz der Spruchpraxis einer Schiedsstelle kann also sein, inwiefern sich die Schiedsstelle zwischen Einzelfallgerechtigkeit und Gleichbehandlung verortet hat. Eine Gleichheitsbetrachtung beginnt mit einer Fallgruppenbildung: Das AMNOG kennt drei große Fallgruppen: Arzneimittel einheitlich ohne oder mit Zusatznutzen oder solche mit teilindikationsbezogen unterschiedlichem Zusatznutzen („gemischter Zusatznutzen“). Der Schwerpunkt der Schiedsspruchgegenstände in der Amtszeit Zipperer lag bei den Arzneimitteln ohne Zusatznutzen (vgl. Abbildung 11).

### Einzelfall vs. Gleichbehandlung

Abbildung 11: Schiedssprüche unter Zipperer



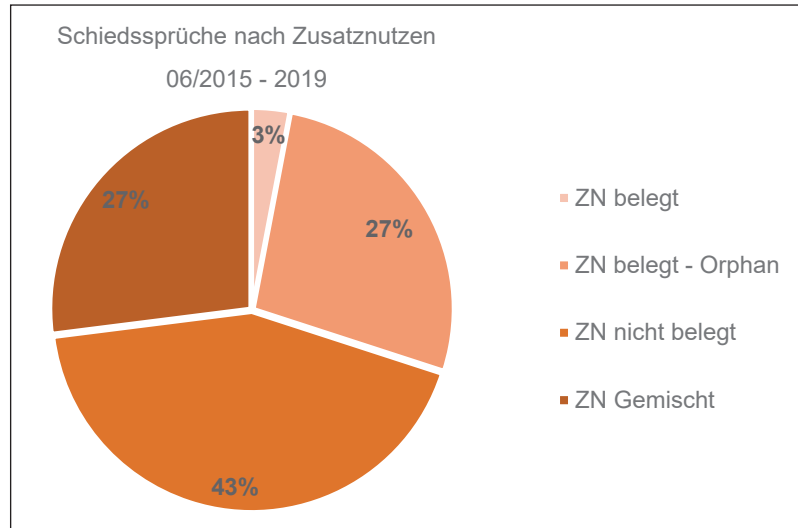
Quelle: GKV-Spitzenverband.

In der Amtszeit Prof. Wasem nimmt die Fallzahl zu Arzneimitteln mit Zusatznutzen, insbesondere zur Unterfallgruppe der Orphan Drugs



sowie die Fallgruppe der Arzneimittel mit gemischtem Zusatznutzen zu (vgl. Abbildung 12).

Abbildung 12: Schiedssprüche unter Wasem



Quelle: GKV-Spitzenverband.

### Fallgruppe Arzneimittel bzw. Teilindikationen ohne Zusatznutzen-Fokus: Umsetzung der Preisobergrenze

#### Einzelfallbetrachtung der zVT in Schiedsspruch

Gesetzliche Vorgabe für Arzneimittel (oder Teilindikationen) ohne Zusatznutzen ist die sog. „Preisobergrenze“, d.h. dass der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen darf als die nach § 35a Absatz 1 Satz 7 bestimmte zVT. Bei mehreren Alternativen in der zVT darf der Erstattungsbetrag nicht höher sein als die Jahrestherapiekosten der wirtschaftlichsten Alternative. Man könnte meinen, die Konkretisierung der Preisobergrenze des oder der als zVT(en) benannten Wirkstoffe sei – gleichbehandlungsorientiert – stets durch das wirtschaftlichste Arzneimittel vorzunehmen („klassische Umsetzung“, z.B. Bromfenac, 130b-SSt. 1–11). Tatsächlich zeigt sich die Spruchpraxis der Schiedsstelle hier bis zur Unvorhersehbarkeit einfallorientiert: Für die klassische Umsetzung durch die Schiedsstelle kam es darauf an, dass die Alternativen der zVT als „gleichermaßen zweckmäßig“ aufgrund einer „oder“-Verknüpfung betrachtet werden konnten (vgl. bspw. 130b-SSt. 5–14, 130b-SSt. 11–17, 3 P 10–18, 4 P 12–18, 8 P 16–18). Von Anfang an prägte die Diskussion, was eben ein Abweichen von der klassischen Umsetzung begründen könnte. Hierzu hat sich das Argument entwickelt, dass einige oder alle Wirkstoffe einer zVT patientenindividuell zu verordnen seien und daher das Abstellen auf den wirtschaftlichsten Wirkstoff oder wirtschaftlichste Arzneimittel nicht in Betracht käme („patientenindividuelle Therapie“ (PIT)).



Die Art, wie eine PIT durch die Schiedsstelle konkretisiert wurde, war höchst variantenreich und unvorhersehbar: Im Verfahren zu Retigabin legte die Schiedsstelle die ordnungsgewichteten durchschnittlichen Kosten pro Jahr und Patient für beide Wirkstoffe der zVT für den Erstattungsbetrag zugrunde (130b-SSt. 3–12; so auch in 130b-SSt. 2–13). Im Schiedsspruch zum Arzneimittel Stribild® ging die Schiedsstelle davon aus, dass „alle [...] aufgeführten Wirkstoffkombinationen als Gesamtheit die zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu berücksichtigen seien und daher „eine Wirkstoffkombination gewählt werden kann, die im unteren Bereich der Preisverteilung angesiedelt ist“ (130b-SSt. 6–14, S. 18; zur gerichtlichen Kritik an der Entscheidung vgl. LSG Bbg, L 1 KR 345/15 KL ER). Im Verfahren zu lebenden Larven wurde für die Bestimmung der Obergrenze auf die Kosten der günstigeren Therapievariante ein Drittel der Differenz zwischen den Kosten der beiden Therapievarianten addiert (130b-SSt. 8–15). Zum Wirkstoff Fingolimod berücksichtigte die Schiedsstelle für die Patientengruppen ohne Zusatznutzen alle Wirkstoffe mit den Kosten des jeweils kostengünstigsten Arzneimittels des jeweiligen Wirkstoffes, gewichtet nach einem „realen Versorgungsmix“ (130b-SSt. 14–16; ähnlich zum Wirkstoff Opicapon, 130b-SSt. 16–17). Im Fall des Wirkstoffes Talimogen laherparepvec zog die Schiedsstelle die Kosten des preiswertesten Vertreters einer der drei Wirkstoffklassen als Basis für den Erstattungsbetrag heran (130b-SSt. 11–17). Es ist abzuwarten, ob sich zumindest zukünftig in vergleichbaren Fällen Konkretisierungslinien in dieser Fallgruppe herausbilden.

### **Fallgruppe Arzneimittel oder Teilindikationen mit Zusatznutzen- Fokus: Die Rolle der EU-Preise für Orphan Drugs**

Der überwiegende Teil der Schiedssprüche in der Fallgruppe Arzneimittel mit Zusatznutzen in allen Teilindikationen ist in der Amtszeit Prof. Wasems zu Orphan Drugs ergangen (8 aus 9). In der Amtszeit Zipperer ist nur eine Schiedsentscheidung zu einem Orphan Drug getroffen worden.

Die minimalen (unter-)gesetzlichen Vorgaben eröffnen einen weiten Beurteilungsspielraum in der Fallgruppe Arzneimittel mit Zusatznutzen, speziell Orphan Drugs. Gerade hier geht die Schiedsstelle methodisch geradezu uniform vor und verortet sich eher zu Gunsten des Prinzips der „methodischen“ Gleichbehandlung: In dieser Fallgruppe war es der Regelfall, dass das Kriterium „Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel“ zu einem Orphan Drug keine Rolle spielte, auch wenn diese vorhanden waren. Die Schiedsstelle hatte daher in 7 aus 8 Verfahren den Erstattungsbetrag nur auf Basis der Kriterien „Zusatznutzen“ und „EU-Preise“ festzusetzen. Dabei ging die Schiedsstelle geradezu uniform vor: Der Erstattungsbetrag wird aus einer Gewichtung von Monetarisierung des Zusatznutzen und europäischen tatsächlichen Abgabepreisen gebildet (130b-SSt. 15–16, 1–17, 6–17; 130b-SSt. 9–15, S. 13, 130b-SSt. 12–16, S. 11;

### **Prinzip der Gleich- behandlung bei Orphan Drugs**

130b-SSt. 15–16, S. 8). Der so ermittelte Erstattungsbetrag wird damit gerechtfertigt, dass er sich „im unteren Spektrum des europäischen Preisumfeldes“ (130b-SSt. 6–17), „deutlich unterhalb des europäischen Vergleichsniveaus“ bewege (130b-SSt. 1–17, 130b-SSt. 15–16) oder dem Betrag der durchschnittlichen EU-Preise entspreche (130b-SSt. 9–15).

### EU-Referenzpreise fragwürdig

Insgesamt führt dies zu einer fragwürdigen Bedeutungszunahme der EU-Preise für die Erstattungsbetragsermittlung. Bei Orphan Drugs kann der Zusatznutzen aufgrund der Datenlage häufig nur bedingt evidenzbasiert eingeschätzt werden und ist unsicher. Mit der angemessenen Bewertung der Unsicherheit über das Ausmaß und die Nachhaltigkeit des (Zusatz-)nutzens und demgegenüber den unsicheren Nebenwirkungen für die Patienten hat sich bislang keine Schiedsstelle auseinandergesetzt. Das Kriterium der EU-Preise ist hingegen durch den pharmazeutischen Unternehmer maßgeblich beeinflussbar: durch seine europäische Preispolitik und/oder Bereitschaft tatsächliche Preise in das Verfahren einzuführen. Nach Auffassung der Schiedsstelle in der Amtszeit Zipperers sei dieses Kriterium nicht geeignet, „den patientenorientierten Wert eines Arzneimittels zu beurteilen“, sondern ließe allenfalls „inputorientierte Schlüsse“ für die Angemessenheit des Erstattungsbetrages zu (Vemurafenib, Verfahren 130b-SSt. 1–13). Dass dieses Kriterium bei einem nutzenbezogenen Informationsdefizit eine solche Bedeutung erhält, erzeugt ein Störgefühl gemessen an der Gesetzesintention nutzenadäquater Preise. Immerhin: Dafür, dass die Schiedsstelle hier kein „schematisches Vorgehen“ sieht (130b-SSt. 15–16, 1–17, 130b-SSt. 6–17), war das Vorgehen in der Fallgruppe Orphan Drugs hochgradig vorhersehbar.

### 3.4.7 Literatur

Aitken, M., Kleinrock M., Nass D. (2019): The Changing Landscape of Research and Development. IQVIA Institute Reports. Abrufbar unter: [www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-changing-landscape-of-research-and-development](http://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-changing-landscape-of-research-and-development). Letzter Zugriff vom: 18.03.2020.

bluebird bio (2020,13.Januar): bluebird bio startet in Deutschland mit der weltweit ersten Markteinführung der Gentherapie Zyntego (TM) (autologe CD34+-Zellen, die für das  $\beta$ A-T87Q-Globin-Gen kodieren). Presseportal. Abrufbar unter: [www.presseportal.de/pm/133038/4490221](http://www.presseportal.de/pm/133038/4490221). Letzter Zugriff vom: 23.04.2020.

Boseley, S. (2019, 20. Dezember): Dismay at lottery for \$2.1m drug to treat children with muscle-wasting disease. The guardian. Abrufbar unter: [www.theguardian.com/society/2019/dec/20/lottery-prize-zolgensma-drug-zolgensma-children-muscle-wasting-disease](http://www.theguardian.com/society/2019/dec/20/lottery-prize-zolgensma-drug-zolgensma-children-muscle-wasting-disease). Letzter Zugriff vom: 23.04.2020.

- Finkel et al. (2017): Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 377;18:1723–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2020). Einnahmen und Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (insgesamt in Mrd. Euro). KJ-1 Statistik. Abrufbar unter: [www.gbe.bund.de](http://www.gbe.bund.de). Letzter Zugriff vom: 18.03.2020.
- Gregson, N., Sparrowhawk, K., Mauskopf, J. (2005). Pricing medicines: Theory and practice, challenges and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*; 4: 121–30.
- GWQ ServicePlus AG (2019, 6. März): Novartis Pharma GmbH und GWQ ServicePlus AG schließen Vertrag über ein innovatives Erstattungsmodell für die CAR-T-Zelltherapie. [www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019\\_5178](http://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019_5178). Letzter Zugriff vom: 23.04.2020.
- Lanz, F., Meesters, K., Sleeboom, E. (2009). Gesundheitsversorgung transparent gestalten. Geschäftsbericht des GKV-Spitzenverbandes 2009. Abrufbar unter: [www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/geschaeftsberichte/GKV-GB2009\\_05\\_Einzelseiten\\_2\\_12758.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/publikationen/geschaeftsberichte/GKV-GB2009_05_Einzelseiten_2_12758.pdf). Letzter Zugriff vom: 18.03.2020.
- Luzzatto, L., Hyry, H., Schieppati, A. (2018): Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet*; 392: 791–794.
- Müller, T. & Schwalm, A. (2009): Arzneimittelpreise. Am Aufwand und Nutzen orientieren. *Deutsches Ärzteblatt*; 107/12: A542-8.
- Pammoli, F., Magazzini, L., Riccaboni, M. (2011): The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*; 10: 428–438.
- Scanell, J.W., Blanckley, A., Boldon, H. (2012): Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*; 11: 191–200.
- Statista Research Department (2020): Inflationsrate (Preissteigerungsrate) in Deutschland bis 2019. Abrufbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1046/umfrage/inflationsrate-veraenderung-des-verbraucherpreisindex-zum-vorjahr/>. Letzter Zugriff vom: 18.03.2020.
- Vogler, K., Bunge, M., Seifert, I. (2010): Für ein modernes Preisbildungssystem bei Arzneimitteln. Antrag der Fraktion DIE LINKE. Bundestag-Drucksache 17/2324.
- Wille, E., Cassel, D., Ulrich, V. (2008): Weiterentwicklung des Gesundheitssystems und des Arzneimittelmarktes. Gutachten für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Ab-

rufbar unter: [www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-gesundheitssystem](http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-gesundheitssystem). Letzter Zugriff am: 18.03.2020.

Zentner, A., Busse, R. (2006): Den Nutzen der Präparate prüfen. *Gesundheit und Gesellschaft*; 5/06: 39–44

### 3.5 Rückblick und Ausblick aus Sicht des IQWiG

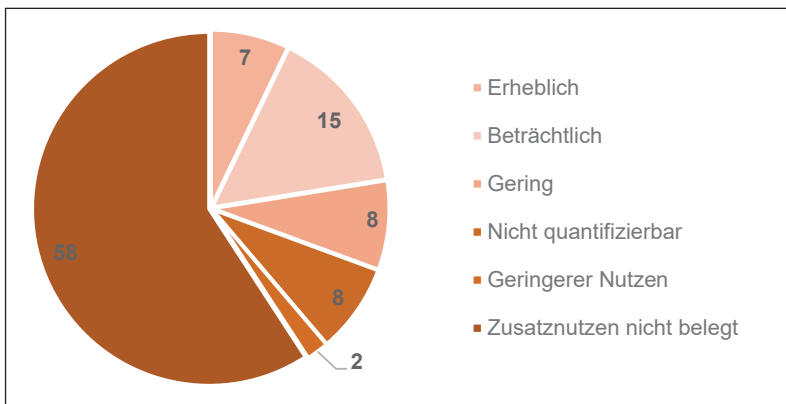
Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Jürgen Windeler, Dr. Jörg Lauterberg, Dr. Thomas Kaiser, Dr. Anja Schwalm, PD Dr. Stefan Lange, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

#### 3.5.1 Rückblick – Frühe Nutzenbewertungen durch das IQWiG seit 2011

Die Einführung der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln wurde 2011 mit viel Skepsis begleitet. Unter anderem seien die Anforderungen an die pharmazeutischen Unternehmer und speziell die für das Dossier einzureichenden Unterlagen so hoch, dass der Nachweis eines Zusatznutzens für ein Medikament kaum mehr gelingen könne. Diese Befürchtungen haben sich in der Praxis nicht bewahrheitet. Vielmehr zeigt die Abbildung 13 in einer Gesamtbilanz über alle Indikationsgebiete bis zum Ende des ersten Quartals des Jahres 2020, dass in 40 % der Bewertungen und fallweiser Erstellung eines Addendums ein Zusatznutzen erkannt werden konnte, davon in 22 % in beträchtlichem oder erheblichem Ausmaß.

**Status Quo: Zusatznutzenzuschreibung**

Abbildung 13: Gesamtergebnisse [N=366; 2011 – 01.04.2020] zum Zusatznutzen über alle Indikationsgebiete nach Addendum

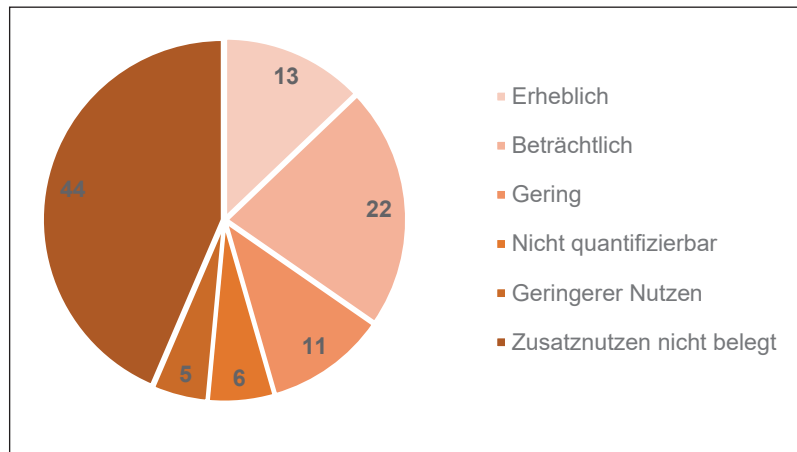


Quelle: IQWiG, Stand: 01.04.2020.

Dabei differieren die Ergebnisse deutlich über die Indikationsgebiete hinweg. Abbildung 14 zeigt, dass für Onkologika deutlich häufiger ein Zusatznutzen festgestellt wurde.

**Zusatznutzen bei Onkologika häufiger**

Abbildung 14: Zusatznutzen aller bewerteten Onkologika [n = 152; 2011–01.04.2020]



Quelle: IQWiG, Stand: 01.04.2020.

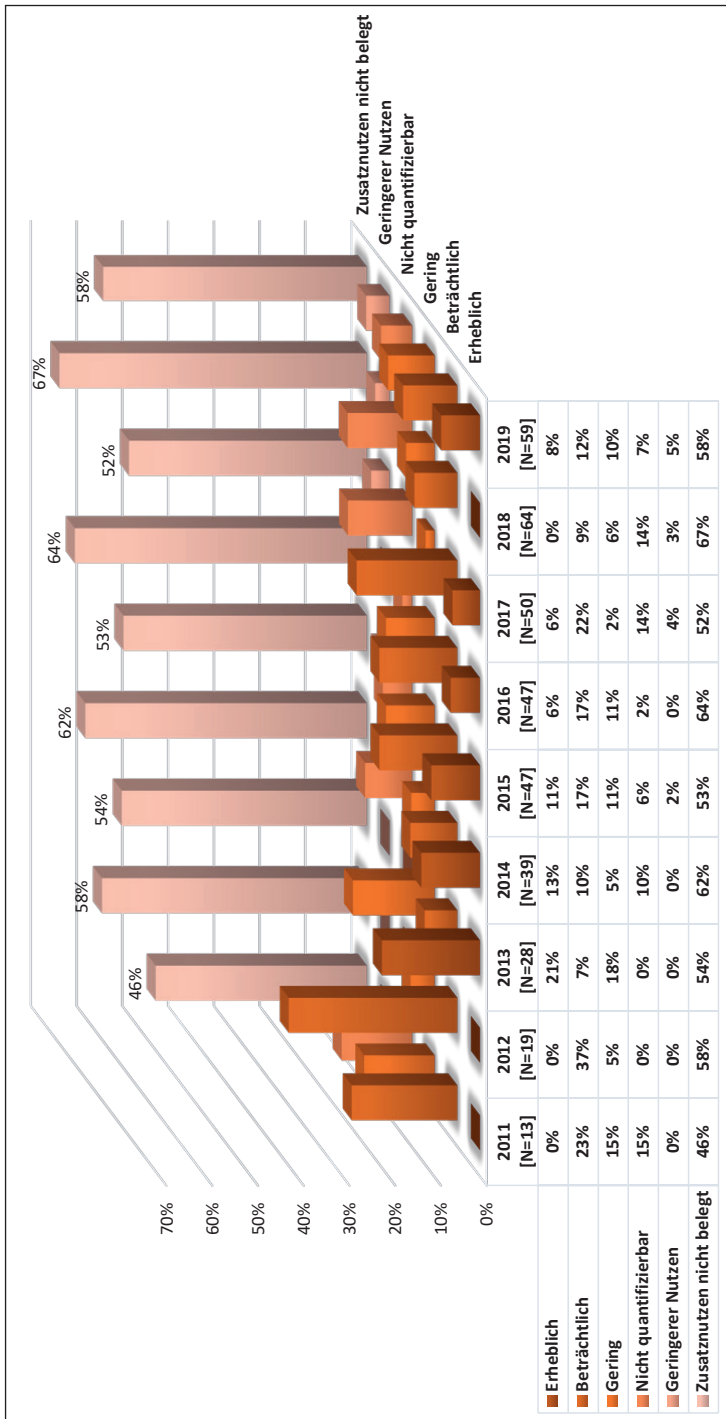
### Placebokontrollierte Studien als Ausschlusskriterium

In anderen Indikationsgebieten zeigten neue Medikamente oder bereits zugelassene Präparate in neuen Anwendungsgebieten deutlich seltener therapeutische Fortschritte gegenüber den vom GBA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien. So wurde beispielsweise bei 81 % der Bewertungen zu Anti-Diabetika kein Zusatznutzen festgestellt, im psychiatrisch-neurologischen Indikationsgebiet lag dieser Anteil bei 70 %. Dass in vielen Fällen kein Zusatznutzen bestätigt werden kann, liegt nach eigenen Analysen (Daten 2011–2017) indikationsübergreifend in fast der Hälfte der Fälle daran, dass mit den Zulassungsstudien, die zumeist auch Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind, nur placebo-kontrollierte und nicht mit einer aktiven Therapie durchgeführte Vergleichsstudien vorliegen. Oder im Falle aktiver Vergleichstherapien entsprechen diese häufig nicht den vom GBA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien. In nur etwa einem Sechstel der Fälle basiert der Studienvergleich und das Bewertungsergebnis eines fehlenden Zusatznutzens auf einer tatsächlichen Vergleichsprüfung zwischen dem neuen Arzneimittel und der vom GBA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie<sup>136</sup>.

Abbildung 15 demonstriert, dass bei Anwendung einer konsistenten Bewertungsmethodik im Rahmen der vom § 35a und der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) formulierten Eckpunkte sich über die Jahre insgesamt ein stabiles Ergebnisbild der frühen Nutzenbewertungen durch das IQWiG zeigt.

<sup>136</sup> Wieseler et al. (2019).

Abbildung 15: Zusatznutzen im Jahresverlauf [2011–2019]



Quelle: IQWiG, Stand: 31.12.2019.

Trotz unbestreitbarer therapeutischer Fortschritte in einigen klinischen Bereichen (z.B. Therapie der Hepatitis C, Immunonkologie) spiegelt die in der Abbildung erkennbare Bewertungsbilanz aber auch aus bevölkerungsmedizinischer Sicht nüchtern wider, dass vermutlich im Ergebnis einer unzureichenden Arzneimittelentwicklungspolitik echte pharmazeutische Innovationen mit deutlichem Zusatznutzen immer noch eher die Ausnahme als die Regel darstellen<sup>137</sup>.

**Entscheidungs-  
divergenz:  
IQWiV vs. G-BA**

Ein weiterer zentraler Aspekt in einer rückblickenden Verfahrensbilanz richtet sich auf die Frage, in welchem Maße der GBA als Auftraggeber der AMNOG-Bewertungen mit den Ergebnissen der vom IQWiG erstellten Berichte in seinen Beschlüssen über den Zusatznutzen eines Medikaments übereinstimmt. Tabelle 13 zeigt für die Bewertungen bis zum Ende des ersten Quartals des Jahres 2020 einen Anteil von 67 % identischer Bewertungsergebnisse (bezogen auf das maximal festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens). Die Abweichungen des GBA in den übrigen Verfahren gehen gleichverteilt in beide Richtungen. Insgesamt kann ein hohes Maß an Übereinstimmung festgestellt werden, das Akzeptanz und Stabilität des Verfahrens gleichermaßen zum Ausdruck bringt.

<sup>137</sup> Wieseler et al. (2019).



Tabelle 12: IQWiG und GBA im Vergleich – alle Indikationsgebiete [2011–01.04.2020]

**Bewertungsergebnis IQWiG / G-BA, maximaler Zusatznutzen, alle Bewertungen [N=366]**

IQWiG	G-BA	geringerer Nutzen	Zusatznutzen nicht belegt	nicht quant. Zusatznutzen	geringer Zusatznutzen	beträchtlicher Zusatznutzen	erheblicher Zusatznutzen	Summe (IQWiG)
geringerer Nutzen		1	7	0	0	0	0	8
Zusatznutzen nicht belegt		0	176	13	20	5	0	214
nicht quant. Zusatznutzen		0	3	13	4	10	0	30
geringer Zusatznutzen		0	4	0	20	7	0	31
beträchtlicher Zusatznutzen		0	3	1	17	35	0	56
erheblicher Zusatznutzen		0	0	1	2	22	2	27
Summe (G-BA)		1	193	28	63	79	2	366

Zusatznutzen IQWiG = G-BA N=247 (67%)  
 Zusatznutzen IQWiG > G-BA N=53 (14%)  
 Zusatznutzen IQWiG < G-BA N=66 (18%)

### 3.5.2 Transparenz

#### **Informations- transparenz des Verfahrens**

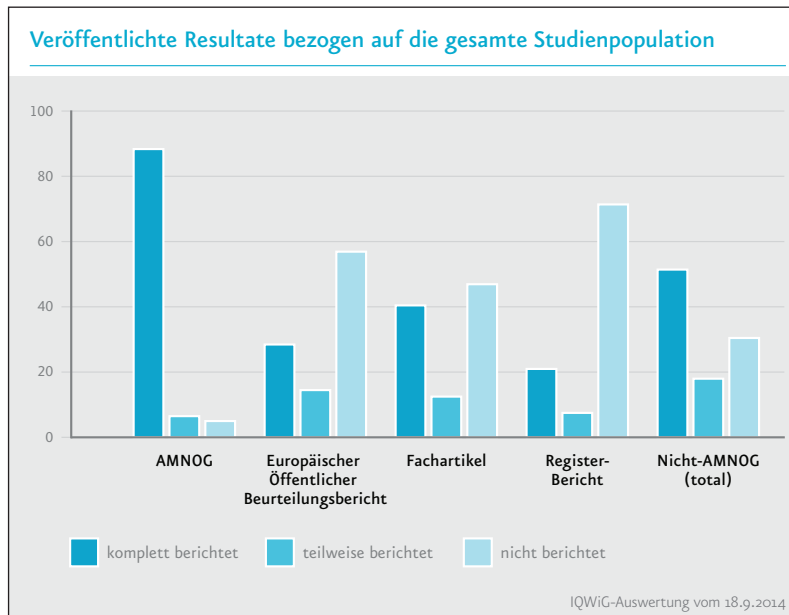
Eines der herausragenden Merkmale des deutschen AMNOG-Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist im internationalen Vergleich dessen Informationstransparenz. Das gilt zunächst für das Verfahren an sich, in dem große Teile des Herstellerdossiers, die kompletten IQWiG-Berichte, die eingehenden Stellungnahmen, das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung sowie Beschluss des GBA und dessen Tragende Gründe für seine Entscheidungen öffentlich verfügbar gemacht werden. Darüber hinaus haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IQWiG<sup>138</sup> in einer vergleichenden Betrachtung von Zeitschriftenpublikationen, dem öffentlichen Bericht der europäischen Zulassungsbehörde EMA (EPAR – European Public Assessment Report), Studienregisterberichten und den AMNOG-Dossierunterlagen, deren Informationsgehalt zu Ergebnissen und Methoden sowie zur Situation in interessierenden Subpopulationen behandelter Patienten ermittelt.

#### **Dossiers häufiger vollständig**

Wie Abbildung 16 für die untersuchte Gesamtpopulation und hierbei für acht methodische und elf outcome-bezogene Informationen zeigt, sind nur in den Dokumenten der AMNOG-Dossiers diese relevanten Informationen annähernd vollständig enthalten, während sie in allen anderen Informationsquellen unzureichend abgebildet sind. Diese Unterschiede in der Vollständigkeit sind für die Ebene der betrachteten Subpopulationen noch deutlicher ausgeprägt. Der Transparenzvorteil im AMNOG-Verfahren liegt nicht zuletzt daran, dass die Hersteller dabei aufgefordert sind, auch die Studienberichte und noch unveröffentlichte Daten einzureichen. Das IQWiG extrahiert die relevanten Daten aus den vertraulichen Unterlagen für seine Berichte und macht sie damit öffentlich zugänglich. Dieses hohe Gut weitgehender öffentlicher Informationstransparenz gilt es im Hinblick auf die seit 2019 vorliegenden Pläne der EU-Kommission zu einer gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien aus Sicht des IQWiG mit hoher gesundheitspolitischer Priorität zu bewahren.

<sup>138</sup> Köhler et al. (2015).

Abbildung 16: Informationsgehalt AMNOG-Dossier im Vergleich zu anderen Quellen



### 3.5.3 Evidenzlücken in der frühen Nutzenbewertung

Die vergangenen Jahre seit Einführung der frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG 2011 sind durch einige aus Sicht der evidenzbasierten Medizin kritisch zu betrachtende Entwicklungen gekennzeichnet. Beschleunigte und bedingte Zulassungen mit dem nachvollziehbar klingenden Ziel, in Bereichen mit dringendem medizinischen Bedarf den Patienten schnelleren Zugang zu neuen Arzneitherapien zu ermöglichen, sind zunehmend mit dem Preis verbunden, dass zum Zeitpunkt der Zulassung nur wenige oder unzureichende Daten zu einem Medikament vorliegen, um dessen tatsächlichen Nutzen und längerfristigen potenziellen Schaden sicher beurteilen zu können. Insbesondere erlauben in diesem Kontext die immer häufigeren einarmigen Studien ohne geeignete Kontrollgruppen keine Vergleiche, wie man sie für jedwede Art von (Zusatz-) Nutzenbewertungen braucht. Kleine Patientenzahlen in Zulassungsstudien früher Arzneimittelentwicklungsphasen schwächen zudem die Aussagensicherheit in Bezug auf klinische Effekte. Die bisherige Empirie widerspricht recht klar der von Politik und Zulassungsbehörden (z.B. FDA, EMA) geäußerten Hoffnung, mittels aussagekräftiger Studien nach der Zulassung und damit breiten Anwendung in der Bevölkerung möglichst zeitnah zu den bei beschleunigter Zulassung noch fehlenden Erkenntnissen zu (Zusatz-)Nutzen und Scha-

**Auslöser:  
beschleunigte  
Zulassungen**

den zu kommen<sup>139</sup>. Auch unkontrollierte Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung erfüllen die ihnen zugedachte Funktion in der Pharmakovigilanz nicht<sup>140</sup>.

### **Evidenzlücken bei Orphan Drugs**

Nicht nur bei beschleunigten Zulassungsverfahren bestehen teilweise gravierende Evidenzlücken im Hinblick auf eine Nutzenbewertung. Gleiches gilt auch bei neuen Medikamenten im Einsatz gegen seltene Erkrankungen. Um der Forschung und den Herstellern hier trotz der geringen Patientenzahlen Anreize für Forschung und Entwicklung zu setzen, hat die Politik solche Therapeutika privilegiert, indem sie Evidenzanforderungen in der Zulassung reduziert hat. Eine aktuelle Analyse des IQWiG<sup>141</sup> beschäftigt sich unter anderem mit 67 Beschlüssen und 85 damit verbundenen Fragestellungen des GBA zu „orphan drugs“ mit erstmaligem Marktzugang zwischen 2014–2018 oder zu neuen Anwendungsgebieten in diesem Zeitraum. Sie kommt zu dem Schluss, dass sich für 61 von 85 Fragestellungen zumeist wegen mangelnder wissenschaftlicher Datengrundlage ein Zusatznutzen durch die neue Arzneitherapie nicht quantifizieren lässt. Dabei ist es nicht so, dass für solche Arzneimittel keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt werden könnten: RCTs lagen in 67 % der 85 Fragestellungen vor. Diese waren jedoch häufig nicht auf versorgungsrelevante Fragestellungen ausgerichtet. Hierfür verantwortliche Evidenzlücken konnte das IQWiG mittels einer Textanalyse der tragenden Beschlussgründe bei 52 Fragestellungen identifizieren und kategorisieren.

Tabelle 13 zeigt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, dass lückenhafte Evidenz in 40 Fällen in Bezug auf das jeweilig zu bewertende „orphan drug“ gegeben war, aber dies in allen 52 Fällen auf die betrachteten Kontrollgruppen zutraf, für die grob gemittelt in etwa der Hälfte der Fälle gar keine Daten für die interessierenden Zielgrößen vorlagen. Alle Endpunktkategorien sind gemäß dieser Analyse gleichermaßen von Evidenzlücken betroffen, diese existieren zudem oft in mehreren Bereichen gleichzeitig.

<sup>139</sup> Woloshin et al. (2017); Davis et al. (2017); Naci et al. (2017); Pease et al. (2017); Hoekman et al. (2019).

<sup>140</sup> Spelsberg et al. (2017).

<sup>141</sup> IQWiG (2020) A19-43.

Tabelle 13: Darstellung der Evidenzlücken je Endpunktkategorie – Orphan Drugs mit Marktzugang 2014 bis 2018, Fragestellungen mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen

Gruppe	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Nebenwirkungen
Begründung für Evidenzlücke	n (% von N)	n (% von N)	n (% von N)	n (% von N)
<b>Orphan Drugs (N = 40)</b>	20 (50 %)	27 (68 %)	26 (65 %)	18 (45 %)
<i>Daten lagen nicht vor</i>	7 (18 %)	8 (20 %)	16 (40 %)	7 (18 %)
<i>Mängel in der Erhebung<sup>a</sup></i>	11 (28 %)	12 (30 %)	5 (13 %)	5 (13 %)
<i>Mängel bei der Auswertung</i>	2 (5 %)	7 (18 %)	5 (13 %)	6 (15 %)
<b>Kontrollgruppen (N = 52)</b>	33 (63 %)	40 (77 %)	35 (67 %)	34 (65 %)
<i>Daten lagen nicht vor</i>	22 (42 %)	27 (52 %)	30 (58 %)	27 (52 %)
<i>Mängel in der Erhebung<sup>a</sup></i>	11 (21 %)	8 (15 %)	2 (4 %)	4 (8 %)
<i>Mängel bei der Auswertung</i>	0 (0 %)	5 (10 %)	3 (6 %)	3 (6 %)

a: Einschließlich zu kurzer Beobachtungsdauer oder zu geringer Fallzahl.

Quelle: IQWiG.

Im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Situation 2019 die Option für den GBA geschaffen, bei Medikamenten mit beschleunigten Zulassungsverfahren und orphan drugs vom Hersteller anwendungsbegleitende Datenerhebungen zu fordern. Nach dem 2020 verabschiedeten Faire-Kassenwettbewerb-Gesetz (FKG) soll dies sogar ab dem Zeitpunkt der Markteinführung und nicht erst zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung erfolgen können. Das IQWiG hat hierzu im Auftrag des GBA ein methodisches Konzept erstellt, dessen Anregungen in die Verfahrensordnung des GBA Eingang finden können<sup>142</sup>.

**Anwendungs-  
begleitende Datener-  
hebung durch  
GSAV**

### 3.5.4 Gesundheitsökonomische Bewertungen

Kosten-Nutzen-Bewertungen (KNB) können Informationen zur Angemessenheit und Zumutbarkeit der Kostenübernahme durch die

**Renaissance der  
Kosten-Nutzen-  
Bewertungen?**

<sup>142</sup> IQWiG (2020) A19-43.

Versichertengemeinschaft liefern, die sich als begründbare „Relation zwischen den Kosten und dem Nutzen des Arzneimittels“ (§ 32 Abs. 3 VerfO des GBA) abbilden lassen<sup>143</sup>. Obwohl das SGB V seit 2007 im § 35b die Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen von Arzneimitteln vorsieht und das IQWiG eine Methodik entwickelt und erprobt hat<sup>144</sup>, sind bisher mit einer Ausnahme keine Beauftragungen zur KNB durch GBA oder BMG erfolgt. Die Optionen zu deren Durchführung sind im AMNOG-Kontext auf die Konstellation gescheiterter Preisverhandlungen und Schlichtungsverfahren nach einer frühen Nutzenbewertung begrenzt und noch nie realisiert worden.

**Wichtiger Schritt:  
Herstellerangaben  
prüfen**

Daher liegt die gesundheitsökonomische Hauptaufgabe für das IQWiG derzeit in der Prüfung der Herstellerangaben im AMNOG-Dossier zu Kosten und Patientenzahlen für neue Arzneimittel und deren zweckmäßiger Vergleichstherapie. Besondere Herausforderungen ergeben sich dabei durch heterogene Angaben in den Dossiers zur Zielpopulation im selben Anwendungsgebiet. So schwankten beispielsweise in 5 Dossiers (2011–2017) zu neuen Arzneimitteln für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom die angegebenen Anteile für die Subgruppe der Plattenepithelkarzinome zwischen 23,5 % und 36,9 %<sup>145</sup>. Durch die zwischen den Dossiers variierenden Ermittlungsmethoden und Datenquellen für die Häufigkeitsbestimmung der interessierenden GKV-Zielpopulation ergab sich daher für das IQWiG in den vergangenen Jahren ein wissenschaftlicher Fokus in der Bewertung von Datenquellen und entsprechenden Auswertungsansätzen<sup>146</sup>. Dies ging mit eigenen Forschungsaktivitäten unter anderem zu GKV-Routinedaten und Krebsregisterdaten einher<sup>147</sup>. Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse aller 744, zumeist fragstellungsbezogenen Prüfungen der epidemiologischen Kennzahlen durch das IQWiG in den Herstellerdossiers von 2011 bis 2019 (Bewertungen A11-02 bis A19-50).

<sup>143</sup> Luhn et al. (2016).

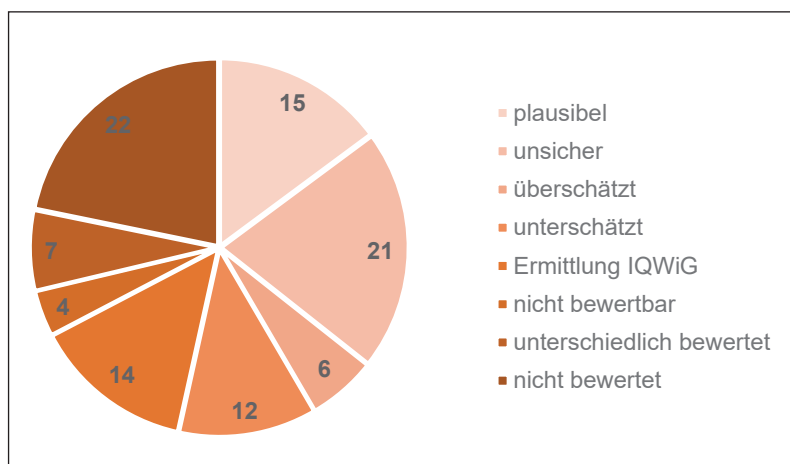
<sup>144</sup> IQWiG (2017) Allgemeine Methoden 5.0; IQWiG (2013).

<sup>145</sup> ten Thoren et al. (2020).

<sup>146</sup> ten Thoren et al. (2017).

<sup>147</sup> IQWiG (2019a); IQWiG (2019b).

Abbildung 17: Gesamtbewertung (Angaben in %) der in den Herstellerdossiers genannten Patientenzahlen für die interessierenden GKV-Zielpopulationen [N = 744; 2011–2019]



Das Gesamtbild mit nur 15% als plausibel, 21% als unsicher und 6% bzw. 12% als über- oder unterschätzt eingestuft zeigt zusammen mit den fast 30% unterschiedlich<sup>148</sup> oder nicht bewerteten<sup>149</sup> Zahlen für die GKV-Zielpopulation ein sehr heterogenes und zum Teil verbesserungswürdiges Bild. Eine Orientierung an STROSA<sup>150</sup>, dem deutschen Berichtsstandard für Routinedatenanalysen, könnte beispielsweise bei diesen Datenquellen zu einer Transparenzerhöhung beitragen, die die Gründe für unterschiedliche Analyseergebnisse erkennbar werden ließe und somit die Vergleichbarkeit von Häufigkeitsangaben verbesserte.

### 3.5.5 Fazit

Aus Sicht des IQWiG hat das AMNOG trotz weiterhin fehlender sogenannter 4. Hürde für die Markteinführung neuer Arzneimittel zu einer hoch sinnvollen und international weit beachteten Art der frühen Bewertung neuer Medikamente geführt. Der Erkenntniszuwachs durch die Bewertungen auf Basis einer gesetzlich bestimmten, umfassenden Informationsgrundlage zu den neuen Arzneimitteln ist bemerkenswert. Dies betrifft sowohl das Wissen wie auch das Nicht-Wissen.

### AMNOG: Sinnvoller Erkenntniszuwachs

<sup>148</sup> Patientenzahl mit einer Spanne angegeben, deren Ober- und Untergrenze unterschiedlich bewertet wurden.

<sup>149</sup> Patientenzahl nicht auf Ebene der Fragestellung bewertbar, da z. B. nur kumulierte Werte für mehrere Fragestellungen vorlagen.

<sup>150</sup> Swart et al. (2016).

### 3.5.6 Ausblick

#### Klinische Studien während der Arzneimittelentwicklung auch für aussagefähige Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung anlegen

##### RCTs bleiben Goldstandard

Eine an den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin orientierte frühe Nutzenbewertung erfordert die Vergleichsbetrachtung neuer Arzneimittel mit anderen möglichst aktiven Therapien im Rahmen klinischer Studien. Faire und nicht verzerrte Vergleiche der Daten zu patientenrelevanten Zielgrößen, bei denen die Strukturgleichheit der unterschiedlich behandelten Patientengruppen sichergestellt ist, lassen sich am ehesten durch qualitativ hochwertige, randomisiert kontrollierte Studien (engl.: Randomised Controlled Trials, RCTs) per Zufallszuweisung der Patienten erreichen. Von daher muss es trotz des Trends zu beschleunigten Zulassungsverfahren mit niedrigeren Evidenzanforderungen für den Zeitpunkt des Markteintritts übergeordnetes Ziel bleiben, schon zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung hochwertige Evidenz aus RCTs mit geeigneten Komparatoren verfügbar zu haben. Auch indirekte Vergleiche konnten als Behelf im AMNOG-Verfahren bisher nur ganz selten Evidenz für einen Zusatznutzen liefern<sup>151</sup>. Zwar hat sich inzwischen die Beratung der pharmazeutischen Unternehmer auch durch HTA-Institutionen etabliert. Sie wird teilweise im Rahmen einer gemeinsamen Beratung mit der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) durchgeführt<sup>152</sup>. Dennoch ist festzustellen, dass die resultierenden Studien weiterhin primär auf die Anforderungen der Regulatoren (Zulassungsbehörden) ausgerichtet sind und weniger auf versorgungsrelevante, für die Nutzenbewertung wichtige Fragestellungen.

##### Förderung nicht-kommerzieller Forschung

Perspektivisch ist es darüber hinaus für Nutzenbewertungen von Arzneitherapien wichtig, die nicht kommerzielle klinische Forschung in Deutschland erheblich stärker zu fördern, so wie es der Wissenschaftsrat<sup>153</sup> 2018 beschrieben hat und wie es andere Nationen in Europa bereits intensiv betreiben<sup>154</sup>. Der Wissenschaftsrat sieht in Deutschland insbesondere einen Mangel an Studien, die „die offenen komplexen Fragen der medizinischen Versorgung adressieren und zur Entwicklung der wesentlichen Entscheidungsgrundlagen, Standards und Leitlinien der medizinischen Praxis beitragen“, und die mit Fokus auf verbesserte patientenrelevante Zielgrößen „die verschiedenen bereits etablierten Präventionsmaßnahmen, Diagnoseverfahren und Therapien miteinander vergleichen.“<sup>155</sup> Dies umfasst auch für Nutzenbewertungen bedeutsame Head-to-Head-Studien im Arzneitherapiebereich.

<sup>151</sup> Bender et al. (2018).

<sup>152</sup> [www.eunetha.eu/services/early-dialogues/parallel-consultations/](http://www.eunetha.eu/services/early-dialogues/parallel-consultations/)

<sup>153</sup> Wissenschaftsrat (2018).

<sup>154</sup> Windeler (2019).

<sup>155</sup> Wissenschaftsrat (2018), S. 9 und S. 44.



Ein weiterer Aspekt der klinischen Studien in der Arzneimittelentwicklung betrifft Lebensqualitätsdaten und von Patienten berichtete Endpunkte (engl.: Patient Reported Outcomes, PROs). Zwar werden solche Daten erfreulicherweise zunehmend häufiger in Arzneimittelstudien erhoben und in AMNOG-Dossiers berichtet, aber wegen nicht ausreichender Qualität sind sie oft nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet<sup>156</sup>. Daher wird es künftig z. B. in onkologischen RCTs verstärkt darauf ankommen, entsprechende Empfehlungen<sup>157</sup> etwa zur einheitlichen Auswertung dieser wichtigen patientenrelevanten Endpunkte konsequent umzusetzen.

### **Qualitätssteigerung von Lebensqualitätsdaten**

### **Indikationsbezogene Patientenregister mit hoher Qualität aufbauen und nachhaltig fördern**

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber in 2019 im § 35a Abs. 3b SGB V für den GBA die Option geschaffen, im Falle neu zugelassener Orphan drugs und von bedingt oder unter ungewöhnlichen Umständen zugelassenen Arzneimitteln vom Hersteller zur Zusatznutzenbestimmung eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu fordern und deren Durchführung und Ergebnisse im Abstand von höchstens 18 Monaten zu überprüfen. Das IQWiG kam in seiner hierzu vom GBA beauftragten methodischen Bewertung<sup>158</sup> zur Schlussfolgerung, dass vor allem krankheitsbezogene Patientenregister von hoher Qualität eine geeignete Datengrundlage für versorgungsnah zu erhebende Daten sein könnten. Ausgehend von nationalen und internationalen Empfehlungen von Qualitätskriterien für Patientenregister und darauf eventuell aufbauende Studien<sup>159</sup> hat das IQWiG zentrale Qualitätsanforderungen für Register genannt, die jeweils im Lichte der spezifischen Forschungsfragestellungen des GBA in der Bestimmung eines initial noch unklaren (Zusatz-) Nutzens eines neuen Arzneimittels oder Anwendungsgebietes geprüft werden müssen. In Deutschland existieren aber nur für ganz wenige Erkrankungen bereits Patientenregister, die die notwendigen Datenumfänge und Qualitätsanforderungen zum Beispiel in Hinblick auf Vollständigkeit, Vollständigkeit und Validität der erhobenen Daten erfüllen können. Daher ist die nachhaltige Förderung des Aufbaus neuer und des Ausbaus vorhandener klinischer Patientenregister guter Qualität eine Voraussetzung dafür, dass registerbasiert belastbare Patientengruppenvergleiche (z. B. registerbasierte RCTs, adjustierte Analysen mit Propensity-Score-Matching-Methodik) in der Nutzenbewertung zur Anwendung kommen können. Ganz allgemein stellen hochwertige Patientenregister eine Infrastruktur für die zeitnahe

### **Indikationsregister als geeignete Datengrundlage?**

<sup>156</sup> Thomas et al. (2016).

<sup>157</sup> Coens et al. (2020).

<sup>158</sup> IQWiG (2020) A19-43.

<sup>159</sup> Müller et al. (2010); Stausberg et al. (2020); Gliklich et al. (2014); EUnetHTA (2019); EMA (2018), CTTI (2017).

Durchführung kontrollierter interventioneller klinischer Studien dar<sup>160</sup>.

### **Reguläre frühe Nutzenbewertung auch für Orphan drugs durchführen**

#### **Reguläre Nutzenbewertung bei Orphan Drugs möglich**

Ein notwendiger, wiederholt dem Gesetzgeber vorgeschlagener Schritt<sup>161</sup> in der Weiterentwicklung des AMNOG-Verfahrens ist es, künftig auch bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen eine an den tatsächlich vorhandenen Daten ausgerichtete frühe Nutzenbewertung vorzunehmen, ohne dabei deren Privilegierung bei Erstattungsbeitragsverhandlungen aufzugeben. Für diesen Vorschlag spricht erstens das Ergebnis einer methodischen Expertise und empirischen Untersuchung<sup>162</sup>, nach der bei 59 von 85 betrachteten, in Europa zwischen 2001 und 2013 zugelassenen Orphan drugs (entspricht 69%) Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien vorlagen, also klinische Studien mit einer auf die interne Validität bezogen hohen Aussagensicherheit. Interessanterweise zeigten sich bezüglich wesentlicher Studiencharakteristika (z. B. Design, Patientenzahlen) keine Unterschiede zwischen seltenen ( $\leq 5/10.000$  Einwohner) und sehr seltenen Erkrankungen ( $< 2/100.000$  Einwohner). Zweitens ergaben auch die IQWiG-Auswertungen<sup>163</sup> zu den nach Überschreiten der 50-Millionen-Jahresumsatzgrenze regulär bewerteten Orphan drugs, dass hier bei 15 von 21 (71%) Indikationen Evidenz aus RCTs vorlag, aber nur für 10 von 21 (48%) betrachteten Patientengruppen ein Zusatznutzen bestätigt werden konnte. Insoweit ist der Verzicht auf eine reguläre frühe Nutzenbewertung für Orphan drugs und die a priori-Annahme eines fiktiven Zusatznutzens nicht zuletzt vor dem Hintergrund des Informationsbedürfnisses von betroffenen Patienten und behandelnden Ärzten auf Dauer nicht zu rechtfertigen.

### **Kosten-Nutzen-Bewertungen für ausgewählte neue Arzneimittel etablieren**

#### **Wirtschaftlichkeit darstellen**

Um dem Wirtschaftlichkeitsgebot im SGB V noch besser Rechnung tragen zu können, hat der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen schon 2014 angeregt<sup>164</sup>, mit statistischen Modellierungen im Rahmen von Kosten-Nutzen-Bewertungen weitere Informationsgrundlagen für Preisverhandlungen zwischen der GKV und pharmazeutischen Unternehmen bereit zu stellen. Denn in den Preisverhandlungen liegt bislang der Fokus im Wesentlichen auf den reinen Arzneikosten. Effekte einer neuen Therapie auf Zunahme oder Reduktion notwendiger Folgebehandlungen oder Verschiebung von Versorgungsansprüchen in andere Versorgungssektoren finden beim Vergleich von zweckmäßiger Ver-

<sup>160</sup> Lauer et al. (2013); Li et al. (2016).

<sup>161</sup> IQWiG (2016); IQWiG (2018).

<sup>162</sup> IQWiG (2014); fast identisches Ergebnis in IQWiG (2020) A19-43.

<sup>163</sup> IQWiG (2018).

<sup>164</sup> SVR Gesundheit (2014).

gleichstherapie und neuem Arzneimittel beispielsweise keine Berücksichtigung.<sup>165</sup> Die aktuell rasch anwachsende Zahl von extrem hochpreisigen neuen Einmal- oder Kurzzeittherapien zur Behandlung seltener Leiden (ATMPs – Advanced Therapeutic Medicinal Products) wie z.B. Gentherapien, die trotz bisherigem Mangel an Langzeitbeobachtungen Heilung oder langanhaltend verbesserte Symptomkontrolle versprechen, lässt diese Forderungen nach Kosten-Nutzen-Bewertungen sehr sinnvoll erscheinen. Eine entsprechende Weiterentwicklung der IQWiG-Methodik für eine Kosten-Nutzen-Bewertung, die zeitverzögert nach der frühen klinischen Nutzenbewertung bei Markteinführung stattfinden sollte, ist in diesem Zusammenhang ebenso angezeigt wie eine vom Gesetzgeber vorgenommene Vereinfachung der Regelungen des derzeit gültigen Verfahrens im GBA für eine Kosten-Nutzen-Bewertung.

### **Europäische Nutzenbewertung am Qualitätsprofil des AMNOG-Verfahrens ausrichten**

Die Europäische Kommission hat Anfang 2018 einen mit Europa-Parlament und Europarat abzustimmenden Vorschlag<sup>166</sup> gemacht, wie künftig ein gemeinsames Verfahren zur Erstellung klinischer Nutzenbewertungen gestaltet werden sollte. Ohne hier auf Details des komplexen Regelungsvorschlags und der anschließenden kontroversen Diskussionen in Deutschland und ganz Europa eingehen zu wollen, gilt es aus Sicht des IQWiG, die mit dem AMNOG verbundenen wesentlichen Errungenschaften in diesem noch andauernden politischen Aushandlungsprozess, um ein gemeinsames HTA-Verfahren zu erhalten. Dazu gehört die Sicherstellung, dass künftige europäische klinische Assessments die wesentlichen Nutzenfragestellungen des GBA in Deutschland adressieren können oder diesbezüglich nationale Ergänzungen der Berichte möglich sind, dass Informationsgehalt, Qualität und Transparenz der eingereichten Herstellerdossiers vergleichbar zum AMNOG sind, dass die gemeinsame Bewertungsmethodik und das Gesamtverfahren konsistent, fair und maximal transparent sind und dass auf wissenschaftliche Unabhängigkeit und Kompetenz der europäischen Assessment-Teams vertraut werden kann. Das AMNOG kann hier für viele Ausgestaltungsmerkmale als Blaupause für den eventuellen neuen europäischen Prozess gesehen werden.

### **EU-HTA**

#### **3.5.7 Literatur**

Bender, R., Kromp, M., Sturtz, S., Kiefer, C., Vervölgyi, V., Lange, S. (2018): Stellenwert von indirekten Vergleichen und Netzwerk-Meta-Analysen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. In A. Storm (Hrsg.), AMNOG-Report 2018: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland; Schwerpunkt:

<sup>165</sup> Luhn et al. (2016).

<sup>166</sup> Europäische Kommission (2018).

Arztinformationssystem; wie kommen die Ergebnisse in die Praxis? Heidelberg: medhochzwei, S. 59–70.

- Coens, C., Pe, M., Dueck, A.C., Sloan, J., Basch, E., Calvert, M., Bottomley, A. (2020): International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncology*; 21(2): e83-e96. doi:10.1016/S1470-2045(19)30790-9.
- CTTI. (2017): CTTI recommendations: registry trials. URL: [www.ctti-clinicaltrials.org/files/recommendations/registrytrials-recs.pdf](http://www.ctti-clinicaltrials.org/files/recommendations/registrytrials-recs.pdf).
- Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017): Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*; 359: j4530. doi:10.1136/bmj.j4530.
- EMA. (05.11.2018): Discussion paper: use of patient disease registries for regulatory purposes; methodological and operational considerations. URL: [www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational\\_en.docx](http://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx).
- EUnetHTA. (30.09.2019): The Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST). URL: <https://eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/10/Registry-Evaluation-and-Quality-Standards-Tool-REQueST-1.xlsm>.
- Europäische Kommission. (01.02.2018): Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU: Bundesrat Drucksache 34/18. URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/brd/2018/0034-18.pdf>.
- Gliklich, R., Dreyer, N., & Leavy, M. (2014): Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide; 3rd edition; volume 2; AHRQ pub. no. 13(14)-EHC111. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Hoekman, J., & Boon, W. (2019): Changing standards for drug approval: a longitudinal analysis of conditional marketing authorisation in the European Union. *Social Science & Medicine*; 222: 76–83. doi:10.1016/j.socscimed.2018.12.025.
- IQWiG. (03.09.2013): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetine, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren ordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Abschlussbericht; Auftrag G09-01; IQWiG-Bericht 190. URL: [www.iqwig.de/download/G09-01\\_Abschlussbericht\\_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetine...pdf](http://www.iqwig.de/download/G09-01_Abschlussbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetine...pdf).

- IQWiG. (05.09.2014): Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen: Rapid Report; Auftrag MB13-01; IQWiG-Bericht 241. URL: [www.iqwig.de/download/MB13-01\\_Rapid-Report\\_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf](http://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf).
- IQWiG. (30.11.2016): Stellungnahme des IQWiG zum Gesetzentwurf der Bundesregierung; Stand: 7. November 2016; Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG); BT-Drucksache 18/10208. URL: [www.iqwig.de/download/2016\\_11\\_30\\_IQWiG\\_Stellungnahme\\_AM\\_VSG.pdf](http://www.iqwig.de/download/2016_11_30_IQWiG_Stellungnahme_AM_VSG.pdf).
- IQWiG. (2017): Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG.
- IQWiG: (14.12.2018). Stellungnahme des IQWiG zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit: Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vom 14. November 2018. URL: [www.iqwig.de/download/2018-12-14\\_IQWiG-Stellungnahme\\_zum\\_Referentenentwurf\\_des\\_BMG\\_GSAV.pdf](http://www.iqwig.de/download/2018-12-14_IQWiG-Stellungnahme_zum_Referentenentwurf_des_BMG_GSAV.pdf).
- IQWiG: (2019a) (06.11.2019). Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten: Arbeitspapier; Auftrag GA16-03; IQWiG-Bericht 763. URL: [www.iqwig.de/download/GA16-03\\_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2\\_Arbeitspapier\\_V1-1.pdf](http://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf).
- IQWiG: (2019b) (29.07.2019). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation: Arbeitspapier; Auftrag GA17-02; IQWiG-Bericht 798. URL: [www.iqwig.de/download/GA17-02\\_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD\\_Arbeitspapier\\_V1-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf).
- IQWiG: (10.01.2020). Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Rapid Report; Auftrag A19-43; IQWiG-Bericht 863. URL: [www.iqwig.de/download/A19-43\\_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung\\_Rapid-Report\\_V1-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-0.pdf).
- Köhler, M., Haag, S., Biester, K., Brockhaus, A. C., McGauran, N., Grouven, U., . . . Wieseler, B. (2015): Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ*; 350: h796. doi:10.1136/bmj.h796.
- Lauer, M. S., & D'Agostino, R. B. (2013): The Randomized Registry Trial: the next disruptive technology in clinical research? *New*

- England Journal of Medicine; 369(17): 1579–1581. doi:10.1056/NEJMp1310102.
- Li, G., Sajobi, T.T., Menon, B.K., Korngut, L., Lowerison, M., James, M., ... Thabane, L. (2016): Registry-based randomized controlled trials: what are the advantages, challenges, and areas for future research? *Journal of Clinical Epidemiology*; 80: 16–24. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.08.003
- Luhnen, M., Schwalm, A., Seidl, A., & Mostardt, S. (2016): Welchen Informationsgewinn bringt eine Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG? In U. Repschläger, C. Schulte, & N. Osterkamp (Hrsg.), *Gesundheitswesen aktuell 2016: Beiträge und Analysen*. Köln: Barmer GEK; 218–231.
- Müller, D., Augustin, M., Banik, N., Baumann, W., Bestehorn, K., Kieschke, J., ... Neugebauer, E. A. (2010): Memorandum Register für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen*; 72(11): 824–839. doi:10.1055/s-0030-1263132.
- Naci, H., Smalley, K. R., & Kesselheim, A. S. (2017): Characteristics of preapproval and postapproval studies for drugs granted accelerated approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA*; 318(7): 626–636. doi:10.1001/jama.2017.9415.
- Pease, A. M., Krumholz, H. M., Downing, N. S., Aminawung, J. A., Shah, N. D., & Ross, J. S. (2017): Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ*; 357: j1680. doi:10.1136/bmj.j1680.
- Spelsberg, A., Prugger, C., Doshi, P., Ostrowski, K., Witte, T., Husgen, D., & Keil, U. (2017): Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ*; 356: j337. doi:10.1136/bmj.j337.
- Stausberg, J., Maier, B., Bestehorn, K., Gothe, H., Groene, O., Jacke, C., ... Neugebauer, E. (2020): Memorandum Register für die Versorgungsforschung: Update 2019. *Gesundheitswesen*; 82(3): e39-e66. doi:10.1055/a-1083-6417.
- SVR Gesundheit. (2014): Bedarfsgerechte Versorgung: Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche; Gutachten 2014. URL: [www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user\\_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten\\_2014\\_Langfassung.pdf](http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf).
- Swart, E., Bitzer, E.M., Gothe, H., Harling, M., Hoffmann, F., Horenkamp-Sonntag, D., ... Schmitt, J. (2016): STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen*; 78(Suppl 1): e145-e160. doi:10.1055/s-0042-108647.

- Ten Thoren, C., Balg, C., Gibbert, J., Mostardt, S., Ripoll, M., Schierbaum, D., . . . Schwalm, A. (31.03.2020): Determination of the target population in early benefit assessments in Germany: challenges for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Health Economics*. doi:10.1007/s10198-020-01180-1.
- Ten Thoren, C., Mostardt, S., Schwalm, A., Zhou, M., & Gerber-Grote, A. (2017): Auf der Suche nach der unbekanntem Zahl: Bestimmung der Patientenpopulation für die frühe Nutzenbewertung am Beispiel Diabetes mellitus Typ 2. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*; 22(1): 35–42. doi:10.1055/s-0042-111422
- Thomas, S., Schürmann, C., Abbas, S., & Schwalm, A. (2019): Lebensqualität in der Nutzenbewertung: die Kunst des Lösbaren. In A. Storm (Ed.), *AMNOG-Report 2019: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland; Schwerpunkt: Höchstpreise für ein Mehr an Lebensqualität*. Heidelberg: medhochzwei Verlag, 95–115.
- Wieseler, B., McGauran, N., & Kaiser, T. (2019): New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ*; 366, l4340. doi:10.1136/bmj.l4340.
- Windeler, J. (2019): Role and challenges of investigator-initiated trials (IIT) in the research landscape. KKS-Workshop „Fördermöglichkeiten für akademische Studien“; 25.06.2019; Berlin, Deutschland. URL: <https://kksnsfx.kks.uni-marburg.de/index.php/s/NzsoFXPN7dWQb8w#pdfviewer>.
- Wissenschaftsrat. (19.10.2018): Empfehlungen zu klinischen Studien (Drs. 7031–18). URL: [www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/7301-18.html](http://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/7301-18.html).
- Woloshin, S., Schwartz, L. M., White, B., & Moore, T. J. (2017): The fate of FDA postapproval studies. *New England Journal of Medicine*; 377(12): 1114–1117. doi:10.1056/NEJMp1705800.



### 3.6 Rückblick und Ausblick aus Sicht der KBV

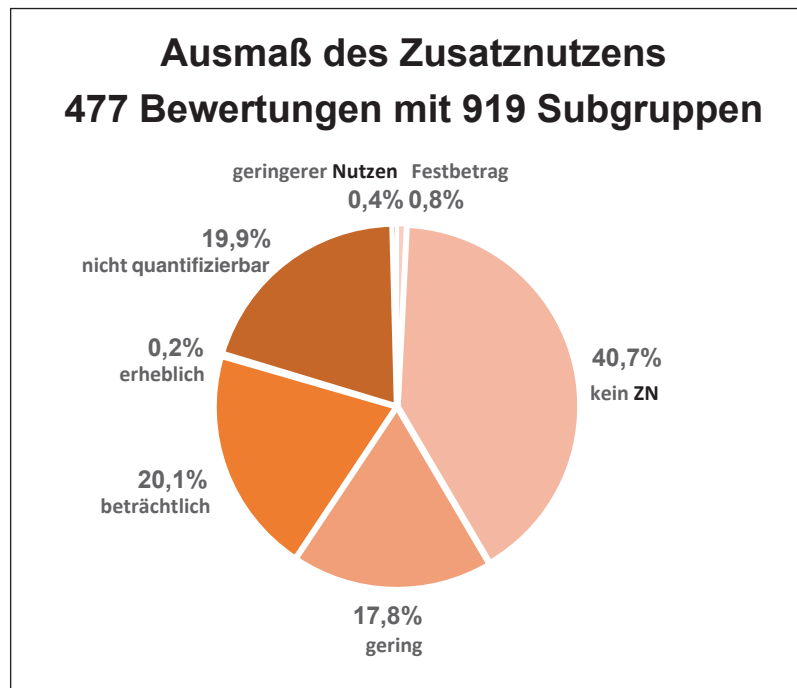
*Ein Gastbeitrag von: Dr. Andreas Gassen, Vorsitzender des Vorstandes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)*

#### 3.6.1 Das AMNOG-Verfahren aus ärztlicher Sicht

##### AMNOG hat sich bewährt

Zehn Jahre AMNOG – das sind zehn Jahre Ringen im Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA), zwischen Ärzten, Krankenkassen, Pharmazeutischer Industrie, Patienten und anderen Akteuren. Die frühe Nutzenbewertung hat sich als ein sinnvolles und wichtiges Instrument erwiesen, um den therapeutischen Stellenwert neuer Arzneimittel frühzeitiger und besser beurteilen zu können. Bislang hat der GBA 281 neue Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen in 477 Verfahren im Hinblick auf ihren Zusatznutzen bewertet (vgl. Abbildung 18).

Abbildung 18: Bewertungen des GBA

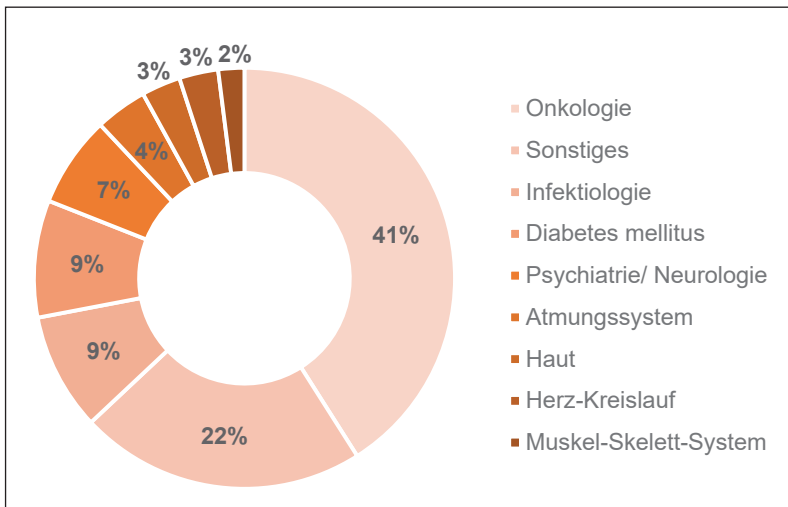


Quelle: KBV, Stand: 29. Juni 2020.

Die meisten der bislang bewerteten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen kommen aus den Gebieten Onkologie, Infektiologie und Diabetes mellitus (vgl. Abbildung 19).



Abbildung 19: Therapiegebiete, in denen die bislang bewerteten Wirkstoffe eingesetzt werden

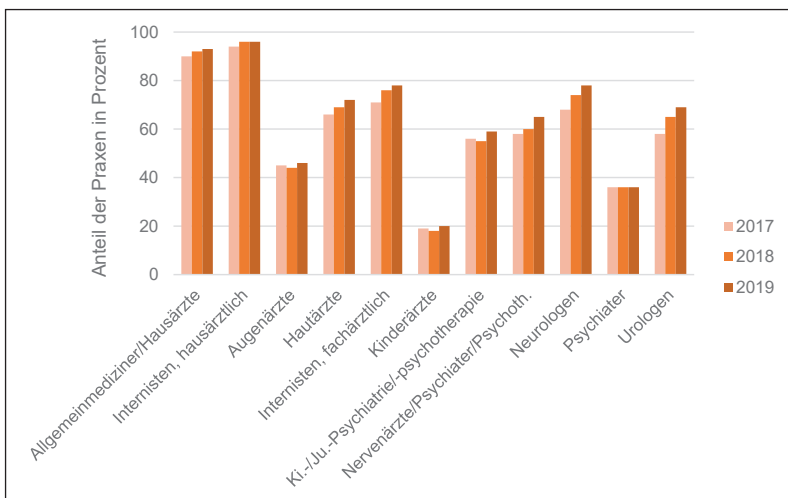


Quelle: KBV.

In fast allen Arztgruppen werden von der Mehrheit der Ärzte AMNOG-Arzneimittel verordnet. Bei den hausärztlichen Praxen verordnen 90 % AMNOG-Präparate, davon 93 % fünf oder mehr (vgl. Abb. 20). Die frühe Nutzenbewertung ist demnach nicht nur für die fachärztliche, sondern auch für die hausärztliche Versorgung relevant.

**Verschreibungspraxis**

Abbildung 20: Anteil der Praxen mit mindestens 5 AMNOG-Verordnungen



Quelle: KBV.

### **Nutzenbewertungsergebnisse in die Praxis übertragbar?**

Problematisch aus vertragsärztlicher Sicht ist nach wie vor die Übertragbarkeit der Nutzenbewertungsergebnisse in den Versorgungsalltag, etwa im Hinblick auf selektierte Studienpopulationen, Subgruppen, die Bedeutung fehlender Studiendaten etc. Hinzu kommt: Aus der frühen Nutzenbewertung resultierende Beschlüsse sind immer nur Momentaufnahmen der zur Verfügung stehenden Evidenz. Die Rolle der KBV beziehungsweise ihrer niedergelassenen ärztlichen Vertreter im AMNOG-Verfahren besteht – neben der Bewertung der Evidenz – daher auch darin, die praktische Erfahrung aus dem ärztlichen Versorgungsalltag einzubringen. Dabei verfolgt die KBV das Ziel, auch für seltene Erkrankungen und kleine Patientengruppen differenzierte, patientenindividuelle und vielfältige Therapieoptionen zu ermöglichen. Aus ärztlicher Sicht stellt sich dabei die Frage, wie wir mit Arzneimitteln umgehen, die keinen nachgewiesenen Zusatznutzen haben, die aber dennoch für die Patientenversorgung wichtig sind und deren Verordnung aufgrund des Mischpreises mit einem Regressrisiko für den Arzt verbunden ist. Die Problematik der Mischpreisbildung ist zwar in mehreren Gerichtsurteilen verhandelt worden, bleibt aber virulent. Ein weiteres Feld sind anwendungsbegleitende Datenerhebungen und die Frage, ob sich aus diesen Daten, wenn sie dann vorliegen, auch ein Zusatznutzen ableiten lässt. Wie gehen wir als Ärzteschaft damit um, dass Patienten verpflichtet sind und auch Ärzte verpflichtet werden können, an dieser Datenerhebung teilzunehmen, um das neue Arzneimittel anwenden zu können?

### **3.6.2 Mischpreise: ein nach wie vor ungelöstes Problem**

Seit Inkrafttreten des AMNOG ist umstritten, ob ein Arzt ein neues Arzneimittel im Rahmen des gesamten Anwendungsgebietes auch dann wirtschaftlich verordnet, wenn er es bei einer Patientengruppe anwendet, für die der GBA keinen Zusatznutzen festgestellt hat.

### **Mischpreise erschweren Verordnungspraxis**

Bekannt ist, dass der Mischpreis jeweils im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientengruppen mit Zusatznutzen zu einem „zu niedrigen“ Preis und bei Patientengruppen mit nicht belegtem Zusatznutzen zu einem „zu hohen“ Preis führt. Verschiedene Gerichtsurteile haben sich mit der Problematik befasst. So kam das Landessozialgericht (LSG) Berlin-Brandenburg 2017 in einem Eilverfahren zu dem Schluss, Vertragsärzte würden sich im Regelfall unwirtschaftlich verhalten, wenn sie ein Arzneimittel für Patientengruppen ohne Zusatznutzen verordnen, sofern der Mischpreis teurer ist als die zweckmäßige Vergleichstherapie.<sup>167</sup> Demnach würden den verschreibenden Ärzten ein Regress drohen. Die Folge wäre ein faktischer Verordnungsausschluss für bestimmte Patientengrup-

<sup>167</sup> LSG-Beschluss vom 1. März 2017, AZ: L 9 KR 437/16 KL ER, URL: [www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170026175&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10](http://www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170026175&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

pen. Die KBV hatte als Reaktion auf den LSG-Beschluss zum wiederholten Male gefordert, dass vereinbarte Erstattungsbeiträge für Arzneimittel die Wirtschaftlichkeit über das gesamte Anwendungsgebiet abdecken müssen. In einem Urteil aus demselben Jahr bekräftigte das LSG Berlin-Brandenburg im Hauptsacheverfahren seine Zweifel an der Rechtmäßigkeit der Mischpreisbildung. Diese würden keine „nutzenadäquate Vergütung“ darstellen.<sup>168</sup> Das Bundessozialgericht war ein Jahr später anderer Auffassung und hat in einem Urteil vom 4. Juli 2018 die Rechtmäßigkeit von Mischpreisen bestätigt.<sup>169</sup> Allerdings bleibe der Grundsatz, dass Vertragsärzte regelmäßig das bei gleichem medizinischem Nutzen wirtschaftlichste Arzneimittel zu verordnen haben, von der Mischpreisbildung unberührt.

In diesem Zusammenhang haben Krankenkassen bereits Prüfanträge gestellt. Die KBV rät verordnenden Ärzten daher, den Behandlungsfall und die Gründe, die gegen die Verordnung der günstigeren Therapiealternative sprechen, für den Fall einer Wirtschaftlichkeitsprüfung gut zu dokumentieren. Darüber hinaus fordert die KBV nach wie vor eine gesetzliche Klarstellung, wonach die Verordnung von Arzneimitteln mit Mischpreisen auch bei Patientengruppen ohne Zusatznutzen als wirtschaftlich anerkannt wird. Solange Arzneimittel indikationsgerecht verordnet werden, muss die therapeutische Entscheidung des Arztes ausschlaggebend sein.

### Prüfanträge der KBV

### 3.6.3 Leitlinien versus frühe Nutzenbewertung

Bei (Teil-)Anwendungsgebieten, die nur wenige Patienten betreffen, kann der GBA in vielen Fällen aufgrund der unzureichenden Datenlage keine evidenzbasierte Aussage über einen Zusatznutzen treffen. Gleichzeitig werden diese Arzneimittel bisweilen in den Leitlinien als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Ein Beispiel ist Crizotinib bei Lungenkrebs mit ROS1-Translokation (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC]). Dabei handelt es sich um eine seltene Mutation mit entsprechend schlechter Datenlage (nur ca. 1–2% der NSCLC sind ROS1-positiv). Trotzdem hat Crizotinib von der europäischen Zulassungsbehörde EMA aufgrund des übergeordnet zu betrachtenden Anwendungsgebietes NSCLC keinen Orphan-Drug-Status zuerkannt bekommen.

### Beispiel Crizotinib

Der Zusatznutzen für Crizotinib bei ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ist nicht belegt, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Die Leitlinien geben basierend auf der klinischen Erfahrung und retrospektiven Vergleichen jedoch eine klare Empfehlung für Crizotinib bei ROS1:

<sup>168</sup> LSG-Urteil vom 28. Juni 2017, AZ: L 9 KR 72/16 KL, URL: [www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170036679&psml=sammlung.psm1&max=true&bs=10](http://www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170036679&psml=sammlung.psm1&max=true&bs=10) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

<sup>169</sup> BSG-Urteil vom 4. Juli 2018, AZ: B 3 KR 20/17 R, URL: [www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2018/2018\\_07\\_04\\_B\\_03\\_KR\\_20\\_17\\_R.html](http://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2018/2018_07_04_B_03_KR_20_17_R.html) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

- **S3-Leitlinie, Februar 2018:** „Bei Patienten mit ROS1-Fusionsgenen (ROS1 + NSCLC) soll in der Erstlinientherapie Crizotinib angeboten werden.“ [...] „überragende“ Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie.<sup>170</sup>
- **DGHO-Leitlinie, Oktober 2019:** „Crizotinib ... führt bei über 90 % der Patienten zu Krankheitskontrolle“.<sup>171</sup>

Aufgrund der Mischpreisproblematik könnte eine Verordnung von Crizotinib in diesem Anwendungsgebiet jedoch gegebenenfalls problematisch werden. Vor diesem Hintergrund konnte in den Tragenden Gründen zum Beschluss des GBA eine Öffnungsklausel verankert werden: „Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung (mit Crizotinib) in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.“<sup>172</sup> Auf diese Weise soll, in Analogie zur Sonderregelung für Orphan Drugs im AMNOG-Prozess, der Diskrepanz zwischen der auf klinischen Erfahrungen und den Leitlinienempfehlungen basierenden Verwaltungspraxis und der aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung für die frühe Nutzenbewertung unzureichenden Evidenzlage Rechnung getragen werden.

### 3.6.4 Arzneimittelinformationssystem: ein Mehrwert für Vertragsärzte?

Die am 3. August 2019 in Kraft getretene elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) hat das Ziel, Vertragsärzte besser als bisher durch ihre Verordnungssoftware über die Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zu informieren und dadurch evidenzbasierte Therapieentscheidungen zu fördern. Dies setzt voraus, dass den verordnenden Ärzten die Inhalte der Beschlüsse des GBA übersichtlich und in gut handhabbarer Form zur Verfügung stehen. Diese Aufgabe kommt dem sogenannten Arzneimittel-Informationssystem (AIS) als Teil der Arzneimittel-Verordnungssoftware zu.

#### Mindestanforderungen des AIS

Die EAMIV gibt Mindestanforderungen vor, die für die Abbildung der Inhalte der Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung in der Verordnungssoftware gelten. Der G-BA hat hierfür die Beschlüsse in einer

<sup>170</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

<sup>171</sup> Griesinger et al. (2019): Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), URL: [www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html) (Abgerufen am 16. Juli 2020).

<sup>172</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16. März 2017, URL: [www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_D-261\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

maschinenlesbaren Fassung auf seiner Internetseite zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus sieht die EAMIV vor, dass bei der Anzeige des Arzneimittels oder des Wirkstoffes in den Suchergebnissen und Vergleichslisten der Verordnungssoftware ein Hinweis anzuzeigen ist, wenn ein entsprechender Beschluss des G-BA hierzu vorliegt. Zusätzlich muss die Verordnungssoftware Recherchen nach dem Arzneimittel, dem Wirkstoff sowie dem zugelassenen Anwendungsgebiet ermöglichen.

Die konkrete Umsetzung der EAMIV-Vorgaben haben die KBV und der GKV-Spitzenverband im Anforderungskatalog für Verordnungssoftware nach § 73 SGB V vereinbart. Danach kann der Arzt bei Auswahl eines Arzneimittels, für das ein oder mehrere Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung vorliegen, zunächst eine Beschlussübersicht mit den jeweils bewerteten Anwendungsgebieten abrufen. Wenn in der Verordnungssoftware ein ICD-10-GM-Kode eines Patienten vorliegt, werden im ersten Schritt nur Beschlüsse angezeigt, die dem hinterlegten ICD-10-GM-Kode des Patienten entsprechen. Die weiteren Beschlüsse kann sich der Arzt in einem weiteren Schritt ebenfalls anzeigen lassen. Nach Auswahl eines Beschlusses werden ihm die relevanten Informationen angezeigt, so zum Beispiel die vom G-BA gebildeten Patientengruppen, jeweils mit Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu den anzuzeigenden Beschlussinhalten gehören unter anderem auch eine grafische Darstellung der Studienergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sowie die vom GBA festgelegten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des neuen Arzneimittels.

In der Verordnungssoftware kann bereits heute unter anderem nach Handelsname und Wirkstoff gesucht werden. Zukünftig werden weitere Recherchen möglich sein. So wird danach gesucht werden können, für welche Arzneimittel ein Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vorliegt. Diese Arzneimittel können auch über den jeweils hinterlegten ICD-10-GM-Kode beziehungsweise Namen des ICD-10-GM recherchiert werden – als Operationalisierung für das von der EAMIV vorgesehene zugelassene Anwendungsgebiet.

Im Laufe des Gesetzgebungsverfahrens hatte die KBV zu verschiedenen Punkten in den Referentenentwürfen zur EAMIV Kritik geäußert, da sie zu einer Verschärfung des Regressrisikos oder zu einer Überfrachtung des AIS ohne relevanten Nutzen für die Vertragsärzte geführt hätten. Einige dieser Kritikpunkte hat der Ordnungsgeber aufgegriffen und umgesetzt. So ist etwa die Darstellung der Jahrestherapiekosten des bewerteten Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weggefallen. Ebenso ist die Verknüpfung der vom G-BA gebildeten Patientensubgruppen über mehrere Wirkstoffe hinweg einschließlich der Recherchemöglichkeit entfallen, die dafür in der Software verpflichtend vorgesehen war. Nicht berücksichtigt wurde hingegen die Forderung der KBV nach

### **Praktische Ausgestaltung des AIS**

### **Kritik am EAMIV Referentenentwurf**

einer Finanzierungsregelung im Hinblick auf zu erwartende Mehrkosten für die Verordnungssoftware. Das Argument, eine Erhöhung der Preise sei allenfalls geringfügig und nur ein temporärer Effekt, deckt sich nicht mit den Erfahrungen im Zusammenhang mit der Einführung des bundeseinheitlichen Medikationsplans. Hier sind den Vertragsärzten Mehrkosten für die Software von bis zu 1.600 Euro pro Praxis entstanden. Für die KBV ist nicht einsichtig, warum die Ärzteschaft die Kosten für eine gesetzlich gewollte Anpassung der Verordnungssoftware, von der letztendlich die Versorgung insgesamt profitieren soll, alleine tragen soll.

**Keine Nachteile durch Verzögerung**

Ursprünglich sollte die EAMIV und damit die Zugriffsmöglichkeit der Ärzte auf die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung mittels ihrer Verordnungssoftware zum 1. Juli 2020 umgesetzt sein. Durch Verzögerungen im Verfahrensablauf – so unter anderem bei der Genehmigung des Beschlusses des GBA zu den Formaten und der technischen Struktur des Datensatzes in maschinenlesbarer Fassung durch das Bundesgesundheitsministerium – werden nach Auskunft der Softwarehersteller die vorgegebenen Informationen in der Verordnungssoftware des Arztes flächendeckend voraussichtlich erst ab dem 1. Oktober 2020 zur Verfügung stehen. Die KBV hat sich beim GKV-Spitzenverband dafür eingesetzt, dass den Vertragsärzten keine Sanktionen oder sonstigen Nachteile aus der Verzögerung entstehen. Bis zur Umsetzung der EAMIV-Vorgaben werden weiterhin die PDF-Dokumente der Beschlüsse der frühen Nutzenbewertung in der Software hinterlegt sein.

**Therapiefreiheit unabdingbar**

Maßgeblich aus Sicht der KBV bleibt, dass das AIS den Ärzten auch zukünftig Hilfe bei der Verordnung bietet, ohne steuernd in diese einzugreifen. Aus „Information“ darf keine „kassengesteuerte Verordnungskontrolle“ werden, die zu Verordnungseinschränkungen und einer Regressbedrohung für Ärzte führen würde. Auch die Darstellung im AIS darf nicht so erfolgen, dass sie eine Umstellung der Medikation fördert, wenn diese nicht notwendig ist, um eine Verschlechterung des Behandlungsergebnisses und der Therapieadhärenz auszuschließen.

### 3.6.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebungen

**Evidenzlücken bei beschleunigten Zulassungen**

In den letzten Jahren sind zunehmend Arzneimittel in Verkehr gekommen, die ein beschleunigtes Zulassungsverfahren durchlaufen haben. Mit einer beschleunigten Zulassung ist das Ziel verbunden, schwer oder lebensbedrohlich erkrankten Patienten möglichst schnell eine Therapie zu ermöglichen. Dies betrifft insbesondere Arzneimittel aus dem Bereich der Onkologie, aber auch Gentherapien wie beispielsweise zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie. Solche Arzneimittel werden häufig bereits nach einer Phase-II-Studie zugelassen. Die Datenlage in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit ist dabei in der Regel schlechter als bei Arzneimitteln, die den Zulassungsprozess mit einer Phase-III-Studie durchlaufen ha-

ben. Häufig existieren bei diesen Medikamenten keine direkt vergleichenden Studien, die Zulassung basiert auf einer einarmigen Studie. Aus diesen Daten lässt sich daher in der Regel keine valide Aussage darüber treffen, ob die Patienten von einer neuen Therapie besser profitieren als vom bisherigen Therapiestandard. Auch fehlen Informationen über die Nachhaltigkeit des Effektes und die Langzeitsicherheit des neuen Präparates. Dies trifft häufig auch auf Orphan Drugs zu, für die aufgrund der Seltenheit der Erkrankung besondere Zulassungsvoraussetzungen gelten. Um bestehende Evidenzlücken zumindest zum Teil zu schließen, kann der GBA daher bei Orphan Drugs, bei Arzneimitteln mit bedingter Zulassung oder bei Arzneimitteln mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen vom pharmazeutischen Unternehmer anwendungsbegleitende Datenerhebungen fordern. So sieht es das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) vor, das am 16. August 2019 in Kraft getreten ist.

Die KBV begrüßt die Möglichkeit des GBA, weitere Datenerhebungen zu fordern, um die Grundlage für eine evidenzbasierte Entscheidung bei der Versorgung der Patienten verbessern zu können. Kritisch ist jedoch, dass der GBA die Versorgung der Patienten auf die Ärzte beschränken kann, die an der Datenerhebung mitwirken. Aus ärztlicher Sicht ist das ein Problem, handelt es sich doch um einen Eingriff in die Therapiefreiheit und in das Arzt-Patienten-Verhältnis. Die KBV hatte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum GSAV deshalb gefordert, dass die Teilnahme an solchen anwendungsbegleitenden Datenerhebungen für Patienten und Vertragsärzte freiwillig bleiben muss.

### 3.6.6 Europäische Nutzenbewertung: Chancen und Risiken

Die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel ist schon seit längerem auch ein Thema auf europäischer Ebene. Die EU-Kommission strebt zukünftig ein einheitliches und für alle Mitgliedstaaten verbindliches Verfahren an, anstelle der bisherigen freiwilligen Zusammenarbeit. Der gemeinsamen Bewertung unterliegen sollen unter anderem in der EU zentral zugelassene Arzneimittel, einschließlich derjenigen Präparate, deren Zulassung um eine Indikation erweitert wird. Auf Basis der Ergebnisse können diese dann die Verfahren zur Erstattung und Preisregulierung der Produkte durchführen. Eigene klinische Bewertungen auf nationaler Ebene wären damit obsolet.

**EU-HTA**

Die KBV begrüßt grundsätzlich eine Kooperation auf EU-Ebene bei der Nutzenbewertung. Allerdings sollte sich die Zusammenarbeit auf das Sammeln, Teilen und Anwenden gemeinsamer Methoden und Daten beschränken. Bei einer verpflichtenden Nutzung der klinischen Bewertungen besteht ein erhebliches Risiko, dass der nationale Versorgungskontext unzureichend berücksichtigt wird beziehungsweise die Ergebnisse der klinischen Bewertung nicht übertragbar sind. Zu diesem nationalen Kontext gehören Patientengruppen

**Risiko von Qualitätseinbußen**



pen, Versorgungsbedarfe und Versorgungsstrukturen. Eine verpflichtende Nutzenbewertung und Übernahme der Ergebnisse hätte erhebliche Auswirkungen auf das etablierte und anerkannte Verfahren der frühen Nutzenbewertung in Deutschland.

### **Umsetzung des Gesetzesvorhaben in 2020**

Die Verhandlungen über die einheitliche europäische Nutzenbewertung laufen seit über zwei Jahren. Durch die Corona-Pandemie ist das Vorhaben ins Stocken geraten. Die kroatische EU-Ratspräsidentschaft hat Anfang 2020 einen Kompromiss vorgelegt, der eine schrittweise Einführung der europäischen Nutzenbewertung vorsieht. Die Kommission betont gleichzeitig, die nationalen Institutionen würden lediglich auf die Vorarbeit der europäischen Ebene zurückgreifen, Preisgestaltung und Erstattung von Arzneimitteln bleiben in nationaler Verantwortung. Unklar ist nach wie vor, ob es die Möglichkeit geben soll, auf europäischer Ebene rechtlich gegen die Bewertungsergebnisse vorzugehen. Auch weitere Fragen, etwa zur Verpflichtung der Mitgliedstaaten zur Übernahme der Ergebnisse, sind noch offen. Bundesgesundheitsminister Spahn hat angekündigt, im Rahmen der deutschen Ratspräsidentschaft in der zweiten Jahreshälfte 2020 das Thema weiter vorantreiben zu wollen.

### **3.6.7 Literatur**

Bundessozialgericht: Urteil vom 4. Juli 2018, AZ: B 3 KR 20/17 R, URL: [www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2018/2018\\_07\\_04\\_B\\_03\\_KR\\_20\\_17\\_R.html](http://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2018/2018_07_04_B_03_KR_20_17_R.html) (Abgerufen am: 16. Juli 2020)

Landessozialgericht (LSG) Berlin-Brandenburg: Beschluss vom 1. März 2017, AZ: L 9 KR 437/16 KL ER, URL: [www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170026175&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10](http://www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170026175&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

Landessozialgericht (LSG) Berlin-Brandenburg: Urteil vom 28. Juni 2017, AZ: L 9 KR 72/16 KL, URL: [www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170036679&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10](http://www.gerichtsentscheidungen.berlin-brandenburg.de/jportal/?quelle=jlink&docid=JURE170036679&psml=sammlung.psml&max=true&bs=10) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (Abgerufen am: 16.07.2020).

Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 16. März 2017, URL:



[www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_D-261\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf) (Abgerufen am: 16. Juli 2020).

Griesinger et al. (2019): Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), URL: [www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html](http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html) (Abgerufen am 16. Juli 2020).

### 3.7 Rückblick und Ausblick aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

*Ein Gastbeitrag von: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*

#### 3.7.1 Einleitung

Angesichts der deutlich gestiegenen Arzneimittelausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die seit dem Jahr 2001 über den Ausgaben für ärztliche Behandlung lagen, wurde am 11. November 2010 das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) verabschiedet, das laut einer Pressemitteilung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) einen „Dreiklang aus strukturellen Veränderungen, dem Abbau von Überregulierung und kurzfristigen Einsparungen“ zum Ziel hatte.<sup>173</sup> Im Rahmen der Regelungen im AMNOG wurde ab dem Jahr 2011 die frühe Nutzenbewertung (FNB) zur leistungsgerechten Preisfindung von neuen patentgeschützten Arzneimitteln als wichtige Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) etabliert<sup>174</sup> mit dem Ziel, eine zweckmäßige, qualitativ hochwertige und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung sicherzustellen.<sup>175</sup> Die FNB verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer (pU) seit dem 1. Januar 2011, unmittelbar nach Markteintritt seines erstattungsfähigen Arzneimittels mit neuem Wirkstoff den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.<sup>176</sup>

#### Relevante AMNOG Analysen

Detaillierte Angaben und Ergebnisse der bisher durchgeführten Verfahren der FNB sowie zu den Ergebnissen der AMNOG-Erstattungsverfahren finden sich auf der Homepage des GBA ([www.g-ba.de/](http://www.g-ba.de/)). Weitere Analysen sind regelmäßig erschienen u. a. in Buchkapiteln des Arzneiverordnungs-Reports (seit 2012 zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln und seit 2016 zu den Ergebnissen des AMNOG-Erstattungsverfahrens) und in den AMNOG-Reporten der DAK-Gesundheit. Einen Überblick zu den insgesamt 111 Verfahren der frühen Nutzenbewertung (FNB), an denen sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als zur Stellungnahme berechnigte Institution im Zeitraum von 2011 bis 2018 beteiligt hat, gibt ein Artikel, der im März 2019 in dem unabhängigen Informationsblatt der AkdÄ veröffentlicht wurde.<sup>177</sup>

#### Methodik

Ziel dieses Buchbeitrags ist es, fast 10 Jahre nach Einführung des AMNOG aus Sicht der AkdÄ anhand der bisher durchgeführten Nutzenbewertungen zu hinterfragen, ob das übergeordnete Ziel dieses Gesetzes – nämlich die Sicherstellung einer zweckmäßigen, quali-

<sup>173</sup> Arzneimittelbrief (2010); Bundesministerium für Gesundheit (2010).

<sup>174</sup> Hecken (2017).

<sup>175</sup> von Stackelberg (2016).

<sup>176</sup> § 35a SGB V.

<sup>177</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019).

tativ hochwertigen und wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung in Deutschland – erreicht werden konnte und welche Veränderungen im AMNOG-Verfahren bereits erfolgt bzw. noch notwendig sind.

Für die Bewertung und Interpretation der Ergebnisse der FNB von neuen Arzneimitteln ist es wichtig, zunächst kurz auf die Entwicklungen im Arzneimittelmarkt seit 2011 einzugehen, ebenso wie auf die seit 1995 sukzessive in der Europäischen Union (EU) eingeführten beschleunigten Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel. Die aus den Trends im Arzneimittelmarkt und beschleunigten Zulassungsverfahren resultierenden Probleme werden kurz dargestellt und diskutiert anhand der Ergebnisse der FNB für die heute unter den neuen Arzneimitteln stetig ansteigende Zahl der Wirkstoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen (Onkologika) und seltenen Leiden (Orphan-Arzneimittel). Abschließend widmet sich dieser Beitrag Problemen der FNB und häufig geäußelter Kritik am AMNOG-Verfahren und stellt Vorschläge vor, welche Änderungen noch erforderlich sind, um im Sinne eines „lernenden Systems“ das AMNOG-Verfahren weiterzuentwickeln.

### 3.7.2 Aktuelle Entwicklungen im Arzneimittelmarkt und Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa

Seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 sind verschiedene Entwicklungen im Arzneimittelmarkt zu beobachten, die für die Interpretation der Ergebnisse der FNB relevant sind. Im Jahr 2010 vor Einführung des AMNOG wurden 23 Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Deutschland auf den Markt gebracht<sup>178</sup>, darunter 6 Orphan-Arzneimittel und 4 Onkologika. Nur drei dieser neuen Arzneimittel wurden nach beschleunigten Verfahren zugelassen. Die Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für patentgeschützte Arzneimittel betragen 2010 14,2 Mrd. Euro für insgesamt 72 Mio. Verordnungen und unter den 30 umsatzstärksten Arzneimitteln befanden sich nur 2 Onkologika: Imatinib und Anastrozol.<sup>179</sup> Im Vergleich zu 2010 wurden 2018 37 neue Wirkstoffe in Deutschland auf den Markt gebracht (davon 13 als Orphan-Arzneimittel und 9 Onkologika) und trotz AMNOG sind die Ausgaben der GKV für patentgeschützte Arzneimittel im Jahr 2018 deutlich gestiegen – auf 19,8 Mrd. Euro – und gleichzeitig haben sich die Verordnungen verringert auf 42 Mio. Umsatzstärkste Arzneimittelgruppe sind seit 2014 die Onkologika mit Kosten im Jahr 2018 von 7,01 Mrd. Euro. Dabei ist zu berücksichtigen, dass seit 2012 die Umsätze neben Fertigarzneimitteln auch einen größeren Anteil von Rezeptur-Arzneimitteln – häufig Onkologika – enthalten.<sup>180</sup> Diese Kostensteigerung bei Onkologika findet sich auch beim Vergleich der 50 umsatzstärksten patentgeschützten Arzneimittel im Jahr 2010 mit den 40 umsatzstärksten Arzneimittel-

**Steigende, hohe  
Arzneimittelkosten**

<sup>178</sup> Fricke, Schwabe (2011).

<sup>179</sup> Schwabe (2011).

<sup>180</sup> Schwabe, Ludwig, Paffrath, Klauber (2019).

gruppen im Jahr 2018. Während 2010 nur fünf der insgesamt 50 umsatzstärksten Arzneimittel Onkologika waren, befinden sich 2018 in der Gruppe der führenden 30 Arzneimittel (hinsichtlich Nettokosten) jetzt 11 Onkologika. Dabei entfällt der größte Anteil inzwischen auf monoklonale Antikörper sowie Proteinkinase-Inhibitoren (4,3 Mrd. Euro) und die höchste Kostensteigerungsrate wird verursacht durch hochpreisige, über längere Zeiträume verabreichte Kombinationstherapien (z. B. zur Behandlung des Multiplen Myeloms: 687 Millionen Euro). Auch bei den 37 neuen Wirkstoffen, die im Jahr 2018 in Deutschland auf den Markt gebracht wurden, zeigen sich erhebliche Unterschiede gegenüber den Auswertungen im Jahr 2010.<sup>181</sup> Für die Behandlung onkologischer bzw. hämatologischer Erkrankungen wurden 14 Arzneimittel und als Orphan-Arzneimittel inzwischen fast ein Drittel der neuen Wirkstoffe (13 von 37) zugelassen – häufig nach beschleunigten Verfahren.<sup>182</sup>

#### **Priorisierung von F&E auf lukrative Indikationen**

Diese Zahlen belegen einen Trend, der auch in den Jahren vor 2018 bereits zu beobachten war. In der Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe konzentrieren sich pharmazeutische Unternehmer (pU) heute zunehmend auf Indikationen, die ökonomisch lukrativ für sie sind (neben Krebserkrankungen vor allem chronisch-entzündlich verlaufende Erkrankungen) und aufgrund der demographischen Entwicklung auch künftig häufig auftreten und/oder für deren beschleunigte Zulassung finanzielle bzw. regulatorische Anreize von der Politik geschaffen wurden (z. B. Verordnung für Orphan-Arzneimittel: kostenlose wissenschaftliche Beratung, Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren im Zulassungsverfahren, Marktexklusivität für 10 Jahre). Forschung und Entwicklung in anderen Anwendungsgebieten mit großem Bedarf hinsichtlich besser wirksamer und verträglicher medikamentöser Therapieoptionen („unmet medical need“), wie beispielsweise Infektionen mit antibiotikaresistenten Keimen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems, werden demgegenüber von pU aufgrund aufwendiger Forschung und Entwicklung für diese Indikationen meist vernachlässigt.

#### **Me-too Präparate überwiegen**

Die heute von pU vorwiegend entwickelten und von ihnen meist als Innovation bezeichneten Wirkstoffe erfüllen jedoch häufig nicht die Kriterien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) für ein innovatives Arzneimittel: Es handelt sich um ein neues Arzneimittel zur Behandlung bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten, das besser wirksam bzw. verträglich ist als die verfügbaren Wirkstoffe oder aber Vorteile für die Patienten bei der Applikation bzw. Einnahme bietet.<sup>183</sup> Per se nicht als innovativ bezeichnet werden sollte demgegenüber ein neues Arzneimittel, das keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber bereits existierenden Therapien aufweist.

<sup>181</sup> Fricke, Hein, Schwabe (2019).

<sup>182</sup> Ludwig (2019a).

<sup>183</sup> OECD (2018).

Grundsätzlich wird für beschleunigte und reguläre Zulassungen in der EU verlangt, dass wissenschaftliche Nachweise zur pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und medizinischen Unbedenklichkeit (Sicherheit) eines neuen Wirkstoffs zu erbringen sind und die für die Zulassung relevanten klinischen Studien in der Regel als „kontrollierte klinische Prüfung“ bzw. – soweit möglich – randomisiert durchgeführt werden sollten.<sup>184</sup> Dabei ist im Vergleich mit dem neuen Wirkstoff je nach Einzelfall ein Placebo heranzuziehen oder aber ein bereits bekanntes Arzneimittel mit nachgewiesenermaßen therapeutischem Wert. Die derzeitige Arzneimittelgesetzgebung in der EU verlangt jedoch nicht explizit, dass neue Arzneimittel verglichen werden mit den häufig bereits auf dem Markt vorhandenen alternativen Wirkstoffen. Der im Zusammenhang mit dem AMNOG-Verfahren gelegentlich erhobenen Forderung, nur neue Arzneimittel mit einem bewiesenen Zusatznutzen („added therapeutic benefit“) zuzulassen, wurde von führenden Vertretern der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) jedoch widersprochen, da dies die wissenschaftlich gerechtfertigte Flexibilität bei der Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln beeinträchtigen würde.<sup>185</sup> Stattdessen wurde ein als „evidence by design“ bezeichnetes Vorgehen empfohlen, dass eine Quantifizierung des nachzuweisenden Zusatznutzens vor Beginn der für die Zulassung relevanten Studie vorsieht.

### **Gleicher wissenschaftlicher Anspruch?**

Als Gründe für das Festhalten an den für die Zulassung derzeit gültigen regulatorischen Anforderungen – der Nutzen („benefit“) eines neuen Arzneimittels überwiegt dessen Risiken – werden von der EMA vor allem vier Gründe genannt:

- Das Kriterium des belegten Zusatznutzens zum Zeitpunkt der Zulassung würde den Markteintritt von sogenannten „me too“ Arzneimitteln verhindern, die aber aufgrund von Unterschieden im Sicherheitsprofil, in den Arzneimittelinteraktionen und/oder in ihrer Wirksamkeit im Rahmen der Verordnung neuer Arzneimittel benötigt werden.
- Aufgrund bekannter oder auch noch unbekannter Patientenmerkmale kann sich das Ansprechen individueller Patienten auf unterschiedliche Arzneimittel einer Wirkstoffklasse unterscheiden.
- Die Patientenpräferenzen (z.B. hinsichtlich Maximierung der Wirksamkeit bzw. Minimierung von Nebenwirkungen) unterscheiden sich und nur ein zugelassenes Arzneimittel einer Wirkstoffgruppe würde eine individuelle Auswahl für Patienten und Ärzte unmöglich machen.
- Das Kriterium des etablierten Zusatznutzens würde auch dem Ziel, die Kosten für Arzneimittel stärker zu kontrollieren, widersprechen, da mehrere ähnliche Arzneimittel auf dem Markt zu

<sup>184</sup> Ludwig (2019a).

<sup>185</sup> Eichler, Enzmann, Rasi (2019).

einer Erniedrigung der Preise beitragen könnten und Monopole verhindern würden.

**FDA-Trend beschleunigter Zulassungen** Von den Zulassungsbehörden – zunächst von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA und später auch in Europa von der EMA – wurden in den letzten 25 Jahren mehrere beschleunigte Zulassungsverfahren etabliert mit dem Ziel, Patienten mit schweren Erkrankungen einen rechtzeitigen Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen.<sup>186</sup> Die Vorreiterrolle der FDA bei der Etablierung beschleunigter Zulassungsverfahren resultierte im Wesentlichen aus dem Druck von Interessengruppen, neue Wirkstoffe zur Behandlung von AIDS den Patienten rasch zur Verfügung zu stellen. Dabei sollte jedoch ausreichende klinische Evidenz für die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels – in der Regel aus mehr als einer kontrollierten klinischen Prüfung vor der Zulassung – vorliegen und angesichts des schnelleren Markteintritts vielversprechender Wirkstoffe zur Behandlung schwerer Erkrankungen nach Zulassung eine kontinuierliche Überwachung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit erfolgen.

**Beschleunigte Zulassungsverfahren der EMA** In der EU existieren derzeit neben der Verordnung für Orphan-Arzneimittel<sup>187</sup> vier unterschiedliche Verfahren für eine beschleunigte Zulassung neuer Arzneimittel – bedingte Zulassung, Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen, beschleunigte Beurteilung sowie PRIME (**PRIORITY MEDICINES**) –, die zunächst mit der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen im Jahr 1995 sukzessive eingeführt wurden. Sehr relevant für die Interpretation der Ergebnisse der FNB ist auch die genaue Kenntnis der Anforderungen an Arzneimittel, die nach den derzeit existierenden Verfahren für eine beschleunigte Zulassung bzw. Verordnung für Orphan-Arzneimittel auf den Markt gekommen sind.

Eine ausführliche und aktuelle Darstellung der beschleunigten Zulassungsverfahren in der EU, der häufig begrenzten Kenntnisse über Wirksamkeit und Sicherheit der demgemäß zugelassenen neuen Arzneimittel sowie der Anforderungen an die Ausweisung und Zulassung von Orphan-Arzneimitteln finden sich im Arzneiverordnungs-Report 2019.<sup>188</sup> Ähnliche Ergebnisse zu der zum Zeitpunkt der Zulassung häufig unzureichend belegten Wirksamkeit und Sicherheit von Orphan-Arzneimitteln finden sich auch in Publikationen aus den USA.<sup>189</sup> Der von pU immer wieder reklamierte, angeblich durch die Zulassung bereits belegte Zusatznutzen von Orphan-Arzneimitteln<sup>190</sup> konnte auch in Untersuchungen zehn Jahre nach der Zulassung nicht immer durch aussagekräftige Erkenntnisse aus klinischen Studien nachgewiesen werden.<sup>191</sup>

<sup>186</sup> Ludwig (2019a).

<sup>187</sup> Ludwig (2019b); Ludwig, Schwabe (2019).

<sup>188</sup> Ludwig (2019b).

<sup>189</sup> Kesselheim et al. (2011); Sarpatwari, Kesselheim (2019).

<sup>190</sup> Sydow, Throm (2019).

<sup>191</sup> Joppi et al. (2013); Joppi et al. (2016).

Die Ursachen für eine unzureichende oder begrenzte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung werden in kritischen Kommentaren zu den Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland (z. B. nicht belegter Zusatznutzen bzw. nicht quantifizierbar Zusatznutzen) meist verschwiegen bzw. nicht ausreichend analysiert. Die Zulassungen in der Onkologie basieren meist auf den Ergebnissen von nur einer, fast immer vom pU gesponserten und konzipierten klinischen Studie, die überwiegend als offene und eher selten als doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt wurde. Bei der Mehrzahl dieser Arzneimittel war zum Zeitpunkt der Zulassung eine Verlängerung des Überlebens oder eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt. Ein Umdenken bei der Zulassung neuer Arzneimittel in Europa ist deshalb erforderlich, damit zum Zeitpunkt der Zulassung ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung steht. Es sollten deshalb wieder vermehrt aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien durchgeführt werden, in denen – sofern möglich – neue Wirkstoffe mit etablierten medikamentösen Therapien in Phase-III-Studien verglichen werden anhand klinischer Endpunkte, die für Patienten relevant sind. Dies erfordert aber Änderungen sowohl auf Ebene der EU – beispielsweise durch Beseitigung der offensichtlichen Mängel im derzeitigen Zulassungsverfahren und sinnvolle Anpassung der regulatorischen Anforderungen – als auch auf der politischen Ebene durch klare Benennung von Indikationen mit fehlenden oder unzureichenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten und dementsprechend stärkerer Ausrichtung der Forschung und Entwicklung an diesen Indikationen.

Dies soll im Folgenden kurz am Beispiel der onkologischen Arzneimittel – darunter auch zahlreiche Orphan-Arzneimittel – erläutert werden. Systematische Übersichtsarbeiten aus den USA und Europa haben wiederholt auf die Mängel hingewiesen in den für Onkologika relevanten („pivotal“) Zulassungsstudien, die die Übertragbarkeit vieler Ergebnisse zu neuen Wirkstoffen auf die Behandlung von Patienten unter Alltagsbedingungen in Klinik oder Praxis (externe Validität) erheblich einschränken. Hierzu zählen vor allem: sehr eng gefasste Ein- und Ausschlusskriterien, die überwiegende Verwendung von Surrogat- (z. B. Ansprechrate und progressionsfreies Überleben) bzw. kombinierten Endpunkten statt des Nachweises von Überlegenheit in patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Verlängerung der Überlebenszeit oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) und die meist sehr kurzen Zeiträume der Behandlung bzw. Nachbeobachtung (z. B. Prasad et al.<sup>192</sup>). Infolge dieser beschleunigten Verfahren verkürzen sich die Zeiträume für die klinische Forschung und/oder die Begutachtung der für die Zulassung eingereichten Unterlagen und die bei Zulassung vorliegende Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit erlaubt häufig nicht eine

**Notwendiges Umdenken der Zulassungsanforderungen**

**Beispiel mangelnder Evidenz bei Onkologika**

<sup>192</sup> Prasad et al. (2015).

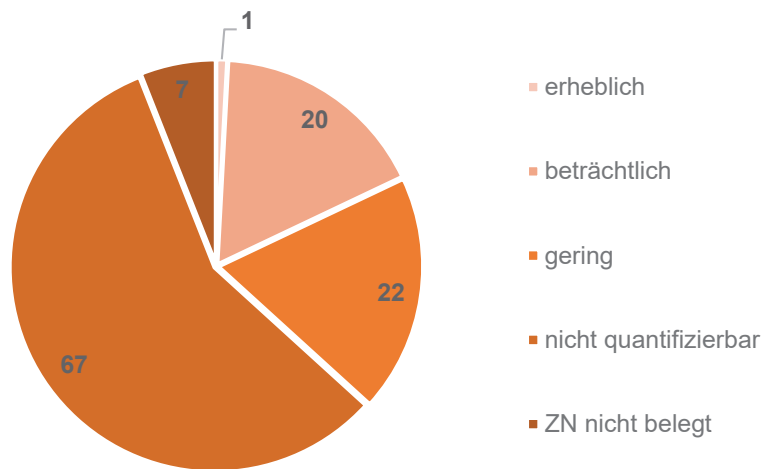


fundierte endgültige Nutzenbewertung neuer Onkologika bzw. Orphan-Arzneimittel.

### Gesetzliche Ausnahme Orphan Drugs

Die FNB von Orphan-Arzneimitteln wird in Deutschland maßgeblich durch die gesetzliche Vorgabe geprägt, dass der medizinische Zusatznutzen gemäß AMNOG durch die europäische Zulassung als belegt gilt.<sup>193</sup> Dadurch unterscheiden sich die Nutzenbewertungen bei Orphan-Arzneimitteln deutlich von den Ergebnissen der Nicht-Orphan-Arzneimittel. Bei etwa 25 % der von der EMA im Zeitraum 2011–2018 zugelassenen Orphan-Arzneimittel erfolgte keine FNB, da es sich nicht um Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V handelte, bei denen also kein Unterlagenschutz für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff besteht.<sup>194</sup> Die derzeit vorliegenden 117 Beschlüsse zur FNB von Orphan-Arzneimitteln zeigen, dass bei mehr als der Hälfte dieser Wirkstoffe ein nicht quantifizierbarer (N=67) bzw. nicht belegter Zusatznutzen festgestellt wurde und nur bei 20 Arzneimitteln ein beträchtlicher bzw. bei einem Orphan-Arzneimittel sogar ein erheblicher Zusatznutzen konstatiert wurde (vgl. Abbildung 21).

Abbildung 21: Ausmaß des Zusatznutzens – Orphan Drugs



Anzahl Beschlüsse: 117

Quelle: Eigene Auswertung, Stand 14.05.2020.

Angesichts dieser enttäuschenden Ergebnisse in der FNB von Orphan-Arzneimitteln, die von pU bereits seit mehreren Jahren aufgrund der erleichterten Anforderungen an die Zulassung (s. o.) und des steten Umsatzwachstums infolge hoher Preise als sehr lukratives Geschäftsfeld entdeckt wurden, gilt es jetzt – auch um einen weiteren Missbrauch der bestehenden Regularien zu verhindern –

<sup>193</sup> Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) (2010).

<sup>194</sup> Ludwig (2019b).



wirksame Reformen in Europa (auch den USA) für die Ausweisung und Zulassung von Orphan-Arzneimitteln rasch umzusetzen.<sup>195</sup>

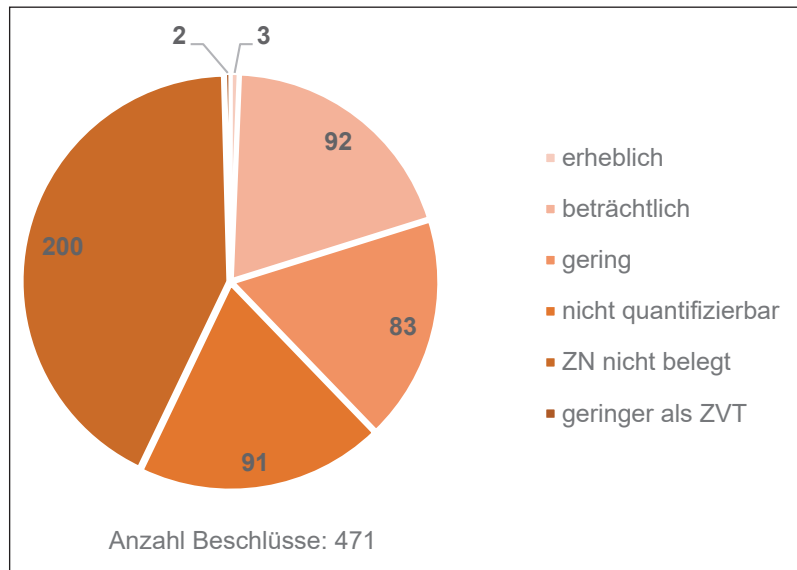
Weitere Probleme, die derzeit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung infolge der zunehmend beschleunigten Zulassungsverfahren bei neuen Arzneimitteln zu beobachten sind, verdeutlicht eine aktuelle Untersuchung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).<sup>196</sup> Analysiert wurde der Zusatznutzen der in den Jahren 2011–2017 neu auf den deutschen Markt gekommenen 216 Arzneimittel, darunter 152 mit neuen Wirkstoffen und 64 Arzneimittel, die für eine neue Indikation zugelassen wurden. Nur für 54 der 216 Arzneimittel (25 %) wurde ein erheblicher oder beträchtlicher Zusatznutzen konstatiert, wohingegen bei 125 Arzneimitteln die zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegende Evidenz keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogener Lebensqualität ergab. Dieser fehlende Zusatznutzen wurde besonders häufig bei Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes oder neurologischen bzw. psychiatrischen Krankheiten beobachtet. Ein Grund hierfür könnte sein, dass im Rahmen der Zulassungsstudien bei diesen Indikationen häufig weiterhin Placebo als Vergleichsarm akzeptiert wird. Ähnliche Ergebnisse zeigen die aktuelle Auswertung aller GBA Beschlüsse zu neuen Wirkstoffen bzw. Arzneimitteln mit neuer Indikation (N = 471, Stand: 14. Mai 2020) zum Ausmaß des Zusatznutzens. Nur bei etwa 20 % dieser Arzneimittel wurde ein beträchtlicher oder – sehr selten – ein erheblicher Zusatznutzen konstatiert (vgl. Abbildung 22).

### **Geringe Aussagekraft bei beschleunigten Zulassungen**

<sup>195</sup> Ludwig (2019b); Sarpatwari, Kesselheim (2019).

<sup>196</sup> Wieseler et al. (2019)

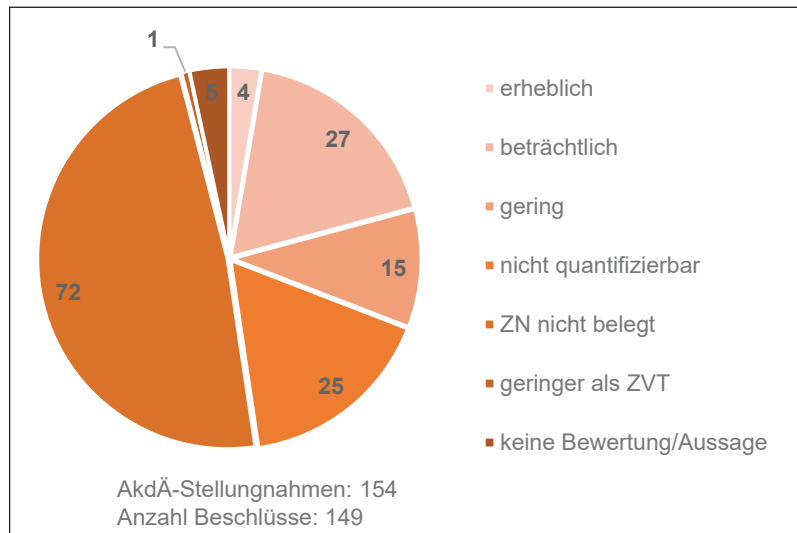
Abbildung 22: AMNOG – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Ausmaß des Zusatznutzens)



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 14.05.2020.

Die AkdÄ hat sich an etwa einem Drittel dieser Verfahren zur FNB beteiligt und den Zusatznutzen ebenfalls nur in 21 % als erheblich oder beträchtlich bewertet (vgl. Abbildung 23).

Abbildung 23: AkdÄ-Bewertung: Ausmaß des Zusatznutzens



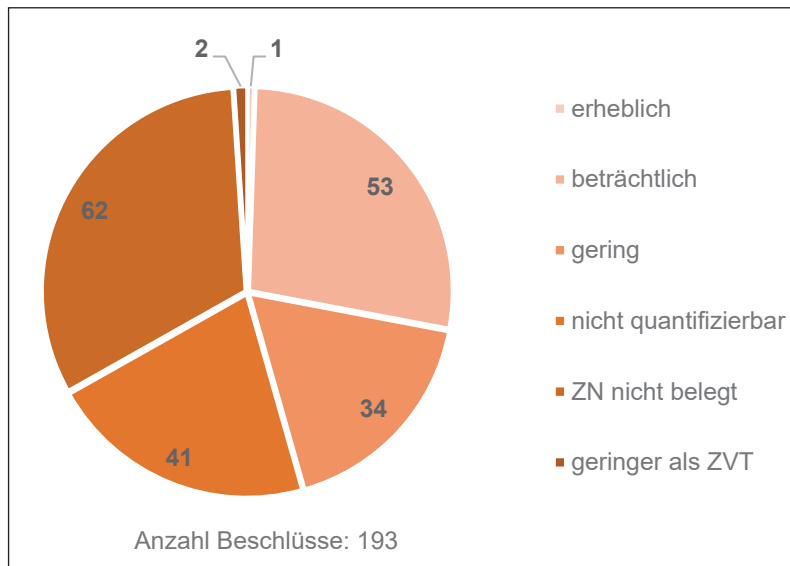
### Konzentration auf Onkologika

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 14.05.2020.

Die Konzentration der pU auf die Entwicklung onkologischer Arzneimittel wird auch in der Untersuchung des IQWiG deutlich an der

Zahl der im o.g. Zeitraum auf den Markt gekommenen Onkologika: mehr als ein Drittel (N=82) der insgesamt 216 Arzneimittel.<sup>197</sup> Die Bewertung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel in der FNB fiel bei insgesamt 193 Beschlüssen positiver aus (vgl. Abbildung 24), – vermutlich, da neue onkologische Wirkstoffe häufiger für Zweitlinientherapien nach Versagen der primären Therapie zugelassen wurden, für die gut wirksame medikamentöse Alternativen nicht immer zur Verfügung stehen.

Abbildung 24: AMNOG – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Ausmaß des Zusatznutzens – onkologische Erkrankungen)

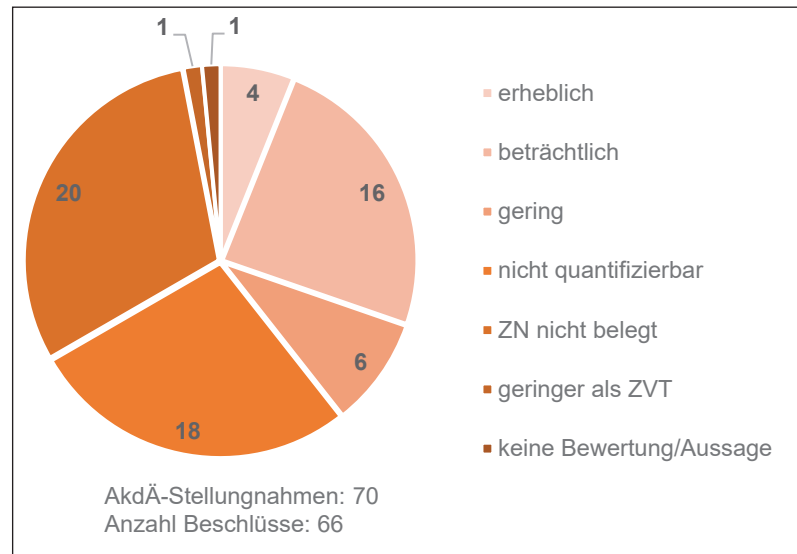


Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 14.05.2020

Allerdings wurde nur in etwa 45 % der Beschlüsse des GBA ein belegter Zusatznutzen konstatiert. Dabei fand sich auch in dieser Indikation eine gute Übereinstimmung zwischen den Bewertungen der AkdÄ und den Beschlüssen des GBA, da bei Beteiligung an 66 der 193 Beschlüssen in 40 % ein belegter Zusatznutzen gesehen wurde (vgl. Abbildung 25).

<sup>197</sup> Wieseler, McGauran, Kaiser (2019).

Abbildung 25: AkdÄ-Bewertung: Ausmaß des Zusatznutzens – onkologische Erkrankungen



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 14.05.2020.

### Notwendige höhere Evidenzanforderungen bei Zulassung

Angesichts dieser Ergebnisse bei der FNB neuer Arzneimittel fordern die Autoren des IQWiG zu Recht ein Umdenken bei der Zulassung. Es sollten wieder vermehrt aktiv-kontrollierte Phase-III-Studien – sofern möglich im Vergleich zu bereits etablierten Therapien – durchgeführt werden mit Endpunkten, die für Patienten relevant sind. Innovative Arzneimittel, die zur Behandlung bisher nicht oder nur unzureichend therapierbarer Krankheiten entwickelt wurden und die besser wirksam bzw. verträglich sind als die derzeit verfügbaren Wirkstoffe oder aber Vorteile für Patienten bei der Applikation bzw. Einnahme bieten<sup>198</sup>, sollten im Rahmen der Erstattung bzw. Preisfestsetzung auch durch höhere Preise belohnt werden. Darüber hinaus sollte vor allem bei beschleunigten Zulassungsverfahren bzw. Orphan-Arzneimitteln und künftig auch bei Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP: **A**dvanced **T**herapy **M**edicinal **P**roducts) weitere Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit neuer Wirkstoffe nach der Zulassung rasch generiert werden, da Ärzte und Patienten diese Informationen dringend benötigen, um neue Arzneimittel gezielt und sicher einsetzen zu können.

Wichtig für das Verfahren der FNB ist auch die Tatsache, dass Sicherheit bzw. Nebenwirkungen neuer Wirkstoffe anhand der aus Zulassungsstudien vorliegenden Ergebnisse nur sehr eingeschränkt beurteilt werden können, da aufgrund der mitunter kleinen Patientenzahlen, vor allem bei beschleunigten Zulassungsverfahren und Orphan-Arzneimitteln, und der mitunter kurzen Studiendauer bzw.

<sup>198</sup> OECD (2018); Wieseler et al. (2019).

Nachbeobachtung fast ausschließlich (sehr) häufige bzw. akut auftretende Nebenwirkungen erfasst werden.<sup>199</sup>

### 3.7.3 Kritik am AMNOG – berechtigt?

In den letzten Jahren sind zahlreiche Artikel erschienen, die aus Sicht der am AMNOG-Verfahren beteiligten Akteure (pU, medizinische Fachgesellschaften, AkdÄ, GKV) auf vermeintliche Mängel und Herausforderungen in der frühen Nutzenbewertung hingewiesen und mitunter auch konkrete Vorschläge für Änderungen im Verfahren bzw. Anpassungsbedarf bei der Preisbildung unterbreitet haben.<sup>200</sup>

So wurde beispielsweise 2017 in einem Bericht der vom vfa zum Thema: „Sind GBA-Beschlüsse für die Versorgungssteuerung geeignet?“ auf Widersprüche von Leitlinienempfehlungen und GBA-Beschlüssen zur FNB am Beispiel der Onkologie hingewiesen.<sup>201</sup> In dieser Untersuchung wurde gezeigt, dass 38 % der Patientengruppen aus den GBA-Beschlüssen zu onkologischen Arzneimitteln nicht mit den Leitlinien übereinstimmen und dass bei 60 % der Patientengruppen die Empfehlungen in den Leitlinien nicht mit den GBA-Beschlüssen übereinstimmen. Ein Vergleich der Datengrundlage der berücksichtigten Leitlinien bzw. der GBA Beschlüsse erfolgte in dieser Untersuchung jedoch nicht.

Viele Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen im Beschluss des GBA wurden trotzdem in den Leitlinien als Therapieoption empfohlen und stellen somit aus Sicht der Autoren dieses Berichts einen unverzichtbaren Anteil des therapeutischen Spektrums dar. Diese Untersuchung suggerierte, dass die Beschlüsse des GBA im Unterschied zu den Leitlinien nicht auf die konkrete Behandlungssituation des Arztes ausgerichtet sind, sondern primär auf die Preisregulierung und Wirtschaftlichkeit des betreffenden Medikaments. Grundlage dieser Untersuchung war der Vergleich von klinischen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mit den GBA Beschlüssen, mit dem die Übereinstimmung bzw. Widersprüche in der Patientengruppenbildung sowie zwischen GBA Beschluss und Leitlinienempfehlung überprüft wurden. Nicht berücksichtigt wurde bei dieser Untersuchung jedoch sowohl die zum Zeitpunkt der Zulassung häufig noch unzureichende Evidenz hinsichtlich des therapeutischen Zusatznutzens bzw. der Nebenwirkungen neuer Onkologika infolge Zulassung nach beschleunigten Verfahren und/oder als Orphan-Arzneimittel als auch die begrenzte Aussagekraft klinischer Leitlinien, vor allem aufgrund der zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie mitunter veralteten Recherchen, unvollständigen Datenbasis bei Aussage zu neuen Arzneimitteln und nicht systematischen Bewertung der gerade in der Onkolo-

**Leitlinien vs.  
G-BA-Beschlüsse**

**Therapieoption  
ohne Zusatznutzen  
als therapeutisches  
Spektrum**

<sup>199</sup> Ludwig (2019a).

<sup>200</sup> Litsch et al. (2019); Haas et al. (2019).

<sup>201</sup> Ruof et al. (2017).

gie so wichtigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Kaiser, T., persönliche Mitteilung).

### **Diskurs über heterogene Positionierungen wünschenswert**

Die Analyse von insgesamt 41 AMNOG-Verfahren zu onkologischen Indikationen und 21 Verfahren zu Antidiabetika mit Beschlussfassung durch den GBA bis August 2015 ergab ebenfalls nicht selten eine unterschiedliche Positionierung zwischen den beteiligten medizinischen Fachgesellschaften, AkdÄ, IQWiG und/oder GBA, die häufiger bei Antidiabetika als bei Onkologika auftrat.<sup>202</sup> Darüber hinaus zeigte diese Analyse, dass der GBA-Beschluss in beiden Anwendungsgebieten häufiger mit den Bewertungen der AkdÄ übereinstimmte als mit der Positionierung der medizinischen Fachgesellschaften.<sup>203</sup> Die Autoren unterstreichen die insgesamt hohe Bereitschaft zur Teilnahme an den Verfahren zur Stellungnahme, betonen jedoch auch die Notwendigkeit eines intensiveren Diskurses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung infolge der sehr heterogenen Positionierungen sowohl zwischen medizinischen Fachgesellschaften und AkdÄ bzw. IQWiG und/oder GBA als auch zwischen medizinischen Fachgesellschaften und AkdÄ. Bemängelt wird in dieser Literaturanalyse auch, dass die Berücksichtigung und Würdigung der Stellungnahmen im Beschluss des GBA nicht ausreichend transparent beschrieben werden. Diese Transparenz sei jedoch erforderlich, um die Gründe der abweichenden Positionen zwischen den o. g. Institutionen bzw. Fachgesellschaften detailliert zu analysieren.

### **Entscheidungsdivergenz IQWiG vs. G-BA**

Kritik wurde auch wiederholt geäußert an unterschiedlichen Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung beim Vergleich der Beurteilungen des IQWiG und Entscheidungen des GBA. Als mögliche Gründe hierfür wurden genannt Unterschiede in der Betrachtung von Subgruppen sowie in der Interpretation von Endpunkten in klinischen Studien bzw. der vom pU in seinem Dossier zum neuen Arzneimittel vorgelegten Studienergebnisse. Differenzen zeigten sich außerdem in der Bewertung zusätzlicher Evidenz, die sich aus den Addenda ergab, die im Rahmen der Anhörungen zur FNB vom pU angefordert wurden.

### **Anpassung der Zusammenarbeit**

Außerdem wurde vermutet, dass ein negatives Ergebnis in der FNB einen wesentlichen Grund darstellt für eine Marktrücknahme des jeweiligen Arzneimittels durch den pU.<sup>204</sup> In wissenschaftlichen Publikationen – meist in gesundheitsökonomischen Zeitschriften – wurde darauf hingewiesen, dass im Zeitraum zwischen Januar 2011 und Juni 2016 bei insgesamt 22 von 139 bewerteten Medikamenten eine Marktrücknahme erfolgte infolge von „Opt-out“ bzw. Beendigung der Bereitstellung des jeweiligen Arzneimittels im deutschen Markt. Diese Marktrücknahmen betrafen insgesamt 14 unterschiedliche Indikationsgebiete. Begründet wurden die Ergebnisse dieser Analyse mit deutlichen Unterschieden entweder in den Empfehlungen klinischer Leitlinien oder zwischen klinischen Leitlinien und den Be-

<sup>202</sup> Bleß et al. (2018).

<sup>203</sup> Bleß et al. (2018).

<sup>204</sup> Dintsios et al. (2019).

schlüssen des GBA. Eine Optimierung der Patientenversorgung erfordere nach Ansicht der Autoren sowohl eine bessere Anpassung der FNB an die klinische Perspektive als auch engere Zusammenarbeit aller beteiligten Akteure (GBA, IQWiG, AkdÄ, medizinische Fachgesellschaften, Patientenvertreter).<sup>205</sup>

In dem aktuellen, vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) erstellten Bericht zu den „AMNOG-Daten 2019“ wird dementsprechend auch ein „Barriere-Effekt“ des AMNOG postuliert, der angeblich sogar zu einer Versorgungshürde bei neuen Arzneimitteln führen soll.<sup>206</sup> Begründet wird dies mit der Beobachtung, dass im Zeitraum von 2011 bis 2017 die Verfügbarkeitsquote der von der EMA zugelassenen Arzneimittel auf 83,8 % zurückgegangen ist und somit 39 von 240 neu zugelassenen Wirkstoffen auf dem deutschen Markt nicht zur Verfügung stehen, da sie gar nicht eingeführt wurden. Die Autoren dieses Berichts räumen jedoch ein, dass Begründungen der pU für den Verzicht auf den Markteintritt meist nicht vorliegen. Ob dadurch die Versorgung der Patienten mit „fortschrittlichen Arzneimitteltherapien“ beeinträchtigt ist, sollte aus Sicht des BPI aber weiter untersucht werden. Darüber hinaus wird in diesem Bericht kritisiert, dass ein hoher Prozentsatz der im Zeitraum von 2011 bis 2018 durchgeführten AMNOG-Verfahren zu dem Ergebnis „kein Zusatznutzen belegt“ (44 %) gekommen ist – ganz überwiegend infolge formaler oder methodischer Gründe. Auf die tatsächlichen Gründe für diese Bewertungen, wie beispielsweise „Abweichungen von den Anforderungen des GBA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei der bestverfügbaren Evidenz, bei direkten oder indirekten Vergleichen, im Studiendesign, bei Surrogatparametern u. a.“ weisen die Autoren zwar hin, betonen aber gleichzeitig, „dass Arzneimittel ohne attestierten Zusatznutzen nicht doch im Versorgungsalltag von therapeutischem Vorteil sein können“. Auf Herausforderungen und Probleme, die sich aus den o. g. Mängeln in den für die Zulassung relevanten klinischen Studien ergeben, gehen die Autoren dieses Berichts jedoch nicht ein. Außerdem werden die in erneuten Nutzenbewertungen angeblich nicht selten abweichenden Ergebnisse von der initialen frühen Nutzenbewertung zu Recht als Hinweis dafür interpretiert, dass mit der ersten FNB des GBA noch kein abschließendes Urteil über den therapeutischen Wert neuer Arzneimittel gefällt werden kann.

Dem angeblichen „Barriereeffekt“ bzw. der „Gefährdung der Arzneimittelversorgung durch die Wirkung des AMNOG“ wurde vom Vorsitzenden des GBA ganz klar widersprochen. Die bislang zu beobachtenden Marktaustritte sind eher als „Ausdruck von rein ökonomischem Kalkül und unternehmerischen Entscheidungen“ zu interpretieren, die darauf beruhen, „dass der Preis, der sich aus den Preisverhandlungen ergibt, den unternehmerischen Erwartungen insoweit nicht entspricht, als ein Vertrieb in Deutschland auf Grund-

**Methodische  
Abweichungen  
durch pU**

**Keine Versor-  
gungsdefizite bei  
Marktaustritten**

<sup>205</sup> Staab et al. (2018).

<sup>206</sup> Cassel, Ulrich (2019).

lage eben dieser unternehmerischen Zwänge nicht erfolgt“. Darüber hinaus standen für alle bisher erfolgten Marktaustritte in den jeweiligen Anwendungsgebieten Therapiealternativen in ausreichender Zahl zur Verfügung, sodass eine Versorgung der Patienten mit wirksamen Arzneimitteln keineswegs gefährdet war oder ist.<sup>207</sup>

#### **Positionspapier AWMF und DGHO**

In einem aktuellen Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und der DGHO zum Thema „Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011–2018 („Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit“, Mai 2019) wurden über 340 AMNOG-Verfahren mit über 680 Subgruppen ausgewertet, die bis Ende 2018 mit einem Beschluss des GBA beendet wurden.<sup>208</sup> Im Vorwort dieses Positionspapier wird betont, „dass neue Arzneimittel Hoffnungsträger für Heilung, für ein längeres Leben, für die Linderung von Leiden oder die Vorbeugung von Krankheiten sind. Deshalb sei der Zugang zu neuen Arzneimitteln für die AWMF und DGHO ein zentrales Thema“. Hingewiesen wird anhand dieser Analyse u.a. auf die sehr unterschiedlichen Bewertungen neuer Arzneimittel in den einzelnen Fachgebieten, die nicht alle Situationen abdeckenden derzeitigen Bewertungskategorien der Nutzenbewertung und die nicht kongruenten Kriterien zur Bildung von Subgruppen und zur Bewertung derselben Studiendaten bei Zulassung, früher Nutzenbewertung und bei der Erstellung von Leitlinien.

Aufgrund ihrer Auswertung vermuten AWMF und DGHO, dass „die aktuelle Methodik und die Spruchpraxis des GBA eher für Arzneimittel mit kurzfristig messbarem Nutzen als für chronische Erkrankungen geeignet ist“.

#### **Kritik: fehlende Berücksichtigung von Entwicklungen + Analysen**

Auch in diesem Positionspapier werden jedoch weder die aktuellen Entwicklungen im Arzneimittelmarkt (s.o.) ausreichend gewürdigt, noch erfolgt eine gründliche Analyse der Anforderungen an klinische Studien im Rahmen der häufig beschleunigten Zulassungen in der Onkologie, die nicht selten nur unzureichende Evidenz ergeben im Hinblick auf den Zusatznutzen und die Sicherheit neuer Arzneimittel.<sup>209</sup> Dass deshalb die Beschlüsse im Rahmen der FNB und Empfehlungen in klinischen Leitlinien mitunter nur eine Momentaufnahme darstellen und nach Vorliegen weiterer Studienergebnisse ggf. rasch revidiert werden müssen, ist offensichtlich.

### **3.7.4 Resümee und Blick voraus aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

#### **Reguläre Nutzenbewertung für Orphan Drugs**

Die aus Sicht der AkdÄ derzeit 3 wichtigsten Zukunftsthemen sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Probleme bei der FNB von Orphan-Arzneimitteln sind bereits im Abschnitt zu „Aktuelle Entwicklungen im

<sup>207</sup> Hecken (2017).

<sup>208</sup> Wörmann, Hallek (2019).

<sup>209</sup> Ludwig (2019a).



Arzneimittelmarkt und Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa“ ausführlich diskutiert worden. Die AkdÄ – zusammen mit dem IQWiG – hatte sich bereits vor Etablierung des AMNOG gegen eine Ausnahmeregelung bei Orphan-Arzneimitteln ausgesprochen<sup>210</sup> und hält weiterhin die reguläre Nutzenbewertung der Orphan-Arzneimittel für notwendig, auch aufgrund des häufig nicht quantifizierbaren Zusatznutzens sowie des steten Umsatzwachstums bei diesen Wirkstoffen infolge der hohen Preise. Der offensichtliche Missbrauch des Orphan-Drug-Status, um einer fairen Nutzenbewertung zu entgehen, sollte jetzt endlich beendet werden.<sup>211</sup> Ein wichtiger Schritt in diese Richtung wurde bereits durch das Gesetz zu mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) im § 35a Absatz 1 Satz 12 unternommen, da in die Berechnung der Schwellenwerte für den Umsatz eines Orphan-Arzneimittels künftig auch die stationären Kosten einzubeziehen sind (s. u.).<sup>212</sup>

Wegen der Zunahme beschleunigter Zulassungsverfahren mit häufig unzureichender Evidenz für bessere Wirksamkeit gegenüber der ZVT sowie ausreichende Sicherheit der neuen Arzneimittel sollten pU auch verstärkt aussagekräftige Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. den von Patienten berichteten Symptomen („Patient-Reported Outcomes“) vorlegen.<sup>213</sup>

Darüber hinaus hält es die AkdÄ weiterhin für geboten, dass bei unzureichender Evidenz für die Beurteilung des Zusatznutzens neuer Arzneimittel eine Befristung der Beschlüsse zur FNB erfolgt. Nach Ablauf der Befristung sollte eine „späte Nutzenbewertung“<sup>214</sup> erfolgen und ggf. Sanktionen gegenüber dem pU ausgesprochen werden, falls nach Ablauf der Befristung keine weiteren Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des jeweiligen Arzneimittels eingereicht wurden.

Darüber hinaus ist aus Sicht der AkdÄ angesichts der mannigfaltigen Auswirkungen von finanziellen Interessenkonflikten auf die Bewertung von Arzneimitteln (z. B. im Rahmen der FNB) und Erstellung von Empfehlungen zur medikamentösen Therapie in Leitlinien<sup>215</sup> eine transparente Deklaration der Interessenkonflikte in der „Zusammenfassenden Dokumentation“ bzw. im Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu einem neuen Arzneimittel bzw. Indikationsgebiet erforderlich – und zwar für alle medizinischen Experten, die von der AWMF und der AkdÄ an der Erstellung der schriftlichen Stellungnahmen zu Arzneimitteln im Rahmen des AMNOG-Verfahrens beteiligt sind bzw. diese Gremien in der Anhörung zu den Stellungnahmen vertreten.

**Lebensqualität**

**Späte Nutzenbewertung?**

**Finanzielle Interessenkonflikte deklarieren**

<sup>210</sup> Windeler et al. (2010).

<sup>211</sup> Mühlbauer (2019).

<sup>212</sup> Bundesministerium für Gesundheit (2019).

<sup>213</sup> Babac et al. (2019).

<sup>214</sup> Glaeske et al. (2017).

<sup>215</sup> Lieb et al. (2018).

Bei der vom GBA beim IQWiG beauftragten ergänzenden Bewertung (Addendum) zu einem Auftrag im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V sollte auch den an der Stellungnahme beteiligten Institutionen die Möglichkeit eingeräumt werden, die Ergebnisse der zusätzlichen Bewertung zu sehen und ggf. zu kommentieren.

### **AMNOG als „Lernendes System“**

Die AkdÄ hat sich in verschiedenen Stellungnahmen, zuletzt 2019, zum AMNOG und dem Verfahren der FNB von Arzneimitteln geäußert.<sup>216</sup> Darüber hinaus hat die AkdÄ verschiedene der in den letzten Jahren bzw. Monaten erfolgten Anpassungen und Änderungen im AMNOG-Verfahren ausdrücklich begrüßt. Sie verdeutlicht, dass der GBA die Funktion des AMNOG als „Lernendes System“ ernst nimmt und adäquat umsetzt. Hierzu zählen vor allem:

- die verstärkte Zusammenarbeit des GBA mit dem Europäischen Netzwerk der HTA-Institutionen (EUnetHTA) und der EMA (bspw. im Rahmen der Beratung – „Early Dialogues“ bzw. „Scientific Advice“ – zur Planung der für die Zulassung relevanten („pivotal“) Studien der Phase-III;
- die mit dem Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV geschaffene Grundlage für die elektronische Arzneimittelinformationen-Verordnung (EAMIV) zur Veröffentlichung der maschinenlesbaren Fassung der Beschlüsse des GBA zur FNB mit dem Ziel, Informationen aus dem Beschluss und Hintergründe in elektronische Programme für die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung zu implementieren und dadurch in der Versorgungspraxis besser zu verbreiten;<sup>217</sup>
- die verstärkte Generierung versorgungsnaher Daten und Nutzung von Daten aus qualitativ hochwertigen Patientenregistern – insbesondere bei beschleunigten Zulassungen und Orphan-Arzneimitteln –, sowie bei befristeten Beschlüssen mit dem Ziel, Konzepte zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu erstellen und dadurch Evidenzlücken zu schließen;<sup>218</sup>
- die Änderung von § 7 des 5. Kapitels in der Verfahrensordnung (VerfO) des GBA, die besagt, dass zu Fragen der Vergleichstherapie die AkdÄ und die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften schriftlich beteiligt werden sollen;<sup>219</sup>
- die Berücksichtigung des Umsatzes eines Arzneimittels nicht nur im (ambulanten) vertragsärztlichen, sondern auch im stationären Bereich, und die Verpflichtung für den pU, den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen bei Überschreiten eines Betrages von 50 Mio. Euro in den letzten

<sup>216</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019).

<sup>217</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019); Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a).

<sup>218</sup> IQWiG (2020a); IQWiG (2020b).

<sup>219</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b).

12 Kalendermonaten.<sup>220</sup> Dies bedeutet beispielsweise, dass auch Orphan-Arzneimittel, die ausschließlich stationär eingesetzt werden und deshalb nie die Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschreiten würden, jetzt auch im Rahmen der „regulären“ FNB beurteilt werden.

Das AMNOG hat aus Sicht der AkdÄ in den letzten 10 Jahren die Umsetzung einer rationalen und auch kostenbewussten Pharmakotherapie mit neuen Arzneimitteln<sup>221</sup> wesentlich gefördert und inzwischen auch durch die jährlich erzielten Einsparungen bei den Erstattungsbeträgen – zuletzt im Jahr 2018 in Höhe von 2.650 Euro – einen wichtigen Beitrag zur Entlastung der Ausgaben im GKV-System geleistet.<sup>222</sup>

Durch die Beschlüsse zur FNB bei neuen Arzneimitteln bzw. neuen Anwendungsgebieten bereits zugelassener Arzneimittel stehen heute detaillierte Informationen zu den Ergebnissen klinischer Studien vor der Zulassung zur Verfügung – insbesondere zum Design dieser Studien, den untersuchten Endpunkten sowie der Wirksamkeit und Nebenwirkungen, auch in Subpopulationen. Derartige Informationen sind in den Publikationen der medizinischen Fachzeitschriften zu diesen Studien häufig nur unvollständig erhalten.<sup>223</sup>

**Hoher Informationsgehalt der Nutzenbewertung**

Den im Januar 2018 von der Europäischen Kommission (EC) unterbreiteten und bisher nicht umgesetzten Vorschlag für eine neue Regelung zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (Arzneimittel und Medizinprodukte) auf europäischer Ebene mit dem Ziel gemeinsamer klinischer Bewertungen und wissenschaftlicher Konsultationen, die dann eine FNB durch den GBA ersetzen würde, halten die AkdÄ und auch die unabhängigen Arzneimittelbulletins nicht für zielführend.<sup>224</sup>

**EU-HTA**

Eine besondere Herausforderung für die FNB werden künftig hochpreisige Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) darstellen, die bereits heute etwa 40% der Anträge für das beschleunigte Zulassungsverfahren PRIME ausmachen, und infolge ihrer sehr begrenzten Kenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung<sup>225</sup> und mitunter nur einmaligen Verabreichung im derzeitigen Verfahren der FNB nicht adäquat und möglicherweise auch nicht rechtzeitig beurteilt werden können.

<sup>220</sup> § 35a SGB V; Bundesministerium für Gesundheit (2019).

<sup>221</sup> Mühlbauer (2019); Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019).

<sup>222</sup> Schwabe et al. (2019).

<sup>223</sup> Köhler et al. (2015).

<sup>224</sup> Arzneimittelbrief (2018).

<sup>225</sup> Litsch, Bogum, Hopfgarten (2019); Ludwig (2019a).

### 3.7.5 Literatur

- Arzneimittelbrief (2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes: harmonischer Dreiklang oder eintönige Preisregulierung? AMB; 44(12): 89–93.
- Arzneimittelbrief (2018): Gemeinsame klinische Bewertungen von Gesundheitstechnologien: ein diskussionswürdiger Vorschlag der Europäischen Kommission. AMB; 52: 16DB01.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019): Verfahren der frühen Nutzenbewertung – Stellungnahmen der AkdÄ. Arzneverordnung in der Praxis; 46(1–2): 97–104.
- Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) (2010): Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 67: 2262–2277. URL: [www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&jumpTo=bgbl110s2262.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl110s2262.pdf).
- Babac, A., Damm, K., Graf von Schulenburg, J. M. (2019): Patient-reported data informing early benefit assessment of rare diseases in Germany: A systematic review. *Health Econ Rev*; 9(1): 34. doi: 10.1186/s13561-019-0251-9.
- Bleß, H. H., Seidlitz, C., Ohlmeier, C., de Millas, C. (2018): Einbindung wissenschaftlicher Fachgesellschaften in die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: simulierte Teilhabe oder wertvolle zusätzliche Information? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*; 130: 49–57. doi: 10.1016/j.zefq.2017.09.012.
- Bundesministerium für Gesundheit (2010): Pressemitteilung vom 11. November.
- Bundesministerium für Gesundheit (2019): Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 30 (15. August 2019). URL: [www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/G/GSAV\\_bgbl119\\_S.1202\\_150819.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_bgbl119_S.1202_150819.pdf).
- Cassel, D., Ulrich, V. (2019): Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) (Hrsg.): AMNOG-Daten 2019. Berlin: BPI.
- Dintsios, C. M.; Worm, F., Ruof, J., Herpers, M. (2019): Different interpretation of additional evidence for HTA by the commissioned HTA body and the commissioning decision maker in Germany: whenever IQWiG and Federal Joint Committee disagree. *Health Econ Rev*, 9(1): 35. doi: 10.1186/s13561-019-0254-6.
- Eichler, H. G., Enzmann, H., Rasi, G. (2019): Added therapeutic benefit and drug licencing. *Nature Rev Drug Discov*; 18(9): 651–652. doi: 10.1038/d41573.019-00068-x.

- Fricke, U., Hein, L., Schwabe, U. (2019): Neue Arzneimittel 2018. In: Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.D., Klauber, J.: Arzneiverordnungs-Report 2019 Heidelberg: Springer, 61–175. doi: 10.1007/978-3-662-59046-1.
- Fricke, U., Schwabe, U. (2011): Neue Arzneimittel 2010, In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2010. Heidelberg: Springer, 43–117. doi: 10.1007/978-3-642-13380-0.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a): AIS – Maschinenlesbare Fassung der Beschlüsse zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. URL: [www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/ais/](http://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/ais/).
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung des 5. Kapitels. Vom 20. Februar. URL: [www.g-ba.de/downloads/39-261-4182/2020-02-20\\_VerfO\\_Kapitel-5.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-4182/2020-02-20_VerfO_Kapitel-5.pdf).
- Glaeske, G., Ludwig, W.D., Weißbach, L. (2017): Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Deutsches Ärzteblatt; 114(44): A 2086–2092.
- Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., Zentner, A., Geier, A., Pietsch, K., Erdmann, D., Henck, S. (2019): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbeitragverfahrens. In: Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.D., Klauber, J.: Arzneiverordnungs-Report 2019. Heidelberg: Springer, 301–320. doi: 10.1007/978-3-662-59046-1.
- Hecken, J. (2017): AMNOG – eine Zwischenbilanz. In: Wille E (Hrsg.): Neuerungen im Krankenhaus- und Arzneimittelbereich zwischen Bedarf und Finanzierung. 21. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. Frankfurt am Main: Peter Lang – Internationaler Verlag der Wissenschaften, 143–149.
- IQWiG (2020a): Registerdaten eignen sich – bei entsprechender Qualität – für die erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Rapid Report zeigt auf, wie versorgungsnahe Daten erhoben und aufbereitet sein sollten. Pressemitteilung vom 24. Januar.
- IQWiG (2020b): [A19-43] Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. IQWiG-Berichte – Nr. 863. URL: [www.iqwig.de/download/A19-43\\_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung\\_Rapid-Report\\_V1-1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf).
- Joppi, R., Bertele, V., Garattini, S. (2013): Orphan drugs, orphan diseases. the first decade of orphan drug legislation in the EU.

- Eur J Clin Pharmacol; 69(4): 1009–1024. doi: 10.1007/s00228-012-1423-2.
- Joppi, R., Gerardi, C., Bertele, V., Garattini, S.: Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. *BMJ*; 353: i2978. doi: 10.1136/bmj.i2978.
- Kesselheim, A.S., Myers, J.A., Avorn, J. (2011): Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*; 305(22): 2320–2326. doi: 10.1001/jama.2011.769.
- Köhler, M., Haag, S., Biester, K., Brockhaus, A.C., McGauran, N., Grouven, U., Kölsch, H., Seay, U., Hörn, H., Moritz, G., Staack, K., Wieseler, B. (2015): *BMJ*; 350: h796. doi: 10.1136/bmj.h796.
- Lieb, K., Klemperer, D., Kölbl, R., Ludwig, W.D. (Hrsg) (2018): (Hrsg.): *Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen*. 1. Aufl.; Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Litsch, M., Bogum, J., Hopfgarten, C. (2019): Anpassungsbedarf in der Arzneimittelversorgung. *G&S Gesundheits- und Sozialpolitik*; 73(2): 13–18. doi: 10.5771/1611-5821-2019-2-13.
- Ludwig, W.D. (2019a): Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J: *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Heidelberg: Springer, 31–60. doi: 10.1007/978-3-662-59046-1.
- Ludwig, W.D. (2019b): Orphan Drugs aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Internist*; 60(4): 399–404. doi: 10.1007/s00108-019-0578-7.
- Ludwig, W.D., Schwabe, U. (2019): Orphan Arzneimittel. In: Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.D., Klauber, J.: *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Heidelberg: Springer, 213–247. doi: 10.1007/978-3-662-59046-1.
- Mühlbauer, B. (2019): Editorial. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 46(1–2): 3–4.
- OECD (2018): *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing. doi: 10.1787/9789264307391-en.
- Prasad, V., Kim, C., Burotto, M., Vandross, A. (2015): The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*; 175(8): 1389–1398. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829.
- Ruof, J., Holzerny, P., Hofner, A., Koch, V., Felder, S., Ziemer, J. (2017): Sind GBA Beschlüsse für die Versorgungssteuerung

geeignet? Analyse der Widersprüche von Leitlinienempfehlungen und GBA- Beschlüssen zur frühen Nutzenbewertung am Beispiel der Onkologie. Gutachten im Auftrag des vfa. 27.07.2017, Basel.

- Sarpatwari, A., Kesselheim, A.S. (2019): Reforming the Orphan Drug Act for the 21st century. *New Engl and Journal of Medicine*; 381(2): 106–108. doi: 10.1056/NEJMp1902943.
- Schwabe, U. (2011): Arzneiverordnungen 2010 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2010. Heidelberg: Springer, 3–42. doi: 10.1007/978-3-642-13380-0.
- Schwabe, U., Ludwig, W.D., Paffrath, D., Klauber, J. (2019): Arzneiverordnungen 2018 im Überblick. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J: Arzneiverordnungs-Report 2019. Heidelberg: Springer, 3–30. doi: 10.1007/978-3-662-59046-1.
- Staab, T.R., Walter, M., Nesurini, S.M., Dintsios, C.M., Graf von der Schulenburg, J.M., Amelung, V.E., Ruof, J. (2018): „Market Withdrawals“ of medicines in Germany after AMNOG: a comparison of HTA ratings and clinical guideline recommendations. *Health Economics Review*; 8(1): 23. doi: 10.1186/s13561-018-0209-3.
- von Stackelberg, J.M., Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., Zentner, A. (2016): Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsverfahrens. In: Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungs-Report 2016. Heidelberg: Springer, 159–179. doi: 10.1007/978-3-662-50351-5.
- Sydow, S., Throm, S. (2019): Orphan Drugs aus Sicht der forschenden Pharma- und Biotech-Firmen. *Internist*; 60 (4): 405–410. doi: 10.1007/s00108-019-0579-6.
- Wieseler, B., McGauran, N., Kaiser, T. (2019): New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ*; 366: l14340. doi: 10.1136/bmj.l14340.
- Windeler, J., Koch, K., Lange, S., Ludwig, W.D. (2010): Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz: Zu guter Letzt ist alles selten. *Deutsches Ärzteblatt*; 107(42): A 2032–2034.
- Wörmann, B., Hallek, M., Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“: AWMF, DGHO (Hrsg.) (2019): Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011 – 2018. Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. URL: [www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Service/Publikationen/AWMF\\_AMNOG\\_2019\\_210x297\\_F\\_Einzelseiten.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Service/Publikationen/AWMF_AMNOG_2019_210x297_F_Einzelseiten.pdf).



### 3.8 Rückblick und Ausblick aus Sicht der Versorgungsforschung

*Ein Gastbeitrag von: Dr. Holger Gothe<sup>226,227,228</sup>, Valeria Weber<sup>226</sup>, Carolin Brinkmann<sup>226</sup>, Tina Ploner<sup>229</sup>, Christoph Ohlmeier<sup>226</sup>, Dr. Ariane Höer<sup>226</sup>, Prof. Dr. Diana Lüttner<sup>230</sup>*

#### 3.8.1 Einleitung

Mit dem AMNOG verfolgt der Gesetzgeber die Intention, den Versicherten im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen, zugleich aber auch deren Nutzen durch entsprechende Belege zu sichern. Das Potenzial innovativer Wirkstoffe zum Wohle der Patienten auszuschöpfen, ist das Bestreben aller medizinischen Disziplinen. Vor allem in der Onkologie ist bekannt, dass mit unterschiedlichen Angriffspunkten eingesetzte neue Wirkstoffe bessere Behandlungsergebnisse ermöglichen können als etablierte Standardtherapien.

Onkologische Kombinationstherapien (OKT) gelten als vielversprechender Therapieansatz und werden in der Versorgungspraxis zunehmend ergänzend zu den bisherigen Therapielinien in (Mehrfach-)Kombination eingesetzt.<sup>231</sup> Dabei wird auf eine additive Wirkung durch die verschiedenen komplementären Wirkmechanismen innerhalb einer Kombination gesetzt.<sup>232</sup> Inzwischen gelten OKT vermehrt als Versorgungsstandard in der Onkologie. Das hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome sieht beispielsweise eine Kombinations-therapie, bei der Chemotherapeutika mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab verabreicht werden, als Therapiestandard vor.<sup>233</sup> In der Fachöffentlichkeit werden insbesondere die sog. „freien“ Wirkstoffkombinationen diskutiert, die mehrere Arzneimittel enthalten, die jeweils zwar für die gleiche Indikation zugelassen sind, für deren kombinierte Anwendung jedoch keine ausdrückliche arzneimittelrechtliche Zulassung vorliegt. Eingesetzt werden derartige Wirkstoffkombinationen aus individuellem Erwägen des Arztes.

#### **Ausgabensteigerung durch Kombinationstherapien?**

Bausch et al. (2016) bemängeln vor diesem Hintergrund die Anwendung von OKT ohne hinreichende Evidenzgrundlage sowie die dadurch verursachten Ausgabensteigerungen in der GKV. Insbeson-

<sup>226</sup> IGES Institut GmbH, Berlin, Deutschland

<sup>227</sup> Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment, UMIT, Hall in Tirol, Österreich

<sup>228</sup> Lehrstuhl für Gesundheitswissenschaften/Public Health, Medizinische Fakultät, TU Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>229</sup> InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH, Berlin, Deutschland

<sup>230</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Deutschland

<sup>231</sup> Grandt und Schubert (2017).

<sup>232</sup> Palmer und Sorger (2017).

<sup>233</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (2020b).



dere der kombinierte Einsatz von teuren neuen Arzneimitteln mit bestehendem Patentschutz, die eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen haben, würde dabei zu erheblichen Mehrausgaben führen, da sich die Erstattungspreise für zugelassene Monotherapien aufaddierten. Vor diesem Hintergrund schlugen die Autoren innovative Rabattierungsmodelle auf Basis einer adäquaten Datengrundlage (z. B. GKV-Abrechnungsdaten, Risikostrukturvergleichsdaten) als Lösungsansatz vor.<sup>234</sup>

Bislang ist unklar, wie sich die Häufigkeit des Einsatzes sowie die Kosten von OKT in Deutschland tatsächlich darstellen. Ziel der vorliegenden Analyse war es daher, auf Basis von GKV-Routinedaten entsprechende Evidenz zu generieren und zeitliche Trends abzubilden.<sup>235</sup>

**Stellenwert von  
Kombinations-  
therapien offen**

### 3.8.2 Methodik

Die Grundlage für die nachfolgende Analyse bildeten aggregierte anonymisierte Abrechnungsdaten von rund 7 Mio. Versicherten aus über 60 Krankenkassen der Forschungsdatenbank des InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. In die Analyse ging ein Sample von 4 Mio. Versicherten ein, welches hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung galt.<sup>236</sup> Dabei waren soziodemografische Angaben sowie longitudinale Daten zu Arzneimittelverordnungen und zu ambulanten und stationären Diagnose- und Leistungsdaten enthalten. Zur Analyse der Häufigkeit und Kosten der OKT wurde eine retrospektive Querschnittstudie durchgeführt. Um zeitliche Trends hinsichtlich der Häufigkeit und der Kosten von OKT abzubilden, wurden Daten aus sieben Jahren separat ausgewertet (2012–2018). Populationsbeschreibende Indikatoren wurden für das Jahr 2018 erhoben.

Die Studienpopulation umfasste Versicherte mit mindestens einer gesicherten ambulant oder stationär dokumentierten onkologischen Diagnose (ICD-Code: C00–C97) im jeweiligen Kalenderjahr. Versicherte mussten im betreffenden Jahr kontinuierlich bzw. kontinuierlich bis zum Tod versichert sein. Die Größe der Studienpopulation variierte in Abhängigkeit vom jeweiligen Beobachtungsjahr. Unter den onkologischen Patienten wurden in einem weiteren Schritt diejenigen identifiziert, die mindestens eine OKT im betreffenden Jahr erhielten. Zur Identifikation von Patienten mit OKT wurden alle onkologischen Wirkstoffe der ATC-Gruppe L01 und L02 sowie Sipuleucel-T, Thalidomid, Pomalidomid und Lenalidomid berücksichtigt. Eine OKT wurde bei der dokumentierten Abgabe von mindestens zwei verschiedenen Wirkstoffen innerhalb eines 30-tägigen Zeitfensters festgestellt. Um intendierte Kombinationen von einem Switching

**Beschreibung der  
Studienpopulation**

<sup>234</sup> Bausch et al. (2016).

<sup>235</sup> Weiterführende Analyseergebnisse bei Gothe et al. (2020).

<sup>236</sup> Andersohn und Walker (2016).

oder einer Therapieeskalation abzugrenzen, musste die verschriebene OKT durch eine erneute Abgabe in einem weiteren 30-Tages-Zeitfenster bestätigt werden.

#### **Definition von Kombinationen**

Die im Jahr 2018 identifizierten Wirkstoffkombinationen wurden sowohl hinsichtlich ihres Zulassungsstatus sowie ihres Patentschutzes analysiert. Die Kombinationen, die in der Fachinformation von mind. einem der beteiligten Wirkstoffe mit allen Komponenten aufgeführt wurden, wurden der Kategorie „entspricht Wortlaut der Zulassung“ zugeteilt. Wurde eine fiktive Kombination A+B in den Daten identifiziert, lag laut Fachinformation jedoch für die Dreifachkombination A+B+C eine Zulassung vor, wurde die Kombination als „in Zulassung enthalten“ kategorisiert. Außerdem wurde der Patentschutzstatus der einzelnen Wirkstoffpartner ermittelt. Da GKV-Daten keine Dokumentation der für die Medikation ursächlichen Erkrankung enthalten, wurde den identifizierten Wirkstoffkombinationen anhand der Fachinformationen, Behandlungsleitlinien oder klinischer Studien eine vermutete Indikation zugeordnet.

#### **Limitationen**

Bei der Interpretation der vorliegenden Analyseergebnisse sind einige Einschränkungen zu berücksichtigen. Bei der Ergebnisinterpretation sollte zudem die potenzielle Informationslücke zwischen der Kodierung einer Gesundheitsdienstleistung in den GKV-Daten wie z. B. der Abgabe eines bestimmten Arzneimittels und der zugrundeliegenden Indikation berücksichtigt werden. Den identifizierten Kombinationen konnte mithilfe von Fachinformationen, Leitlinien und Hinweisen aus der Forschungsliteratur lediglich vermutete Indikationen zugeordnet werden.

Sofern bestimmte Kombinationen mit weiteren Wirkstoffpartnern zugelassen waren, die wiederum nicht in dem der Analyse zugrundeliegenden Identifikationsalgorithmus enthalten waren, konnte die betreffende Kombination in den Daten nicht vollständig identifiziert werden. Eine Überschätzung der zugelassenen Kombinationen war möglich, da einige Fachinformationen nicht alle zugelassenen Partner explizit benannten, sondern stattdessen nur eine übergeordnete Gruppe vorgaben (z. B. „Chemotherapie“ oder „Aromatasehemmer“).

### **3.8.3 Häufigkeit und Charakteristika von Patienten mit OKT**

Im Jahr 2018 erhielten anteilig an der Gesamtzahl von  $n = 257.167$  onkologischen Patienten 17,4 % eine Chemotherapie und 3,2 % eine OKT (vgl. Tabelle 14). Von 2012 bis 2018 blieb der Anteil der Patienten mit OKT bezogen auf die Gesamtzahl der Krebserkrankten im jeweiligen Jahr mit etwa 3 % stabil gering. Dies verdeutlicht die Dominanz nicht-medikamentöser Therapieansätze wie Chirurgie und Strahlentherapie bei der onkologischen Behandlung.

Tabelle 14: Patientenfluss im Zeitraum 2012–2018

Jahr	Versicherte in der Datenbank		Kont. Versicherte, bzw. kont. Versicherte bis zum Tod	Patienten mit Krebserkrankung	Patienten mit OKT
	n				
2012	n	4.179.145	3.832.567	202.350	6.680
	%	100,0	91,7	5,3	3,3
2013	n	4.184.482	3.824.292	212.968	7.077
	%	100,0	91,4	5,6	3,3
2014	n	4.198.325	3.846.132	224.151	7.372
	%	100,0	91,6	5,8	3,3
2015	n	4.269.006	3.912.916	233.036	7.580
	%	100,0	91,7	6,0	3,3
2016	n	4.347.960	3.867.491	240.216	7.959
	%	100,0	88,9	6,2	3,3
2017	n	4.332.845	3.923.796	239.418	7.968
	%	100,0	90,6	6,1	3,3
2018	n	4.197.260	3.963.208	257.167*	8.332**
	%	100,0	94,4	6,5	3,2

\* Studienpopulation mit Krebserkrankung im Jahr 2018  
\*\* Teilpopulation mit OKT im Jahr 2018

Quelle: IGES.

Patientencharakteristika wurden für das Jahr 2018 sowohl für die gesamte Studienpopulation der Krebspatienten als auch für die Teilpopulation der Patienten, die eine OKT erhielten, bestimmt. Unter den Krebspatienten insgesamt war das Geschlechterverhältnis mit einem Anteil von 50,4 % Krebspatientinnen nahezu gleich. Der Altersdurchschnitt betrug 69,6 Jahre; die meisten Krebspatienten waren 70–79 Jahre alt. Die häufigsten Tumorlokalisationen unter Krebspatienten allgemein waren Melanome (27,9 %), Tumore der Brustdrüse (18,6 %) und Tumore der männlichen Genitalorgane (16,6 %).

Bei Patienten mit OKT (n = 8.332) waren Tumore des Verdauungstraktes (34,1 %) und Mammakarzinome (30,6 %) die häufigsten Krebsentitäten. Ein hoher Anteil der Patienten mit OKT wies zudem Metastasierungen auf (58,7 %). Damit schienen OKT insbesondere in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium eingesetzt zu werden.

### Patientencharakteristika

Dies steht im Einklang mit gängigen Leitlinien wie z. B. für das Prostatakarzinom, die eine OKT explizit im Off-Label-Use bei hormonsensitiven, metastasierten Tumoren empfiehlt.<sup>237</sup>

Verglichen mit den Krebspatienten insgesamt waren unter den Patienten mit OKT mehr weibliche und jüngere Personen. So waren im Jahr 2018 57,9 % der Patienten mit OKT weiblich und 42,1 % männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 64,0 Jahre und war damit niedriger als bei den Krebspatienten insgesamt. Insbesondere junge Frauen (ab 0–39 Jahre) erhielten häufig eine OKT, während Männer im Vergleich dazu seltener und eher in höheren Lebensaltersgruppen (ab 50–59 Jahre) eine OKT erhielten. Dies ist in erster Linie auf die Tumorklassifikation Brustkrebs zurückzuführen, von der wie bereits erwähnt ein Großteil der Patienten mit OKT betroffen war (30,6 %), während beispielsweise nur wenige Patienten männlichen Genitalkrebs aufwiesen (5,1 %).

Unterschiede bezüglich des Altersganges der Krebserkrankungen sowie vorherrschender Therapiestandards bieten einen Erklärungsansatz für die Überrepräsentation von jungen Frauen innerhalb der OKT-Teilpopulation. Die epidemiologische Forschungsliteratur berichtet für das Mammakarzinom mit ca. 60 Jahren ein deutlich geringeres Erkrankungsalter im Vergleich zum Prostatakarzinom, an dem Patienten durchschnittlich erst mit 72 Jahren erkranken.<sup>238, 239</sup> Die meisten identifizierten Wirkstoffkombinationen ließen sich der Indikation Brustkrebs zuordnen, während nur wenige Kombinationen der Behandlung des Prostatakarzinoms zuordenbar waren. Dies stimmt mit den Therapiestandards in den jeweiligen Indikationen überein: Während zur Therapie des Mammakarzinoms eine adjuvante (Kombinations-)Chemotherapie empfohlen wird, empfiehlt die Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms eine vorwiegend chirurgische, radiologische oder hormonelle Therapie.<sup>240</sup> Damit erscheint der häufigere Einsatz von OKT bei Brustkrebs plausibel.

### 3.8.4 Zulassungsstatus und Patentschutz der eingesetzten Wirkstoffkombinationen

#### 85 onkologische Wirkstoffe in Kombinationstherapien

Für das Jahr 2018 wurden insgesamt  $n=222$  Konstellationen an Wirkstoffkombinationen identifiziert, an denen wiederum  $n=85$  unterschiedliche Wirkstoffe beteiligt waren. 88 % der Wirkstoffkombinationen ließen sich gemäß Fachinformation einer vermuteten Indikation zuordnen. Die meisten Kombinationen ( $n=64$ ) entfielen dabei auf die Indikation Brustkrebs. 43 waren dem Indikationsbereich der Verdauungsorgane, 17 dem Bereich der Atmungsorgane und 12 dem Bereich männlicher Genitalorgane zuzuordnen. Sechs Kombi-

<sup>237</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (2019).

<sup>238</sup> Fritz et al. (2019).

<sup>239</sup> Hermann und Kraywinkel (2019).

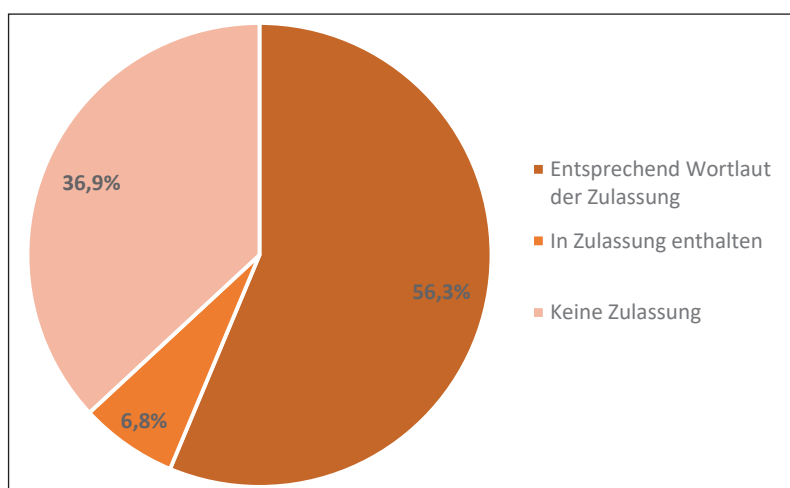
<sup>240</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (2019).

nationen ließen sich nicht eindeutig zuordnen, da sie laut Fachinformation für mehr als eine Indikation zugelassen waren.

Entgegen der Annahme, dass OKT häufig ohne arzneimittelrechtlich verankerte Zulassung und ohne hinreichende Evidenz eingesetzt werden, verdeutlicht die Analyse nur einen seltenen Einsatz von nicht-zugelassenen Kombinationen im Versorgungsalltag.<sup>241</sup> So waren mehr als die Hälfte (56,3%) der 2018 identifizierten Kombinationen zugelassen (vgl. Abbildung 26). Ein Anteil von 6,8% der Kombinationen war in der Zulassung enthalten und bei 36,9% wurde keine Zulassung festgestellt. Im Jahr 2018 wurden in den Daten insgesamt  $n = 43.493$  Verschreibungen von OKT erfasst. Carboplatin und (nab-) Paclitaxel war mit 8,6% die am häufigsten verschriebene Kombination (vgl. Tabelle 15). Fluorouracil und Oxaliplatin (6,8%) sowie Fluorouracil und Irinotecan (6,0%) wurden ebenfalls häufig verschrieben. Die zehn am häufigsten verschriebenen Kombinationen entsprachen alle dem Wortlaut der Zulassung, wurden durch Leitlinien explizit empfohlen oder waren in der Zulassung als Teil einer Mehrfachkombination enthalten.<sup>242</sup> Die Kombination Pertuzumab und Trastuzumab ist entsprechend dem Anwendungsgebiet der Fachinformation in Kombination mit Docetaxel oder einer Chemotherapie zugelassen. Das adjuvante Therapieschema beim frühen HER2+ Brustkrebs sieht vor, dass neben 3–4, bzw. 6 Zyklen Chemotherapie beginnend mit dem ersten Zyklus Pertuzumab und Trastuzumab verabreicht werden, jedoch für ein Jahr und damit deutlich länger als Docetaxel oder Chemotherapie. Daher wird häufiger nur der Einsatz von Pertuzumab und Trastuzumab als OKT nachgewiesen.<sup>243</sup>

### Geringer Stellenwert von nicht-zugelassenen Kombinationen

Abbildung 26: Zulassungsstatus der identifizierten Wirkstoffkombinationen im Jahre 2018 ( $n = 222$ )



Quelle: IGES.

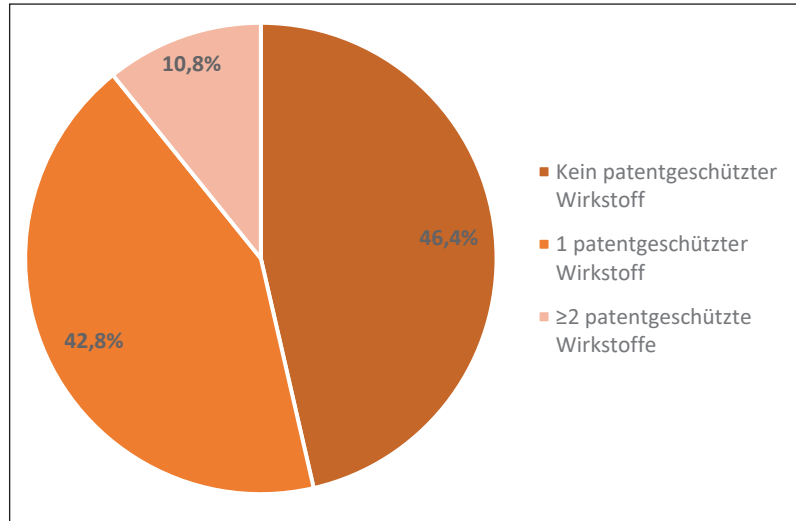
<sup>241</sup> Bausch et al. (2016).

<sup>242</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (2020a).

<sup>243</sup> von Minckwitz et al. (2017).

**Stellenwert patentgeschützter Arzneimittel** Sowohl auf Kombinations- als auch auf Wirkstoffebene ließ sich kein übermäßiger Einsatz von patentgeschützten Arzneimitteln verzeichnen. So enthielt nur etwa jede zehnte Kombination (10,8 %) zwei oder mehr patentgeschützte Wirkstoffpartner (Abbildung 27).

Abbildung 27: Patentschutz bei Wirkstoffkombinationen im Jahre 2018 (n = 222)



Quelle: IGES.

Knapp die Hälfte der Kombinationen (46,4 %) setzten sich aus patentlosen Arzneimitteln zusammen, und 42,8 % enthielten lediglich einen patentgeschützten Partner. Bei Betrachtung der Verschreibungshäufigkeit der Kombinationen zeigte sich, dass unter den Top-10-Kombinationen sechs genau einen patentgeschützten Partner enthielten. Keine der Top-10-Kombinationen umfasste mehr als einen patentgeschützten Wirkstoffpartner (Tabelle 15). Häufig verschriebene Kombinationen wie Fluorouracil und Oxaliplatin (6,8 %) sowie Fluorouracil und Irinotecan (6,0 %) enthielten hingegen ausschließlich patentlose Partner.

Tabelle 15: Top-10 der am häufigsten verschriebenen Wirkstoffkombinationen in 2018, anteilig an allen OKT-Verschreibungen (n = 43.493)

Kombination		Anteil (%)	Anzahl patentgeschützter Partner (n)	Zulassung
1	Carboplatin + (nab-)Paclitaxel	8,6	1	ja
2	Fluorouracil + Oxaliplatin	6,8	0	ja
3	Fluorouracil + Irinotecan	6,0	0	ja
4	Gemcitabin + (nab-)Paclitaxel	4,8	1	ja
5	Cyclophosphamid + Epirubicin	4,7	0	LL
6	Pertuzumab + Trastuzumab	4,4	1	ja*
7	Bevacizumab + Fluorouracil + Irinotecan	4,1	1	ja
8	Fulvestrant + Palbociclib	3,3	1	ja
9	Bevacizumab + Fluorouracil	2,4	1	ja
10	Cisplatin + Gemcitabin	2,3	0	ja
LL: durch Leitlinie empfohlen * in Zulassung enthalten				

Quelle: IGES.

Auf Wirkstoffebene waren die anteilig an allen Verschreibungen am häufigsten in Kombination verschriebenen Arzneimittel Fluorouracil (32,6 %), Paclitaxel (20,9 %) und Irinotecan (16,4 %), die alle keinen Patentschutz aufwiesen (vgl. Tabelle 16). Unter den zwanzig am häufigsten verschriebenen Wirkstoffen waren überwiegend patentlose Arzneimittel vertreten; lediglich vier Wirkstoffe waren patentgeschützt: Bevacizumab (13,5 %), Pertuzumab (7,3 %), Palbociclib (3,8 %) und Cetuximab (3,1 %).

Tabelle 16: Top-20 der am häufigsten kombiniert verschriebenen Wirkstoffen in 2018, anteilig an allen OKT-Verschreibungen (n = 43.493)

Wirkstoff		Anteil (%)	Patentschutz
1	Fluorouracil	32,6	nein
2	Paclitaxel	20,9	nein
3	Irinotecan	16,4	nein
4	Carboplatin	15,7	nein
5	Oxaliplatin	14,8	nein
6	Bevacizumab	13,5	ja
7	Trastuzumab	10,4	nein
8	Gemcitabin	9,6	nein
9	Cyclophosphamid	9,4	nein
10	Pertuzumab	7,3	ja
11	Epirubicin	5,4	nein
12	Cisplatin	5,0	nein
13	Rituximab	4,7	nein
14	Doxorubicin	4,6	nein
15	Docetaxel	4,4	nein
16	Palbociclib	3,8	ja
17	Fulvestrant	3,6	nein
18	Cetuximab	3,1	ja
19	Vincristin	2,8	nein
20	Bendamustin	2,6	nein

Quelle: IGES.

Es ließ sich ein positiver Zusammenhang zwischen Patentschutz und Zulassungsstatus feststellen. Im Jahr 2018 waren 41,7% der Kombinationen ohne patentgeschützte Partner zugelassen, während 67,4% der Kombinationen mit einem patentgeschützten Partner und 75,0% der Kombinationen mit mindestens zwei patentgeschützten Partnern zugelassen waren. Je mehr patentgeschützte Partner eine Kombination einschloss, desto häufiger lag eine Zulassung vor. Dies ist damit zu begründen, dass Wirkstoffe, die bereits länger auf dem Markt erhältlich sind und deren Patent bereits ausgelaufen ist, nicht mehr als Kombination bewertet bzw. explizit als solche zugelassen werden. Trotz dieses Zusammenhanges lag bei



25 % der Kombinationen mit mindestens zwei patentgeschützten Partnern keine Zulassung vor. Die betreffenden Kombinationen machten dabei jedoch nur einen sehr geringen Anteil von 0,2 % an allen OKT-Verschreibungen aus und wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder in klinischen Studien erprobt, oder es lag bereits Evidenz in Form von systematischen Übersichtsarbeiten vor.<sup>244</sup>

### 3.8.5 Kosten der OKT

Die Analyse zeigte einen zunehmenden Kostentrend in der OKT zwischen 2012 und 2018. Die mittleren Kosten der OKT pro behandeltem Patient stiegen von 7.983 EUR in 2012 auf 11.840 EUR in 2018 (Abbildung 28). 2018 beliefen sich die totalen Kosten innerhalb der Teilpopulation auf 98,6 Mio. EUR. 21,6 % aller durch OKT verursachten Kosten ließen sich dabei auf Kombinationen zurückführen, an denen Trastuzumab beteiligt war. Es zeigte sich insgesamt ein höherer Kostenanteil für Kombinationen, an denen patentgeschützte Wirkstoffpartner beteiligt waren. Unter den zehn teuersten Wirkstoffen waren vier patentgeschützt (Pertuzumab: 18,5 %, Bevacizumab: 16,2 %, Lenalidomid: 7,9 %, Palbociclib: 6,5 %).

Der beobachtete Kostenanstieg lässt sich auf die hohe Innovationsdichte im Bereich der Onkologika zurückführen.<sup>245,246</sup> So gehören antineoplastische Mittel zur Indikationsgruppe mit dem höchsten innovativen Potenzial am Arzneimittelmarkt. Alleine im Zeitraum der vergangenen fünf Jahre wurden ca. 50 neue Wirkstoffe eingeführt (davon 11 im Jahr 2018).<sup>13</sup> Die Mehrausgaben der OKT lassen sich durch die häufige Ergänzung bzw. die seltene Substitution von Bestandsarzneimitteln mit ausgelaufenem Patentschutz durch neue patentgeschützte Wirkstoffe erklären.<sup>247</sup> Steigende Kosten im Bereich der Onkologie insgesamt berichtet ebenfalls eine Analyse einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse. Die ambulanten Ausgaben für onkologische Arzneimittel pro behandeltem Patient stiegen zwischen 2011 und 2015 von 4.686 EUR auf 6.458 EUR (+38 %).<sup>248</sup> Zuletzt war ein Anstieg um 5,0 % von 8.157 EUR in 2017 auf 8.564 EUR in 2018 zu verzeichnen.<sup>249</sup> Die Ergebnisse einer gesundheitsökonomischen Analyse deuten darauf hin, dass der Anteil der Kosten der Krebsmedizin an den gesamten Gesundheitsausgaben ungeachtet der besonderen Dynamik des medizinischen Fortschritts auf diesem Gebiet und der demografischen Entwicklungen seit 2004 annähernd konstant geblieben ist.<sup>250</sup>

**Zunehmende Kosten für Kombinationstherapien**

**Viele Marktneueinführungen**

<sup>244</sup> Shan et al. (2018).

<sup>245</sup> Greiner et al. (2019).

<sup>246</sup> Häussler und Höer (2019).

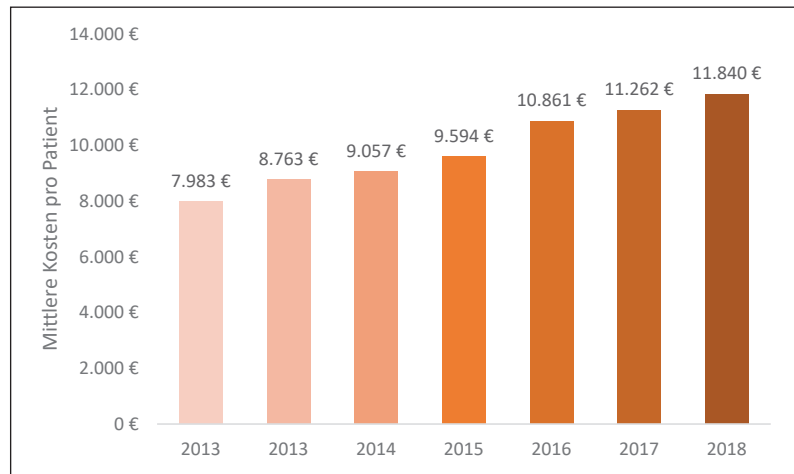
<sup>247</sup> Bausch et al. (2016).

<sup>248</sup> Grandt und Schubert (2017).

<sup>249</sup> Grandt et al. (2019).

<sup>250</sup> Schlander et al. (2018).

Abbildung 28: Mittlere Kosten der OKT pro behandelten Patient im Zeitverlauf (2012–2018).



Quelle: IGES.

### 3.8.6 Fazit

Die vorliegende Analyse liefert Evidenz zum Einsatz und zu den Kosten der OKT in Deutschland. Es zeigt sich, dass nur ein sehr geringer Anteil von ca. 3% der onkologischen Patienten mit einer OKT behandelt wird, während andere Therapieansätze (wie z. B. die Chirurgie und die Strahlentherapie) die onkologische Behandlung dominieren. Auch im Zeitverlauf zwischen 2012 und 2018 wurden OKT gemessen an der Zahl der Krebspatienten insgesamt nicht zunehmend häufiger eingesetzt.

Entgegen der von Bausch et al. (2016) kritisierten fehlenden arzneimittelrechtlich fundierten Zulassung und entgegen der mangelnden Evidenz, auf deren Basis OKT angewendet würden, war die Mehrheit der im Rahmen der Analyse identifizierten Wirkstoffkombinationen im Jahr 2018 laut Fachinformation zugelassen (> 56%) und durchliefen somit ein AMNOG-Verfahren. Häufig verschriebene Kombinationen waren zudem entweder zugelassen oder wurden durch Leitlinien empfohlen. Mit höheren Preisen einhergehende patentgeschützte Wirkstoffe erwiesen sich nicht als dominierend in der OKT. Ein großer Teil der zum Einsatz kommenden Wirkstoffkombinationen setzte sich aus Kombinationspartnern zusammen, die keinen Patentschutz aufwiesen. Insbesondere der Einsatz von freien Kombinationen unter Beteiligung mehrerer patentgeschützter Wirkstoffe wird von Bausch et al. vor dem Hintergrund fehlender Regulierungsmaßnahmen im AMNOG als Problem benannt.<sup>251</sup> Für zugelassene Wirkstoffkombinationen ist ein reguläres AMNOG-Verfahren vorgesehen. Bei Kombinationen mit zwei AMNOG-Arzneimitteln lau-

<sup>251</sup> Bausch et al. (2016).

fen die Verfahren der Nutzenbewertung und der Preisverhandlung parallel ab. Somit fehlt es im AMNOG bisher lediglich an einer Handhabung für freie Kombinationen unter Beteiligung mehrerer patentgeschützter Wirkstoffe. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse relativieren das von Bausch et al. benannte Problem: So enthielten weniger als 11 % der identifizierten Kombinationen mehrere patentgeschützte Wirkstoffpartner. Lediglich ein Viertel der Kombinationen war nicht zugelassen und durchlief somit kein AMNOG-Verfahren. Die betreffenden Kombinationen wurden zudem nur selten verschrieben und machten lediglich einen Anteil von circa 0,2 % an allen OKT-Verordnungen aus.

Die mittleren Kosten der OKT pro behandelten Patient stiegen im Zeitraum von 2012 bis 2018 deutlich an. Dieser beobachtbare Kostentrend scheint in Zusammenhang mit einer hohen Innovationsdichte im Bereich der Onkologika einerseits sowie mit einem relativ stabilen Anteil der Krebsmedizin an den Gesundheitsausgaben insgesamt zu stehen. Vor dem Hintergrund, dass lediglich ein geringer Anteil der Patienten mit einer OKT behandelt wird, relativiert sich das in der Kostendiskussion skizzierte exorbitante Ausgabenszenario.

### **Interessenkonflikt**

Die Studie wurde finanziert durch Bristol-Myers Squibb, MSD, Pfizer und Roche Pharma AG. Die Autoren hatten völlige Autonomie über den Prozess der Erstellung des Studienprotokolls, die Durchführung der Analysen sowie die Interpretation der Ergebnisse. Prof. Lüftner unterhielt im Rahmen der Studie keinerlei finanzielle Verbindungen zu den genannten Unternehmen.

Prof. Lüftner war als Referentin und in Beiräten für die Firmen Amgen, AstraZeneca, Celgene, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, L'Oréal, Novartis, Pfizer, Sanofi, Tesaro und Teva tätig.

### **3.8.7 Literatur**

- Andersohn, F. & Walker, J. (2016): Characteristics and external validity of the German health risk institute (HRI) database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 25(1): 106–109.
- Bausch, J., Bruns, J., Kaesbach, W., Schmidt, P., Ulrich, V. & Wassem, J. (2016): Wirkstoffkombinationen. qualitative und monetäre Herausforderungen. Ein aktueller Diskussionsbeitrag mit konkreten Lösungsansätzen.
- Fritz, U., Pfaff, H., Roth, L., Swora, M. & Groß, S. (2019): Zum Einfluss soziodemografischer Faktoren auf die Art der Verdachtsdiagnosestellung und das Tumorstadium bei Erstdiagnose von Brustkrebs. *Das Gesundheitswesen*.
- Gothe, H., Weber, V., Brinkmann, C., Ploner, T., Ohlmeier, C., Höer, A. & Lüftner, D. (2020): Einsatz von Kombinationstherapien in

- der Onkologie: Eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Häufigkeit und Kosten auf Basis deutscher Routinedaten. Unveröffentlichtes Manuskript, Manuskript eingereicht zur Publikation.
- Grandt, D., Lappe, V. & Schubert, I. (2019): Arzneimittelreport 2019. Impfungen bei Kindern und Jugendlichen. Berlin: zweiband.media GmbH.
- Grandt, D. & Schubert, I. (2017): Arzneimittelreport 2017. Siegburg: Asgard Verlagsservice GmbH.
- Greiner, W., Witte, J. & Gensorowsky, D. (2019): Marktdurchdringung neuer Arzneimittel. In Storm A (Hrsg.), AMNOG-Report 2019. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Bd. 29, 229–241. Bielefeld und Hamburg.
- Häussler, B. & Höer, A. (Hrsg.). (2019): Arzneimittel-Atlas 2019 (Bd. 1): Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hermann, S. & Kraywinkel, K. (2019): Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*; 25(4): 294–303.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). (2019): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). (2020a): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). (2020b): S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom.
- Palmer, A. & Sorger, P. (2017): Combination cancer therapy can confer benefit via patient-topatient variability without drug additivity or synergy. *Cell*; 171(7): 1678–1691.
- Schlender, M., Hernandez-Villafuerte, K. & Thielscher, C. (2018). Kosten der Onkologie in Deutschland. *FORUM*; 33: 330–337.
- Shan, F., Zhang, B., Sun, L., Xie, L., Shen, M. & Ruan, S. (2018). The Role of Combination Maintenance with Pemetrexed and Bevacizumab for Advanced Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2018.
- von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G. et al. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*; 377(2): 122–131.

### 3.9 Rückblick und Ausblick aus juristischer Sicht

*Ein Gastbeitrag von: Claus Burgardt, Sträter Rechtsanwälte*

#### 3.9.1 Einführung

Durch das Arzneimittel-Neuordnungsgesetz (AMNOG) vom 22.12.2010 hat der Gesetzgeber ein unmittelbares Preisregulierungsinstrument zu Gunsten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) geschaffen. Das neue Regulierungskonzept besteht im Wesentlichen aus zwei Verfahrensabschnitten. Im ersten Verfahrensabschnitt nimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) die Nutzenbewertung des Arzneimittels mit dem neuen Wirkstoff vor, die die Preisregulierung (Erstattungsbetrag) durch den GKV-Spitzenverband im zweiten Verfahrensabschnitt vorbereitet.<sup>252</sup> Der Erstattungsbetrag soll in gemeinsamen Verhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband gefunden werden. Kommt es nicht zu einer Einigung, entscheidet die Schiedsstelle i. S. d. § 130b Abs. 5 SGB V. Nutzenorientierte Preise sah zwar schon der mittlerweile wieder gestrichene Erstattungshöchstbetrag i. S. d. § 31 Abs. 2a SGB V in der Fassung des GKV-WSG vom 26.03.2007 vor. Das wirklich neue an dem Erstattungsbetrag liegt allerdings darin, dass durch den Preisregulierungsmechanismus der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und nicht nur der Höchsterstattungspreis für die GKV geregelt wird.<sup>253</sup> Dies hat auch Auswirkungen auf die Grundrechtsbetroffenheit des pharmazeutischen Unternehmers. Während ein Festbetrag i. S. d. § 35 SGB V nach ständiger Rechtsprechung des BSG nicht die Grundrechte des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers tangiert,<sup>254</sup> ist dies bei echten Preisregulierungsinstrumenten anders.<sup>255</sup> Durch die Transformation des Erstattungsbetrages in den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers beschränkt sich überdies seine Bedeutung nicht nur auf Deutschland, sondern über die Referenzwirkung des Abgabepreises für andere Gesundheitssysteme hat die deutsche Preisregulierung auch Auswirkungen auf die Preise in anderen Ländern. Dies erklärt auch, dass es in Einzelfällen eine mathematische Notwendigkeit sein kann, Arzneimittel mit (voraussichtlich) niedrigen Erstattungsbeträgen in Deutschland nicht in Verkehr zu bringen oder sie nach gescheiterter Preisverhandlung vom deutschen Markt zurückzuziehen.

Mittlerweile liegen 13 Entscheidungen des LSG Berlin-Brandenburg und 5 Urteile des BSG vor, die sich mit einigen grundlegenden Fragen des AMNOG-Verfahrens beschäftigt haben. Die von den unter-

**AMNOG: Zwei Verfahrensabschnitte**

**Gerichtliche Entscheidungen**

<sup>252</sup> BT-Drs. 17/2413, S. 19f.

<sup>253</sup> Vgl. § 78 Abs. 3 AMG.

<sup>254</sup> Vgl. grundlegend BVerfG, U. v. 17.12.2002, 1 BvL 28/95 – juris, Rd-Nr. 101 ff.

<sup>255</sup> BVerfG, B. v. 28.04.2007, 1 BvR 866/07 und BVerfG, B. v. 13.09.2005, 2 BvR 2/03, jeweils zu den Herstellerabschlägen; BSG, U. v. 04.07.2018, B 3 KR 20/17 R – juris, Rd-Nr. 37 zum Erstattungsbetrag für Albiglutid.

schiedlichen Senaten vertretenen Auffassungen waren dabei durchaus unterschiedlich. Einige Fragen sind durch zwischenzeitliche gesetzgeberische Aktivitäten obsolet geworden. Nachfolgend wird auf einige alte und neue Fragen eingegangen.

### 3.9.2 Evidenzbasierte Medizin als Entscheidungsmaßstab im Nutzenbewertungsverfahren

#### Herausforderung (außerrechtlicher) Begriffsdefinition

Gesetzliche Grundlage des Nutzenbewertungsverfahrens ist § 35a SGB V. Detaillierte Anforderungen an das Dossier und die Dossierbewertung enthält diese Vorschrift nicht. Vielmehr ergeben sich nähere Einzelheiten aus der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des GBA. Danach ist Kernelement des Nutzenbewertungsverfahrens die Orientierung an den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.<sup>256</sup> Auch schon in der Vergangenheit hatte das BSG diesen (außerrechtlichen) Begriff zur Konkretisierung des Behandlungsstandards in der GKV zugrunde gelegt.<sup>257</sup> Dabei hat das BSG bisher nicht erkannt oder jedenfalls nicht berücksichtigt, dass es in der evidenzbasierten Medizin keineswegs ein festgefügtes Konzept der Arzneimittelbewertung gibt, sondern im Rahmen der Methodik spielen eine Reihe von Bewertungsentscheidungen eine maßgebliche Rolle, die durch den GBA auf untergesetzlicher Ebene vorgenommen werden und keineswegs durch die Wahl der evidenzbasierten Medizin als Methodik zwingend präjudiziert sind.<sup>258</sup> Begriffe, die für die Nutzenbewertung relevant sind, sind teilweise bewertungs offen. Der Gesetzgeber hat beispielsweise den Nutzenbegriff nicht klar konturiert. Offen ist unter anderem, ob eine Graduierung unterschiedlicher Nutzendimensionen in Betracht kommt. Auch die Bedeutung der Patientenpräferenz ist nicht geregelt. Im Rahmen der grundrechtskonformen Auslegung des Leistungsrechtes hat zwar das BSG ausgeführt, dass der Patientenwunsch allein nicht dafür genüge, eine kurative einer palliativen Behandlungsmöglichkeit vorzuziehen.<sup>259</sup> Daraus folgt aber nicht, dass die Patientenpräferenz generell keine Rolle spielt. Beispielsweise könnte sie für die Gewichtung von Endpunkten herangezogen werden. Bei Arzneimitteln mit Zusatznutzen beruht der Erstattungsbetrag entscheidend auf dem monetarisierten Zusatznutzen. Das BSG hat dazu festgestellt, dass es keine anerkannte wissenschaftliche Grundlage für die Monetarisierung des Zusatznutzens gebe.<sup>260</sup> Vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung Grundlage des Erstattungsbetrages ist, der im Kern eine staatliche Preisregulierung bedeutet, erscheint die weitgehend autonome Festlegung der

<sup>256</sup> Vgl. §§ 5 Abs. 2 Satz 2, 5 Abs. 3 Satz 2, 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV.

<sup>257</sup> Z. B. BSG, U. v. 03.07.2012, B 1 KR 23/11 R – juris, Rd-Nr. 37.

<sup>258</sup> Vgl. Burgardt in: Voit (Hrsg.), Marktzugang unter den Bedingungen des AMNOG – Werbung auf dem Markt, S. 39 ff.

<sup>259</sup> BSG, U. v. 08.10.2019, B 1 KR 3/19 R – juris, Rd-Nr. 30.

<sup>260</sup> BSG, U. v. 04.07.2018, B 3 KR 20/17 R – juris, Rd-Nr. 46; Kingreen, NZS 2011, 441, 443; Huster, NZS 2017, 681, 685 f.; zur fehlenden Nachvollziehbarkeit Greiner/Witte, AMNOG-Report 2015, S. 155 ff.

Methodik durch die Selbstverwaltung mit stark zurückgenommener gerichtlicher Kontrolle fragwürdig.

Das LSG Berlin-Brandenburg hat in seinem später aufgehobenen Mischpreis-Urteil zu Albiglutid zurecht die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass die normative Anleitung zur Findung des Erstattungsbetrages sehr dünn sei.<sup>261</sup> Die Politik drückt es etwas vornehmer aus, wenn es dort heißt, dass das AMNOG-Verfahren ein „lernendes System“ sei.<sup>262</sup> Die Gesetzgebungspraxis bestätigt dies. § 35a SGB V ist seit Inkrafttreten des AMNOG zehn Mal geändert worden. § 130b SGB V kann auf zwölf Änderungen zurückblicken.

### **Mischpreis-Urteil des LSGs**

### **3.9.3 Rechtsschutzfragen**

Die ersten prozessualen Auseinandersetzungen wurden über die Möglichkeiten der Bestandsmarkt看wertung durch den GBA geführt. Gegenstand der damaligen Auseinandersetzungen war § 35a Abs. 6 SGB V in der Fassung des AMNOG. Die Bestandsmarktbewertung wurde durch das 14. SGB V-Änderungsgesetz vom 27.03.2014 wieder aufgehoben, um dann – wenn auch in stark abgeänderter Form – durch das AMVSG vom 05.04.2017 wiederbelebt zu werden. Im Rahmen des ursprünglichen Bestandsmarktbewertungsverfahrens nach § 35a Abs. 6 SGB V in der Fassung des AMNOG vertrat das LSG Berlin-Brandenburg die Auffassung, dass eine gesonderte Klage gegen die Bestandsmarktbewertung des GBA und die vorhergehenden Entscheidungen des GBA, wie z.B. die Aufforderung zur Dossiereinreichung, nicht zulässig ist.<sup>263</sup> Grund hierfür war die gesetzliche Regelung in § 35a Abs. 8 Satz 1 SGB V, wonach eine gesonderte Klage gegen die Nutzenbewertung unzulässig sei. Vielmehr findet ein Rechtsschutz erst gegen die Entscheidung der Schiedsstelle zum Erstattungsbetrag statt.<sup>264</sup> Bisher offen geblieben ist in der Rechtsprechung, ob ausnahmsweise ein isolierter Rechtsschutz gegen GBA-Beschlüsse möglich ist, wenn diese willkürlich sind.<sup>265</sup>

### **Urteile zum Bestandsmarkt**

Allerdings deutet sich in der aktuellen BSG-Rechtsprechung ein Wandel an. Während das LSG Berlin-Brandenburg davon ausgegangen war, dass der Nutzenbewertungsbeschluss des GBA nur inzidenter im Rahmen der Überprüfung des Schiedsspruches über den Erstattungsbetrag überprüft werden könnte, vertritt das BSG die Auffassung, dass in dem Klageverfahren auch ein Feststellungsurteil über die Rechtmäßigkeit des Nutzenbewertungsbeschlusses getroffen werden kann.<sup>266</sup> Verfahrensrechtlich ist diese Änderung der

### **Überprüfung des G-BA Beschlusses mittels Feststellungs- urteil**

<sup>261</sup> LSG Berlin-Brandenburg, U. v. 28.06.2017, L 9 KR 72/16 KL – juris, Rd-Nr. 128 ff.

<sup>262</sup> So die Antwort der Bundesregierung auf eine Kleine Anfrage in BT-Drs. 18/10015, S. 10.

<sup>263</sup> LSG Berlin-Brandenburg, B. v. 28.02.2013, L 7 KA 106/12 KL ER.

<sup>264</sup> § 130b Abs. 9 Satz 8 SGB V.

<sup>265</sup> Erwogen, aber im konkreten Fall verworfen: LSG Berlin-Brandenburg, B. v. 28.02.2013, L 7 KA 106/12 KL ER.

<sup>266</sup> BSG, U. v. 28.03.2019, B 3 KR 2/18 R – juris, Rd-Nr. 34 ff.



Rechtsprechung nachvollziehbar, weil eine inzidente Mitüberprüfung des Beschlusses des GBA nicht dazu führt, dass dieser formal aufgehoben wird. Er steht vielmehr weiterhin im Raum. Bei einer bloßen Anfechtungsklage gegen den Schiedsspruch erwachsen auch die Gründe, die für die Aufhebung des Nutzenbewertungsbeschlusses sprechen, nicht in Rechtskraft.

**pU Dossier als  
Ausgangspunkt  
des Prüfungsmaß-  
stabes**

Darüber hinaus hat das BSG auch zum gerichtlichen Prüfungsmaßstab nähere Ausführungen gemacht. Danach ist Ausgangspunkt der zur gerichtlichen Überprüfung gestellten Nutzenbewertung des GBA allein das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und den GBA trifft keinerlei Amtsermittlungspflicht.<sup>267</sup> Deshalb darf das Gericht auch keine eigenständige, über den Inhalt des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers hinausgehenden Erwägungen anstellen. Vielmehr hat das Gericht (und auch der GBA) sowohl in Bezug auf die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels als auch hinsichtlich der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der damit verbundenen Kostenunterschiede allein auf das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier zurückzugreifen. Für den pharmazeutischen Unternehmer hat dieser Prüfungsmaßstab erhebliche Folgen. Hält er beispielsweise eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie als die vom GBA im Beratungsgespräch festgelegte Vergleichstherapie für richtig, so muss er in seinem Dossier den Zusatznutzen auch anhand dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie darlegen, wenn er später nicht die Chance verlieren will, die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA mit Aussicht auf Erfolg gerichtlich angreifen zu wollen.

**Kontrolldichte bei  
Schiedssprüchen**

Für die praktische Rechtsdurchsetzung kommt es entscheidend darauf an, wie tief die Kontrolldichte der gerichtlichen Überprüfung der Entscheidung der Schiedsstelle geht. Grundlegende Überlegungen gab es dazu bereits in dem sog. Mischpreisurteil des BSG.<sup>268</sup> Schiedssprüche sind nur daraufhin zu überprüfen, ob sie die grundlegenden verfahrensrechtlichen Anforderungen und in inhaltlicher Hinsicht die zwingenden rechtlichen Vorgaben eingehalten haben. Die inhaltliche Kontrolle ist darauf beschränkt, ob der im Schiedsspruch zugrunde gelegte Sachverhalt zutrifft und ob die Schiedsstelle den ihr zustehenden Gestaltungsspielraum eingehalten, d. h. insbesondere die maßgeblichen Rechtsmaßstäbe beachtet hat. Dabei haben die Gerichte zu prüfen, ob die Schiedsstelle den von ihr zugrunde gelegten Sachverhalt verfahrensfehlerfrei, d. h. in einem fairen Verfahren unter Wahrung des rechtlichen Gehörs ermittelt hat und ob der Schiedsspruch die Gründe für das Entscheidungsergebnis ausreichend erkennen lässt, wobei allerdings die Anforderungen an den Begründungsumfang gering sind.

**Unterschiedlicher  
Auffassung in  
Senatskammern**

Ausgehend von diesen allgemeinen rechtlichen Rahmenbedingungen sind allerdings die beiden zuständigen Senate des LSG Berlin-

<sup>267</sup> BSG, a. a. O. – juris, Rd-Nr. 51.

<sup>268</sup> BSG, U. v. 04.07.2018, B 3 KR 21/17 R – juris, Rd-Nr. 17, 32 ff.; vgl. dazu ergänzend Nitz/Grotjahn, A&R 2018, 248; Burgardt, PharmR 2018, 559.



Brandenburg unterschiedlicher Auffassung. Nach Ansicht des 1. Senats des LSG Berlin-Brandenburg sind die gesetzlichen Tatbestandsmerkmale, also insbesondere die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Kostenfestlegungen im Nutzenbewertungsbeschluss gerichtlich voll überprüfbar.<sup>269</sup> Diese Entscheidung ist zwar durch das BSG aufgehoben worden,<sup>270</sup> ohne dass sich der Senat allerdings zu der Frage geäußert hätte, ob die Kostenfestlegungen gerichtlich voll überprüfbar sind. Der 9. Senat des LSG Berlin-Brandenburg ist hingegen der Auffassung, dass der GBA insgesamt über die Nutzenbewertung als Normgeber entscheidet.<sup>271</sup> Dies bedeutet, dass GBA und Schiedsstelle hinsichtlich der Kosten einen weiten Beurteilungsspielraum haben, der gerichtlich nur sehr eingeschränkt überprüfbar ist. Jedenfalls im Hinblick auf die Jahrestherapiekostenfestlegungen erscheint die Auffassung des 9. Senats nicht überzeugend. In der Konsequenz handelt es sich bei der Erstattungsbeitragsregelung um einen Akt der staatlichen Preisfestsetzung und damit um einen Eingriff in die Grundrechtssphäre des pharmazeutischen Unternehmers (s.o.). Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben eine entscheidende Bedeutung für die Festlegung des Erstattungsbetrages. Bei Arzneimitteln ohne Zusatznutzen bilden die Jahrestherapiekosten die Preisobergrenze.<sup>272</sup> Bei Arzneimitteln mit Zusatznutzen stellen die Jahrestherapiekosten den Aufsatzzpunkt für die Monetarisierung des Zusatznutzens dar.<sup>273</sup> Nach den Gesetzesmaterialien zum AMNOG soll der Erstattungsbetrag zu fairen Preisen führen.<sup>274</sup> Ferner heißt es dort, dass für den Kostenvergleich maßgeblich die Jahrestherapiekosten sind, die sich bei der Anwendung des Arzneimittels ergeben; die Vertragspartner sind verpflichtet, diese Kosten sachgerecht zu ermitteln.<sup>275</sup> Zu der durch das GKV-VStG eingeführten Regelung zur Verwendung der Risikostrukturausgleichsdaten nach § 217f SGB V in den Erstattungsbetragsverhandlungen<sup>276</sup> hieß es in den Gesetzesmaterialien, dass es Ziel der Regelung sei, für die Vereinbarung der Erstattungsbeträge eine aussagekräftige Informationsgrundlage zur Verfügung zu stellen, damit die Kosten, die bei der Behandlung mit unterschiedlichen Arzneimitteln entstehen, angemessen berücksichtigt werden; hierfür sei es erforderlich, das tatsächliche Versorgungsgeschehen in der Gesetzlichen Krankenversicherung zugrunde zu legen.<sup>277</sup> Auch dies spricht nicht für einen Gestaltungsspielraum des GBA oder der Schiedsstelle bei der Kostenfeststellung.

<sup>269</sup> LSG Berlin-Brandenburg, U. v. 25.01.2018, L 1 KR 295/14 KL – juris, Rd-Nr. 142.

<sup>270</sup> BSG, U. v. 28.03.2019, B 3 KR 2/18 R.

<sup>271</sup> LSG Berlin-Brandenburg, U. v. 27.03.2019, L 9 KR 263/14 KL – juris, Rd-Nr. 94, 106.

<sup>272</sup> § 130b Abs. 3 Satz 1 SGB V.

<sup>273</sup> So § 5 Abs. 2 RahmenV.

<sup>274</sup> BT-Drs. 17/10156, S. 86 und BT-Drs. 17/2413, S. 31.

<sup>275</sup> BT-Drs. 17/2413, S. 31.

<sup>276</sup> S. § 130b Abs. 9 Satz 5 SGB V

<sup>277</sup> BT-Drs. 17/8005, S. 119.

Zu der Frage der gerichtlichen Kontrolldichte wird es also noch weiterer Urteile bedürfen, damit hier zukünftig mehr Klarheit entsteht.

### 3.9.4 Gouvernance

#### **Rolle des GKV-Spitzenverbandes**

Eine bisher ungelöste Frage wird in der Literatur häufig mit „Governance“ bezeichnet. Damit ist die starke Rolle des GKV-Spitzenverbandes im Gesamtverfahren gemeint. Wie oben ausgeführt, besteht das AMNOG-Verfahren aus zwei Verfahrensabschnitten, nämlich der Nutzenbewertung und der Erstattungsbetragsverhandlung. Die Erstattungsbetragsverhandlung führt der GKV-Spitzenverband.<sup>278</sup> Er ist aber zugleich auch einer der wesentlichen Stakeholder des GBA, der die vorangehende Nutzenbewertung durchführt, die eine wissenschaftlich unabhängige Begutachtung der Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels bewirken soll.<sup>279</sup> Daher sind vor der Beschlussfassung auch die Stellungnahmen der Fachkreise insbesondere der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis, der Berufsvertretung der Apotheker, der pharmazeutischen Unternehmer und ihrer Spitzenorganisationen einzuholen.<sup>280</sup> § 35a Abs. 5 SGB V ermöglicht, dass der Nutzenbewertungsbeschluss an den sich verändernden Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse kontinuierlich angepasst wird.

#### **Kollision mit monodirektionaler Zielsetzung**

Mit dem GKV-Spitzenverband ist allerdings eine Institution an dem Bewertungsprozess innerhalb des GBA beteiligt, dem es entsprechend seiner Aufgabenstellung ganz wesentlich um möglichst niedrige Arzneimittelpreise geht.<sup>281</sup> Der GKV-Spitzenverband hat Einfluss auf die Entwicklung der Methodik, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt und die in hohem Maße von Bewertungsentscheidungen abhängt (s.o.). In die Entwicklung der Methodik ist zwar auch das IQWiG involviert, dessen Stellung aber ebenfalls nicht unabhängig ist.<sup>282</sup>

#### **Einseitige Festlegung der zVT**

Eine ganz wesentliche Bedeutung für die Aussicht des pharmazeutischen Unternehmers, einen Zusatznutzen nachweisen zu können, ist die durch den GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Ihre Festlegung erfolgt allerdings nicht in einem geregelten Verfahren, an dem der pharmazeutische Unternehmer formal beteiligt werden würde, sondern sie wird durch den GBA einseitig festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat nur die Möglichkeit, sich über die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den GBA beraten zu las-

<sup>278</sup> § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V.

<sup>279</sup> BT-Drs. 17/2413, S. 20.

<sup>280</sup> BT-Drs. 17/2413, S. 22.

<sup>281</sup> Kritisch zur „Governance“ Burgardt in: Voit (Hrsg.), Marktzugang unter den Bedingungen des AMNOG – Werbung auf dem Markt, S. 27, 32 f.; Cassel/Ulrich, AMNOG auf dem ökonomischen Prüfstand – Funktionsweise, Ergebnis und Reformbedarf der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland, S. 6, 7, 8; Greiner/Witte, AMNOG-Report 2015, S. 163 f.

<sup>282</sup> Burgardt in: Voit (Hrsg.), Die Neuordnung des Arzneimittelmarktes – Veränderungen und Perspektiven, S. 9, 37 ff.

sen und er kann seine Sicht der Dinge in das Beratungsgespräch einfließen lassen. Erst durch den neuen § 35a Abs. 7 Satz 4 SGB V in der Fassung des GSAV vom 09.08.2019 ist die Möglichkeit der Beteiligung der Fachkreise an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehen. Die Beratung erfolgt zwar formal durch die Geschäftsstelle des GBA, tatsächlich finden aber wesentliche Festlegungen durch den Unterausschuss statt, in dem wiederum der GKV-Spitzenverband eine starke Stellung hat.

In der Rechtsprechung hat bisher das Thema der Governance keine Rolle gespielt.<sup>283</sup> Diese hängt eng mit der Frage zusammen, ob der GBA als Institution eine ausreichende demokratische Legitimation aufweist. Das BSG bejaht dies in ständiger Rechtsprechung. Das BVerfG hat dies bisher hingenommen, aber erkennen lassen, dass eine ausreichend demokratische Legitimation des GBA jedenfalls gegenüber denjenigen Dritten zweifelhaft sei, für die keine Partizipation als Betroffene in dem Verfahren möglich ist.<sup>284</sup> In der Rechtsliteratur wird die demokratische Legitimation des GBA verbreitet in Zweifel gezogen.<sup>285</sup> Das BMG hatte sich wegen der anhaltenden Kritik dazu entschlossen, zur Frage der ausreichenden verfassungsrechtlichen Legitimation des GBA mehrere Rechtsgutachten einzuholen, die zu keinem einheitlichen Ergebnis kamen, sondern das Meinungsbild in der juristischen Literatur wiedergaben.<sup>286</sup> Aus der Rechtsprechung des BVerfG kann man herleiten, dass es für jede einzelne Entscheidung des GBA darauf ankommen könne, inwieweit er für seine Entscheidung gesetzlich angeleitet sei. Das BSG ist bisher davon ausgegangen, dass zumindest im Allgemeinen für den GBA in der Regelung in § 35a SGB V eine ausreichende normative Anleitung für das Nutzenbewertungsverfahren zu sehen ist.<sup>287</sup> Die Fragen, die sich aus der „Governance“ ergeben, sind allerdings bisher noch nicht gerichtlich behandelt worden.

### **Gutachten zu verfassungsrechtlichen Limitation des G-BA**

#### **3.9.5 Fragen zum Anwendungsbereich des AMNOG**

Naturgemäß stellt sich im AMNOG-Prozess zunächst die Frage, ob das zu beurteilende Arzneimittel dem Nutzenbewertungsverfahren unterfällt oder nicht. Die bestehenden Regelungen werfen dabei eine Reihe von Fragen auf.

<sup>283</sup> Vgl. zur Governance Vorderwülbecke, PharmR 2013, 149; Ebsen, MedR 2018, 931; Fuhrmann/Klein/Fleischfresser-Knieps, Arzneimittelrecht, § 48, Rd-Nr. 12 ff.; Frick/Bungenstock, in: Wille (Hrsg.), Verbesserung der Patientenversorgung durch Innovation und Qualität, 19. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen, S. 104, 107 f.

<sup>284</sup> BVerfG, B. v. 10.11.2015, 1 BvR 2056/12.

<sup>285</sup> Vgl. die Nachweise bei Burgardt in: Anhalt/Dieners, MP-Recht, § 29, Rd-Nr. 20.

<sup>286</sup> [www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/ministerium/details.html?bmg\[pubid\]=3162](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/ministerium/details.html?bmg[pubid]=3162).

<sup>287</sup> BSG, U. v. 04.07.2018, B 3 KR 20/17 R – juris, Rd-Nr. 42 f.

### Freistellung von der Nutzenbewertung

#### Abschlagspflicht auf PKV zulässig

Der verhandelte (oder durch die Schiedsstelle festgelegte) Erstattungsbetrag gilt nicht nur für die Arzneimittelabgaben zulasten der GKV, sondern auch zu Gunsten aller Selbstzahler und sonstigen Kostenträgern. Auch die Herstellerabschläge i. S. d. § 130a SGB V sind auf die Privaten Krankenversicherungen erstreckt worden. Die Rechtsprechung hat diese Ausweitung der Abschlagspflicht zu Gunsten Privater als zulässig angesehen.<sup>288</sup> Es spricht einiges dafür, dass die Gerichte auch die Erstreckung des Erstattungsbetrages auf die Selbstzahler als zulässig ansehen werden. Nach § 4 Abs. 7 RahmenV hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, das Produkt vom Markt zurückzuziehen und dadurch die Festlegung eines Erstattungsbetrages abzuwenden. Weitere Opt-Out-Möglichkeiten hat die Industrie nicht.

#### Ausnahme bei Geringfügigkeitschwelle

Lediglich § 35a Abs. 1a SGB V sieht eine kleine Ausnahme vor. Danach kann der GBA pharmazeutische Unternehmer auf Antrag freistellen, wenn zu erwarten ist, dass den gesetzlichen Krankenkassen nur geringfügige Ausgaben für das Arzneimittel entstehen werden. Der GBA hatte in § 15 VerfO (5. Kapitel) die Geringfügigkeitschwelle so operationalisiert, dass der maßgebliche Grenzwert bei einem Umsatz auf AVP-Basis in Höhe von 1 Million Euro innerhalb eines Zeitraums von 12. Kalendermonaten lag. Es war allgemeiner Konsens, dass die Krankenhausumsätze nicht mitgerechnet wurden, so dass die reinen Krankenhausprodukte über § 35a Abs. 1a SGB V von einem Nutzenbewertungsverfahren befreit werden konnten.<sup>289</sup> Der GBA hat durch Beschluss vom 16.03.2018 den § 15 VerfO (5. Kapitel) geändert und die Beschränkung der Berechnung der Umsatzgrenze auf ambulante Umsätze gestrichen. Diese Änderung bewirkt, dass nun auch die stationären Umsätze in die Berechnung der Umsatzschwelle einbezogen werden. Es ist allerdings zweifelhaft, ob der GBA zu einer solchen Änderung zur Berechnung der Umsatzschwelle berechtigt ist, denn die systematische Stellung des § 35a SGB V im Gesetz spricht dafür, dass nur verordnete Arzneimittel und keine stationären Arzneimittelumsätze Berücksichtigung finden können. § 78 Abs. 3 Satz 3 AMG sieht zwar vor, dass der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (und damit auch der Erstattungsbetrag) auch für den stationären Bereich den Höchsteinkaufspreis darstellt. Dies stellt aber eine Erstreckung außerhalb der Systematik des SGB V dar und ändert nichts daran, dass im stationären Krankenhausbereich keine Arzneimittel zu Lasten der GKV verordnet werden. Vielmehr sind die Arzneimittelkosten durch die Fallpauschalen nach § 7 Abs. 1 KHEntgG mit abgegolten. Deshalb ist es auch nicht folgerichtig, die stationären Umsätze zur Berechnung der Umsatzschwelle mit heranzuziehen.<sup>290</sup>

#### Einbezug stationärer Umsätze

<sup>288</sup> BGH, U. v. 30.04.2015, I ZR 127/14.

<sup>289</sup> Burgardt in: Voit (Hrsg.), Die Neuordnung des Arzneimittelmarktes – Veränderungen und Perspektiven, S. 9, 22.

<sup>290</sup> Kritisch zur neuen Regelung ebenfalls Anders/Fiekas, A&R 2018, 106 ff.

### Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen

Das AMNOG-Verfahren findet nur Anwendung auf erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Nicht erstattungsfähig sind insbesondere die Arzneimittel, die nach § 34 SGB V nicht verordnungsfähig sind (z. B. Life-Style-Arzneimittel). Die Frage, ob ein Wirkstoff „neu“ ist, ist eng verknüpft mit dem arzneimittelrechtlichen Unterlagenschutz nach Art. 10 der Richtlinie 2001/83/EG.<sup>291</sup> Die Anwendung der Regeln zum arzneimittelrechtlichen Unterlagenschutz auf das Nutzenbewertungsverfahren sind allerdings nicht trivial.<sup>292</sup> Rechtspraktisch ist die Problematik geworden im Fall des Wirkstoffes Ivermectin. Dieser Wirkstoff ist seit vielen Jahrzehnten bekannt und wird in Deutschland auch ebenso lange eingesetzt. Er war in Deutschland aber für die Anwendung beim Menschen arzneimittelrechtlich nicht zugelassen, in anderen EU-Staaten hingegen schon. Obwohl es sich daher bei Ivermectin um einen bekannten Stoff handelte, dessen erstmaliger Unterlagenschutz nach der Richtlinie 2001/83/EG durch die Zulassung in anderen EU-Ländern längst abgelaufen war, nahm der GBA gleichwohl einen neuen Wirkstoff an. Das LSG Berlin-Brandenburg beanstandete dies nicht.<sup>293</sup>

**Deklaration eines „neuen“ Wirkstoffes**

Auch die Frage der Abgrenzung zu Behandlungsmethoden bereitete in der Bewertungspraxis des GBA Schwierigkeiten. Während der GBA zunächst dazu neigte, AMTPs i. S. d. § 4 Abs. 9 AMG als Behandlungsmethoden anzusehen und sie dadurch nicht dem AMNOG-Regime zu unterwerfen, änderte er bei den CAR-T-Zelltherapien seine Auffassung, um diese möglichst zeitnah einer Bewertung unterziehen zu können. Der Gesetzgeber hat durch das GKV-FKG vom 22.03.2020 nachträglich die Position des GBA gestärkt und durch die Änderung des § 35a Abs. 1b Satz 1 SGB V die ATMPs gesetzlich dem AMNOG-Regime unterworfen. Eine Ausnahme gilt nur für die biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte, für die die Abgrenzung zwischen Produkt und Behandlungsmethode nach den bisherigen Maßstäben des GBA vorzunehmen ist.<sup>294</sup>

**AMTPs – Behandlungsmethode oder AMNOG-Produkt?**

Weitere Probleme ergaben sich bei den sog. PUMAs nach der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. Definitionsgemäß handelt es sich hier um bekannte Stoffe, die also keine neuen Wirkstoffe i. S. d. § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V darstellen. Gleichwohl unterwirft der GBA diese nach § 2 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 VerfO (5. Kapitel) dem AMNOG-Regime. Diese „Konkretisierung“ durch den GBA ist mit dem gesetzlichen Rahmen kaum zu vereinbaren.

Regelmäßig werden Streitigkeiten über die Einbeziehung von Wirkstoffen in den AMNOG-Prozess dennoch nicht zu gerichtlichen Auseinandersetzungen führen. Bleibt der pharmazeutische Unternehmer im Markt und einigt er sich mit dem GKV-Spitzenverband auf

**Erstattungsbeitragsverhandlung als Ausweg**

<sup>291</sup> Vgl. § 2 Abs. 1 AM-NutzenV.

<sup>292</sup> Vgl. Sträter/Burgardt/Bickmann, Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln, S. 97 ff.

<sup>293</sup> LSG Berlin-Brandenburg, B. v. 23.12.2015, L 1 KR 550/15 KL ER.

<sup>294</sup> BT-Drs. 19/17155, S. 127.

einen Erstattungsbetrag, wird einer Klage gegen die Einbeziehung des PUMAs in das AMNOG-Verfahren die Grundlage entzogen.<sup>295</sup>

### Orphan Drugs

#### Vereinfachte Nutzenbewertung

Die Orphan Drugs haben eine Sonderstellung, die allerdings zunehmenden Einschränkungen unterliegt. Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die arzneimittelrechtliche Zulassung als belegt. Der pharmazeutische Unternehmer muss daher auch nur ein reduziertes Dossier einreichen, so dass der pharmazeutische Unternehmer keine Unterlagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen einreichen muss. Er kann sich aber auch für die Einreichung eines Volldossiers entscheiden, das dann nach den üblichen Grundsätzen bewertet wird (§ 35a Abs. 1 Satz 15 SGB V). Die Privilegierung als Orphan Drug gilt aber nur, solange der Umsatz innerhalb von 12 Kalendermonaten den Betrag zu Apothekenverkaufspreisen in Höhe von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Auch hier kam es zunächst nur auf die ambulanten Verordnungsumsätze an. Durch das GSAV vom 09.08.2019 hat der Gesetzgeber durch die Änderung des § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V auch die stationären Umsätze für die Berechnung der Umsatzschwelle mit einbezogen.

#### GSAV: Schaffung anwendungsbe- gleitender Daten- erhebung

Nach dem durch das GSAV vom 09.08.2019 eingefügten § 35a Abs. 3b SGB V kann der GBA insbesondere bei Orphan Drugs von pharmazeutischen Unternehmern die Durchführung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen fordern. Dabei kann der GBA die Verordnungsbefugnis auf solche Leistungserbringer beschränken, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken (§ 35a Abs. 3b Satz 2 SGB V). Die näheren Einzelheiten zur Umsetzung dieser Norm soll der GBA in seiner Verfahrensordnung bestimmen.<sup>296</sup> Nach der Homepage des GBA soll dies in der Plenumsitzung des GBA am 16.07.2020 geschehen und für Zolgensma<sup>®</sup> als erstem Arzneimittel eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung vorgesehen werden. Schon der Begriff „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ spricht dafür, dass damit keine randomisierte klinische Prüfung im Sinne des Goldstandards der üblichen GBA-Methodik gemeint ist. Auch die Gesetzesmaterialien bestätigen dies.<sup>297</sup> Der GBA hat das IQWiG damit beauftragt, dazu eine Methodik zu entwickeln. Das IQWiG hat diesen Auftrag mit einem Rapid Report erledigt.<sup>298</sup> Das Gesetz hat viele Fragen offengelassen. Eine Verpflichtung des GBA, konkrete Vorgaben zur

<sup>295</sup> So jedenfalls für Ivermectin das LSG Berlin-Brandenburg, U. v. 19.10.2018, L 1 KR 558/15 KL.

<sup>296</sup> § 35a Abs. 3b Satz 3 SGB V.

<sup>297</sup> BT-Drs. 19/8753, S. 61; unklar bleibt aber, was mit den in der BT-Drs. 19/10681, S. 85 genannten „notwendigen anwendungsbegleitenden Interventionen“ gemeint ist.

<sup>298</sup> Rapid-Report vom 13.05.2020 (Auftrag A19-43) zu Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V.



Methodik und zu patientenrelevanten Endpunkten zu bestimmen, ist erst durch die Beschlussempfehlungen des Gesundheitsausschusses in den Gesetzestext aufgenommen worden.<sup>299</sup> Ebenfalls in den Beschlussempfehlungen ist vorgesehen, dass der GBA die im Rahmen der Erfüllung gewonnenen Daten auch wirklich heranziehen muss und sie nicht schlicht als unbrauchbar verwerfen darf.<sup>300</sup> Weitere verfahrensrechtliche Regelungen sind dann erst durch das GKV-FKG vom 22.03.2020 ergänzt worden.

Für die Praxis wird es eine entscheidende Frage sein, ob der GBA über die anwendungsbegleitende Datenerhebung im Rahmen eines Verwaltungsverfahrens im Sinne des SGB X durch Verwaltungsakt entscheidet oder ob die Auflage als Teil eines untergesetzlichen Normsetzungsprozesses anzusehen ist. Für Letzteres mag sprechen, dass nach § 35a Abs. 3b Satz 11 SGB V für die Beschlüsse des GBA Abs. 3 Satz 4 bis 6 entsprechend gelten sollen. Demzufolge wird der Beschluss über die anwendungsbegleitende Datenerhebung Teil der Arzneimittel-Richtlinie werden, die das BSG als untergesetzliche Rechtsnorm ansieht. Andererseits spricht der durch das GKV-FKG vom 22.03.2020 neu eingefügte Satz 12 für ein Verwaltungsverfahren, weil ein Vorverfahren ausdrücklich ausgeschlossen wird. Eine solche Regelung ist aber nur sinnvoll, wenn man die Maßnahmen als Verwaltungsakt ansieht, denn in Normsetzungsverfahren gibt es kein Vorverfahren. Man kann als Mittelweg auch an eine ähnliche Konstruktion denken, die das BSG für Klagen gegen Entscheidungen im Rahmen der Medizinprodukte-Ausnahmeliste nach §§ 31 Abs. 1 Satz 2, zweiter Halbsatz SGB V entwickelt hat.<sup>301</sup> Angesichts der vom Gesetzgeber gewollten detaillierten Festlegung des Studienkonzeptes und der ebenfalls vom Gesetzgeber bezweckten engen Bindung des GBA an dieses Konzept bei den weiteren Entscheidungen im Nutzenbewertungsverfahren, erscheint die Annahme eines normgeberischen Gestaltungsspielraums für den GBA fernliegend. Regelhaft hat der GBA zudem anderweitige Datenerhebungen für das Arzneimittel zu berücksichtigen.<sup>302</sup> Um dies ausreichend zu gewährleisten, muss der GBA die für die Arzneimittelzulassung zuständigen Bundesoberbehörden beteiligen.<sup>303</sup> Diese mannigfaltigen Bindungen sprechen nicht für einen normgeberischen Gestaltungsspielraum des GBA. Insgesamt kann man daher festhalten, dass sich für die anwendungsbegleitende Datenerhebung sowohl inhaltliche als auch verfahrensrechtliche Fragen stellen.

Die Ergebnisse der anwendungsbegleitenden Datenerhebung können erhebliche Folgen für die Höhe des Erstattungsbetrages haben. Nach § 130b Abs. 3 Satz 8 SGB V ist der vereinbarte Erstattungs-

### Offene Frage des Verfahrensrechts

### Auswirkung Erstattungsbetrag

<sup>299</sup> Vgl. BT-Drs. 19/10681, S. 40.

<sup>300</sup> BT-Drs. 19/10681, S. 57 zur Aufnahme des neuen Abs. 2a in § 7 AM-NutzenV.

<sup>301</sup> Vgl. grundlegend BSG, U. v. 13.05.2015, B 6 KA 14/14 R.

<sup>302</sup> § 35a Abs. 3b Satz 5 SGB V.

<sup>303</sup> § 35a Abs. 3b Satz 7 SGB V.

betrag in angemessenem Umfang zu senken, wenn sich auch anhand der gewonnenen Daten keine Quantifizierung des Zusatznutzens belegen lässt. Deshalb ist die Frage von so entscheidender Bedeutung, unter welchen rechtlichen Rahmenbedingungen die Datenerhebungsaufgabe entsteht. Entscheidend wird also sein, ob die neue Methodik des GBA eine bessere Quantifizierung des Zusatznutzens überhaupt zulässt. Im Falle einer voraussichtlich unzureichenden oder nicht durchführbaren Datenerhebung kann der GKV-Spitzenverband sogar vor Ablauf der vom GBA für die Neubewertung gesetzten Frist eine neue Verhandlung des Erstattungsbetrages nach § 130b Abs. 3 Satz 9 SGB V verlangen. Da die Neuverhandlung „nach Maßgabe der Sätze 7 und 8“ stattfinden soll, ist auch für diesen Fall mit einer Absenkung des Erstattungsbetrages zu rechnen.<sup>304</sup>

### **Bestimmung der Aussagekraft**

Auch noch in einem weiteren Punkt hat sich die Situation für Orphan Drugs verschlechtert. Nach § 7 Abs. 8 Satz 1 AM-NutzenV in der Fassung des GSAV vom 09.08.2019 ist nun unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Dies operationalisiert der GBA in der Weise, dass er nun auch für Orphan Drugs die Aussagekraft mittels der Einstufung als Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt angibt. Ferner sieht § 5 Abs. 8 Satz 2 AM-NutzenV vor, dass bei einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen danach zu differenzieren ist, ob ein Zusatznutzen vorliegt, aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt oder weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig sind. Es ist leicht zu prognostizieren, dass dies nicht ohne Auswirkungen auf die Erstattungsbetragsverhandlungen bleiben wird.

Insgesamt kann man daher festhalten, dass Orphan Drugs gesetzgeberisch einem wechselvollen Spiel unterlegen sind. Im ursprünglichen Gesetzentwurf zum AMNOG war noch keine Privilegierung der Orphan Drugs vorgesehen. Dies ist im laufenden Gesetzgebungsverfahren zum AMNOG noch geändert worden. Durch das GSAV vom 09.08.2019 und durch das GKV-FKG vom 22.03.2020 ist die Privilegierung aber wieder deutlich eingeschränkt worden. Inwieweit hierbei „Lerneffekte“ des Gesetzgebers oder aber Lobbybemühungen der Kostenträger motivierend waren, ist aus den Gesetzesmaterialien nicht zu erschließen.

### **Reserveantibiotika**

#### **Antrag auf Freistellung**

Weitere Besonderheiten gelten für Reserveantibiotika. Das GKV-FKG vom 22.03.2020 hat in § 35a SGB V einen neuen Abs. 1c eingefügt. Danach werden Anbieter von Reserveantibiotika von der Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und Nr. 3 SGB V auf Antrag freigestellt. Der pharmazeutische Unternehmer

<sup>304</sup> Vgl. zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung Natz, A&R 2019, 117; Lietz/Zumdick, PharmR 2019, 493.



muss diesen Antrag vor dem Zeitpunkt der erstmaligen Dossierverpflichtung stellen. Eine Frist sieht der Gesetzeswortlaut nicht vor. Allerdings soll hierzu der GBA die näheren Verfahrensregelungen in seiner Verfahrensordnung bestimmen. Ein entsprechender Beschluss liegt noch nicht vor. Nach dem Gesetzeswortlaut bestimmt das Robert-Koch-Institut im Einvernehmen mit dem BfArM Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum. Dies muss bis zum 31.12.2020 geschehen. Beschließt der GBA dann auf Grundlage seiner Verfahrensordnung, die er ebenfalls bis zum 31.12.2020 anzupassen hat, eine Freistellung nach § 35a Abs. 1c Satz 1 SGB V, gilt der Zusatznutzen des Reserveantibiotikums als belegt. Weder das Ausmaß des Zusatznutzens noch seine therapeutische Bedeutung sind dann vom GBA zu bewerten.

Dass die ergänzenden Regelungen durch das RKI und durch den GBA erst zum 31.12.2020 zu bestimmen sind, bedeutet nicht, dass die Privilegierung der Reserveantibiotika erst für Zulassungen ab dem 31.12.2020 gilt. Vielmehr hat der Gesetzgeber keine spezielle Übergangsvorschrift vorgesehen, so dass die neue Regelung in § 35a Abs. 1c SGB V zum gleichen Zeitpunkt wie das gesamte GKV-FKG in Kraft getreten ist. In seinem F&Q-Dokument hat der GBA deshalb spezielle Regelungen für die Übergangszeit vorgesehen.<sup>305</sup>

### 3.9.6 Rechtliche Herausforderungen für neue Produktgruppen

Neue Produktgruppen werfen für die Praxis neue Fragen auf.

#### Arzneimittel für neuartige Therapien

Nach der Legaldefinition in § 4 Abs. 9 Satz 1 AMG sind Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte nach Art. 2 Abs. 1 lit. a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007. Wie oben bereits ausgeführt, hatte der GBA zunächst ATMPs den Behandlungsmethoden und nicht den Arzneimittelprodukten zugeordnet. Diese Auffassung hat er aber mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung der beiden CAR-T-Zelltherapien geändert, die unter den Handelsnamen Yescarta<sup>®</sup> und Kymriah<sup>®</sup> vertrieben werden. Beide Produkte hat er einem Nutzenbewertungsverfahren unterzogen.<sup>306</sup> Die beiden Nutzenbewertungsbeschlüsse zeichnen sich durch sehr umfassende Vorgaben zur qualitätsgesicherten Anwendung aus. Es ist allerdings zweifelhaft, ob auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 SGB V solche umfassenden Vorgaben gemacht werden können, die auch über den Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung

#### Fall CAR-T-Zelltherapien

<sup>305</sup> [www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-wird-in-der-ubergangszeit-mit-antragen-zur-freistellung-nach-35a-abs-1c-sgb-v-reserveantibiotika-verfahren](http://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-wird-in-der-ubergangszeit-mit-antragen-zur-freistellung-nach-35a-abs-1c-sgb-v-reserveantibiotika-verfahren).

<sup>306</sup> Siehe die Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA vom 02.05.2019 (Yescarta<sup>®</sup>) und vom 07.03.2019 (Kymriah<sup>®</sup>).

deutlich hinausgehen. Praktische Bedeutung wird diese Frage aber voraussichtlich nicht mehr erlangen, weil der Gesetzgeber durch das GSAV vom 09.08.2019 in § 136a SGB V einen neuen Abs. 5 eingefügt hat, der den GBA – im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut – eine Ermächtigungsgrundlage für die Festlegung von Anforderungen an die Qualität und die Anwendung von ATMPs geschaffen hat. Es liegt bereits ein Beschluss des GBA vom 23.06.2020 zur Überführung der bisherigen Qualitätssicherungsregelungen aus den Nutzenbewertungsbeschlüssen in einen eigenständigen Beschluss zur Qualitätssicherung vor. Erstaunlicherweise wird dieser Beschluss unter der Anlage XII zur Arzneimittel-Richtlinie geführt. In der Anlage XII sind die Nutzenbewertungsbeschlüsse aufgeführt. Der Gesetzgeber hat aber gerade die Qualitätssicherungsregelungen für ATMPs von dem Nutzenbewertungsverfahren entflechten wollen.

**„Stumme Rationierung?“**

Die CAR-T-Zelltherapien werden derzeit nur stationär eingesetzt. Trotz ihrer potentiell kurativen bzw. zumindest kausalen Wirkung sind sie durch die Krankenhäuser nach ihrer Marktverfügbarkeit zunächst kaum verwendet worden. Als wesentlicher Hinderungsgrund wurde von Krankenhäusern die unzureichende bzw. unerklärte Vergütungssituation für die Gentherapien genannt. Das Phänomen, dass Vergütungsregelungen maßgeblichen Einfluss auf die Art und Weise der Leistungserbringung haben, ist auch aus anderen Leistungsbereichen der GKV bekannt. Unzureichende Vergütungsregelungen können zu einer „stummen Rationierung“ führen.<sup>307</sup> Auch der Bericht der Enquete-Kommission „Ethik und Rechte moderner Medizin“ weist auf den kausalen Zusammenhang zwischen Vergütungsregelung und implizierter Priorisierung hin.<sup>308</sup> Grund für die ungeklärte Vergütungssituation war die sog. NUB-Lücke, die zur Folge hat, dass Innovationen, die im stationären Vergütungssystem noch nicht abgebildet sind, erst nach Durchlaufen des NUB-Verfahrens nach § 6 Abs. 2 KHEntgG vergütet werden. Die Situation hat sich zwar durch die letztjährige Entscheidung des BVerwG etwas entspannt, weil danach auch die NUB-Entgelte der Ausgleichsregelung nach § 15 KHEntgG unterfallen.<sup>309</sup> Diese Rechtsprechung verkürzt zwar die NUB-Lücke, beseitigt aber jedenfalls nicht das Liquiditätsproblem für die Krankenhäuser. Es fehlt daher – anders als im ambulanten Bereich – eine direkte Verzahnung zwischen erstmaligem Inverkehrbringen eines Arzneimittels und der Vergütungssituation des Krankenhauses. Obwohl der Gesetzgeber durch § 78 Abs. 3 Satz 3 AMG die Geltung des Erstattungsbetrages (als Höchstkaufpreis) auch für den stationären Krankenhausbereich angeordnet hat, fehlt eine vergütungsmäßige Entsprechung, die aber notwendig wäre, um auch im stationären Krankenhausbereich einen schnellen Einsatz neuer Arzneimittel nach ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung zu gewährleisten. Hier fehlt noch eine sinnvolle

<sup>307</sup> Vgl. dazu z. B. Hoppe, MedR 2011, 216.

<sup>308</sup> BT-Drs. 15/5980, S. 24, 29.

<sup>309</sup> BVerwG, U. v. 05.12.2019, 3 C 28.17.

Weiterentwicklung des stationären Vergütungsrechts, dessen Fehlen sich insbesondere für ATMPs nachteilig auswirkt, die ausschließlich im Krankenhausbereich Anwendung finden.

### **Jahrestherapiekostenbetrachtung**

Im Rahmen des Nutzenbewertungsbeschlusses trifft der GBA auch Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 5 SGB V sieht demgemäß auch vor, dass der pharmazeutische Unternehmer die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung anzugeben hat. Nähere Einzelheiten hierzu enthält § 4 Abs. 8 AM-NutzenV. In der Praxis beschränkt sich der GBA auf die Betrachtung der Jahrestherapiekosten. Eine dahingehende zwingende Vorgabe enthält allerdings § 35a SGB V nicht. Zwar stellen § 130b Abs. 3 Satz 1 und Satz 2 SGB V auf die Jahrestherapiekosten ab, aber dieses ist eher im Sinne einer Therapiekostenstandardisierung als eine verpflichtende Vorgabe der Kostenperspektive anzusehen. Besondere Schwierigkeiten bereitet dies, wenn sich die Therapiekosten über einen längeren Zeitraum verteilen. So liegt es beispielsweise bei dem Wirkstoff Cladribin. Die arzneimittelrechtliche Zulassung sieht hier einen 4-jährigen Therapiezeitraum vor, wobei die aktive Therapie nur in den ersten beiden Jahren jeweils über eine kurze Behandlungsphase erfolgt. Der GBA hat in seinem Nutzenbewertungsbeschluss<sup>310</sup> die Jahrestherapiekosten für Cladribin zwar nicht für 4 Jahre, aber immerhin für 2 Jahre angegeben. Dieses Beispiel zeigt, dass eine reine Jahreskostentherapieperspektive nicht immer angemessen ist.

Besondere Schwierigkeiten bereiten Therapien, die nur einmalig angewendet werden.<sup>311</sup> So liegt die Situation bei den CAR-T-Zelltherapien. Solche Anwendungsmuster sind derzeit in den morbiditätsbezogenen Risikostrukturausgleich nicht abbildbar, da dort stets nur die Folgekosten erfasst werden und somit die rein einmalige Anwendung für die Krankenkassen keine ausreichende Refinanzierungsmöglichkeit über den Gesundheitsfonds ermöglicht. Auch Pay-for-Performance-bezogene Ratenzahlungsmodelle lassen sich im derzeitigen Risikostrukturausgleich nicht sachgerecht abbilden.

### **Personalisierte Medizin**

Der Trend in der Medizin geht hin zur stratifizierten oder personalisierten Medizin. Die Arzneimittel werden also immer spezieller für immer kleinere Patientengruppen entwickelt, die z. B. in der Onkologie insbesondere durch spezielle molekulargenetische Veränderungen definiert werden. Noch einen Schritt weiter gehen die sog. tumornagnostischen Verfahren. Hier wird das Arzneimittel nicht mehr für

**Angabe zu Jahrestherapiekosten juristisch korrekt?**

**Herausforderung bei Einmal-Medikamenten**

**Nutzenbewertungen ohne Indikationsbezug?**

<sup>310</sup> Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA vom 17.05.2018.

<sup>311</sup> Vgl. zu den Problemen im Risikostrukturausgleich Wasem et al., in: Wille (Hrsg.), Nach der Regierungsbildung – vor den Reformen im Krankenhaus- und Arzneimittelbereich, S. 97 ff.

eine spezielle Tumorart arzneimittelrechtlich zugelassen, sondern generell für Tumore mit einer spezifischen molekulargenetischen Veränderung. Zulassungsbegründend sind dann sog. Basket-Studien, mit denen nicht mehr die Wirksamkeit gegen eine spezielle Tumorentität belegt wird, sondern es geht um den Nachweis, dass das Präparat generell gegen Tumore mit dieser spezifischen molekulargenetischen Besonderheit wirkt. Die übliche Bewertungsmethodik des IQWiG und GBA funktioniert allerdings indikationsbezogen. Die auf Grundlage einer Basket-Studie zugelassenen Arzneimittel werden aber keine ausreichenden Nachweise für die einzelnen Tumorentitäten haben, so dass auf dieser Grundlage kein Zusatznutzen nachweis gelingen wird. Ein erstes Beispiel hierfür ist der Wirkstoff Larotrectinib. Das Arzneimittel ist zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRC-Genfusion zugelassen. Ausweislich des IQWiG-Berichts lagen Daten zu 15 Tumorentitäten vor. Erwartbar kam der GBA auf Grundlage seiner bisherigen Methodik zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei.<sup>312</sup> Es stellt sich also die Frage, ob aus rechtlicher Sicht die derzeitige Methodik des GBA dazu geeignet ist, sachgerechte Entscheidungen zu treffen. Aus den Tragenden Gründen des GBA zu dem Nutzenbewertungsbeschluss vom 02.04.2020 ergeben sich hierzu keine Überlegungen und die zusammenfassende Dokumentation ist bisher noch nicht veröffentlicht. Die Frage, wie mit tumoragnostischen Zulassungen im Rahmen der Nutzenbewertung umgegangen werden soll, wird auch nicht nur auf einen Einzelfall beschränkt sein, sondern auch in anderen Therapiegebieten wird an Verfahren der personalisierten Medizin geforscht, bei denen sich ähnliche Fragen stellen werden. Die gesetzlichen und untergesetzlichen Vorschriften zu Nutzenbewertungsverfahren sehen jedenfalls kein strukturiertes Verfahren vor, wie mit methodischen Fragestellungen umgegangen werden soll, die durch neue Arzneimittel verursacht werden.

Es wird sich daher zeigen, ob das AMNOG wirklich ein „lernendes System“ ist, das in der Lage ist, auf neue Herausforderungen in angemessener Weise zu reagieren.

### 3.9.7 Fazit

#### **Alte und neue Herausforderungen bleiben**

Die Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen steht vor alten und vor neuen Herausforderungen. Die rechtliche Einstufung des Nutzenbewertungsbeschlusses als untergesetzliche Normsetzungsentscheidung räumt dem GBA einen großen Gestaltungsspielraum ein mit einer stark limitierten gerichtlichen Kontrolldichte. Auch die Aufsicht des BMG über den GBA beschränkt sich auf eine reine Rechtsaufsicht. Mit der Methodenbewertungsverfahrensordnung (MBVerfV) vom 23.06.2020 hat das BMG wieder ein Stück Deutungshoheit über die Methodik zurückgewonnen. Die Selbstverwaltung hat sich heftig gegen gesetzgeberische Eingriffe in ihre bis-

<sup>312</sup> Nutzenbewertungsbeschluss vom 02.04.2020.

herige Methodenwahlfreiheit gewehrt. Möglicherweise wird die Zukunft also dadurch geprägt sein, dass der Gesetzgeber- und der Verordnungsgeber wieder etwas mehr Deutungshoheit in der GKV zurückgewinnen.



## 4. Zehn Jahre AMNOG: Der Blick von außen

### 4.1 The Pharmaceutical Pricing Debate in the U.S.: Comparing the Current U.S. situation to Germany

*A guest article by: John Rother, President of the National Coalition on Health Care, Washington, DC*

#### 4.1.1 Introduction

The price of pharmaceuticals has been a top policy issue in the U.S., especially since the introduction of the \$1,000 per pill Hep C drug Sovaldi in 2017. Drug prices are a top concern for Americans going into the fall elections. The issue is driven by the impact of expensive drugs on out-of-pocket costs. While there have been several proposals in Congress to reform drug pricing, none have moved forward to date. This article will discuss the elements of U.S. debate and then compare leading proposals to the experience in Germany.

#### 4.1.2 Price Trends for U.S. pharmaceuticals

In general, drug pricing is often opaque due to nature of U.S. patent law and the commercial distribution agreements between manufacturers, pharmacy benefit managers (PBMs), and other distributors. U.S. patent law gives manufacturers of brand name drugs a monopoly over a product for several years, meaning there is often little market competition to influence prices. The manufacturer sets list prices based on what the market will bear, not on any objective measure of value or comparison to comparable treatments. Further, list prices usually do not reflect prices actually paid by purchasers due to discounts, rebates, coupons, and other mechanisms. There are indirect measures of prices paid by purchasers, however, and they are the most reliable indicators of a true "price".

**List prices ≠ prices being paid**

The situation is further complicated by the fragmented employer-based health insurance system in the U.S. Even the largest employers lack market power to negotiate drug prices on their own, so they use PBMs to negotiate on their behalf. PBMs use formularies that play one drug against others in the same class, and either structure cost sharing or deny coverage altogether as a way to manage utilization. PBMs do not disclose the results of these negotiations.

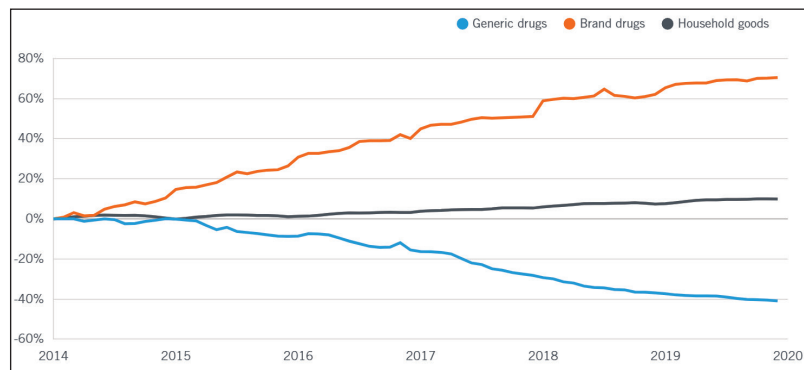
**U.S. health insurance system**

Employers have also resorted to high-deductible insurance plans in an effort to manage costs. However, very high deductibles often exceed family savings, creating very serious access issues even for those with insurance.

### Three trends about pricing

There are three distinct price trends that make generalizations about prices difficult. First, the generic market in the U.S. dominates the volume of prescribed drugs, but not costs. Generics are, for the most part, inexpensive, and the market is relatively competitive. Generics make up 90 % of prescribed drugs, yet only account for 22 % of total pharmaceutical costs.<sup>313</sup> Over the past 10 years, average prices for generic drugs have actually decreased.<sup>314, 315</sup> Second, there are branded drugs under patent protection. They may be subject to competition from other drugs for the same condition. The price for a brand drug is often discounted once other brand drugs for the same condition are introduced. Brand drugs as a class are subject to price changes as popular drugs go off-patent and open up to generic competitors. As a category, the costs for brand drugs has risen slightly faster than inflation.<sup>316</sup>

Abbildung 29: Express Scripts prescription price index, 2014–2019



The third category of drugs are the newest and by far the most expensive – the biologics and specialty drugs. Because of their influence on out-of-pocket costs especially, they are the focus of the current debate. These drugs can only be administered by a physician via injection – they are not pills. Most of the recently introduced biologics are cancer therapies, with prices in excess of \$ 100,000 U.S. per year (€ 89,114).<sup>317</sup> The category now also includes gene therapies that have tremendous promise to cure some childhood genetic conditions, but which have been priced at over \$ 1,000,000 for a treatment. These drugs are still rarely used, but their price tags have generated concern as they become more widely used and produced. As of 2017, specialty medicines approached 50 % of spending across institutional and retail settings and represented the largest proportion of new medicines launched in the preceding 5 years.<sup>318</sup>

<sup>313</sup> AAM (2019).

<sup>314</sup> IQVIA (2018).

<sup>315</sup> GAO (2016).

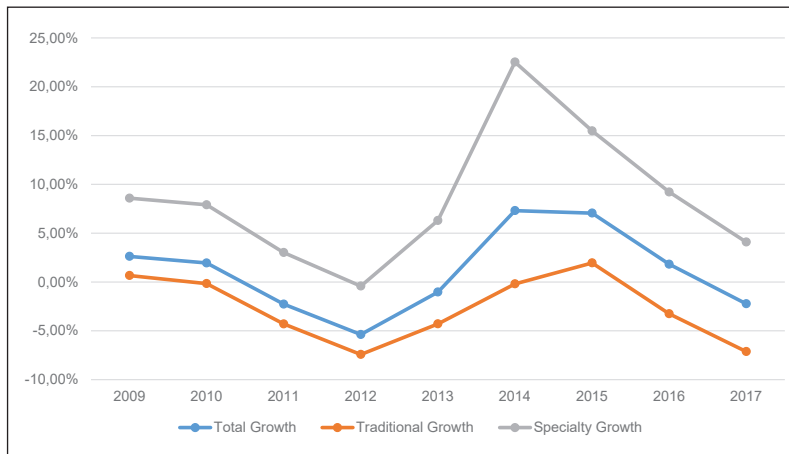
<sup>316</sup> Express Scripts (2019).

<sup>317</sup> American Cancer Society (2020).

<sup>318</sup> IQVIA (2018). [www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2017-and-outlook-to-2022.pdf?&\\_=1591984845711](http://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2017-and-outlook-to-2022.pdf?&_=1591984845711)



Abbildung 30: Costly new drugs were a major driver of a recent spike in health spending



#### 4.1.3 Public Concerns Over Drug Prices

U.S. consumers pay a relatively high proportion of the cost of drugs out-of-pocket, although how much varies widely according to the insurance coverage a person has. What a person pays out-of-pocket is the major factor driving the politics of pharmaceutical pricing. Press coverage of people who are having severe difficulty paying for needed medications is distressing to most Americans, who believe that no one should be denied life-saving treatments. The challenges of those who cannot afford insulin for their diabetes, for example, is a frequent subject of media coverage<sup>319</sup> and congressional hearings.<sup>320</sup>

**High out-of-pocket costs**

The result is a historically high level of demand for change among almost all segments of the U.S. population. Even with the pandemic, concern for the cost of treatments continues to be high – among the top priorities as people look to government for solutions. Recent public opinion polls are indicative of the persistent concern that most Americans have about the cost of pharmaceuticals.<sup>321</sup>

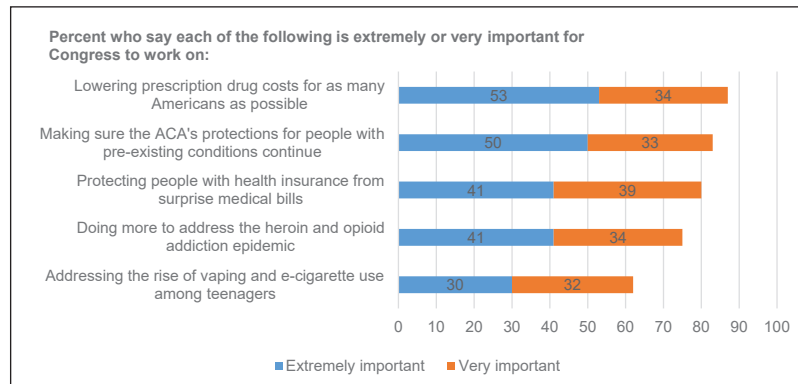
**High political relevance of drug costs for public**

<sup>319</sup> Hanauer (2019).

<sup>320</sup> House Committee on Oversight and Reform (2019).

<sup>321</sup> Witters (2020).

Abbildung 31: Half of Adults say it is extremely important for congress to work on prescription drug costs, pre-existing conditions protections



#### 4.1.4 State and Private Proposals to Address Drug Pricing

##### Power of the pharmaceutical industry

The political power of the pharmaceutical industry has succeeded to date in delaying effective measures designed to control costs. That power is based on a combination of very substantial campaign contributions to political candidates, literally hundreds of paid lobbyists, industry disease groups that push for cures and defend manufacturers, and the concern that price restraints might impair the research and development investments that the industry claims are the keys to future therapeutic breakthroughs. Of course, the pandemic only reinforces the industry message that price restrictions could slow the efforts to develop a vaccine for COVID-19 or even cures for it. I will not analyze these claims here, but simply note that they have been effective in blocking effective legislative action to date.

##### Actions on states-level

Given the lack of congressional action, many of the states have moved to address pharmaceutical pricing.<sup>322</sup> Even large states have only weak purchasing leverage on prices. They are precluded by federal law from direct price regulation, so they have been limited to various initiatives to require transparency by manufacturers. As of last year, a total of 33 states have enacted measures to address pricing and access issues.<sup>323</sup> They range from authorizing the importation of drugs from Canada to establishing oversight boards to review the prices the state will pay for certain drugs. The most typical state legislation is to require drug manufacturers to disclose the basis for pricing decisions, such as the cost of development for the drug or the comparative effectiveness calculation that could justify a high launch price. The industry has challenged most of these efforts in court, and evidence of effectiveness in terms of price impact is so far missing.

<sup>322</sup> Findlay (2019).

<sup>323</sup> NASHP (2020). <https://nashp.org/rx-legislative-tracker/>.

Private-sector employers carry the most direct cost burden for pharmaceuticals, given the employer-based health coverage system in the U.S. Employers have not been aggressive, however, despite the rising price tags they face for drugs. , Most importantly, even the largest businesses have only a small share of any given market and thus no real bargaining power. They also have been reluctant to limit coverage of certain drugs due to employee resistance. Even legislative advocacy has been muted because most are ideologically opposed to greater regulation (in general). The business community is not united behind any particular policy remedy, and they have other priorities for their advocacy efforts.

The most visible effort to generate evidence-based comparative effectiveness and affordability data is the Institute for Clinical and Economic Review (ICER). ICER reviews the comparative effectiveness of new and expensive drugs and assesses their affordability to the health system. Their work is attacked by the industry because ICER uses Quality Adjusted Life Years (QALYs) as a measure of affordability, even though ICER uses a very generous standard of \$200,000 per QALY to assess affordability. Industry has succeeded in prohibiting federal health and research agencies from doing comparative effectiveness analysis, and therefore ICER is funded entirely by philanthropy. The federal Food and Drug Administration (FDA) can consider only safety and effectiveness, not affordability, in approving new drugs.

**Discussion on suitability of QALYs in reviews**

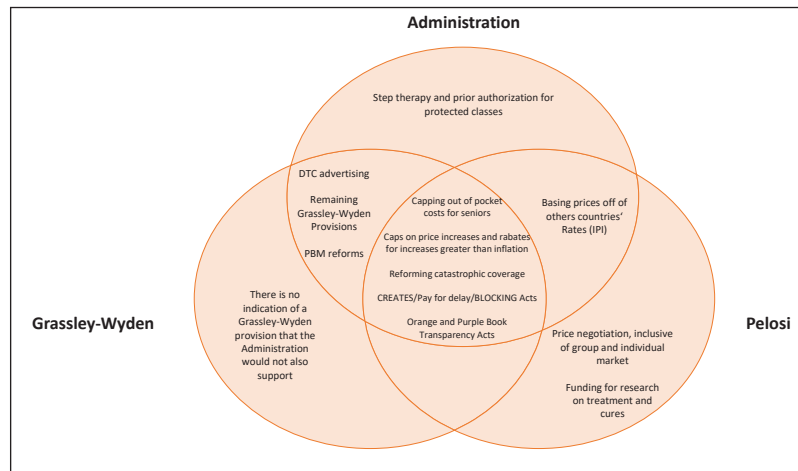
#### 4.1.5 Federal Legislative Proposals

Given the ineffectiveness of competition, state, or private efforts to address unaffordable drug prices, federal legislation is clearly necessary. Last year, two comprehensive measures were introduced, one in the House and one in the Senate, that have become the focus of debate. The measures share some components, and they each share some with the White House's statements about elements it would support. The chart below illustrates these overlaps.<sup>324</sup>

**Two competitive proposals for federal legislation**

<sup>324</sup> McDermott Consulting (2019).

Abbildung 32: Overlap in Federal Legislative Proposals



### Price Negotiation and international referencing under H.R. 3

The House proposal, H.R. 3, is the most comprehensive. It was passed by the House on December 11, 2019, on a largely party-line vote. The bill would require the Secretary of Health and Human Services to set prices for the costliest drugs on the basis of an international reference price standard. It would enforce these prices by using the tax code, thereby ensuring that prices would be effectively constrained for all purchasers, both public and private.

The bill proposes that the Secretary „negotiate” prices for the most expensive 25 drugs to Medicare in the first year, based on their price and volume. The second year, up to 50 drugs would be subject to negotiations. Eventually, up to 250 of the costliest drugs would be subject to price negotiations each year. The starting point for negotiation would be a price no higher than 1.2 times the average price of the same drug in six other advanced countries (Australia, Canada, France, Germany, Japan, and the UK).

An international reference proposal replaced the original final offer arbitration proposal backed by the Speaker, as progressive Democrats did not trust that process to be either timely or as effective. Commercial arbitration has a generally poor reputation among the progressive Democrats for consumer redress for defective products or unfair practices. Out-of-pocket costs for Medicare beneficiaries would be limited, as would year over year price increases to no more than general inflation. According to cost estimates from the Congressional Budget Office, this bill would save about \$450 billion in drug spending. It would finance the addition of dental, hearing, and vision benefits to Medicare beneficiaries.

### Top-priority for Democrats

The House bill has been opposed by the White House and has no chance of being considered in the Senate this year. However, it will be a strong basis for Democratic candidates to campaign on this fall. If former Vice President Biden is elected and the Democrats take the

Senate, presumably this would be a top priority for early action in 2021.

In contrast, the Senate bipartisan proposal is more limited. Senators Grassley and Wyden, the Chair and Ranking Member of the Senate Finance Committee, introduced the Prescription Drug Pricing Reduction Act of 2019. This bill was reported from the Finance Committee in July 2019 with bipartisan support, although a majority of Republican members opposed certain elements. Republicans are particularly wary of the limits on year over year price increases. However, unlike the House bill, the Senate proposal limits year-to-year price increases only for drugs in the Medicare program. It requires rebates back to Medicare from manufacturers for any price increases that exceed inflation. It does not address either the initial launch price of a drug, or the prices paid by commercial purchasers. It would cap out of pocket costs for Medicare beneficiaries and restructure the Part D drug benefit to make it more affordable.

**Limitation of restricted annual price increases for Medicare only**

According to the Congressional Budget Office, initial estimates of this legislation would lower out of pocket costs by \$72 b over 10 years, lower insurance premiums by \$1 b, and lower federal spending by \$95 b.<sup>325</sup> Despite support from the President, various consumer and employer groups, and some Republican senators, the legislation lacks majority support within the Republican caucus. The Majority Leader, Sen. McConnell, who controls which measures are brought forward, has refused to bring it to the floor for consideration by the full Senate without that support.

**Lack of majority support**

#### 4.1.6 Prospects for Action in Coming Months

The pandemic has created uncertainty in every aspect of life, including the functioning of Congress. Nonetheless, the Senate bill could move later this year as an amendment to other „must pass” legislation. There are obvious political benefits to supporting a drug pricing bill just before elections, and concerns about the potential expenses associated with the pandemic may well add to the public demand for action.

**Actions in light of presidential election in Fall 2020**

However, bipartisan cooperation is rare just before an important election. More likely, legislators will await the outcome of the election, when presumably a stronger Democratic majority can push some version through to enactment. Partisan considerations are least important immediately following an election, making early 2021 the most likely time for legislative action.

With drug prices in the U.S. so much higher than the rest of the world, and with very strong public demand for action, it seems inevitable that Congress will act. As the overlapping graphic showed earlier, there are common elements to the proposals already on the ta-

<sup>325</sup> [www.cbo.gov/system/files/2019-07/PDPRA\\_preliminary\\_estimate.pdf](http://www.cbo.gov/system/files/2019-07/PDPRA_preliminary_estimate.pdf).

ble, and compromise seems quite possible. Ideas from successful efforts in other countries, such as comparative effectiveness studies and arbitration, could play an important role in the final negotiations.

The politics of health policy in the U.S. have typically led to incremental, step-by-step reforms designed to avoid strong opposition from powerful stakeholders. Truly comprehensive reform is thus difficult and rarely achieved absent the perception of a crisis.

#### 4.1.7 Comparisons to the German System

##### Strength of the German system

Germany has many important similarities to the U.S. health insurance system. It has multiple private sector health insurance plans and is seen as a successful model that avoids a heavy-handed government role. Germany prioritizes patient choice and availability of innovative drugs. Pharmaceutical prices in Germany are considerably lower than U.S. prices, without restricting the availability of new therapies. The U.S. spends \$ 1,011 per capita on drugs compared to \$686 in Germany.<sup>326</sup> Finally, the German system seems to have gained acceptance among the pharmaceutical industry and other key stakeholders as one that promotes innovation and works well for patients.

##### German system adoptable to U.S.?

To move forward with a similar approach, the U.S. would need to address several barriers. We lack certain key elements that are the basis for the German system. First, the U.S. has no public agency that assesses comparative effectiveness of new drugs compared to existing therapies. Second, the U.S. lacks broad familiarity with final offer arbitration outside of professional baseball salary negotiations. Consumers and their advocates are suspicious of arbitration. Finally, policy makers lack the credibility to make difficult trade-offs on behalf of all Americans, as the current response to the pandemic has demonstrated.

Nonetheless, I believe the success of the German system provides a constructive model for the Congress as it inevitably confronts the need to take action on drug prices. The challenge is great, but it is primarily a political one. Greater efforts are needed to explain the German system to Congress and health advocates. If key stakeholders can see the German system as one they can accept, then it will be important model for the compromises that must be made in the name of innovation and affordability.

#### 4.1.8 Literature

American Cancer Society (2020): The Costs of Cancer, Addressing Patient Costs. Online available: [www.fightcancer.org/sites/de-](http://www.fightcancer.org/sites/de-)

<sup>326</sup> Haeder (2019).

fault/files/Costs%20of%20Cancer%20-%20Final%20Web.pdf.

- Association of Accessible Medicines (2019): The Case for Competition, 2019 Generic Drug & Biosimilars Access & Savings in the U.S. Report. Online available: <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2019-09/AAM-2019-Generic-Biosimilars-Access-and-Savings-US-Report-WEB.pdf>.
- Express Scripts (2019): 2019 Drug Trend Report. Online available: [www.express-scripts.com/corporate/drug-trend-report#2019-in-review](http://www.express-scripts.com/corporate/drug-trend-report#2019-in-review).
- Findlay, S (2019): States Pass Record Number of Laws to Reel in Drug Prices. Online available: <https://khn.org/news/states-pass-record-number-of-laws-to-reel-in-drug-prices/>.
- Government Accountability Office (2016): Generic Drugs under Medicare, Part D Generic Drug Prices Declined Overall, but Some had Extraordinary Price Increases. Online available: [www.gao.gov/assets/680/679022.pdf](http://www.gao.gov/assets/680/679022.pdf).
- Haeder, S. (2019): Why the US has higher drug prices than other countries. The conversation, online available: <https://theconversation.com/why-the-us-has-higher-drug-prices-than-other-countries-111256>.
- Hanauer, L. (2019): Anger Over High Drug Prices in U.S. Online available: [www.nytimes.com/2019/03/01/opinion/letters/drug-prices-united-states.html](http://www.nytimes.com/2019/03/01/opinion/letters/drug-prices-united-states.html).
- House Committee on Oversight and Reform (2019): Investigation of Skyrocketing Prescription Drug Prices. Online available: <https://oversight.house.gov/investigations/investigation-of-skyrocketing-prescription-drug-prices>.
- IQVIA (2018): Medicine Use and Spending in the U.S., A Review of 2017 and Outlook to 2022. Online available: [www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2017-and-outlook-to-2022.pdf?&&\\_=1597069358603](http://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2017-and-outlook-to-2022.pdf?&&_=1597069358603).
- Mc Dermott Consulting (2019): The overlap of drug pricing proposals. Online available: [www.mcdermottplus.com/insights/the-overlap-of-drug-pricing-proposals/](http://www.mcdermottplus.com/insights/the-overlap-of-drug-pricing-proposals/).
- National Academy for State Health Policy (2020): 2020 State Legislative Action to Lower Pharmaceutical Costs. Online available: [www.nashp.org/rx-legislative-tracker/](http://www.nashp.org/rx-legislative-tracker/).
- Witters, D. (2020): In U.S., 66 % Report Increase in Cost of Prescription Drugs. Online available: <https://news.gallup.com/poll/308036/report-increase-cost-prescription-drugs.aspx>.

## 4.2 Gratulation mit Wunschliste – Europäischer Blick aus dem Nachbarland

*Ein Gastbeitrag von: Dr. Sabine Vogler, WHO-Kooperationszentrum für Arzneimittelpreisbildung und –Erstattung, Abteilung Pharmakoökonomie, Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Wien*

### Assoziationen mit AMNOG und EKO

Den Abkürzungen AMNOG und EKO kommt eine über den Begriff hinausgehende Bedeutung zu, zumindest im jeweiligen Ausland. AMNOG gilt als Synonym für sämtliche Regelungen (inkl. Folgegesetze) des Marktzugangs von Medikamenten in Deutschland. Die Idee des österreichischen EKO (Erstattungskodex) steht für weit mehr als für eine Positivliste von erstattungsfähigen Medikamenten im niedergelassenen Sektor: nämlich für ein System, das die Evaluation eines Medikaments aus pharmakologischer, medizinisch-therapeutischer und ökonomischer Sicht als Grundlage für die Entscheidung über die Erstattung eines Arzneimittels beschreibt.

Neben solchen Ähnlichkeiten bestehen Unterschiede in der Arzneimittel-erstattung zwischen Deutschland und Österreich, wie im folgenden Beitrag anlässlich des 10-Jahres-Jubiläums des AMNOG beleuchtet wird. Dabei beschränkt sich die Autorin nicht auf einen Vergleich Deutschlands mit Österreich, sondern analysiert einige Dimensionen des AMNOG durch eine europäische Brille, die weitere Staaten einbezieht.

### 4.2.1 AMNOG-Dimensionen im Ländervergleich: AMNOG brachte Systemeinbettung von HTA

Der immerhin 34 Zeichen umfassende Kurzname (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) wie auch die ausführliche Bezeichnung „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung“ sind außerhalb Deutschlands im Wesentlichen unbekannt, aber das auch von nicht der deutschen Sprache mächtigen Personen gut aussprechbare Akronym AMNOG genießt seit der Vorbereitung des Gesetzes internationale Aufmerksamkeit, die über die Jahre weiter bestand.

### Internationale Betrachtung des AMNOG

Neben grundsätzlichem Interesse der internationalen Gemeinschaft an Deutschland hat dies vor allem zwei Gründe: Insbesondere in der Anfangsphase stand die Preisregulierung für Medikamente, die mit dem AMNOG (wenngleich in eingeschränkter Form) eingeführt wurde, im Fokus des Interesses. Denn 2010 war Deutschland das einzige verbliebene Land in der Europäischen Union (EU), das keinerlei Preisregulierung für patentgeschützte Arzneimittel vorgenommen hatte. Selbst das damalige EU-Land Großbritannien verfügte mit dem Gewinnregulierungssystem PPRS (Pharmaceutical Profit Regulation Scheme) über Mechanismen für indirekte behördliche



Preisfestsetzung.<sup>327</sup> In diesem Punkt zog Deutschland also dem europäischen Standard nach.

Vorbildgebend war hingegen die Einführung der „frühen Nutzenbewertung“, von der sich die Entscheidungsträger/innen in Österreich und in weiteren (mittel- und ost-)europäischen Ländern Ideen und Impulse für die HTA-Prozesse im eigenen Land erhofften.

Mittels des AMNOG wurden die Arbeiten des IQWiG systemisch in den Arzneimittelersatzprozess in Deutschland integriert. Hier wirkte Deutschland bei einer der Pioniere; in anderen Ländern wurde dieser Schritt einer Einbettung eines (umfassenden) HTA in das Arzneimittelersatzungssystem erst später (z.B. Norwegen 2013, Portugal 2015) vorgenommen.<sup>328</sup> Vielfach wurde dabei auf das erfolgreiche Beispiel Deutschland verwiesen.

Aus der Perspektive Österreichs ist eine solche Systemeinkbettung von HTA richtungsweisend, da diese in Österreich in dieser Form noch nicht vollständig gegeben ist. Der Dachverband der österreichischen Sozialversicherungen (bis 2019: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger) bewertet zwar den Zusatznutzen und die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln, aber nur für Medikamente, die in den EKO (Erstattungsliste im niedergelassenen Sektor) aufgenommen werden sollen.

**Systematische  
Integration des  
IQWiGs in den  
Prozess**

**HTA System-  
einbettung in  
Österreich**

#### 4.2.2 Methodenexzellenz und viel beachtete Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

Vor 20 Jahren war HTA noch nicht in Europa angekommen (das englische NICE war soeben erst gegründet). Vor zehn Jahren wurden Institutionen wie IQWiG, NICE und die französische HAS (Haute Autorité de Santé) als führende HTA-Institutionen genannt, und es wurden hohe Hoffnungen in HTA gesetzt. Heute ist die Bedeutung der Nutzenbewertung bei neuen Medikamenten unbestritten, und AMNOG hat dazu einen wichtigen Beitrag geleistet.

Dies ist auch den hohen Qualitätsstandards der Methodik bei der „frühen Nutzenbewertung“ nach AMNOG geschuldet. Die Methodenexzellenz verschafft Deutschland eine Vorreiterstellung und geht zugleich im Sinne der europäischen Solidarität mit hoher Verantwortung einher. Deutschland trifft auf die Erwartungshaltung anderer Länder, die dabei sind, ihr HTA-System auf- bzw. auszubauen und dafür Expertise aus dem AMNOG nutzen wollen.

Vor diesem Hintergrund ist auch das Bemühen um eine europäische Lösung über die Zukunft von HTA in Europa, also nach Auslaufen von EUNetHTA Joint Action 3, zu bewerten. Die unter den bulgarischen und österreichischen EU-Ratspräsidentschaften begonnenen Verhandlungen zum Vorschlag für eine Verordnung des Europäi-

**Methoden-  
exzellenz  
AMNOG**

**EU-HTA**

<sup>327</sup> Kullmann (2010).

<sup>328</sup> WHO Europa (2015).

schen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien<sup>329</sup> sind ein Balanceakt zwischen der Wahrung erreichter hoher Standards (wie eben in Deutschland durch das AMNOG) und einer europäischen Lösung, die adäquat und inklusiv für alle EU-Mitgliedstaaten ist.

#### **Richtungsweisen- de Ergebnisse der Top 3-Institutionen**

Sowohl methodische Grundlagen wie auch Ergebnisse von HTA in Deutschland sind hierbei für die europäischen Staaten von Interesse. HTA-Institutionen und Erstattungsbehörden in anderen Ländern prüfen häufig, ob nicht schon Ergebnisse der europäischen Top-3-Institutionen (IQWiG, NICE und HAS) vorliegen. Wenngleich jedes Land seine eigene Erstattungsentscheidung trifft, werden Ergebnisse der „frühen Nutzenbewertung“ in anderen Ländern nicht selten als Referenz herangezogen.

Mit den Arbeiten zur „frühen Nutzenbewertung“ wurde auch der nicht belegte Zusatznutzen bei einer Reihe von Medikamenten aufgezeigt.<sup>330</sup> Damit wird auch ein wichtiger Beitrag zur internationalen Evidenzgenerierung über therapeutischen Nutzen und Zusatznutzen von Medikamenten geleistet und ergänzt Arbeiten weiterer HTA-Institutionen bzw. Forscher/innen, die ebenfalls auf niedrigen bzw. nicht belegten (Zusatz-)Nutzen von neuen, tendenziell hochpreisigen Medikamenten hinwiesen.<sup>331</sup>

#### **4.2.3 Quasi ein „Early Access“-Scheme für alle Medikamente**

Die Exzellenz der „frühen Nutzenbewertung“ in Deutschland hinsichtlich ihrer Methodik, Ergebnisse und Systemrelevanz steht die politische Entscheidung, im ersten Jahr jeglichen Preis zuzulassen, gegenüber, was die finanzielle Nachhaltigkeit des Solidarsystems gefährden könnte.

#### **Preisfreiheit im ersten Jahr**

Dieses erste nicht-preisregulierte Jahr wurde selbst in einem an die Pharma-Industrie gerichteten Newsletter, der grundsätzlich die Preispolitik in Deutschland als „strict drug pricing controls“ bezeichnete, als „lucrative pricing amnesty“<sup>332</sup> bewertet.

#### **Österreich: Preis- regulierung im ersten Jahr**

In der Tat könnte das deutsche Modell quasi als „Early Access“-Scheme verstanden werden – als ein großzügiges, das sämtliche neue Wirkstoffe umfasst. Auch der „Rote Bereich“ des EKO in Österreich könnte als Early-Access-Mechanismus verstanden werden (Österreich hat kein ausgewiesenes Early-Access-Scheme). Der „Rote Bereich“ des EKO ist die „Einstiegspforte“ für neue Medikamente in Österreich, deren Aufnahme in den EKO beantragt wurde. Während sich ein Medikament im „Roten Bereich“ befindet, durchläuft es einer pharmakologischen, medizinisch-therapeutischen und ökonomischen Evaluation durch den Dachverband der österreichi-

<sup>329</sup> Europäische Kommission (2018).

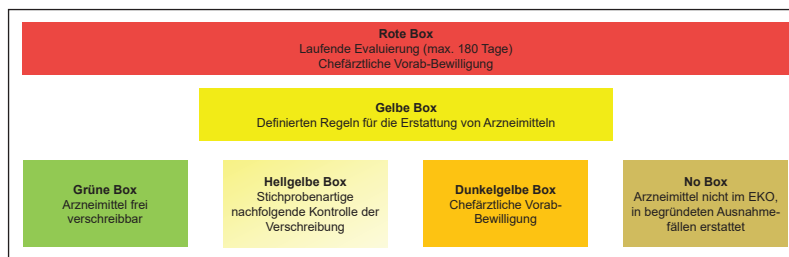
<sup>330</sup> Greiner et al. (2019).

<sup>331</sup> Davis et al. (2017), OECD (2017), WHO (2018).

<sup>332</sup> Adams (2016).

schen Sozialversicherungen. Das Ergebnis der Bewertungen entscheidet über Verbleib des Medikaments im EKO (d.h. Erstattung durch die Sozialversicherung), den (Erstattungs-)preis, die „bestimmte Verwendung“ (z. B. Spezifikation hinsichtlich Indikation und Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie) und die Ausgestaltung der Verschreibungskontrolle (z. B. freie Verschreibung für Medikamente im grünen Bereich, Bewilligungsverfahren durch den kontroll- und chefärztlichen Dienst für Medikamente im Dunkelgelben Bereich und nachträgliche Stichproben-Überprüfung im Hellgelben Bereich), siehe Abbildung 33. Ein entscheidender Unterschied zwischen Deutschland und Österreich besteht allerdings darin, dass auch für Arzneimittel im Roten Bereich Preisregulierung gilt – die Medikamente dürfen nicht teurer als der europäische Durchschnittspreis sein. Entsprechend der EU-Transparenzrichtlinie<sup>333</sup>, die maximal 180 Tage für gemeinsame Preis- und Erstattungsentscheidungen vorsieht, dürfen Medikamente somit maximal ein halbes Jahr im Roten Bereich verbleiben, dann muss eine Entscheidung über die zukünftige Einordnung vorliegen.

Abbildung 33: Erstattungsfähige Arzneimittel in Österreich (Boxensystem)



Quelle: Vogler, Haasis & Zimmermann (2019), deutsche Übersetzung.

Frankreich verfügt mit der „ATU“ (*Autorisation temporaire d'utilisation*) über ein Early-Access-Scheme für Medikamente, die für die Behandlung schwerer oder seltener Krankheiten bestimmt sind, für die es keine angemessene Therapie gibt und deren Behandlung nicht verschoben werden kann.<sup>334</sup> In der frühen Phase besteht auch in Frankreich freie Preisbildung, d.h. das Pharma-Unternehmen darf dafür den Preis selbst festsetzen. Dies erfolgt vor Durchführung eines HTA und der Preisverhandlung zwischen dem Unternehmen und dem Preiskomitee (*Comité économique des produits de santé* / CEPS), bei der der finale Preis fixiert wird. Sollte aber der vorab vom Unternehmen festgelegte Preis den mit CEPS verhandelten Preis überschreiten, hat das Unternehmen Rückzahlungen zu leisten<sup>335</sup>. Der französische Weg bietet damit einen interessanten Ansatz, der Ausgleich zwischen raschem Zugang zu Innovation und Leistbarkeit sucht.

### Preisverhandlungen bei Markteinführung in Frankreich

<sup>333</sup> Rat der Europäischen Gemeinschaften (1989).

<sup>334</sup> CEPS (2019).

<sup>335</sup> Vogler (2020).

**Referentenentwurf AMVSG** Der im Rahmen des Gesetzwerdung des Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetzes (AMVSG) 2016/2017 diskutierte Plan, den späteren Erstattungspreis ab einer Umsatzschwelle von 250 Millionen Euro im ersten Jahr rückwirkend gelten zu lassen<sup>336</sup>, hätte eine ähnliche kostendämpfende Wirkung wie der französische Ansatz entfalten können. Die Autorin bedauert, dass diese Idee im parlamentarischen Verfahren fallengelassen wurde.

#### 4.2.4 Bedeutung der Nutzenbewertung für Krankenhausmedikamente

**Preisregulierung im EU-Vergleich** Wenngleich – wie oben gesagt – Deutschland mit der freien Preisbildung für Medikamente im ersten Jahr europaweit auffällt, sei der Vollständigkeit halber festgehalten, dass auch in anderen Ländern nicht immer die Preise aller Medikamente geregelt sind (vgl. Tabelle 17). In den übrigen EU-Mitgliedstaaten werden insbesondere jene Medikamente preisreguliert, die von der öffentlichen Hand finanziert werden (erstattungsfähige Arzneimittel), und zwar bevor sie von den Pharma-Unternehmen auf den Markt gebracht werden.<sup>337</sup>

Tabelle 17: Preisregulierung in den Mitgliedsländern der Europäischen Union, der Europäischen Freihandelsassoziation (exkl. Lichtenstein) und Großbritannien 2020

Länder	Behördliche Preisregulierung	Freie Preisbildung durch Unternehmen
Belgien, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Zypern	Alle Arzneimittel	–
Bulgarien, Griechenland, Island, Norwegen, Portugal, Rumänien	Verschreibungspflichtige Arzneimittel	Nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel
Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien <sup>1</sup> , Irland, Italien, Kroatien, Lettland, Polen, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn	Erstattungsfähige Arzneimittel	Nicht-erstattungsfähige AM Arzneimittel
Deutschland	Erstattungsfähige Arzneimittel ab dem zweiten Jahr ab Markteintritt	Nicht-erstattungsfähige Arzneimittel und erstattungsfähige Arzneimittel im ersten Jahr

<sup>336</sup> AOK (2017).

<sup>337</sup> Vogler et al. (2019).

Länder	Behördliche Preisregulierung	Freie Preisbildung durch Unternehmen
Österreich	Erstattungsfähige Arzneimittel im niedergelassenen Bereich	Nicht-erstattungsfähige Arzneimittel und erstattungsfähige Arzneimittel im stationären Bereich
Dänemark	–	Alle Arzneimittel <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Keine direkte Preisregulierung, aber indirekt (mittels Gewinnlimitierung) bei erstattungsfähigen Arzneimitteln <sup>2</sup> Keine Preisregulierung, aber indirekt (Festsetzung eines Erstattungspreises) bei erstattungsfähigen Arzneimitteln		

Quelle: Vogler, Zimmermann & Haasis (2019), Aktualisierung mittels Informationen des Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI)-Netzwerks

Österreich sticht allerdings in einem Punkt hervor: Dort beziehen sich die Preisregulierung – und auch die medizinischen und ökonomischen Evaluationen – ausschließlich auf erstattungsfähige Medikamente im niedergelassenen Sektor. Es wird keine behördliche Preisregelung für in Krankenanstalten eingesetzte Medikamente vorgenommen. Dies hat bedeutende Implikationen:

### Österreich: Beschränkung auf Medikamente im niedergelassenen Sektor

- Dies bietet einen Anreiz für pharmazeutische Unternehmen, ihre Produkte nur im stationären Sektor einzuführen, weil sie dort im Rahmen der Verhandlung mit den Krankenanstalten bzw. deren Trägern den Preis gestalten können.<sup>338</sup>
- Wenngleich sich die Einkäufer bemühen, für ihre Beschaffungsentscheidungen vorhandene Evidenz zu generieren und zu bewerten, werden im stationären Sektor keine umfassenden HTA durchgeführt. Als ein Lösungsansatz wurde das Pilot-Projekt „Spitals-HEK“ gestartet (HEK steht für die beim Dachverband der Sozialversicherungen angesiedelte Heilmittel-Evaluierungskommission, welche den Nutzen der im niedergelassenen Sektor eingesetzten Medikamente bewertet). Im Rahmen der „Spitals-HEK“ werden für drei ausgewählte Medikamente des stationären Sektors Nutzenbewertungen vorgenommen.<sup>339</sup>

Auch in Deutschland war die Frage der Nutzenbewertung für Medikamente in Krankenanstalten jahrelang ein Diskussionsthema.

Nach Verabschiedung des Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetzes (AMVSG), das die Gültigkeit des Erstattungsbetrags als Höchstpreis auch für die stationäre Versorgung klarstellte, gab der GBA im Jänner 2018 bekannt, dass Arzneimittel in eine Nutzenbewertung auch dann einbezogen werden, wenn ihr Einsatz aus-

### AMNOG Gültigkeit im stationären Sektor

<sup>338</sup> In Österreich beschaffen Krankenanstalten bzw. Verbände selbst (kein zentraler Einkauf von Medikamenten, seltene Initiativen für trägerübergreifenden Einkauf), womit die Verhandlungsmacht der Einkäufer nicht übermäßig stark ist.

<sup>339</sup> Wolf & Wild (2018).

schließlich auf den stationären Versorgungsbereich beschränkt ist.<sup>340</sup> HTA für Medikamente im stationären Bereich wäre auch für Österreich ein wünschenswerter Standard.

#### 4.2.5 Bedürfen Arzneimittel für seltene Krankheiten keiner Nutzenbewertung?

Für bestimmte Medikamente kommt in Deutschland ein modifiziertes Verfahren der Nutzenbewertung zur Anwendung, etwa bei Medikamenten für Kinder, deren Zusatznutzen seit dem AMVSG nicht mehr mit Studien belegt werden muss, sofern diese bereits für Erwachsene zugelassen sind.

##### **Ausnahmeregelung bei Orphan Drugs**

Bereits seit Beginn des AMNOG gilt für Medikamente, die von der Europäischen Arzneimittelbehörde als Arzneimittel für seltene Krankheiten (Orphan Medicinal Products, OMP) eingestuft wurden, die Ausnahmeregelung, dass der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt.

Auch in anderen Ländern werden Anreize für Arzneimittel für seltene Krankheiten gesetzt und auch höhere Preise gezahlt.<sup>341</sup> Dahinter steht das Anliegen vieler Regierung, die medikamentöse Versorgung auch kleineren Patientenpopulationen zu gewähren und Forschung und Entwicklung für scheinbar nicht lukrative seltene Krankheiten zu fördern.

In den letzten Jahren wurden immer wieder Bedenken artikuliert, dass diese Anreize nicht unerwünschte Wirkungen gezeigt haben. In den „Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der EU und ihren Mitgliedstaaten“ der niederländischen EU-Ratspräsidentschaft 2016 wurde in die Sorge geäußert, „dass die Unternehmen sehr hohe Preise verlangen können, obgleich der Zusatznutzen einiger dieser Arzneimittel nicht immer eindeutig ist“<sup>342</sup>.

##### **Herausforderung durch Indikationsausweitung**

Eine Reihe von Beispielen zeigt auf, dass Unternehmen bei Arzneimitteln für seltene Krankheiten eine Ausweitung der Indikation auf größere Patientengruppen vorgenommen haben (z.B. Nivolumab).<sup>343</sup>

Exzessive Preise und deren Kombination mit höherer Menge in Folge ausgeweiteter Patientenpopulationen bei manchen „seltenen Arzneimitteln“ belasten öffentliche Budgets. Die deutsche Regelung, dass bei Überschreiten einer jährlichen Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro die frühe Nutzenbewertung auch für Arzneimittel für seltene Krankheiten durchgeführt wird, ist vor diesem Hintergrund gut nachvollziehbar.

<sup>340</sup> G-BA (2018).

<sup>341</sup> Hughes-Wilson et al. (2012), Picavet et al. (2013).

<sup>342</sup> Rat der Europäischen Union (2016).

<sup>343</sup> Boulet et al. (2019).

Die grundsätzliche Befreiung der Arzneimittel für seltene Krankheiten von der Nutzenbewertung birgt die Gefahr, ein Signal gegen die Relevanz von Evidenzgenerierung und Nutzenbewertung zu senden. In Österreich wird in Diskussionen manchmal das Argument vertreten, dass keine Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Krankheiten durchgeführt werden müsse bzw. könne. Unbestritten ist, dass HTA-Bewertungen für Arzneimittel für seltene Krankheiten methodisch herausfordernd sind. Aus Sicht der Autorin sollte aber deshalb nicht von vornherein darauf verzichtet werden.

### **Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

#### **4.2.6 Wo steht Deutschland bei der Preistransparenz?**

Ein zentrales Thema im Zusammenhang mit dem Zugang zu Medikamenten sind deren Preise. Die Rolle der Medikamentenpreise als zentrale Barriere für den Marktzugang wurde in früheren Jahren vor allem im Zusammenhang mit den wirtschaftsschwachen Staaten des globalen Südens diskutiert.<sup>344</sup> Mittlerweile sind Arzneimittel mit „Mondpreisen“ auf dem Markt und stellen auch reichere Länder in Europa vor große Herausforderungen.

Vor diesem Hintergrund haben sich im letzten Jahrzehnt „Preismodelle“ (dies ist der gängige Begriff in Österreich; in Europa meist als Managed-Entry-Agreements bezeichnet) als Finanzierungsmodus für als innovativ erachtete Medikamente etabliert. Darunter werden Vereinbarungen zwischen einem pharmazeutischen Unternehmen und dem Zahler bzw. Einkäufer wie einer Krankenanstalt verstanden, bei denen unter bestimmten Voraussetzungen ein niedrigerer Preis zur Anwendung zukommt (z. B. Capping der Therapiedosen bzw. der zu behandelnden Patienten/ Patientinnen, therapieerfolgsabhängige Pay-for-Performance-Abkommen bzw. Risk-Sharing-Vereinbarungen). Voraussetzung ist im Allgemeinen, dass der verhandelte rabattierte Preis und gegebenenfalls auch weitere Inhalte des Abkommens vertraulich gehalten werden. Während in Deutschland vertrauliche „Rabattverträge“ im patentfreien Markt üblich sind, werden diese Managed-Entry-Agreements anderorts vor allem für neue patentgeschützte Medikamente verhandelt.

### **Innovative Preismodelle**

Dies hat Konsequenzen. Zum einen im Zusammenhang mit der „Governance“, da die Zahler eine Einschränkung der Transparenz und damit des demokratischen Rechts der Bürger/innen auf Wissen über die Verwendung der Steuermittel in Kauf nehmen.

### **Governance Anspruch**

Zum anderen haben diese vertraulichen Managed-Entry-Agreements wirtschaftliche Auswirkungen auf die handelnden Staaten und darüber hinaus. Im AMNOG-Report des Vorjahres wurde in einem Gastbeitrag kommentiert: „Der Glaube jedes einzelnen Staats selbst am meisten durch die Vereinbarung vertraulicher Preise zu profitieren, steht in einem interessanten Widerspruch dazu, dass gerade auch pharmazeutische Unternehmen vertrauliche Preise

### **Auswirkungen vertraulicher Preismodelle**

<sup>344</sup> WHO (2004).

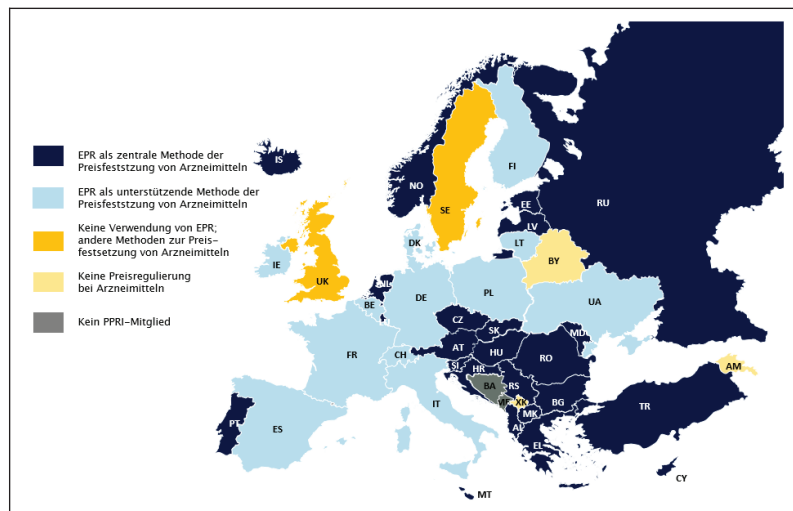


propagieren, um diese an ökonomische und gesundheitspolitische Aspekte anpassen zu können.<sup>345</sup> In der Tat werden – wie auch durch eine empirische Analyse bei über 150 Medikamenten in sechs Ländern belegt – die Rabatte seitens der Industrie hineinkalkuliert (im Falle konservativer Annahmen durchschnittlich knapp 6 % höhere Listenpreise bei Vorliegen von Managed-Entry-Agreements).<sup>346</sup>

### Auswirkung auf internationalen Preisvergleich

Wenngleich diese vertraulichen Rabatte einzelnen Staaten Zugang zu teuren Medikamenten ermöglichen, halten sie damit das Preisniveau insgesamt hoch. Denn die meisten europäischen Länder nutzen die Methode des internationalen Preisvergleichs (External Price Referencing), zumindest als ergänzenden Ansatz, um Medikamentenpreise festzulegen (vgl. Abbildung 34). Sie können dazu nur die offiziell publizierten Listenpreise heranziehen und nicht die tatsächlich bezahlten rabattierten Preise (die ja vertraulich sind): damit ermitteln sie einen höheren Benchmark-Preis, der vielfach nicht leistbar ist. Der individuelle Ausweg der preisreferenzierenden Länder besteht dann darin, selbst ein Managed-Entry-Agreement abzuschließen, dessen Echtpreise vertraulich gehalten werden.

Abbildung 34: External Pricing Referencing (internationaler Preisvergleich) als Methodik für die Preisfestsetzung von Arzneimitteln 2020



Darstellung für europäische Länder, die Mitglied im Behördennetzwerk Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) sind.

Quelle: Vogler, Zimmermann, Haasis (2019), Aktualisierung mittels Informationen des PPRI-Netzwerks

### Verantwortung vs. globale Solidarität

Diese Situation stellt Regierungen vor einen Trade-Off zwischen Verantwortung für das eigene Land und globaler Solidarität. Es ist nachvollziehbar, dass sich einzelne, vor allem kleinere und wirt-

<sup>345</sup> Haas et al. (2019)

<sup>346</sup> Pertile, Gamba, Vogler (2020).



schaftsschwächere Länder nicht in der Lage sehen, aus diesem System der vertraulichen Preisgestaltung „auszubrechen“. Es bedarf somit gemeinsamer internationaler Anstrengungen für mehr Transparenz in diesem Bereich. Vor diesem Hintergrund ist die Resolution zur (Preis-)Transparenz der Weltgesundheitsversammlung 2019 zu sehen, die sowohl von der Weltgesundheitsorganisation als auch den Mitgliedstaaten Maßnahmen einfordert, um Transparenz über die Preise von Medikamenten, Forschungs- und Entwicklungskosten und weitere ökonomische Komponenten zu fördern.<sup>347</sup>

Im Rahmen der Förderung von Transparenz sollte auch darauf geachtet werden, dass bislang öffentlich zugängliche (Preis-)Daten auf einmal nicht mehr zugänglich sind. Deutschland gehört zu den Ländern, die die Erstattungspreise von Arzneimitteln veröffentlicht. Dass der geplante Vorstoß im „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung“ (AMVSG) von 2017, die Erstattungspreise der Vertraulichkeit zu unterwerfen, nicht umgesetzt wurde, ist zu begrüßen. Auch in Österreich werden diese Preise (sogenannte „Kassenpreise“) publiziert. Davon unbenommen kann der Dachverband der Sozialversicherungen vertrauliche „Preismodelle“ (Managed-Entry Agreements) abschließen. Als eine Errungenschaft für (wenngleich immer noch eingeschränkte) Preistransparenz in Österreich ist die Kennzeichnung jener Arzneispezialitäten, die einem „Preismodell“ unterliegen, mit dem Kürzel „PM“ im Erstattungskodex zu werten. Damit bleibt die Vertraulichkeit gewahrt, zugleich wird quasi ein „Warnschild“ in den Raum gestellt, das auf die eingeschränkte Aussagekraft der publizierten Preise hinweist.

### **Preistransparenz in Österreich**

External Price Referencing spielt in Deutschland in der Praxis kaum eine Rolle. Nichtsdestominder lohnt sich ein Blick auf seine Methodik. Deutschland ist das einzige Land weltweit – soweit der Autorin bekannt –, dessen Gesetzgebung vorsieht, die rabattierten „Echtpreise“ in den anderen Ländern heranzuziehen. Nun könnte spitzfindigerweise angemerkt werden, dass dies in der Praxis nicht umsetzbar ist, weil eben diese „echten“ Preisdaten gar nicht zugänglich sind. Das ist richtig. Allerdings sendet allein die gesetzliche Absichtserklärung, auf die rabattierten Preise zurückgreifen zu wollen ein wichtiges Signal an die internationale Gemeinschaft, dass Deutschland an transparenten Echtpreisen interessiert ist.

### **Rückgriff auf rabattierte Preise in Deutschland**

In diesem Sinne ist es umso bedauerlicher, dass sich Deutschland – gemeinsam mit Großbritannien und Ungarn – von der oben erwähnten WHO-Resolution zur Preistransparenz distanziert hat.<sup>348</sup>

<sup>347</sup> WHA (2019).

<sup>348</sup> Fletcher (2019).

#### 4.2.7 MEDNOG als Weg für die Zukunft?

- Kostenintensive Medizintechnik** Der Pharma-Markt ist stark reguliert. Dem gegenüber steht die relativ geringe Regulierung des Medizinproduktemarkts, der sich durch eine Vielfalt von unterschiedlichen Produkten diverser Risikoklassen auszeichnet. Dies betrifft insbesondere auch den Marktzugang für Medizinprodukte, obwohl manche Medizinprodukte ausgabenintensiv sind und die öffentlich finanzierten Solidarsysteme belasten können. Während – wie erläutert – in de facto allen EU-Ländern Preisregulierung (bzw. Profitregulierung) für öffentlich finanzierte Medikamente (jedenfalls im niedergelassenen Sektor) Standard ist, ist dies bei Medizinprodukten keineswegs der Fall. Auch die Aufnahme in die Erstattung wird meist nicht von HTA geleitet.
- Freie Preisbildung in Österreich** In Österreich zum Beispiel gilt freie Preisbildung für Medizinprodukte, die von den Krankenkassen mittels einer Leistungspauschale finanziert werden. In Griechenland hingegen kommen Elemente der Arzneimittelpreisbildung und Erstattung auch bei Medizinprodukten zur Anwendung (z. B. External Price Referencing für die Ermittlung des Erstattungspreises, Bildung von Festbetragsgruppen).<sup>349</sup> Auch Frankreich hat für Medizinprodukte einen ähnlichen Prozess der Bewertung, Preisbildung und Erstattung wie bei Medikamenten aufgesetzt: Eine für Medizinprodukte zuständige Kommission (*Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé* / CNEDI/MTS) der HTA-Institution HAS führt eine Bewertung des zu erwartenden bzw. erzielten Nutzens und Zusatznutzens durch. Das Ergebnis der Nutzenbewertung bestimmt, ob ein Medizinprodukt erstattet wird und in welcher Höhe der zwischen dem Anbieter und dem Preiskomitee CEPS verhandelte Preis liegt.<sup>350</sup>
- Wegweisende Nutzenbewertung in Deutschland** In Deutschland wird auf Basis des Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz) seit 2016 die frühe Nutzenbewertung für innovative, neuartige Verfahren mit Medizinprodukten in hohen Risikoklassen (IIb und III) durchgeführt. Das IQWiG fordert, darüber hinaus angesichts ihres „Budget Impacts“ für Gesamt-Gesundheitssystem hochpreisige Medizinprodukte unabhängig von ihrer Risikoklasse zu bewerten.<sup>351</sup> Nichtsdestominder ist die bisherige Entwicklung in Deutschland bereits wegweisend, da sie der Bedeutung von Medizinprodukten – und Behandlungskombinationen (Arzneimittel und Diagnostikum) in der personalisierten Medizin – Rechnung trägt.

<sup>349</sup> Informationen der PPRI-Subgruppe für Medizinprodukte.

<sup>350</sup> CEPS (2019).

<sup>351</sup> Sauerland, Windeler (2018).

#### 4.2.8 Statt einer Conclusio: Gratulation und ein paar Wünsche

Die vorangegangenen Überlegungen münden in drei Leitlinien, die sich durch das deutsche AMNOG-System ziehen:

1. AMNOG zeichnet sich durch **Exzellenz** aus: in Bezug auf seine Methodik, Prozesse und Strukturen – das ist Qualität auf höchstem Niveau.
2. AMNOG versucht eine **Brücke zwischen gesundheits- und industriepolitischen Zielsetzungen** zu schlagen. Pointierter gesagt: Standortpolitische Überlegungen prägen den deutschen Pharmamarkt, so etwa das Free-Pricing-Jahr nach Markteinführung, und AMNOG ergänzt diese Grundsatzausrichtung um eine Public-Health-Perspektive.
3. AMNOG und insbesondere die Folgegesetzgebung des letzten Jahrzehnts spiegelt das Ringen zwischen den beiden Polen Industrie- und Gesundheitspolitik wider. In Folge dessen kommt es zu **Widersprüchen**. Das Beispiel der Preistransparenz illustriert dies gut: So gibt es einerseits Prinzipien der Transparenz in der HTA-Erstellung und den Wunsch, External Price Referencing auf Basis von rabattierten Preisen in anderen Ländern durchzuführen sowie eine Offenlegung der offiziellen Erstattungspreise. Andererseits widerspricht Deutschlands Position bei der WHO-Resolution zur Transparenz diesem Wunsch nach Transparenz in der Preisgestaltung.

Was Deutschland entscheidet und umsetzt, ist hochgradig relevant: nicht nur für das Land selbst, sondern auch für seine Nachbarn, für Europa und weltweit. Die Autorin kann nicht einschätzen, ob sich Deutschland seiner Außenwirkung bewusst ist, möchte aber betonen, wie sehr sie bei ihrer Arbeit mit Behörden aus zahlreichen Ländern (z. B. im Rahmen des Behördennetzwerks Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information PPR<sup>352</sup>) erlebt, wie der Blick nach Deutschland gerichtet wird. Deutschland wird häufig als Vorbild gewählt, und bei der Entwicklung von Politikmaßnahmen studieren andere Länder AMNOG als Modell. Dabei wird zuweilen vergessen, dass AMNOG für den deutschen Markt mit spezifischer Standortausrichtung in einem der reichsten Staaten der Welt entwickelt wurde und nicht eins zu eins auf andere Länder übertragen werden kann.

Mit seiner geopolitischen Bedeutung kann Deutschland in Europa und global gestalten. Bezogen auf die Arzneimittelpolitik bestehen unter anderem Handlungsoptionen, die im kommenden AMNOG-Jahrzehnt verstärkt genutzt werden können:

- **Kooperation** auf der fachlichen Ebene: Vom Austausch und der Vermittlung der deutschen Exzellenz in methodischer und fachlicher Hinsicht (Stichwort HTA) könnten insbesondere Länder, de-

#### AMNOG als Vorbild

#### Geopolitische Bedeutung Deutschlands

<sup>352</sup> Vogler et al. 2014.

ren Strukturen und Prozesse sich erst im Aufbau befinden, profitieren.

- **Diskussionsanstöße** zur europäischen Solidarität in der Arzneimittelversorgung: Deutschlands Wort hat in der europäischen „Familie“ und international Gewicht. Themen, die – wenngleich in unterschiedlicher Brisanz – alle EU-Mitgliedstaaten betreffen (z. B. Zugang zu Innovation, Lieferengpässe), kommen schneller auf die Agenda, wenn sie von Deutschland betrieben werden. Für wirtschaftsschwächere Länder, letztlich aber für alle EU-Mitgliedstaaten, wäre es daher unterstützend, wenn Deutschland Fragen des solidarischen und leistbaren Zugangs zu Medikamenten aus gesundheitspolitischer Perspektive vorantreiben könnte.
- **EU-Ratspräsidentschaft:** Konkret könnte die EU-Ratspräsidentschaft im zweiten Halbjahr 2020 dazu genutzt werden, um den Diskurs über Patientenzugang zu Arzneimitteln in Europa voranzutreiben. Dass die „Geburt“ des AMNOG genau in diesen Zeitraum fällt, ist eine gute Gelegenheit.

Die Autorin möchte diese kritische Würdigung des AMNOG mit zwei praktischen Wünschen bzw. Anregungen schließen.

- **„AMNOG für Dummies“:** Das deutsche Arzneimittelersetzungs-system ist komplex und – auf Grund seiner Änderungen über die Jahre – schwierig zu beschreiben. Die Autorin wünscht sich von Wissenschaft oder Behörden eine umfassende und zugleich kompakte verständliche Darstellung des aktuellen AMNOG-Systems, die über bestehende Kurz-Infographiken hinausgeht und auch relevante Änderungen im Laufe der Jahre beschreibt. Einen AMNOG-Report light quasi.
- **Kommunikation mit grenzüberschreitender Perspektive:** Wie ausgeführt, werden Debatten in Deutschland von anderen Ländern verfolgt. Sie sind somit nicht mehr nur „intern“. Daher würde es begrüßt, wenn bei Diskussionen über die Weiterentwicklung des AMNOG auch der Implikationen jenseits der Grenze mitgedacht werden könnten.

In diesem Sinne: Gratulation, AMNOG, zum ersten Jahrzehnt. Die Teenager-Jahre werden bestimmt weitere Herausforderungen bringen, deren Bewältigung die europäischen Länder mit hohem Interesse verfolgen werden.

#### 4.2.9 Literatur

- Adams, B. (2016). Germany's drug pricing amnesty reset risks pharma backlash. URL: [www.fiercepharma.com/pharma/germany-s-drug-pricing-amnesty-reset-risks-pharma-backlash](http://www.fiercepharma.com/pharma/germany-s-drug-pricing-amnesty-reset-risks-pharma-backlash).
- AOK (2017). Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AMVSG). URL: [www.aok-bv.de/hintergrund/gesetze/index\\_16946.html](http://www.aok-bv.de/hintergrund/gesetze/index_16946.html).

- Boulet, P., Garrison, C., 't Hoen, E. (2019). Orphan Medicinal Products in the European Union: Briefing Document. Medicines Law & Policy. URL: <https://medicineslawandpolicy.org/wp-content/uploads/2019/06/European-Union-Review-of-Pharma-Incentives-Orphan-Medicinal-Products.pdf>.
- CEPS (2019). Rapport d'activité 2018. Comité économique des produits de santé, Paris. URL: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2018\\_20191122.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf).
- Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ*; j4530.
- Europäische Kommission (2018). Vorschlag für eine VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (2018/0018/COD). Brüssel: 31.01.2018.
- Fletcher, E. R. (2019). World Health Assembly Approves Milestone Resolution On Price Transparency. *Health Policy Watch*, 28. Mai 2019. URL: <https://healthpolicy-watch.org/world-health-assembly-approves-milestone-resolution-on-price-transparency>.
- Gamba, S., Pertile, P., Vogler, S. (2020). The impact of Managed Entry Agreements on pharmaceutical prices, *Health Economics* (in Druck).
- GBA (2018). Künftig auch für Arzneimittel mit ausschließlich stationärem Anwendungsbereich Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Berlin, 23. Januar 2018. URL: [www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/730](http://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/730).
- Greiner, W., Witte, J., Gensorowsky, D. (2019). AMNOG-Report 2019. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29). Heidelberg: medhochzwei Verlag.
- Haas, A. S., Erdmann, D., Pietsch, K., Nickel, A., Ermisch M., (2019), Zehn Thesen zur wertorientierten Preisbildung im § 130b SGB V. Greiner, W., Witte, J., Gensorowsky, D. (2019). AMNOG-Report 2019. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29). Heidelberg: medhochzwei Verlag.
- Hughes-Wilson, W., Palma, A., Schuurman, A. et al. (2012). Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet Journal of Rare Disease* 7; 74, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-74>.

- Kullmann, D. (2010): PHIS Pharma Profile United Kingdom 2010. Pharmaceutical Health Information System (PHIS). URL: [https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PHIS%20Pharma%20Profile%20UK%20Feb2011\\_5.pdf](https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PHIS%20Pharma%20Profile%20UK%20Feb2011_5.pdf).
- OECD (2017). New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability. OECD Publishing, Paris. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>.
- Picavet, E., Cassiman, D., Simoens, S. (2013): Do ultra-orphan medicinal products warrant ultra-high prices? A review. *Orphan Drugs: Research and Reviews*, 3: 23–31.
- Rat der Europäischen Gemeinschaften (1989): Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:31989L0105>.
- Rat der Europäischen Union (2016): Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der EU und ihren Mitgliedstaaten, 17. Juni 2016, URL: [www.consilium.europa.eu/de/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system](http://www.consilium.europa.eu/de/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system).
- Sauerland, S., Windeler, J. (2018): Medizinprodukte-Regulierung – alles im grünen Bereich nach Medical Device Regulation und Einführung der regelhaften Nutzenbewertung? *BARMER Gesundheitswesen aktuell*, S. 120–135. URL: [www.barmer.de/blob/165612/9e0cebc59a1e4c14609382f5b85f7ce0/data/dl-06-medizinprodukte-regulierung---alles-im-gruenen-bereich-nach-medical-device.pdf](http://www.barmer.de/blob/165612/9e0cebc59a1e4c14609382f5b85f7ce0/data/dl-06-medizinprodukte-regulierung---alles-im-gruenen-bereich-nach-medical-device.pdf).
- Vogler, S. (2020). PPRI Pharma Brief: France 2020. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) Pharma Briefs Series. Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Wien (im Review).
- Vogler, S., Haasis, M.A., Zimmermann, N. (2019): PPRI Pharma Brief: Austria 2019. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) Pharma Briefs Series. Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Wien. URL: [https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI\\_Pharma\\_Brief\\_AT\\_2019\\_April2020\\_1.pdf](https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI_Pharma_Brief_AT_2019_April2020_1.pdf).
- Vogler, S., Leopold, C., Zimmermann, N., Habl, C., de Joncheere, K.: The Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) initiative – Experiences from engaging with pharmaceutical policy makers. *Health Policy and Technology* 2014, 3: 139–148.

- Vogler, S., Zimmermann, N., Haasis, M.A. (2019): PPRI Report 2018. Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in 47 PPRI network member countries. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI). Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Wien. URL: [https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI%20Report2018\\_final.pdf](https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI%20Report2018_final.pdf).
- WHA (2019): Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. Resolution. 72<sup>nd</sup> World Health Assembly, Genf, 28. Mai 2019. URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA72/A72\\_R8-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R8-en.pdf).
- WHO (2004): Equitable access to essential medicines: a framework for collective action. World Health Organization. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68571/WHO\\_EDM\\_2004.4.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68571/WHO_EDM_2004.4.pdf?sequence=1).
- WHO (2018): Pricing of cancer medicines and its impacts. World Health Organization, Genf. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- WHO Europa (2015): Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. URL: [https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/WHO\\_AccessNewMedicines\\_Report\\_FINAL2015\\_1.pdf](https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/WHO_AccessNewMedicines_Report_FINAL2015_1.pdf).
- Wolf, S., Wild, C. (2018): Preisbildung und Arzneimittelerstattung im stationären Sektor in Österreich: Ansätze für einen transparenten und evidenzbasierten Prozess unter Berücksichtigung internationaler Erfahrungen. LBI-HTA Projektbericht Nr.: 109; 2018. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. URL: [http://eprints.aihta.at/1183/1/HTA-Projektbericht\\_Nr.109.pdf](http://eprints.aihta.at/1183/1/HTA-Projektbericht_Nr.109.pdf).





## 5. Zahlen, Daten, Fakten

### 5.1 Anzahl und Art abgeschlossener Nutzenbewertungen

Insgesamt sind bis Ende 2019 259 Arzneimittel (bzw. 265, davon aber einige unter zwei verschiedenen Handelsnamen) mit neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen in 439 Verfahren im AM-NOG-Prozess bewertet worden (vgl. Tabelle 18). 92 dieser Arzneimittel wurden in insgesamt 171 Verfahren wenigstens ein zweites Mal bewertet, primär aufgrund der Zulassung eines weiteren Anwendungsgebietes. 65 % aller erneuten Nutzenbewertungsverfahren (n=112/171) entfielen auf entsprechende Indikationserweiterungen. 10 % aller bislang abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren sind wiederum auf erneute Bewertungen der erstzugelassenen Indikation eines Arzneimittels nach Ablauf eines befristeten Nutzenbewertungsbeschlusses zurückzuführen.

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 90 Nutzenbewertungsverfahren durch den GBA abgeschlossen. Dies entspricht einen neuen Höchstwert. Nachdem bereits im Vorjahr mit 72 abgeschlossenen Bewertungsverfahren so viele Nutzenbewertungsbeschlüsse durch den GBA veröffentlicht wurden wie in keinem der Jahre zuvor, steigt sich diese Anzahl in 2019 noch einmal um 25 %. Zudem hat der GBA in 2019 erstmals seit dem Jahr 2014 wieder selbstständig eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i. V. m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO veranlasst. In den Verfahren zu Atezolizumab, Pembrolizumab und Radium-223-dichlorid lagen dem Aufruf zu einer erneuten Nutzenbewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus laufenden Studien und einer damit verbundenen Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes zugrunde. Die erneute Nutzenbewertung von Insulin-Degludec wurde ebenfalls aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus einer abgeschlossenen Studie veranlasst. Insulin-Degludec war jedoch zwischenzeitlich nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und wurde zum 1. Dezember 2018 erneut in Verkehr gebracht.

**439 Nutzenbewertungsverfahren abgeschlossen**

**Neuer Höchststand in 2019**

Tabelle 18: Anzahl und Grundlage der vom GBA abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren

Nutzenbewertung	2012	2018	2019	Gesamt
<b>Erstbewertung*</b>	228	40		268
<b>Erneute Nutzenbewertung eines bekannten Wirkstoffes</b>	121	50		171
Neues Anwendungsgebiet	79	33		112
Auf Antrag des GBA	1	4		5
Auf Antrag des pU	12	4		16
Nach Fristablauf**	23 (24)	4		27 (28)
Umsatzschwelle Orphan Drugs***	6 (11)	1 (3)		7 (14)
Geringfügigkeitsschwelle	0	1		1
<b>Gesamtzahl</b>	349	90		439
<b>Gesamtzahl mit Dossierbewertung</b>	332	87		419
<p>* Unter den Erstbewertungen sind fünf Wirkstoffe, welche unter zwei Handelsnahmen separat vertrieben werden. Der GBA seine Verfahrenspraxis dahingehend angepasst, dass er Wirkstoffe, die zum Markteintritt in zwei verschiedenen Anwendungsgebieten zugelassen sind, inzwischen in zwei separaten Verfahren bewertet. Dadurch erklärt sich die Abweichung der Anzahl der Erstbewertungen zur oben genannten Anzahl bislang nutzenbewerteter neuer Arzneimittel.</p> <p>** Im erneuten Nutzenbewertungsverfahren von Eribulin (Beschlussfassung 22.01.2015) wurde eine Änderung des Anwendungsgebietes parallel zur abgelaufenen Beschlussbefristung bewertet. Dieses Verfahren wird in der vorliegenden Zählung als „neues Anwendungsgebiet“ gezählt. In „()“ wird die Anzahl entsprechender Verfahren mit Doppelzählung angezeigt.</p> <p>*** In acht weiteren Verfahren wurde im Rahmen der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes eine erneute Nutzenbewertung erstmalig nach Überschreiten der für Orphan Drugs geltenden Umsatzschwelle bzw. der mit Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes verbundenen Aufhebung des Orphan Drug Status durchgeführt. In „()“ wird die Anzahl entsprechender Verfahren mit Doppelzählung angezeigt.</p>				

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2019.

### Dossier-einreichung

Die Erhöhung der Anreize zur Einreichung von Herstellerdossiers durch das AMVSG 2017, wonach Wirkstoffe ohne eingereichtes Dossier nur zu einem geringeren Beitrag als die zVT erstattet werden, schlägt sich weiterhin in der Praxis nieder. In insgesamt 95 % aller Nutzenbewertungsverfahren hat der pharmazeutische Unter-

nehmer bis Ende 2019 ein Nutzendossier vorgelegt.<sup>353</sup> In 2019 gab es jedoch erneut zwei Fälle ohne Dossievorlage: Einen neu eingeführten Wirkstoff (Vigabatrin, PUMA-Zulassung, Hersteller beantragte für beide zugelassenen Anwendungsgebiete die Freistellung aufgrund von Geringfügigkeit) sowie die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes für einen bereits nutzenbewerteten Wirkstoffes (Regadenoson, pharmazeutischer Unternehmer bewertete das Produkt als Methode und nicht als Arzneimittel). Im Fall von Vigabatrin hat der pharmazeutische Unternehmer zwar einen Antrag auf Geringfügigkeit gestellt, um eine Nutzenbewertung durch den GBA auszusetzen. Da der pharmazeutische Unternehmer diesen Antrag jedoch nach Beginn der Vermarktung gestellt hat, sah die Rechtsfolge die Durchführung eines Nutzenbewertungsverfahrens vor.<sup>354</sup> Aufgrund des nichtvorgelegten Dossiers gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Vigabatrin ist zum Redaktionsschluss des Reportes noch im Markt verfügbar, zu einem um 92 % reduzierten Erstattungsbetrag.

Seit 2011 sind zudem insgesamt 75 neuzugelassene Orphan Drugs einer Nutzenbewertung unterzogen worden. Gut ein Viertel aller abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren entfielen auf dabei Orphan Drugs (n = 106, 24 %), wovon 92 Verfahren im Sinne der Orphan Drugs Bestimmungen eine vereinfachte Nutzenbewertung, also vor Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro GKV-Jahresumsatz, durchliefen. Dabei steigt seit 2017 auch die Anzahl erneut bewerteter Orphan Drugs analog zum Gesamtmarkt kontinuierlich an (Vgl. Abbildung 35). Unter den 106 Nutzenbewertungsverfahren für Orphan Drugs sind inzwischen 31 erneute Nutzenbewertungen eines bereits bewerteten Orphan Drugs. Dies entspricht einer Re-Evaluationsquote von 29 %. Unter allen übrigen Arzneimitteln wurden inzwischen bereits fast jedes Zweite (41 %) wenigstens ein zweites Mal bewertet.

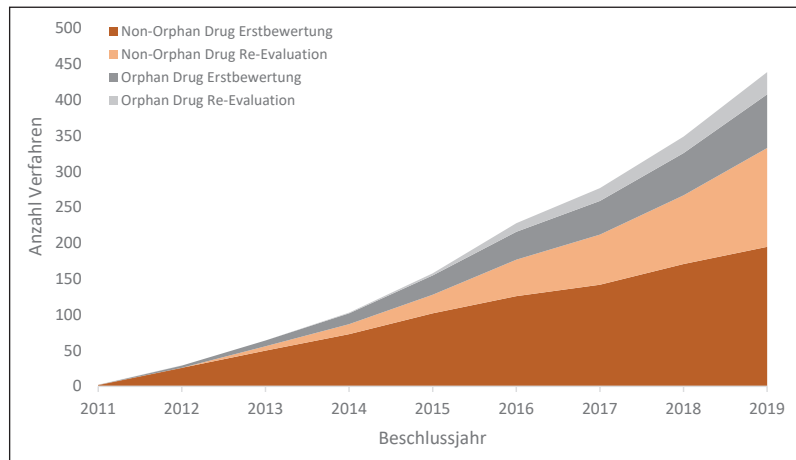
## Orphan Drugs

<sup>353</sup> Der GKV-Spitzenverband hat in der Vergangenheit den Wunsch nach einer weiteren Verschärfung der Sanktionierungsmöglichkeiten geäußert. So sollen Wirkstoffe, für die Hersteller kein Nutzendossier vorgelegt haben, auch aus der Verordnung ausschließbar sein. Vgl. hierzu GKV-Spitzenverband (2020).

<sup>354</sup> Wortprotokoll zum Nutzenbewertungsverfahren von Vigabatrin vom 11.11.2019.

## Re-Evaluations- quote

Abbildung 35: Entwicklung der Erstbewertungen und Re-Evaluationen, 2011 bis 2019



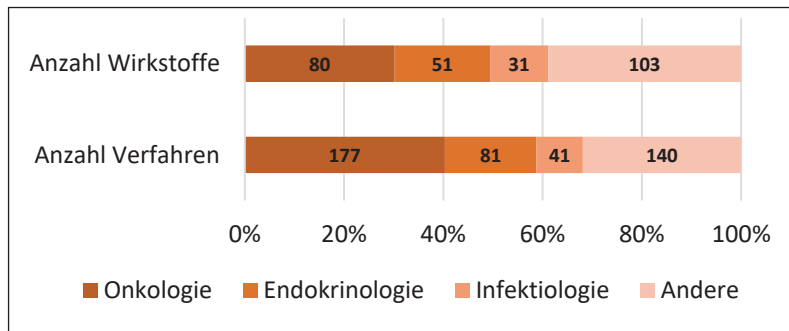
Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2019.

Dabei sind sowohl bei Orphan Drugs als auch bei Nicht-Orphan Drugs 65 % aller erneuten Nutzenbewertungsverfahren auf die Zulassung neuer Anwendungsgebiete zurückzuführen. Für Orphan Drugs sind Re-Evaluationen bislang zudem dann häufig, wenn die der Umsatzschwellenwert überschritten wurde (23 % aller Re-Evaluationen). Vor dem Hintergrund, dass in 22 Orphan Drug-Verfahren der Beschluss zeitlich befristet wurde, bislang aber nur zwei abgeschlossene erneute Nutzenbewertungsverfahren nach Fristablauf für Orphan Drugs vorliegen, ist mit weiteren Re-Evaluationen von Orphan Drugs in den kommenden Jahren zu rechnen.

## Anwendungs- gebiete

Die frühe Nutzenbewertung ist Spiegelbild der aktuellen Forschungsbemühungen pharmazeutischer Unternehmer. Anhand der bislang nutzenbewerteten Wirkstoffe bzw. durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zeigt sich auch weiterhin, dass sich das Innovationsgeschehen im patentgeschützten Marktsegment im Wesentlichen auf drei Anwendungsgebiete konzentriert. Neue Wirkstoffe aus der Onkologie (30 %), Endokrinologie (19 %) und Infektiologie (12 %) machen zusammen 61 % der zwischen 2011 und 2019 nutzenbewerteten Wirkstoffe aus (vgl. Abbildung 36). Dabei entfielen 67 % der bislang durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren auf diese drei Anwendungsgebiete.

Abbildung 36: Anzahl der Nutzenbewertungen je Anwendungsgebiet



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

## 5.2 Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens

### 5.2.1 Ergebnisse der Nutzenbewertungsverfahren

Im Mittelpunkt der frühen Nutzenbewertung durch den GBA und das IQWiG steht im Ergebnis die Quantifizierung des Zusatznutzens sowie eine Bewertung der Ergebnissicherheit für die von dem pharmazeutischen Unternehmen eingereichte Evidenz im Hinblick auf die vorab festgelegte Fragestellung des Dossiers. Der Zusatznutzen wird dabei auf der Ebene des zugelassenen Anwendungsgebiets festgesetzt, wobei die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf Ebene der Fragestellung saldiert wird.

Die Nutzenbewertungsergebnisse lassen sich auf unterschiedlichen Ergebnismaßen aggregieren:

- Wirkstoffebene
- Verfahrensebene
- Indikations-/Teilpopulationsebene
- Patientenebene<sup>355</sup>

Zunächst lässt sich bei Betrachtung der Verfahrenssystematik auf Ebene aller abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren bestimmen, inwieweit wenigstens einer der innerhalb eines Verfahrens gebildeten Fragestellungen bzw. Teilpopulationen ein Zusatznutzen anerkannt wurde. In den bislang 439 Verfahren mit Dossierbewertung wurden in insgesamt 57 % für wenigstens eine Teilpopulation durch den GBA ein Zusatznutzen identifiziert. Der Wert bleibt dabei im Vergleich zu den Vorjahren konstant. Der Anteil des Zusatznut-

**Bewertungs-  
ergebnisse**

**60 % Zusatznut-  
zenquote**

<sup>355</sup> Auf die Betrachtung der Patientenebene soll im Folgenden verzichtet werden, da es aufgrund mehrerer Verfahren innerhalb eines Indikationsgebietes und sich überschneidenden Anwendungsgebieten zu Mehrfachzählungen und in Folge dessen zu einer verzerrten Ergebnisdarstellung kommen würde.

zens steigt, wenn nicht nutzenbewertete Wirkstoffe ohne Dossier ausgeschlossen werden bzw. sinkt, wenn nur uneingeschränkte Nutzenbewertungsverfahren einbezogen werden.

Tabelle 19: Zusatznutzen auf Verfahrensebene

Perspektive	Verfahren	Zusatznutzen
Alle Verfahren (2011–2019)	439	251 (57 %)
Mit Dossierbewertung	419	251 (60 %)
Vollständige Nutzenbewertung*	327	159 (49 %)
*Exklusive Verfahren ohne Herstellerdossier und Orphan Drugs ohne vollständige Nutzenbewertung		

Bei Vorliegen zumindest eines Anhaltspunktes eines positiven Effektes auf Endpunktebene sind zur Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens folgende quantitative Aussagen möglich:

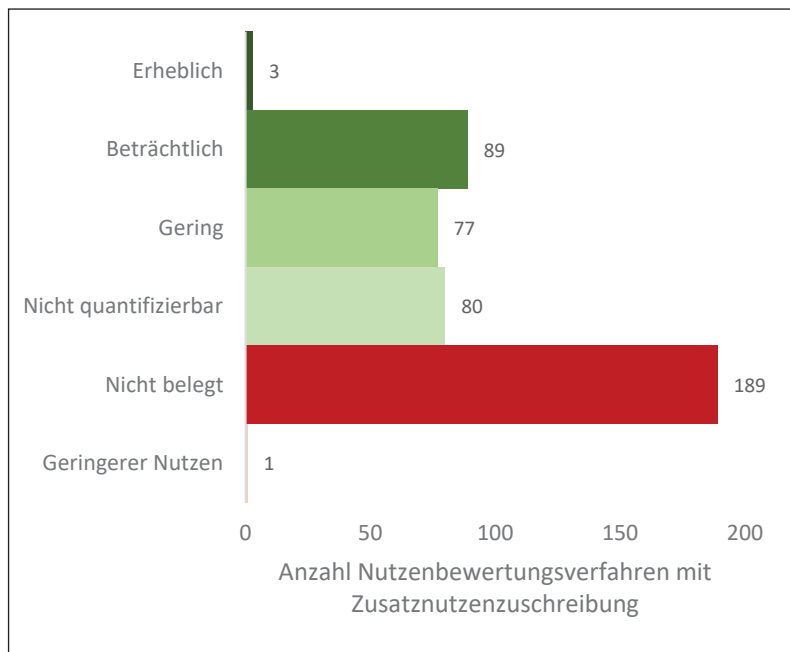
- erheblich
- beträchtlich
- gering
- nicht quantifizierbar

**„Zusatznutzen nicht belegt“ häufigstes Ergebnis**

Innerhalb der 439 bis Ende 2019 durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zeigt sich, dass innerhalb der in wenigstens einer Teilpopulation positiv bewerteten Verfahren am häufigsten ein im Ausmaß beträchtlicher oder geringer Zusatznutzen vergeben wird (vgl. Abbildung 37). Das höchstmögliche Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzen wurde bislang erst dreimal erreicht (chronologisch: Propranolol, Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf) und Nusinersen). Ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen wird zudem fast ausschließlich Orphan Drugs zugeschrieben (74 %, 59/80). Die häufige Zuschreibung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Orphan Drugs ist unter anderem auch darauf zurück zu führen, dass der Gesetzgeber als Innovationsanreiz Orphan Drugs qua Zulassung einen Zusatznutzen zuspricht, so dass der GBA im Verfahren lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der verfügbaren Evidenz bewertet. Diese gesetzliche Fiktion wird jedoch getragen durch die europaweit geltenden regulatorischen Anforderungen zur Erlangung eines Orphan-Status im Rahmen der Zulassung. Entsprechend der maßgeblichen EU-Verordnung ist ein Orphan-Status an einen „Zusatznutzen“ in dem Sinne geknüpft, dass der neue Wirkstoff in einem Anwendungsgebiet zugelassen werden soll, in dem bislang keine zufriedenstellende Behandlungsoption verfügbar

war oder die neue Therapieoption einen erheblichen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen darstellt.<sup>356</sup>

Abbildung 37: Ausmaß des Zusatznutzens auf Verfahrensebene



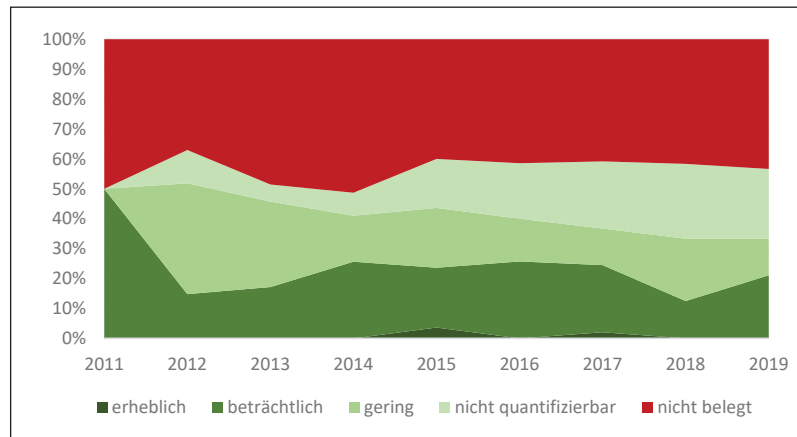
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

Neben den positiv bewerteten Verfahren sind in jedem Jahr auch jene Verfahren von besonderem Interesse, in denen ein Zusatznutzenbeleg nicht gelang. Der Anteil der Verfahren mit nicht belegtem Zusatznutzen liegt seit dem Jahr 2015 konstant bei knapp 40 % (vgl. Abbildung 38). Zu erkennen ist darüber hinaus, dass der Anteil der Verfahren mit einem im Ausmaß „nicht quantifizierbarem“ Zusatznutzen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist. Waren in den Anfangsjahren des AMNOG hierfür überwiegend Orphan Drugs (insb. aufgrund der gesetzlichen Fiktion eines mit Zulassung bereits belegten Zusatznutzens) „verantwortlich“, sind es zuletzt vermehrt auch Nicht-Orphans, für die eine Quantifizierung des Zusatznutzenausmaßes unter den gesetzten Maßstäben der frühen Nutzenbewertung im Rahmen der Erstbewertung nicht möglich ist. Bis Ende 2017 waren noch 80 % aller Verfahren mit im Ausmaß nicht quantifizierbarem Zusatznutzens Orphan Drugs. In den Jahren 2018 und 2019 lag dieser Anteil nur noch bei 66 %.

### Zunahme nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens

<sup>356</sup> Artikel 3 Abs. 1b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des EU-Parlamentes und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Abbildung 38: Ausmaß des Zusatznutzens auf Verfahrensebene nach Jahr der Nutzenbewertung



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

### 5.2.2 Ergebnisse in Abhängigkeit der Bewertungsperspektive

#### Bewertungsperspektiven

Je nach Bewertungsperspektive zeigt sich eine abnehmende Zusatznutzenquote. Während bislang 64 % (n = 167) der seit 2011 zugelassenen Wirkstoffe ein Zusatznutzennachweis in wenigstens einem bewerteten Anwendungsgebiet gelingt, wurde nur in 57 % (n = 249) der Nutzenbewertungsverfahren (ein Wirkstoff kann mehrere Verfahren durchlaufen) ein Zusatznutzen identifiziert. Demgegenüber sind bislang nur 39 % (n = 334) der im Rahmen der Bewertung durch den GBA differenzierten Teilpopulationen bzw. Teilindikationen eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff Zusatznutzentragend (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Zusatznutzenanteil nach Bewertungsperspektive

	Wirkstoffe	Verfahren	Teilpopulationen
<b>Gesamtzahl</b>	<b>259</b>	<b>439</b>	<b>864</b>
Erheblich	3	3	3
Beträchtlich	63	89	104
Gering	51	77	116
Nicht quantifizierbar	50	80	111
<b>Zusatznutzen belegt</b>	<b>167</b>	<b>249</b>	<b>334</b>
<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>	<b>92</b>	<b>189</b>	<b>525</b>
Geringerer Nutzen	0	1	5

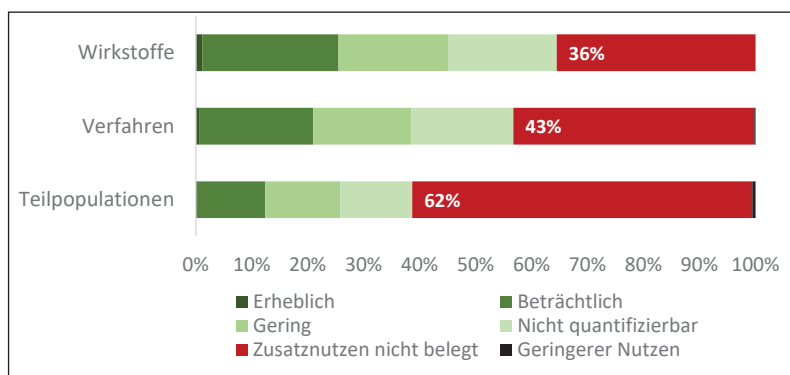
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.



Auf Teilpopulationsebene ist damit ein nicht belegter Zusatznutzen das häufigste Bewertungsergebnis (vgl. Abbildung 39). Auf Verfahrens- bzw. Wirkstoffebene schlägt dies jedoch nicht in vollem Umfang durch, da sich entweder zumindest in anderen Teilpopulationen oder Teilindikationen oder auch in späteren erneuten Bewertungsverfahren vielfach noch positive Bewertungskonstellationen ergeben. Insbesondere auf Wirkstoffebene ist der Anteil der insgesamt positiv bewerteten Arzneimittel aufgrund vielfach positiv bewerteter Marktneueinführungen im Jahr 2019 gegenüber dem Vorjahr rückläufig.

**62 % aller Teilpopulationen ohne belegten Zusatznutzen**

Abbildung 39: Nutzenbewertungsergebnis in Abhängigkeit der Bewertungsperspektive



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

### 5.2.3 Bewertungsergebnisse von Orphan Drugs

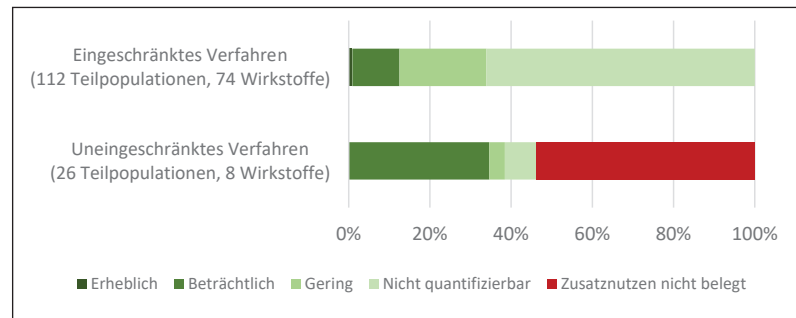
In der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sind für Orphan Drugs besondere Regelungen vorgesehen: Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Solange für das Arzneimittel rechtswirksam eine Zulassung vorliegt, ist demnach – unabhängig von der dem GBA vorliegenden Daten- und Erkenntnislage – ein Zusatznutzen zu unterstellen. Im Ergebnis seiner Nutzenbewertung kann der GBA lediglich über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheiden. Erst, wenn der jährliche Umsatz des Arzneimittels in der gesetzlichen Krankenversicherung 50 Millionen Euro übersteigt, wird innerhalb eines uneingeschränkten Verfahrens überprüft werden, ob der bislang rechtlich unterstellte Zusatznutzen tatsächlich besteht.

**Zusatznutzen von Orphan Drugs**

Diese Umsatzschwelle wurde bis Ende 2019 von acht Orphan Drugs überschritten. Im Rahmen der jeweiligen erneuten Bewertungsverfahren wurden diese Wirkstoffe in 14 Verfahren ohne Einschränkungen bewertet. Das Ergebnis: In 14 der 26 dabei bewerteten Teilpopulationen (54 %) konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden (vgl. Abbildung 40).

### 54 % der Teilpopulationen ohne Zusatznutzen bei Vollbewertung

Abbildung 40: Nutzenbewertungsergebnisse von Orphan Drugs auf Ebene bewerteter Teilpopulationen



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

Doch auch in diesen Konstellationen gibt es wieder Sonderfälle. So entschied der GBA im erneuten Bewertungsverfahren von Venetoclax nach Aufhebung des Orphan Drug-Status zwar, dass der Zusatznutzen in einer der betrachteten Teilpopulationen nicht belegt ist, vergab jedoch einen „informellen Zusatznutzen“, indem Venetoclax „[...] gemäß Fachinformation in der patientenindividuellen Abwägung [...] in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein [kann]“.<sup>357</sup>

### Erste anwendungsbegleitende Datenerhebung

Unabhängig davon ist in 50 % der Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen bei „regulär“ bewerteten Orphan Drugs darauf zurückzuführen, dass zwar Studiendaten vorhanden, diese jedoch zu Nutzenbewertungszwecken nicht geeignet sind. Gar keine Evidenz war nur in drei der 14 Teilpopulationen ohne belegten Zusatznutzen vorhanden. Dennoch ist zukünftig eine Verbesserung der Evidenzlage auch für Orphan Drugs mit eingeschränktem Nutzenbewertungsverfahren zu erwarten. Der GBA will nach Verabschiedung des GSAV (siehe Kapitel 1.2) künftig durch anwendungsbegleitende Datenerhebungen klinische Wissenslücken schließen, die bei Arzneimitteln mit bedingter Zulassung, mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen oder für Orphan Drugs teilweise bestehen. Ziel ist es, schnell eine bessere Datenbasis zur Bewertung des Zusatznutzens zu schaffen. Zolgensma, unter Auflagen durch die EMA in 2020 zugelassen, ist das erste Arzneimittel, bei dem nun anwendungsbezogen Daten erhoben und ausgewertet werden sollen.<sup>358</sup>

<sup>357</sup> Tragende Gründe zum Nutzenbewertungsbeschluss von Venetoclax vom 16.05.2019, S. 8.

<sup>358</sup> GBA (2020).

Damit reagiert der GBA darauf, dass aus seiner Sicht trotz laufender Studien zur Nutzenbewertung keine hinreichenden Daten verfügbar sein werden. Die betrifft insbesondere:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec für die zugelassene Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Onasemnogen-Abepravovec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Patientenpopulation;
- Daten von Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie, die zum Zeitpunkt der Gentherapie mit Onasemnogen-Abepravovec älter als 6 Monate bzw. 6 Wochen sind.<sup>359</sup>

#### 5.2.4 Gründe eines nicht-belegten Zusatznutzens

Für einen durch Beschlussfassung des GBA nicht belegten Zusatznutzen im bewerteten Anwendungsgebiet bzw. den zugrunde liegenden Teilpopulationen gibt es fünf mögliche Gründe:

#### Gründe eines nichtbelegten Zusatznutzens

1. Es wurde kein Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.
2. Es ist keine Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens verfügbar oder die jeweilige Fragestellung (Zusatznutzen im gesamten oder in einem Teilanwendungsgebiet) wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht bearbeitet.
3. Eine Studie ist verfügbar, aber zur Beantwortung der Fragestellung zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.
4. Eine Studie ist verfügbar und geeignet, aber die Auswertung der Daten erfolgte nicht sachgerecht oder ist unvollständig.
5. Eine Studie ist verfügbar und geeignet, aber in der Gesamtschau der Daten zeigte sich kein Vorteil gegenüber der definierten Vergleichstherapie.

Für Diskussionen sorgen dabei regelhaft die Konstellationen drei und vier, also jene, in denen Studiendaten verfügbar sind, jedoch aus unterschiedlichen Gründen durch den GBA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Denn gemäß § 5 Abs. 3 der AM-NutzenV „[...] sind Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen“, wenn die Durchführung von Studien höchster Evidenzstufe unmöglich oder unangemessen ist. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre wünschenswert, wenn es zukünftig gelänge, den Anteil der Verfahren mit nicht belegtem Zusatznutzen aufgrund nicht geeigneter Evidenz weiter zu reduzieren. Eine engere Kooperation des GBA mit den relevanten Zulassungsbehörden ist hierzu ein ers-

#### Bestmögliche Evidenz ≠ bestverfügbare Evidenz

<sup>359</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des GBA über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 16.07.2020.

ter Schritt. Die derzeit diskutierte europäische Harmonisierung (vgl. Kapitel 1.3) der Nutzenbewertung böte Potenzial, Inkongruenzen im Prozess der Evidenzgenerierung durch den pharmazeutischen Unternehmer weiter abzubauen.

In der Klassifikation der Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens lassen sich zwei Konstellationen dahingehend unterscheiden, ob der Beschluss auf einer Auseinandersetzung mit der verfügbaren Evidenz basiert (Gründe vier und fünf) oder ob diese – aus unterschiedlichen Gründen – nicht erfolgt ist. Basierend auf den bislang bewerteten Teilpopulationen ohne belegte Zusatznutzen zeigen sich folgende Begründungsmuster:

Tabelle 21: Begründungsmuster eines nicht belegten Zusatznutzens

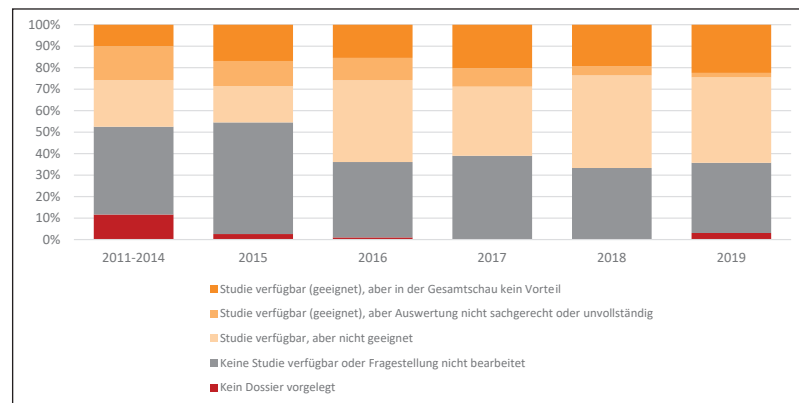
Grund eines nicht belegten Zusatznutzens	Häufigkeit
<b>Teilpopulationen mit nicht belegtem Zusatznutzen</b>	<b>525</b>
Kein Dossier vorgelegt	20 (4 %)
Keine Studie verfügbar/ Fragestellung nicht bearbeitet	203 (39 %)
Studie verfügbar aber nicht geeignet	166 (32 %)
Studie verfügbar und geeignet, aber Analyse/ Darstellung nicht geeignet	48 (9 %)
Studie verfügbar und geeignet, aber in der Gesamtschau kein Vorteil	88 (17 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

### Gründe nichtbelegten Zusatznutzens

Abbildung 40 zeigt, dass der Anteil der Teilpopulationen ohne Zusatznutzen, welcher sich aus den verfügbaren Studiendaten und Analysen ableiten lässt, relativ konstant bei ca. 20 % liegt. Gegenüber 2018 zeigten sich in 2019 keine größeren Veränderungen.

Abbildung 41: Gründe eines nicht belegten Zusatznutzens auf Ebene bewerteter Teilpopulationen



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 31.12.2019.

### 5.3 Erstattungsbeträge

#### 5.3.1 Wie werden Preise für neue Arzneimittel gebildet?

Im Anschluss an die frühe Nutzenbewertung wird zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband ein Erstattungsbetrag als Rabatt auf den ursprünglichen Listenpreis des pharmazeutischen Unternehmers verhandelt. Nach § 6 der Rahmenvereinbarung im Sinne des § 130b Absatz 9 SGB V sind zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages insbesondere die folgenden Kriterien heranzuziehen:

- der Beschluss des GBA über die Nutzenbewertung mit den darin getroffenen Feststellungen
  - zum Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zVT,
  - zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen,
  - zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und
  - zu den Therapiekosten auch im Vergleich zur zVT;
- das vom pharmazeutischen Unternehmer erstellte Dossier einschließlich nachgereichter und vom GBA berücksichtigter Unterlagen;
- die von dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilten tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern und
- die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel.

Die europäischen Abgabepreise sowie die Jahrestherapiekosten werden dabei nur auf Anwendungsgebiete bzw. Teilpopulationen mit Zusatznutzen bezogen. Dabei sind o. g. Kriterien nur bedingt deterministisch, sondern unterliegen regelhaft einer Verhandlungseini-gung.<sup>360</sup>

Entscheidet sich der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von vier Wochen nach Veröffentlichung des GBA-Beschlusses, die Verhandlung mit dem GKV-Spitzenverband nicht durchzuführen, verpflichtet er sich damit, sein neues Arzneimittel in Deutschland aus dem Verkehr zu nehmen. Dieses Vorgehen wird als „opt-out“ bezeichnet und hat zur Folge, dass kein Erstattungsbetrag in Deutschland gelistet ist. Damit können andere Länder ihren Arzneimittelpreis nicht auf einen ermäßigten deutschen Erstattungsbetrag referenzieren.

#### „Opt-out“-Regel

Die Verhandlungen sind vertraulich. Am Ende einer abgeschlossenen Verhandlung wird lediglich der verhandelte Erstattungsbetrag in dem Preisverzeichnis (Lauer-Taxe®) veröffentlicht. Der verhandelte

<sup>360</sup> König, Penske (2017).

Erstattungsbetrag gilt spätestens ab dem 13. Monat nach erstmaligem Inverkehrbringen für alle Arzneimittel, die den betreffenden Wirkstoff enthalten. Das 14. SGB V Änderungsgesetz präzisierte dies, indem die Phase der freien Preisbildung nur einmalig je Wirkstoff gewährt wird. Dies soll unterbinden, dass pharmazeutische Unternehmer durch einen verzögerten Markteintritt oder eine strategische Aufteilung der Anwendungsgebiete die Phase der freien Preisbildung erneut auslösen oder verlängern können. Davon abweichende Vereinbarungen zu Gunsten der GKV sind möglich. Zudem können gestaffelte Preisabschläge vereinbart werden. Der vereinbarte Erstattungsbetrag gilt auch für die private Krankenversicherung, Beihilfeträger und Selbstzahler. Bringt ein Re-Importeur ein Arzneimittel erstmalig auf den deutschen Markt, gelten der Nutzenbeschluss und der verhandelte Erstattungsbetrag des Originalpräparates auch für das Reimport-Arzneimittel.

**Vertragslaufzeiten** Die Mindestvertragslaufzeit eines Vertrags nach § 130b SGB V beträgt ein Jahr. Im Falle eines neuen Beschlusses einer weiteren Nutzenbewertung oder Kosten-Nutzenbewertung oder der Voraussetzung zur Bildung einer Festbetragsgruppe kann vor Ablauf der Frist gekündigt werden. Damit unterscheiden sich Verträge nach § 130b maßgeblich von denen nach § 130a Abs. 8 SGB V. Die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 haben eine empfohlene Laufzeit von zwei Jahren und bringen so ein höheres Maß an Planungssicherheit für den pharmazeutischen Unternehmer.

Nach Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen können zudem selektive, also kassenindividuelle § 130c-Verträge zur Generierung zusätzlicher Rabatte für die vertragsschließende Krankenkasse vereinbart werden. Für den pharmazeutischen Unternehmer ergeben sich nach zentralen Preisverhandlungen allerdings nur geringfügige Anreize zur selektiven Nachsteuerung. Diese könnten zum Beispiel in einer beschleunigten Marktdurchdringung und der Absatzstärkung liegen.

### 5.3.2 Erstattungsbeträge

Nachfolgend aufgelistete Rabatte ergeben sich aus der zum 01.04.2020 in der Lauer Taxe gelisteten Differenz des Netto-Herstellerabgabepreises (ApU) und dem Netto-Rabattwert nach § 130b SGB V. Die Berechnungen erfolgten auf Basis der im GBA-Beschluss zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten angegebenen Packung.

**Preisverhandlungen häufig erfolgreich** Für drei Viertel aller seit 2011 neu eingeführten Wirkstoffe konnte bis zum 01.04.2020 erfolgreich ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, zu welchem sich das jeweilige Arzneimittel zum Zeitpunkt der Analyse auch noch im Vertrieb befindet (vgl. Tab. 22). 16 weitere Wirkstoffe sind mit einem durch die Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbetrag zum 01.04.2020 verfügbar. Für 8 bis Ende 2019 nut-

zenbewerteten Wirkstoffe lag zum 01.04.2020 noch kein Erstattungsbetrag vor. Die übrigen Wirkstoffe sind heute nicht mehr in Deutschland verfügbar.

Tabelle 22: Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlungen

Erstattungsbetrag	Anzahl
<b>Anzahl bewerteter Arzneimittel</b>	<b>264</b>
<b>Marktrücknahme</b>	<b>30 (11 %)</b>
<b>Im Handel</b>	<b>234 (89 %)</b>
Davon vereinbart	200 (76 %)
Davon festgesetzt	16 (6 %)
Erstattungsbetrag offen	8 (3 %)
Festbetrag	5 (2 %)
Von der Apothekenvertriebskette ausgenommen	5 (2 %)

Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 01.04.2020.

Die genannten 16 durch die AMNOG-Schiedsstelle festgesetzten Erstattungsbeträge bilden indes nicht die tatsächlichen Ergebnisse der Schiedsverfahren ab. Insgesamt wurden bis Ende 2019 81 Schiedsverfahren für 71 neue Arzneimittel initiiert. 73 % (59/81) dieser Schiedsverfahren wurden nach der Erstbewertung eines neuen Arzneimittels initiiert, 15 % nach Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes. Jeweils drei Schiedsverfahren folgten auf eine Neubewertung nach Fristablauf bzw. nach Antrag durch den pharmazeutischen Unternehmer. Vier weitere Schiedsverfahren folgten auf den Ablauf bzw. die Kündigung eines § 130b-Vertrages. Näheres zu den bislang abgeschlossenen Schiedsverfahren findet sich im Beitrag des GKV-Spitzenverbandes (Kap. 3.4).

## Schiedsverfahren

### 5.3.3 Nutzenbewertungsrabatte

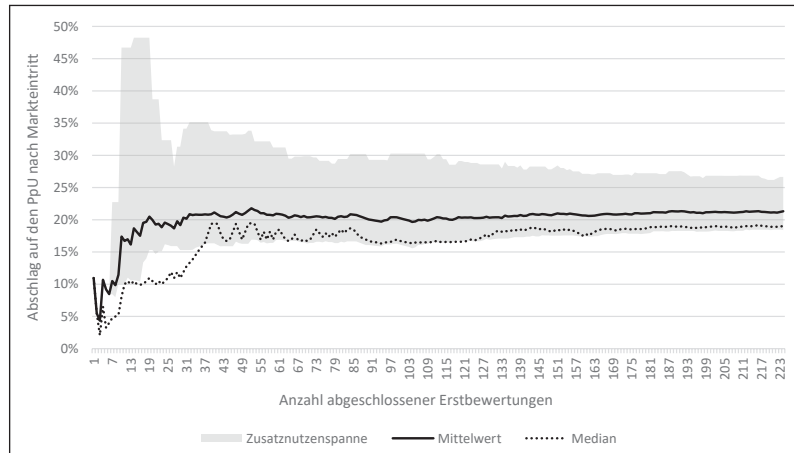
Die von den Vertragsparteien vereinbarten Nutzenbewertungsrabatte nach Abschluss der Erstbewertung liegen bei durchschnittlich 21,4 % (Spanne: 0 % bis 70,7 %; Median: 19,1 %).<sup>361</sup> Der mittlere Preisabschlag auf den frei vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Listenpreis ist dabei in den vergangenen Jahren erstaunlich stabil und liegt je Analysejahr konstant zwischen 19,5 % und 24,5 %. Zudem zeigt sich, dass sich der Spielraum für Preisabschläge auch in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses

## Rabatte auf Listenpreis

<sup>361</sup> Preisänderungen nach Bewertung weiterer Anwendungsgebiete oder erneuter Nutzenbewertung sind im Gegensatz zu vergleichbaren Analysen aus den Vorjahren hier nicht berücksichtigt.

im Wesentlichen auf einen Korridor zwischen 18 % bei belegtem Zusatznutzen und 27 % bei nicht belegtem Zusatznutzen verengt hat (vgl. Abbildung 42). Inwiefern dies ein Indikator dafür ist, dass sich die Preisfindung für neue Arzneimittel zum Teil auch in die Phase der Marktentwicklung nach der frühen Nutzenbewertung verschiebt, soll in Kapitel 6.3 explorativ untersucht werden.

Abbildung 42: Zeitliche Entwicklung der durchschnittlichen Preisabschläge nach Erstbewertung



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 01.04.2020.

### Ablösung des Herstellerrabattes

Für 32 % aller bislang vereinbarten oder festgesetzten Erstattungsbeträge nach einer Erstbewertung liegt zudem eine Vereinbarung zur Ablösung des Herstellerrabattes von derzeit 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V vor. Entsprechende Abschläge sind auf den in der Lauer Taxe angegebenen Nutzenbewertungsrabatt anzurechnen.

Im Sinne des Konzeptes der nutzenbasierten Preisbildung von hervorgehobenem Interesse ist der Effekt der Nutzenbewertungsergebnisse auf die Erstattungsbetragsverhandlungen. Dabei ergeben sich in Kombination mit dem Grad der Ergebnissicherheit bei einem Zusatznutzen 18 Kombinationsmöglichkeiten. Aufgrund der nach wie vor für den Zweck statistischer Analysen geringen Anzahl verhandelter Erstattungsbeträge insbesondere in einigen der sich daraus ergebenden Teilgruppen erscheint lediglich eine nach Zusatznutzenausmaß differenzierte Betrachtung sinnvoll möglich.

### Ø 26,3 % Preisabschlag bei nicht belegtem Zusatznutzen

Bei Betrachtung der mittleren Abschläge der Wirkstoffe, welche sich zum 01.04.2020 noch im Vertrieb befanden und für die bis zu diesem Datum ein Erstattungsbetrag vereinbart oder festgesetzt wurde, ist eine grundsätzliche Tendenz erkennbar: Der durchschnittliche Herstellerrabatt beträgt für Wirkstoffe mit beträchtlichem Zusatznutzen 15,3 % (vgl. Tab. 24). Erwartungsgemäß liegen die durchschnittlichen Nutzenbewertungsrabatte für die Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen mit 20,9 % bzw. für Wirkstoffe mit nicht belegtem Zusatznutzen mit 26,3 % über diesem Wert. Auch die Streu-



ung der vereinbarten bzw. festgesetzten Nutzenbewertungsrabatte ist bei Wirkstoffen mit nicht belegtem Zusatznutzen bedeutend größer (vgl. Abbildung 42). Die Preisabschläge für Wirkstoffe mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen sind indes nur eingeschränkt bewertbar, da 86 % aller dabei betrachteten Wirkstoffe Orphan Drugs mit nur eingeschränktem Bewertungsverfahrens sind.

Tabelle 24: Nutzenbewertungsrabatte nach Erstbewertung in Abhängigkeit des Nutzenbewertungsergebnisses

Zusatznutzen	Anzahl	Ø-Rabatt	Median	Spanne
Erheblich	2	–	–	–
Beträchtlich	47	15,3 %	14,0 %	0 – 45,9 %
Gering	47	20,9 %	19,7 %	0 – 51,7 %
Nicht quantifizierbar	51	20,2 %	20,3 %	2,1 – 40,5 %
<b>Zusatznutzen belegt</b>	<b>147</b>	<b>18,7 %</b>	<b>17,2 %</b>	<b>0 – 51,7 %</b>
Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet belegt	94	19,2 %	18,6 %	0 – 51,7 %
Mischpreis	53	17,7 %	14,2 %	0 – 51,1 %
<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>	<b>80</b>	<b>26,3 %</b>	<b>25,7 %</b>	<b>0 – 70,7 %</b>

Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.04.2020.

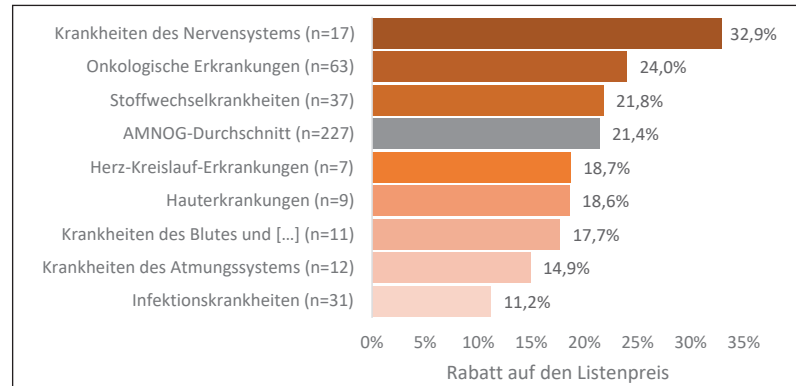
Für insgesamt sieben Arzneimittel wurde im Anschluss an die Erstbewertung kein Abschlag auf den Listenpreis des pharmazeutischen Unternehmers festgelegt. Fünf Mal betraf dies Arzneimittel, für die im Rahmen der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen belegt wurde. Dies ist dann möglich, wenn der Listenpreis des Herstellers bereits zum Zeitpunkt des Markteintrittes zu vergleichbaren oder geringeren Jahrestherapiekosten als die zweckmäßige(n) Vergleichstherapie(n) führt.

Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt für Wirkstoffe, für die ein Premiumpreis aufgrund eines Zusatznutzens im gesamten Anwendungsgebiet vereinbart wurde (n=94), liegt bei 19,2 % (vgl. Tabelle 24). Die durchschnittlichen Abschläge für Wirkstoffe mit Mischpreis liegen mit 17,74 % etwas darunter (n=53). Zudem sind inzwischen deutliche Unterschiede in der Rabatthöhe zu beobachten, wenn dahingehend unterschieden wird, ob der Erstattungsbetrag nach Erstbewertung eines Arzneimittels zwischen den Vertragsparteien verhandelt (Ø 20,2 %), oder durch die Schiedsstelle festgesetzt wurde (Ø 32,0 %). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Stichproben jeweils stark selektiert sind, da vornehmlich Wirkstoffe ohne belegten Zusatznutzen in Schiedsverfahren behandelt werden.

### Rabatt bei Mischpreisen

Zudem zeigt sich erwartungsgemäß, dass das durchschnittliche Rabattniveau stark nach therapeutischem Anwendungsgebiet variiert (vgl. Abbildung 43).

Abbildung 43: Durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatte in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes nach Erstbewertung



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.04.2020.

#### 5.3.4 Preisaufläge auf die zVT

Die absolute Höhe des Rabattes ist nur begrenzt als Erfolgskriterium für die Verhandlungen nach § 130b SGB V geeignet, da der Rabatt umso höher ausfällt, je höher der pharmazeutische Unternehmer den Abgabepreis nach § 78 Abs. 3 AMG (Listenpreis) beim erstmaligen Inverkehrbringen festlegt hat. Praktisch ist der Erstattungsbetrag eines neuen Arzneimittels ein Aufschlag auf die Kosten der zVT („Bottom-Up-Prinzip“). Ausgenommen davon sind Orphan Drugs (bis zur Überschreitung einer Umsatzschwelle).<sup>362</sup>

#### Hohe Preisaufläge möglich

Zur Berechnung des durchschnittlichen Aufschlages auf die Jahrestherapiekosten der zVT wurde wie folgt verfahren: Die Jahrestherapiekosten des bewerteten Arzneimittels wurden basierend auf den Dosierungsangaben in den GBA-Beschlüssen sowie den Erstattungsbeträgen (Quelle: Lauer Taxe) berechnet. Die Jahrestherapiekosten der zVT wurden den GBA-Beschlüssen entnommen. Der GBA legt für viele Arzneimittel mehr als eine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Es kann verschiedene Patientengruppen und innerhalb einer Patientengruppe mehrere Behandlungsalternativen geben. Manche Arzneimittel müssen patientenindividuell unterschiedlich dosiert werden, woraus sich Dosierungs- und damit letztlich auch Kostenspannen ergeben. Es ist also anhand der Angaben des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht eine eindeutig

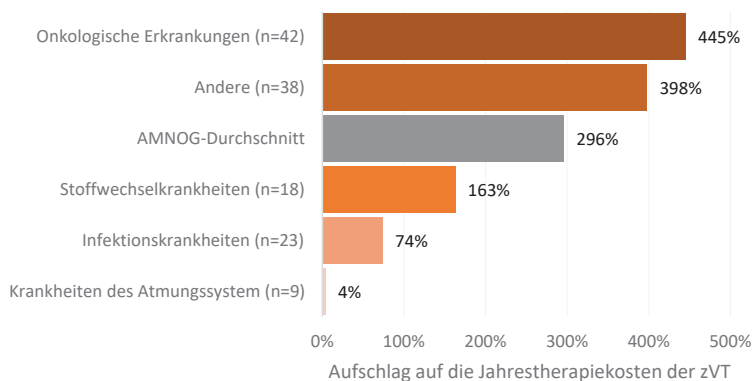
<sup>362</sup> Für diese beschließt der GBA über das Ausmaß des Zusatznutzens ohne Festlegung einer zVT. Das „Bottom-Up-Prinzip“ ist für Orphan Drugs deshalb nicht anwendbar. Stattdessen erfolgt die Preisbildung hier im „Top-Down-Prinzip“ ausgehend vom frei festgelegten Listenpreis.

exakte Kostenangabe der gesamten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Lagen verschiedene Therapieoptionen als zVT vor, wurden diese entsprechend den in den GBA-Beschlüssen genannten Patientenanteilen gewichtet. Lag ein nicht belegter Zusatznutzen vor, wurde die zVT mit den geringsten Jahrestherapiekosten berücksichtigt.<sup>363</sup> Für elf Wirkstoffe konnte aufgrund „patientenindividueller Therapien“ das Preisniveau der zVT nicht bestimmt werden. In einigen Verfahren trifft das lediglich auf einzelne Teilpopulationen zu. In diesen Fällen wurden die entsprechenden Patientengruppen aus der Bildung der gewichteten Jahrestherapiekosten ausgeschlossen.<sup>364</sup>

Der durchschnittliche Aufschlag auf die Jahrestherapiekosten der zVT beträgt für erstbewertete Wirkstoffe bislang 307 % (Spanne: –88 % bis +6.368 %<sup>365</sup>). Werden nur jene Wirkstoffe berücksichtigt, für die ein Zusatznutzen belegt wurde, beträgt das mittlere verhandelte oder festgesetzte Preispremium auf die zVT 518 %. Dabei zeigt sich eine deutliche Beziehung zum therapeutischen Anwendungsgebiet (vgl. Abbildung 44).

### Aufschlag auf die zVT

Abbildung 44: Durchschnittliche (ungewichtete) Preisaufschläge auf die zVT in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.04.2020.

Betrachtet man den durchschnittlichen Aufschlag auf die mittleren Jahrestherapiekosten der zVT, differenziert nach den Ergebnissen der Nutzenbewertung, zeigt sich ein klarer Trend in Abhängigkeit des Nutzen- bzw. Preisbildungsergebnisses. Demnach erhalten Wirkstoffe mit beträchtlichem oder erheblichem Zusatznutzen nach Abschluss des Preisbildungsverfahrens bislang im Durchschnitt deutlich höhere Aufschläge auf die Jahrestherapiekosten der zVT

### Aufschlag und Zusatznutzen

<sup>363</sup> Obwohl in der Praxis ein hiervon abweichendes Vorgehen möglich ist.

<sup>364</sup> Vgl. für diesen Ansatz auch das Vorgehen der Schiedsstelle im Schiedsverfahren zu Vortioxetin vom 29.06.2016, S. 14.

<sup>365</sup> Im Rahmen weiterer Sensitivitätsanalysen lassen sich auch die Aufschläge der bewerteten Arzneimittel auf die Unter- bzw. Obergrenzen der Jahrestherapiekosten der zVT errechnen. Diese liegen basierend auf den 130 berücksichtigten Wirkstoffen im Durchschnitt zwischen +114 % und +936 %.

(+637 %) als Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen (+451 %). Wird basierend auf einem Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet ein Premiumpreis vereinbart, so liegt dieser bislang durchschnittlich 509 % oberhalb der Jahrestherapiekosten der zVT. Ein vereinbarter Mischpreis führte zu vergleichbaren mittleren Aufschlägen in Höhe von 522 %. Im Vergleich zu den Zahlen in Tabelle 24 zeigt sich an diesen Ergebnissen auch die geringe Aussagekraft einer allein auf der Rabatthöhe basierenden Betrachtung: Das Ausmaß des Zusatznutzens hat zwar wenig Einfluss auf die Rabatthöhe, sehr wohl aber tendenziell auf den Preisaufschlag zur zVT.

**Limitationen** Einschränkung ist zu berücksichtigen, dass die hier angegebene Werte nur eine Näherung darstellen. So ergeben sich für Wirkstoffe ohne Zusatznutzen basierend auf den vorliegenden Berechnungen im Vergleich zur zVT nicht immer geringere oder vergleichbare Jahrestherapiekosten. Der Gesetzgeber sieht für diese Wirkstoffe jedoch vor, dass ein Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die zVT führen darf. Die Differenz ist hier wahrscheinlich auf abweichende Gewichtungen der zVT-Kosten über Teilpopulationen zurückzuführen.

#### 5.4 Literatur

Gemeinsamer Bundesausschuss, GBA (2020): GBA konkretisiert Verfahren zu anwendungsbegleitender Datenerhebung – Gentherapie Zolgensma erster Fall. Pressemitteilung vom 16.07.2020.

GKV-Spitzenverband (2020): Fokus: AMNOG-Verhandlungen. URL: [www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog\\_verhandlungen/s\\_thema\\_amnog\\_verhandlungen.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp).

## 6. AMNOG Fakten-Check

Das AMNOG ist seit seiner Einführung Gegenstand kontroverser Debatten. Dies liegt bei einem solch komplexen Verfahren, an dem viele verschiedene Stakeholder – unter anderem Ärzte, Krankenkassen, pharmazeutische Unternehmen – beteiligt sind, in der Natur der Sache. Die Weiterentwicklung des AMNOG lebt vom kritischen Diskurs und ist – auch angesichts der Dynamik des Arzneimittelmarktes – niemals final. Der AMNOG-Report und seine Autoren begleiten diese Diskussionen seit 2015 in systematischer Form auf Basis des jährlich erscheinenden AMNOG-Reportes. Dabei gab es immer wieder Mythen rund um die Ergebnisse der Nutzenbewertung und Preisbildung neuer Arzneimittel, mit welchen sich der Report in den vergangenen Jahren auseinandergesetzt hat und sicherlich auch zukünftig auseinandersetzen wird.

Im diesjährigen Report versuchen wir folgende AMNOG-Mythen zu überprüfen:

1. Das AMNOG ist in bestimmten Konstellationen nicht fair.
2. Die Evidenz für Orphan Drugs ist in der Regel schlecht.
3. Die Preise neuer Arzneimittel steigen kontinuierlich an.
4. Das AMNOG generiert keine Einsparungen.
5. Die Verschreibungspraxis folgt nicht den Nutzenbewertungsergebnissen.

### 6.1 Das AMNOG ist in bestimmten Konstellationen nicht fair

Die Rahmenbedingungen und Bewertungskriterien des AMNOG führen dazu, dass bestimmte Wirkstoffe oder Indikationsgruppen benachteiligt werden.

**Mythos**

Eine zentrale Grundvoraussetzung für ein funktionierendes Nutzenbewertungsverfahren ist, dass dieses fair und frei von Willkür sein muss. Dies impliziert unter anderem, dass weder Hersteller noch bestimmte Indikationsgebiete und damit potenziell auch Patientinnen und Patienten durch die Vorgaben zur Nutzenbewertung in systematischer Weise benachteiligt werden. Während der GKV-Spitzenverband vor dem Hintergrund erfolgreich abgeschlossener Erstattungsbeitragsverhandlungen bereits frühzeitig von der Möglichkeit eines fairen Interessenausgleiches zwischen pharmazeutischer Industrie und der Versichertengemeinschaft gesprochen hat<sup>366</sup>, wies der vfa bereits 2012 darauf hin, dass das AMNOG dazu nicht immer in der Lage sei.<sup>367</sup> Dafür ist auch die grundsätzliche Konzeption des AMNOG verantwortlich, durch welche der GKV-Spitzenverband

**Überprüfung**

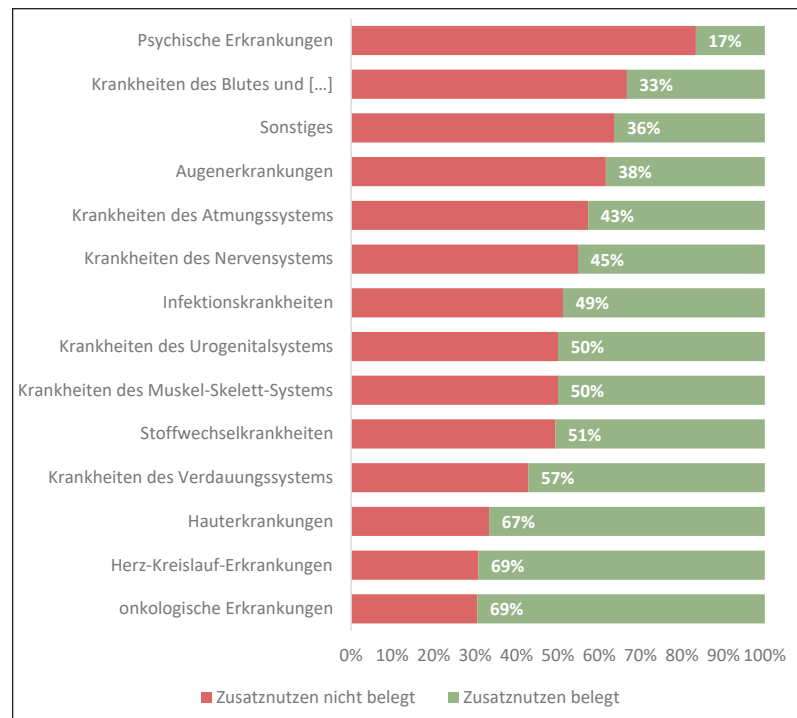
<sup>366</sup> In 2012, siehe DAZ online (2012), aber auch in 2020, siehe GKV-Spitzenverband (2020).

<sup>367</sup> vfa (2012).

nicht nur an den Preisverhandlungen beteiligt ist, sondern bereits früher, innerhalb des GBA, Einfluss auf die Parameter der Nutzenbewertung ausüben kann (sog. „Governance-Problematik“).<sup>368</sup>

Auf Ebene der Bewertungsergebnisse hat der AMNOG-Report regelmäßig auf strukturelle Unterschiede entlang verschiedener Differenzierungslinien hingewiesen. So zeigen die Ergebnisse der Nutzenbewertungen seit Einführung des AMNOG zum Teil deutliche indikationsspezifische Zusammenhänge. In bislang sieben Therapiegebieten gelang auf Verfahrensebene eine Zusatznutzenquote von über 50 %, in vier davon basierend auf zehn oder mehr abgeschlossenen Verfahren. Insbesondere neuen Onkologika gelingt regelmäßig der Nachweis eines therapeutischen Vorteils gegenüber den bereits verfügbaren Therapiealternativen, 69 % aller Verfahren in dieser Indikation wurden positiv bewertet. Neue Medikamente aus den Bereichen Diabetologie und Neurologie, auf welche ein Viertel aller Verfahren entfallen, erreichen hingegen deutlich seltener ein positives Bewertungsergebnis (vgl. Abbildung 45). Dieser Trend hat sich mit den zuletzt abgeschlossenen Verfahren weiter verstetigt.

Abbildung 45: Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abhängigkeit des Anwendungsgebietes



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

<sup>368</sup> Frick, Bungenstock (2015).

Das Ergebnis der Nutzenbewertung korreliert ferner mit der Größe des bewerteten Anwendungsgebietes. Bis Ende 2019 zeigt sich, dass Arzneimittel, welche für eine große Patientenpopulation indiziert sind, seltener ein Zusatznutzen zugesprochen bekommen. In 15 % aller Bewertungsverfahren über eine Neuzulassung bzw. Ausweitung des Anwendungsgebietes wurde eine GKV-Zielpopulation von mehr als 250.000 Personen bestimmt. Die Chance auf einen nicht belegten Zusatznutzen ist für entsprechende Wirkstoffe bis Ende 2019 um das 2,3-Fache erhöht. Darunter sind überwiegend neue Antidiabetika oder Mittel gegen COPD.

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es schwierig ist, in bestimmten, eher chronisch verlaufenden Indikationen den Nachweis eines Zusatznutzens zu erhalten. Hintergrund ist unter anderem, dass GBA und IQWiG zum Nutznachweis patientenrelevante Endpunkte fordern. Neben Vorteilen hinsichtlich des Überlebens sind dies krankheitsbezogene Parameter, Nebenwirkungen oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Angesichts des frühen Zeitpunktes und des Trends hin zu früheren Zulassungen liegen für Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen solche „harten“ Endpunktdaten häufig nicht oder in nicht hinreichender Qualität oder mit ausreichender Nachbeobachtungszeit vor. Stattdessen werden Surrogatparameter wie etwa der Blutzuckerspiegel oder Blutdruck für die Bewertung herangezogen, deren Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte häufig nicht ausreichend validiert ist, was sich entsprechend negativ im Nutzenbewertungsergebnis niederschlägt.

Fraglich ist, was die Alternative wäre. Ein pauschales Absenken der Evidenzanforderungen erscheint vor dem Hintergrund des etablierten hohen Bewertungsstandards nicht sinnvoll. Eine europäische Harmonisierung von Zulassung und Nutzenbewertung sowie die vom GBA in den vergangenen Jahren intensivierte frühe Beratung bieten die Chance, dass sich die klinischen Studienprogramme zukünftig noch stärker an die HTA-Anforderungen angleichen. Ergänzend dazu werden die ersten Programme anwendungsbegleitender Datenerhebung zeigen, ob sich auch nach Markteintritt verwertbaren Daten zum Nutzenbeleg generieren lassen können. Gleichzeitig sind die Vertragsparteien angehalten, unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Verhandlung verfügbaren Datenlage Vertragsmodelle zu finden, die in beidseitigem Interesse eine flexible Preisanpassung an die mit der Nutzenbewertung und der Datenlage verbundenen Unsicherheit erlauben. Dies gelingt bislang nur eingeschränkt.

Das AMNOG hat sich in den letzten zehn Jahren als leistungsfähiges und allgemein akzeptiertes Bewertungs- und Preisbildungsverfahren etabliert. Dennoch offenbaren das zugrundeliegende institutionelle Konstrukt sowie die konkrete Nutzenbewertungspraxis, dass der angestrebte faire Interessenausgleich mitunter nicht vollumfassend gewährleistet werden kann. Die bislang insgesamt geringe Marktrücknahmequote bei nutzenbewerteten Arzneimitteln deutet

**Ergebnis: Mythos  
stimmt eher nicht**

jedoch darauf hin, dass sich die negativen Auswirkungen für die Arzneimittelversorgung in Deutschland in Grenzen halten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es bislang keine umfassenden Analysen dazu gibt, inwieweit die strukturellen Defizite zum Ausbleiben von Markteintritten erfolgversprechender Produkte führen. Bislang sind zumindest keine Blockbuster-Produkte oder erfolgreiche therapeutische Konzepte bekannt, für die keine Markteinführung in Deutschland erfolgt ist. Denkbar ist hingegen, dass unter den Schrittinnovationen, insbesondere im Bereich antidiabetischer Kombinationstherapien, aus Sicht pharmazeutischer Unternehmer der deutsche AMNOG-regulierte Markt nicht mehr geeignet ist, durch einen frühen Markteintritt ein hohes europäisches Preisniveau im internationalen Referenzpreissystem zu etablieren. Es gilt deshalb auch zukünftig, die Verfahrensergebnisse des AMNOG sowie deren Einfluss auf das Versorgungsgeschehen zu begleiten.

## 6.2 Die Evidenz für Orphan Drugs ist in der Regel schlecht

**Mythos** Orphan Drugs genießen im AMNOG Verfahren einen Sonderstatus, der bis heute für viel Diskussion sorgt (vgl. auch Ergebnisse der Stakeholder Befragung, Kap. 2 des vorliegenden Reportes). So müssen Orphan Drugs, solange sie als solche von der EMA klassifiziert sind und nicht die Umsatzschwelle von 50 Mio. überschritten haben, nur eine vereinfachte Nutzenbewertung durchlaufen und erhalten qua Gesetz einen belegten Zusatznutzen zugeschrieben<sup>369</sup>. Mit der Sonderregel sollte ein Anreiz für die Forschung, Entwicklung und schnelle Marktzulassung von Orphan Drugs geschaffen werden. Kritiker monieren seit langem, dass die Evidenzgrundlage bei Orphan Drugs nicht ausreichend sei, um einen Zusatznutzen und die damit einhergehenden hohen Arzneimittelpreise zu rechtfertigen.

**Überprüfung** Die Evidenzgenerierung bei Orphan Drugs unterliegt aufgrund der meist geringen Prävalenz seltener Erkrankungen der Schwierigkeit, ausreichend Patienten für Zulassungsstudien zu rekrutieren, um aussagekräftige Ergebnisse liefern zu können. Orphan Drug-Hersteller werden bei der Zulassung durch die EMA nicht von den Evidenzanforderungen zur Risiko-Nutzen-Abschätzung entbunden. Jedoch kommt es hier häufig zu bedingten Zulassungen (conditional marketing authorization), bei denen keine abschließenden Daten benötigt und non-RCT Studiendesigns leichter akzeptiert werden. RCTs stellen hingegen für den GBA und das IQWiG nicht nur den Goldstandard zum Evidenznachweis im Sinne des § 35a Abs. 1 SGB V dar, sondern werden grundsätzlich als notwendig angesehen, um einen Zusatznutzen zuzusprechen (Ausnahme: dramatische Effekte innerhalb der verfügbaren nicht-RCT-Evidenz).

<sup>369</sup> § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V.



Im GSAV wurde die Debatte um die Evidenz von Orphan Drugs unmittelbar aufgegriffen und gesetzlich ermöglicht, anwendungsbegleitende Datenerhebung (etwa in Form von Registerstudien) zur Quantifizierung des Zusatznutzens zu fordern und dies in nachfolgende Erstattungsverhandlungen miteinzubeziehen<sup>370</sup>. Doch ist die Evidenz bei Orphan Drugs tatsächlich in der Regel so schlecht, wie die Kritiker anführen?

Das IQWiG greift in seinem Rapid Report zu versorgungsnahen Daten in der Nutzenbewertung die Thematik der Evidenzlücken bei Orphan Drugs auf und untersucht die Evidenzgrundlage und die Zusatznutzenbewertung aller Orphan Drugs bei Marktzugang zwischen 2014 und 2018.<sup>371</sup> Daraus ergibt sich, dass rund zwei Drittel (57 von 85 Fragestellungen bei 67 Orphan Drugs) aller relevanten Fragestellungen im Rahmen der Nutzenbewertungen von Orphan Drugs auf Basis von Studien mit Randomisierung durchgeführt wurden. Unter Studien mit Randomisierung können sowohl RCTs als auch indirekte Vergleiche von RCTs über einen gemeinsamen Brückenkomparator verstanden werden.

Tabelle 25: Relation Studiendesign und Evidenzlücke von Orphan Drug-Beschlüssen 2014–2018.

	Studien mit Randomisierung	Studien ohne Randomisierung
<b>Aussagekräftige Daten</b>	33 (39%)	0 (0%)
<b>Zu große Evidenzlücken</b>	21 (25%)	31 (36%)

Quelle: Eigene Darstellung nach IQWiG (2020).

Bei der Hälfte der Fragestellungen mit zugrunde gelegten, randomisierten Studien (insgesamt 33) reichte die Datengrundlage in den Augen des GBA aus, um eine Beurteilung des Zusatznutzens vorzunehmen. Es erfolgte bei 24 Fragestellungen eine Quantifizierung des Zusatznutzens, während neun Fragestellungen keine Verbesserung durch die Orphan Drugs gegenüber der zVT ergaben, sodass auf Grundlage der gesetzlichen Bestimmungen keine Quantifizierung erfolgte. In rund 60 % der Fälle (52 von 85 der Fragestellungen) konnte jedoch aufgrund unzureichender Evidenz der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. In 21 dieser Fälle lagen randomisierte Studien zugrunde. Aus den Tragenden Gründen des GBAs ergibt sich, dass Evidenzlücken sowohl aufgrund unzureichender (bzw. fehlender) Daten der Orphan Drugs (77 % bei 52 Fragestellungen) als auch bei den Daten der Kontrollgruppen (100 % bei 52 Fragestellungen) auftraten. Dabei handelt es sich bei den Evidenzlücken der Kontrollgruppe häufig um ein vollständiges Fehlen der Daten.

<sup>370</sup> § 35a Abs. 3b SGB V i. V. m. § 130b Abs. 3 SGB V.

<sup>371</sup> IQWiG (2020).

Dass Evidenzlücken bei Daten der Kontrollgruppe in Studien ohne Randomisierung auftreten, ist einleuchtend, da in 65 % der Studien ohne Randomisierung keine Vergleichsgruppe vorhanden war oder aber Studiendaten beim Matching nicht vollständig vergleichbar vorlagen. Bei randomisierten Studien kommt es häufig durch methodische Schwierigkeiten zu Evidenzlücken<sup>372</sup>, die sich teilweise durch die Herausforderungen von RCTs bei Orphan Drugs (zu geringe Fallzahl, ethische Überlegungen etc.) erklären lassen. Darüber hinaus lassen sich zwei weitere Beobachtungen tätigen: Zum einen bestehen Evidenzlücken bei Orphan Drugs und etwaigen Kontrollgruppen gleichermaßen auf allen Endpunktgruppen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen). Zum anderen liegen Studien ohne Randomisierung häufiger bei Fragestellungen mit kleineren Populationen vor, wobei kleine Zielpopulationen nicht zwangsläufig zu einer fehlenden Quantifizierung des Zusatznutzens führen.

Im Zeitverlauf lässt sich zudem feststellen, dass sowohl die Anzahl an Verfahren mit bestmöglicher Evidenz (d.h. RCTs) bei den Orphan Drugs als auch damit einhergehend die Anzahl an Quantifizierungen von Orphan Drugs in den einzelnen Jahren leicht ansteigt. Die beobachteten Trends setzen sich auch bei Orphan Drugs mit Marktzulassung in 2019 fort.<sup>373</sup> Rund 55 % der nutzenbewerteten Orphan Drugs legten wenigstens eine RCT als Datengrundlage für die Nutzenbewertung vor, wovon mehr als die Hälfte zum Zusatznutzennachweis hinreichend war (6 × Quantifizierung des Zusatznutzens, 1 × keine Verbesserung gegenüber zVT).

**Ergebnis: Mythos stimmt zum Teil**

Es liegt bei rund 40 % aller zwischen 2014 und 2018 nutzenbewerteten Orphan Drugs ausreichend und verwertbare Evidenz zur Bestimmung des Zusatznutzens vor, sodass sich der Mythos nur zum Teil bewahrheitet. Darüber hinaus bieten weitere 25 % der bewerteten Orphan Drugs-Daten mit grundsätzlichem Verwertungspotenzial an, wenn diese durch die im GSAV vorgesehene, anwendungsbegleitende Datenerhebungen zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden dürfen. Bei einem Drittel aller Orphan Drugs ist die Evidenzgrundlage hingegen in der Tat unzureichend und entspricht insbesondere aufgrund mangelnder Randomisierung nicht den gegenwärtigen Evidenzanforderungen.

### 6.3 Die Preise neuer Arzneimittel steigen kontinuierlich an

**Mythos**

„AMNOG-Report 2019: 100.000 Euro und mehr für neue Medikamente. DAK-Gesundheit kritisiert enormen Kostenanstieg bei Arzneimitteln“ lautete eine Schlagzeile zur Veröffentlichung des AMNOG-Reportes 2019. Hintergrund war ein beobachteter Trend zu immer höheren Markteintrittspreisen. Kostete zwischen 2011 und 2014 im Durchschnitt pro Patient und Jahr nur jedes achte Arznei-

<sup>372</sup> Daten wurden nicht erhoben, Mängel in der Erhebung/bei der Auswertung.

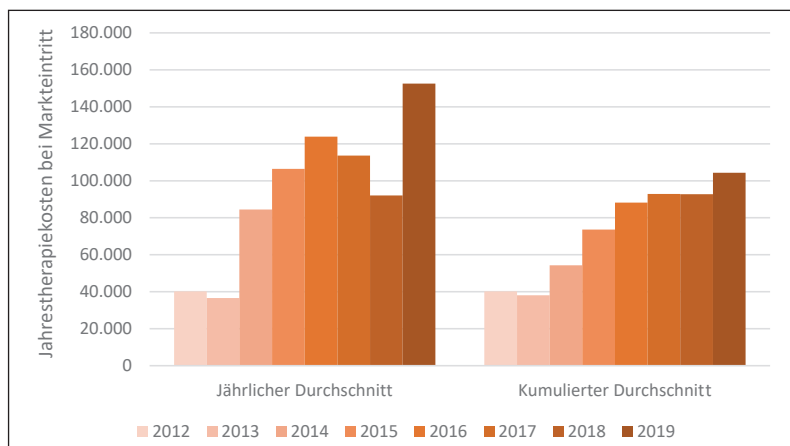
<sup>373</sup> Bis zum Redaktionsschluss lagen 23 weitere Orphan Drugs vor, die einen Marktzugang 2019 besaßen.

mittel über 100.000 Euro, so traf dies zwischen 2015 und 2018 bereits auf jedes vierte zu. Eine Momentaufnahme oder ein sich fortsetzender Trend?

Werden die Jahrestherapiekosten aller seit 2011 nutzenbewerteten Arzneimittel zum Zeitpunkt des Markteintrittes im jährlichen Durchschnitt betrachtet, so fällt zweierlei auf: In den vergangenen Jahren haben sich Marktneueinführungen bzw. Anwendungsgebietserweiterungen, für die Jahrestherapiekosten von 100.000 Euro oder mehr pro Patient anfallen, weiter verstetigt. Dabei sind die durchschnittlichen Kosten pro Patient der im Jahr 2019 neu eingeführten Arzneimittel gegenüber den durchschnittlichen Kosten aller neuen Arzneimittel der letzten zehn Jahre um 65 % gestiegen (vgl. Abbildung 46). Im Durchschnitt lagen für ein im Jahr 2019 neuzugelassenes Arzneimittel die Jahrestherapiekosten pro Patient Kosten zum Zeitpunkt des Markteintrittes bei 152.000 Euro. Unter den zehn neuen Arzneimitteln mit den höchsten Jahrestherapiekosten pro Patient aus den letzten zehn Jahren wurden sechs im Jahr 2019 in den Markt neu eingeführt.

## Überprüfung

Abbildung 46: Entwicklung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten zum Zeitpunkt des Markteintrittes bzw. der Bewertung eines neuen Anwendungsgebietes



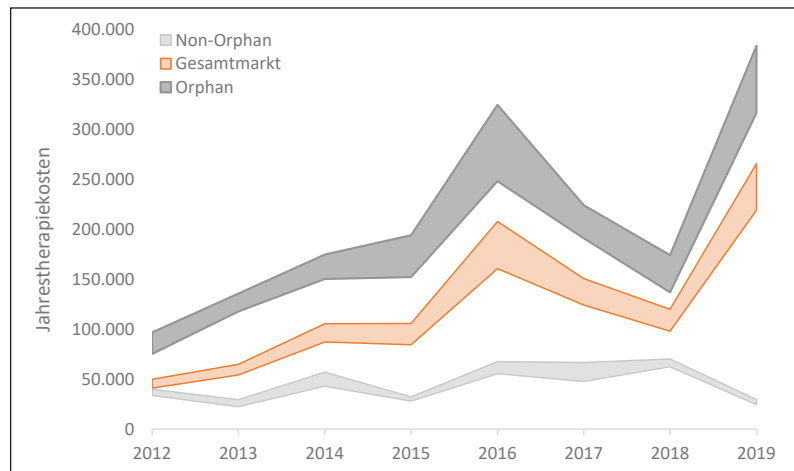
Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

In der kumulierten Betrachtung über den Zeitraum seit Einführung des AMNOG zeigt sich ein treppenstufenartiger Verlauf. Der beobachtete Ausgabenanstieg ist dabei insbesondere auf Orphan Drugs zurückzuführen. Gesellschaftlich besteht jedoch gleichzeitig ein hoher Bedarf nach diesen Arzneimitteln. Deshalb sind hohe bzw. höhere Preise als Anreiz für Forschung und Entwicklung grundsätzlich auch angemessen. Es muss jedoch sichergestellt werden, dass nur dann hohe Preise gezahlt werden, wenn Patientinnen und Patienten wirklich von diesen Arzneimitteln profitieren. Hierzu bedarf es neuer Vertragsmodelle (siehe hierzu auch Kapitel 1.3). Der zentrale Er-

stattungsbetrag erscheint inzwischen nur noch bedingt als Regulativ von Hochpreisarzneimitteln geeignet.

Hintergrund ist, dass im Markt mit Nicht-Orphan Arzneimitteln seit Einführung des AMNOG ein relativ gleichbleibendes Verhältnis von Markteintrittspreisen und späteren, reduzierten Erstattungsbeträgen auf Basis der AMNOG-basierten Preisverhandlungen zu erkennen ist (vgl. Abbildung 47). Gleichzeitig ist zu beobachten, dass bei Orphan Drugs mit durchschnittlich deutlich höheren Jahrestherapiekosten der Spielraum für Preisnachlässe zwar grundsätzlich etwas größer ist (sprich der Abstand zwischen der oberen und der unteren flächendefinierenden Linie größer ist), mit dem beobachteten Anstieg der jährlichen Behandlungskosten pro Patient sich jedoch nicht vergrößert.

Abbildung 47: Entwicklung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten unter Markteintrittspreisen im Vergleich zu verhandelten Erstattungsbeträgen.



Quelle: Eigene Darstellung, Stand: 01.04.2020. Erläuterung: Die obere Linie der Flächen entspricht den mittleren Jahrestherapiekosten unter Markteintrittspreis, die untere Linie denen unter rabattierten Erstattungsbeträgen.

Eine Möglichkeit wäre, dass sich das AMNOG bereits selbst auf die Herausforderungen der Preisfindung von Hochpreistherapien eingestellt hat. Ein Indiz dafür ist unter anderem, dass der GKV-Spitzenverband zuletzt für den Wirkstoff Darvadstrocel erstmals auf seiner Webseite darüber Auskunft gegeben hat, dass er im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen mit dem pharmazeutischen Unternehmer eine Vereinbarung über eine erfolgsabhängige Vergütung geschlossen hat. In den auf Anfrage erhältlichen Details dieser Vertragsanlage sind insbesondere jene patientenbezogenen Kriterien definiert, anhand derer sich der Erfolg bzw. Nutzen der Therapie in Versorgungsdaten (zum Beispiel GKV-Abrechnungsdaten) monitorieren lässt.<sup>374</sup>

<sup>374</sup> GKV-Spitzenverband (2019).

Darüber hinaus lassen sich in Arzneimittelpreisverzeichnissen Preisänderungen nutzenbewerteter Arzneimittel nachvollziehen. Diese Preisänderungen können grundsätzlich bestimmten obligatorischen Verfahrensschritten (Abschluss der Erstattungsbetragsverhandlungen, Festsetzungen nach abgeschlossenen Schiedsverfahren) zugeordnet werden. Zudem wurden bis zum 01.04.2020 126 Preisänderungen für 79 Arzneimittel beobachtet. Diese nicht direkt einem Verfahrensschritt zuzuordnenden Preisänderungen können zum Beispiel das Ergebnis von vertraglich vereinbarten Preissenkungen nach Mengenüberschreitung sein. Denkbar sind auch vereinbarte jährliche Preisstaffelungen. Auch eine reguläre Vertragskündigung und Neuverhandlung ist denkbar.

Der durchschnittliche Preisanstieg für neue Arzneimittel ist ebenso evident wie die insgesamt ansteigenden jährlichen Ausgaben für Arzneimittel. Letztere lagen bislang jedoch innerhalb der insgesamt im Gesundheitswesen beobachteten Steigerungsraten. Aufgrund vielfach gestaffelter Preisabschläge bzw. Nachverhandlungen, Nacherstattungsbeträgen sowie weiteren vertraulichen Preisabschlägen kann dieser Mythos jedoch nur eingeschränkt aufgeklärt werden. Das Gesundheitssystem hat sich in den vergangenen Jahren zum Teil bereits auf neue, hochpreisige Therapieverfahren zum Beispiel durch die Einführung eines Risikopools bei den gesetzlichen Krankenkassen eingestellt. Dieser war ein wichtiges erstes Signal an die Krankenkassen, jedoch keine Lösung für faire Preise neuartiger Therapieoptionen. Für die Preisbildung, die längst nicht mehr nur eine „frühe“ und einmalige Erstattungsbetragsverhandlung ist, benötigt es zukünftig aussagekräftige Versorgungsdaten. In der Frage der Datenverfügbarkeit stellt der Gesetzgeber die Strukturen unter anderem mit dem zuletzt eingeführten Forschungsdatenpool neu auf. Wünschenswert wäre, dass diese Datensätze zukünftig auch für die Preisbildung und Umsetzung alternativer Erstattungsmodelle nutzbar sein werden.

**Ergebnis:  
Mythos stimmt**

#### 6.4 Das AMNOG generiert keine Einsparungen

Ende 2013 fragte die Bundestagsfraktion DIE LINKE die Bundesregierung, wie sich die unterschiedlichen Regelungen aus dem AMNOG auf die Arzneimittelausgabenentwicklung der GKV seit dem 1. Januar 2011 ausgewirkt haben.<sup>375</sup> Das AMNOG wurde initial als Kostendämpfungsgesetz konzipiert, welches eine nutzenbasierte Preisfindung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland einführen sollte. Ausgewiesenes Ziel des Gesetzes war es, Einsparungen im patentgeschützten Arzneimittelsegment zu generieren. Den Ausgangspunkt hierfür bildeten rege Diskussionen um starke Ausgabenzuwächse in eben diesem Marktsegment.<sup>376</sup> Durch die Bewertung des Zusatznutzens und die darauffolgende Verhandlung eines

**Mythos**

<sup>375</sup> BT-Drs. 18/120, S. 2.

<sup>376</sup> BT-Drs. 17/2413, S. 1.

Erstattungsbetrages sollte – so die Idee im Jahr 2010 – das Erstattungsbetragsniveau für neu zugelassene Arzneimittel ebenso wie für patentgeschützte Präparate des Bestandsmarktes an ein zum damaligen Zeitpunkt niedrigeres, europäisches Preisniveau angeglichen werden. Der Gesetzgeber bezifferte dieses Preissenkungspotenzial in der Gesetzesbegründung des AMNOG auf durchschnittlich 16%.<sup>377</sup> Seitdem wurde mehrfach kritisch moniert, dass das AMNOG trotz seiner ausgewiesenen Zielsetzung tatsächlich nur unzureichend Einsparungen generiert.

**Überprüfung** Der durchschnittliche Nutzenbewertungsrabatt liegt seit 2012 relativ stabil bei knapp über 20 %. Diese Rabatte realisieren ein in den vergangenen Jahren konstant wachsendes Einsparvolumen für die GKV-Versorgung. Zu den bislang daraus erzielten Einsparvolumina innerhalb der GKV-Versorgung liegen unterschiedliche, jedoch hinsichtlich der Größenordnung vergleichbare Angaben vor. Je nach Quelle belief sich das Einsparvolumen im Jahr 2017 auf 1,6 bis 1,8 Mrd. Euro. Für 2019 wurde ein weiterer Anstieg um 37 % auf 3,2 Mrd. Euro berichtet (vgl. Tab. 26).

Tabelle 26: Geschätzte Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge

Quelle	2011 – 2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Geschätzte GKV-Einsparungen durch § 130b-Erstattungsbeträge in Mio. EUR</b>						
AVR <sup>373</sup>	618	925	1.350	1.750	2.650	n. a.
Atlas <sup>374</sup>	561	960	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
GKV-SV <sup>375</sup>	630	925	1.350	n. a.	n. a.	n. a.
IQVIA <sup>376</sup>	513	771	1.150	1.573	2.306	3.153

Quelle: Eigene Darstellung, Datenquellen sind in Tabelle angegeben.

Da Einsparungen aus § 130b-Erstattungsbeträgen auch für die PKV gelten, sind Einsparungen in dieser Versichertenpopulation ebenfalls zu berücksichtigen. Für das Jahr 2018 wurden diese mit 303 Mio. Euro quantifiziert, ein Plus von 43 % gegenüber dem Vorjahr.<sup>382</sup>

**Ergebnis:** Das im Gesetzesentwurf genannte jährliche Einsparziel von 2 Mrd. Euro wurde demnach auch ohne Berücksichtigung der PKV-seitigen Effekte spätestens im Jahr 2018 erreicht. Die bis dato als verfehlt bezeichneten Einsparergebnisse des AMNOG relativieren sich in mehrerlei Hinsicht. Eine simple Gegenüberstellung des vom Gesetzgeber 2010 antizipierten Einsparvolumens mit den bislang rea-

<sup>377</sup> BT.-Drs. 17/2413, S. 39.

<sup>378</sup> Schwabe et al. (2019), S. 29.

<sup>379</sup> Häussler (2016).

<sup>380</sup> BT.-Drs. 19/916.

<sup>381</sup> IQVIA (2020).

<sup>382</sup> IQVIA (2019).

lisierten Einsparungen in einer einfachen Summenrechnung wird der Komplexität der Sachlage daher nicht gerecht. Vielmehr hat auch der Gesetzgeber mit der genannten Größenordnung eher eine Prognose („[...] bei vollständiger Umsetzung des Vertragsmodells [...]“)<sup>383</sup> der erzielbaren Einsparungen formuliert.

Eine Vielzahl von Markteffekten konnte potenziell dazu führen, dass das realisierte Einsparvolumen einige Jahre unterhalb den Erwartungen blieb. Dazu zählt zum Beispiel, dass der Gesetzgeber seinerzeit Einsparpotenziale im Bestandsmarkt mit einberechnet hat. Diese sind seit Aufhebung der Bestandsmarkt看wertung 2013 aus der Bewertung der Zielerreichung herauszurechnen. Zur Abbildung der vollständigen AMNOG-induzierten Einsparungen sollten zudem weitere Kompensationsmaßnahmen – etwa der seinerzeit von 6 % auf 7 % erhöhte Herstellerrabatt – berücksichtigt werden. Zudem können weitere potenzielle Einsparungen aus vertraulichen, in der Regel selektivvertraglich vereinbarten Rabatten hier nicht berücksichtigt werden.

### 6.5 Die Verschreibungspraxis folgt nicht den Nutzenbewertungsergebnissen

Zur Beurteilung des Einflusses der Nutzenbewertung auf die Marktdurchdringung neuer Arzneimittel können verschiedene Ergebnismaße herangezogen werden. Dabei werden sowohl kassen- als auch industrieseitig Statistiken zur Marktdurchdringung von AMNOG-Arzneimitteln in Relation zum maximal zu erwartenden Verbrauch diskutiert. Hierzu wird die Anzahl der Patienten der Zielpopulation aus dem GBA-Beschluss multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und der durchschnittlichen Tagesdosis. Datengrundlage für entsprechende Analysen sind beispielsweise die § 217f-Daten des GKV-Spitzenverbandes oder Analysen auf Basis von Daten aus Apothekenabrechnungsdaten.<sup>384</sup> Ergebnis dieser Analysen ist je nach Blickrichtung entweder eine Über- oder eine Unterversorgung mit bestimmten AMNOG-Arzneimitteln.

**Mythos**

Problematisch sind diese Analysen deshalb, weil sie einerseits wirkstoffspezifische Zusammenhänge (z. B. ein überwiegender Einsatz im stationären Setting) ausblenden.<sup>385</sup> Andererseits können auch die der Prävalenzschätzung des GBA inhärenten Unsicherheiten (je nach Richtung Abweichung) zu einer Über- oder Unterschätzung des Versorgungsgrades führen. In 73 % aller bis Ende 2019 vom GBA differenzierten Teilpopulationen war die epidemiologische Schätzung insofern unsicher, als dass mehrere Teilpopulationen umfassende Werte oder Spannen zur Größe der GKV-Zielpopulation machte. Dies ist insbesondere nach 2014 zu beobachten.

**Überprüfung**

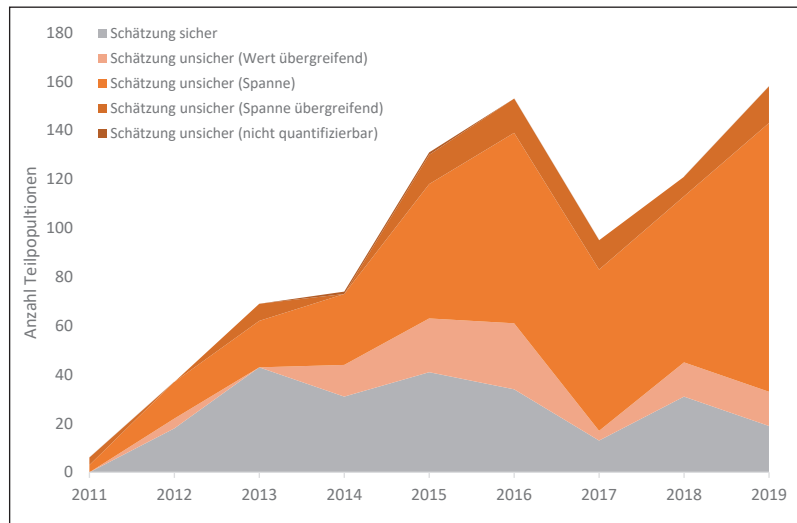
<sup>383</sup> BT.-Drs. 17/2413, S. 38.

<sup>384</sup> Berkemeier, Höer (2016), S. 104ff; Cassel, Ulrich (2017), S. 179.; Haas et al. (2016), S. 4; IGES (2018).

<sup>385</sup> Haas, Pietsch (2018), S. 53.



Abbildung 48: Sicherheit der vom GBA genannten Prävalenzschätzungen je Teilpopulation.



Quelle: Eigene Auswertung, Stand: 31.12.2019.

Neben den auf absoluten Umsatzdaten basierenden Analysen lässt sich auch die relative Marktdurchdringung neuer Arzneimittel zur Beschreibung AMNOG-induzierter Versorgungseffekte heranziehen. Eine solche Analyse zielt nicht darauf ab, eine Über- oder Unterversorgung mit einzelnen neuen Wirkstoffen zu identifizieren, sondern wirkstoffübergreifende Trends in der Marktdurchdringung basierend auf verordneten Tagesdosen abzubilden. Der Anstieg des Verordnungsvolumens (DDD) lässt sich berechnen, indem die relative Veränderung des Verordnungsvolumens zum Vormonat über den betrachteten Zeitraum aufsummiert und dann durch die entsprechende Anzahl der Monate geteilt wird. Der „DDD-Uptake“ gibt damit die durchschnittliche relative Änderung von einem Monat zum anderen über den betrachteten Zeitraum an (entspricht der Wachstumsrate je Zeiteinheit). Die Berechnung relativer monatlicher Veränderungen ist grundsätzlich dann anfällig für Ausreißer im monatlichen Verordnungsvolumen, wenn kleine Volumina betrachtet werden und es zu absolut größeren Mengenunterschieden in aufeinanderfolgenden Monaten kommt.<sup>386</sup>

Basierend auf Daten von 117 Wirkstoffen (alle Wirkstoffe, für die bis zum 30.09.2018 ein volles Beobachtungsjahr nach Veröffentlichung des GBA-Beschlusses vorlag) zeigt sich, dass das Ergebnis der

<sup>386</sup> Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde deshalb die durchschnittliche Wachstumsrate über den entsprechenden Zeitraum berechnet. Der Unterschied zur Berechnung des DDD-Uptakes besteht darin, dass eine konstante Wachstumsrate zugrunde gelegt wird, welche ausgehend von dem Anfangswert nach *n* Monaten zu dem Endwert führt, während der Endwert beim DDD-Uptake keine Berücksichtigung findet. Die errechnete Abweichung zum DDD-Uptake ist hinsichtlich des Ausmaßes jedoch vernachlässigbar.



Nutzenbewertung gemessen am festgestellten Zusatznutzen auch nach sieben Beobachtungsjahren nur begrenzten Einfluss auf die Marktentwicklung neuer Wirkstoffe hat. Die durchschnittliche Uptake-Rate aller AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach GBA-Beschluss liegt bei 12,0 %. Unter Berücksichtigung der absoluten Umsatzvolumina steigt das Umsatzvolumen der betrachteten AMNOG-Präparate innerhalb eines Jahres nach GBA-Beschluss im Mittel um 13,4 %. Dieser Wert ist gegenüber den vergangenen Jahren geringfügig niedriger.

Gleichzeitig bleibt der Befund bestehen, dass Wirkstoffe mit einer großen GKV-Zielpopulation innerhalb eines Jahres nach Vorliegen des GBA-Beschlusses durchschnittlich stärkere prozentuale Umsatzzuwächse als Wirkstoffe in kleinen Anwendungsgebieten erreichen – unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens.

Bei Betrachtung der umsatzgewichteten Mittelwerte liegen die Anstiegsraten des Verordnungsvolumens in Relation zum Zusatznutzenausmaß auf vergleichbarem Niveau. Die durchschnittliche Wachstumsrate für Wirkstoffe ohne Zusatznutzen liegt bei 13,2 %, die von Wirkstoffen mit belegtem Zusatznutzen bei 13,8 %.

Innerhalb der Wirkstoffgruppe mit belegtem Zusatznutzen weisen die erzielten Wachstumsraten im Verordnungsvolumen nach dem GBA-Beschluss ebenfalls vergleichbare Ergebnisse auf. Lag in wenigstens einer Teilindikation ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, stieg das Verordnungsvolumen monatlich im Durchschnitt um 13,8 % an (vgl. Abb. 48). In dieser Gruppe tragen vor allem jene Wirkstoffe mit bislang großen Verordnungsvolumina diesen Effekt (insbesondere Acridiniumbromid/Formoterol, Sacubitril/Valsartan und Ticagrelor), weshalb die mengengewichtete Wachstumsrate deutlich oberhalb der ungewichteten Rate liegt. Wirkstoffe mit geringem Zusatznutzen liegen auf gleichem Niveau. Wirkstoffe mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen sind überwiegend Orphan Drugs, welche aufgrund abweichender Versorgungsstrukturen gesondert betrachtet werden müssen. Orphan Drugs zeigen bislang langsamere Adoptionsraten, da für diese der durchschnittliche monatliche Anstieg im Verordnungsvolumen im Zeitraum nach Veröffentlichung des GBA-Beschlusses mit 11,7 % (rohe Wachstumsrate: 11,2 %) deutlich unterhalb des Durchschnittes des AMNOG-Marktes liegt.

Ein GBA-Beschluss ersetzt weder in seinen Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie noch zum relativen Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs die ärztliche Indikationsstellung im Einzelfall. Das bedeutet auch, dass sich aus dem GBA-Beschluss weder ein Verordnungszwang für Arzneimittel mit Zusatznutzen noch einen Hinweis gegen den Einsatz eines neuen Arzneimittels ohne Zusatznutzen ableiten lässt. Ausnahme stellen hier ggf. die wenigen Teilindikationen dar, in welchen der GBA einen geringeren Nutzen festgestellt hat. Aufgrund der Nutzen- und Preissignale, welche mit der frühen Nutzenbewertung verbunden sind, könnte jedoch vermutet werden,

**Ergebnis: Mythos  
stimmt zum Teil**

dass das Ergebnis über das Ausmaß des Zusatznutzens die Marktdurchdringung beschleunigt.<sup>387</sup>

Die Idee des im Rahmen des AMNOG-Reportes berechneten „DDD-Uptakes“ ist es, einen potentiellen Mengeneffekt unmittelbar nach erfolgter Beschlussfassung des GBA zu isolieren. Gleichwohl ist einschränkend zu berücksichtigen, dass bei Wirkstoffen, die innerhalb eines kurzen Zeitraumes unmittelbar nach Marktzugang ein hohes Umsatzvolumen erreichen, trotz später belegten Zusatznutzens in der Betrachtungsperiode nur noch einen vergleichsweise geringen Anstieg im Volumen verzeichnen. Dies kann auch dann beobachtet werden, wenn innerhalb des Anwendungsgebietes eines neuen Wirkstoffes aufgrund einsetzenden Innovationswettbewerbes in rascher Abfolge weitere neue Produkte in den Markt kommen.

## 6.6 Literatur

- Beerheide, R., Maybaum, T. (2017): Interview mit Prof. Josef Hecken, unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA): „Kämpfe mit dem Flammenschwert für die Selbstverwaltung“. Deutsches Ärzteblatt; 114 (3): A-62/B-57/C-57.
- Berkemeier, F., Höer, A. (2016): AMNOG-Reporting, in: Häussler, B., Höer, A., de Millas, C. (Hrsg.): Arzneimittel-Atlas 2016. Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin.
- Cassel, D., Ulrich, V. (2017): AMNOG-Check 2017. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden.
- Deutsche Apotheker Zeitung, DAZ online (2012): GKV: Interessenausgleich funktioniert. DAZ online vom 04.12.2012.
- Frick, M.; Bundenstock, J. (2015): Problem AMNOG-Governance: Macht ohne Gewaltenteilung, in: Wille, E.: Verbesserung der Patientenversorgung durch Innovation und Qualität. 19. Bad Orber Gespräche über kontroverse Themen im Gesundheitswesen. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main.
- GKV-Spitzenverband (2019): Anlage der Erstattungsbetragsvereinbarung nach § 130b SGB V. URL: [www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung/\\_1/arzneimittel/amnog\\_sonst\\_vb/18031sv20180601.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung/_1/arzneimittel/amnog_sonst_vb/18031sv20180601.pdf).
- GKV-Spitzenverband (2020): Fokus: AMNOG-Verhandlungen. URL: [www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog\\_verhandlungen/s\\_thema\\_amnog\\_verhandlungen.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/amnog_verhandlungen/s_thema_amnog_verhandlungen.jsp).

<sup>387</sup> Ulrich, Cassel (2016), S. 31.

- Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., Kleinert, J.M., Rózyńska, C. (2016): Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung. Stand: 28.04.2016, GKV-Spitzenverband.
- Haas A, Pietsch K (2018): Der „AMNOG-Check 2017“ – Alter Wein in neuen Schläuchen. G+S; 1/2018: 50–53.
- IGES (2018): Auswirkung der frühen Nutzenbewertung auf die Versorgung: erwarteter und tatsächlicher Wirkstoffverbrauch. Veröffentlicht online am 04.01.2018. URL: [www.arzneimittelatlas.de/nutzenbewertung/amnog-reporting/verbrauchsentwicklung/](http://www.arzneimittelatlas.de/nutzenbewertung/amnog-reporting/verbrauchsentwicklung/).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit, IQWiG (2020): Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Rapid Report. Version 1.0 vom 24.01.2020.
- Schwabe, U., Ludwig, W.D., Paffrath, D., Klauber, J. (2019): Arzneiverordnungen 2018 im Überblick, in: Schwabe, U., Ludwig, W.D., Paffrath, D., Klauber, J.: Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer, Heidelberg.
- Verband forschender Arzneimittelhersteller, vfa (2012): Fischer: „AMNOG hat noch kein Verfahren für einen fairen Ausgleich gefunden!“. Pressemitteilung 035/2012 vom 04.12.2012.



## Autoren



**Prof. Dr. Wolfgang Greiner**, geboren 1965, ist seit April 2005 Inhaber des Lehrstuhls für „Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement“ an der Universität Bielefeld. Vor seiner Berufung war er an der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, einer Gemeinschaftseinrichtung der Universität Hannover und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), als Forschungsleiter tätig. Er ist Autor zahlreicher Buch- und Zeitschriftenartikel und Managing Editor der Zeitschrift „European Journal of Health Economics“. 1999 wurde er in das Board der EuroQol-Foundation in Rotterdam gewählt. Prof. Dr. Greiner ist zudem Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR-Gesundheit), Mitglied im Beirat zur Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs des Bundesversicherungsamtes, Mitglied in den wissenschaftlichen Beiräten des IQWiGs, der DAK-Gesundheit, der BARMER und der TK sowie in dem Aufsichtsrat des Medizinischen Zentrums für Gesundheit Bad Lippspringe GmbH. Er ist Vorsitzender des Schiedsamtes für die zahnärztliche Versorgung in Niedersachsen.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte Prof. Greiners liegen im Bereich der Evaluation von Gesundheitsleistungen, der Lebensqualitätsforschung, des Health Technology Assessments, des Risikostrukturausgleichs sowie des Disease Managements. Er ist Preisträger des österreichischen Preises für Gesundheitsökonomie, des Wissenschaftspreises der Universität Hannover sowie des Medvantis-Forschungspreises.



**Julian Witte** ist seit 2012 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld und beschäftigt sich u. a. im Rahmen seiner Dissertation mit Frage- und Problemstellungen im Verfahren der frühen Nutzenbewertung sowie der Preisbildung innovativer Arzneimittel. Seine Masterarbeit zum Thema „Frühe Arzneimittelnutzenbewertung im Rahmen des AMNOG – Methodische Ansätze zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens gemäß Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV)“ wurde 2012 mit dem ersten Forschungspreis der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access (DFGMA) sowie dem Wissenschaftspreis der AOK Westfalen-Lippe ausgezeichnet.



**Daniel Gensorowsky** studierte Volkswirtschaftslehre an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU). Seit 2016 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter und Doktorand am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld. Neben arzneimittelpolitischen Fragestellungen setzt sich Daniel Gensorowsky in seiner Forschungsarbeit mit dem Marktzugang und der Evaluation von innovativen Gesundheitstechnologien auseinander. Sein thematischer Schwerpunkt liegt dabei auf der Digitalisierung im Gesundheitswesen.



**Sophie Pauge** ist seit 2019 wissenschaftliche Mitarbeiterin der Arbeitsgruppe Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement an der Universität Bielefeld. Zuvor studierte sie an der London School of Economics and Political Science Int. Health Policy, wo sie sich in ihrer Masterarbeit mit Modellierungsproblemen von Immuntherapien für Brustkrebsmedikamente widmete. Aktuell setzt sich Sophie Pauge mit pharmakoökonomischen Fragestellungen auseinander, insbesondere hinsichtlich HTA Prozeduren und Preisverhandlungen.

### **Korrespondenzadresse**

Julian Witte, M.Sc.  
Universität Bielefeld  
Fakultät für Gesundheitswissenschaften,  
Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement  
Postfach 10 01 31  
D-33501 Bielefeld  
Tel.: 0521 106 4264  
Fax: 0521 106 154264  
Mail: [julian.witte@uni-bielefeld.de](mailto:julian.witte@uni-bielefeld.de)



