

Innovationsreport 2021

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von

Dr. Dan Dammann, Dr. Iris Hinneburg, Friederike Höfel,
Mona Lorenz, Berit Marquardt, Julia Misonow, Lutz Muth,
Dr. Sandra Neitemeier, Dr. Goentje-Gesine Schoch, Tim Steimle, Svenja van Eijk

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der
Techniker Krankenkasse (TK)

Universität Bremen, SOCIUM, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die Nennung beider geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Im Allgemeinen ist aber das jeweils andere Geschlecht mitgemeint.

Inhaltsverzeichnis

1	Glossar	5
2	Vorworte	11
3	Einleitung	15
3.1	Preisregulierung in Deutschland.....	20
3.2	Kostenkurven zu Indikationsgebieten.....	22
3.3	Das systemische Problem der Finanzierbarkeit von neuen Therapien.....	24
4	Welchen therapeutischen Fortschritt bringen neue Wirkstoffe?	29
4.1	Innovationskraft der pharmazeutischen Unternehmen im Spiegel der Innovationsreporte 2013 bis 2020.....	29
4.2	Fortgeschrittenes malignes Melanom.....	45
4.3	Immuntherapien für die schubförmig remittierende multiple Sklerose.....	57
4.4	Diskussion.....	67
5	Schwächen des AMNOG – „Blütenlese“ aus acht Jahren Innovationsreport	73
5.1	Analyse.....	74
5.2	Kernprobleme und Forderungen aus der AMNOG-Analyse.....	82
5.3	Das Ziel: Zentrale Preissetzungsverfahren für innovative Arzneimittel.....	98
6	Bestehende Lösungsstrategien aus anderen Gesundheitssystemen	105
6.1	Frankreich.....	105
6.2	Belgien.....	109
6.3	Niederlande.....	111
6.4	Großbritannien.....	115
6.5	Südkorea.....	120
7	Lösungsvorschläge für das deutsche Gesundheitssystem	131
7.1	Dynamischer Evidenzpreis (dynEP).....	131
7.2	Modell GKV-SV.....	132

7.3	<i>AIM Fair Pricing Calculator</i> für patentgeschützte Arzneimittel	132
8	Blick in die Zukunft: Evidenz	159
8.1	Generierung.....	159
8.2	Evidenzindikator	164
9	Maßnahmen zur Stabilisierung und Senkung von Arzneimittelkosten..	179
9.1	Kurzfristige Maßnahmen	179
9.2	Langfristiges Ziel	188
10	Methodik	191
11	Abbildungsverzeichnis	196
12	Tabellenverzeichnis	196

1 Glossar

A7	Länderkorb des Preisvergleiches in Südkorea: USA/J/D/F/CH/UK/I
<i>Accelerated Assessment</i>	Beschleunigtes Zulassungsverfahren
<i>Accord Cadre</i>	Rahmenverträge
ADTS	<i>local Area Drug and Therapeutic Committees</i>
AE	unerwünschte Arzneimittelwirkungen, <i>Adverse effects</i>
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AIDS	Akquiriertes Immundefizienz-Syndrom
AIFA	italienische Zulassungsbehörde, <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AIM	<i>International Association of Mutual Benefit Societies</i>
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMVSG	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>
ATMPs	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i>
ATP	<i>Actual transaction price</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
B-CLL	Leukämie vom B-Zell-Typ
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B-RAF	<i>Rapidly growing fibrosarcoma</i>
BRAF-V600	Mutation des Gens BRAF im Codon 600
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
<i>Budget Impacts</i>	Abschätzung der Bezahlbarkeit von neuen Produkten
<i>buy-out</i>	Unternehmensübernahmen
CAR-T-Zell-Produkte	Eine Form der Immuntherapie
CD20	B-Lymphozyten-Antigen
CDF	<i>Cancer Drug Fund</i>
CE	<i>Cost-effectiveness</i>
CEPS	<i>Comité Economique des Produits de la Santé</i>
<i>Checkpoints</i>	Stellen in Signalwegen des Immunsystems, die die Immunantwort fein regulieren
CHMP	<i>Committee for Human Medicinal Products</i>
<i>claw back</i>	Rückerstattung an den Kostenträger
<i>clinical pathways</i>	Leitlinien
CML	Chronische myeloische Leukämie
<i>Conditional Marketing Authorisation</i>	Bedingte Zulassung
<i>cost-effectivity threshold</i>	Schwellenwert der Kosteneffizienz

<i>Cost-Sharing</i>	Die pharmazeutischen Hersteller vereinbaren mit Krankenkassen oder Kliniken eine Preisobergrenze für kostenintensive Arzneimittel.
CRM	<i>Commission de Reimbursement des Médicament</i>
CT	<i>Commission de la Transparence</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-associated antigen-4</i>
DDD	<i>defined daily dose</i>
DERP	<i>Drug Expenditure Rationalisation Plan</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<i>direct to consumer</i>	direkt zum Verbraucher
<i>downstream pathway</i>	Behandlungspfade in Studien und im klinischen Alltag
DREC	<i>Drug Reimbursement Evaluation Committee</i>
DRESS-Syndrom	maligne Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
DRG	Kostenerstattung erfolgt im Kontext der Behandlung (Fallpauschale)
<i>Drug Safety Mail</i>	Risikoinformationen per Mail
EADO	<i>European Association of Dermato-Oncology</i>
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
ECTRIMS	<i>European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>
<i>effectiveness</i>	Wirksamkeit für Patienten unter Alltagsbedingungen
<i>efficacy</i>	Wirksamkeit eines Arzneimittels für Patienten unter Idealbedingungen
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer</i>
ERK 1	extrazelluläre Signal-regulierte Kinase (Enzyme) 1 -8
ERK 2	extrazelluläre Signal-regulierte Kinase
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUnetHTA	Kollaboration nationaler HTA-Organisationen
<i>exceptional circumstances</i>	Außergewöhnliche Umstände im Kontext der Arzneimittelzulassung
EZB	Europäische Zentralbank
F&E	Forschungs- und Entwicklungskosten
<i>Fast-track</i>	Schnellverfahren (z. B. bei der Zulassung)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENEUR	externe Preisreferenzierungssysteme
GENMID	interne Preisreferenzierungssysteme
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz
GM-CSF	humaner Granulozyten- und Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HAP	Herstellerabgabepreis

HAS	<i>Haute Autorité de Santé (französischen Äquivalent zum IQWiG)</i>
HER2	Wachstumsfaktor-Rezeptor (z. B. bei Brustkrebs)
HIRA	<i>Health Insurance Review & Assessment Service</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
<i>horizon scanning</i>	Beobachtung der Entwicklung neuer Arzneimittel
HRQoL	<i>Health related Quality of Life</i>
HTA	<i>Health Technology Appraisal</i>
ICD	<i>International Classification of Diagnoses</i>
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> , inkrementelle Kosteneffektivitätsratio
ICI	<i>Imperial Chemical Industries (ehemaliges britisches Pharmaunternehmen)</i>
IFN- α	Interferon- α
IKK	Innungskrankenkassen
<i>in-patient</i>	Arzneimittel für Krankenhäuser
<i>intention to treat</i>	Daten aller Patienten, die man vorher beabsichtigte (<i>intention</i>) zu behandeln (<i>to treat</i>), werden nachher ausgewertet
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Integrierte Versorgung
JAK	Januskinase
JCV	Humanes Polyomavirus
<i>joint Health Technology Assessment</i>	gemeinsame Bewertungen
<i>judgment reserved</i>	Urteil vorbehalten
Jumbo-Gruppen	Festbetragsgruppen, für die es mindestens drei pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare patentierte Arzneimittel im Markt gibt
KH	Krankenhausware
KRW	Koreanischer Won
LBI	Ludwig Boltzmann Institut
LPLD	familiärer Lipoproteinlipasedefizienz
MAP-Kinase	Proteinkinasen
MEA	<i>managed entry agreements</i>
<i>mean</i>	Mittelwert
<i>median</i>	mittlerer Wert, Zentralwert
MEK	<i>Mitogen-aktivierte Signal-regulierte Kinasen</i>
MHRA	<i>Medicine and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MRP	<i>Maximum Reimbursement Price</i>
MS	Multiple Sklerose
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
n. z.	nicht zugelassen
Naevi	unregelmäßige Leberflecken
NDC	<i>New Drug Committee</i>
NGO	Nichtregierungsorganisation
NHI	<i>National Health Institute</i>
NHIC	<i>National Health Information Center</i>
NHIS	<i>National Health Insurance Service</i>

NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence (früher: National Institute for Clinical Excellence)</i>
<i>non inferiority studies</i>	Nicht-Unterlegenheitsstudien
<i>non-Rx</i>	nicht-rezeptpflichtig
<i>not acceptable</i>	nicht akzeptabel
<i>nothing new</i>	nichts Neues
Nrf2	<i>Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2</i>
NUB-System	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
<i>number needed to treat NNT</i>	wie viele Patienten müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
<i>Opt-out</i>	Einstellung des Vertriebs
<i>orphan drugs</i>	Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen
OS	Gesamtüberleben, <i>overall survival</i>
OTC	freiverkäufliche, apothekenpflichtige Arzneimittel
<i>outcome</i>	Ertrag
<i>out-patient</i>	Abgabe über öffentliche bzw. Offizin-Apotheken
p. a.	<i>per annum</i> , pro Jahr
pU	pharmazeutisches Unternehmen
PACE	<i>Patient and Clinician Engagement</i>
PAS	<i>Patient Access Scheme</i>
PASAG	<i>Patient Access Scheme Assessment Group</i>
<i>Payment by Result</i>	Ergebnisorientierte Bezahlung
PD	<i>Programmed cell death protein</i>
PET-CT	Bildgebungsverfahren
PFS	<i>Progression free Survival</i>
PHIS	<i>Pharma Intelligence Service</i>
PKV	Private Krankenversicherung
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
<i>possibly helpful</i>	möglicherweise hilfreich
PPRI	<i>Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information</i>
PPMS	primär progrediente MS (<i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
<i>price negotiation</i>	Verhandlung der Preise bei Markteintritt
<i>Prioritization Tool</i>	Methode zwischen verschiedenen Projekten eine Reihenfolge festzulegen
PVA	<i>Price Volume Agreement</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
<i>Quality of Life Data</i>	Daten zur Lebensqualität
R&D	<i>Research and Development</i>
<i>rare diseases</i>	sehr seltene Leiden
<i>real advance</i>	echter Fortschritt
<i>reasoned action</i>	Ergebnis einer Abwägung zwischen Pro- und Kontra-Argumenten
<i>relevant patient population</i>	Zusammensetzung einer relevanten Partientenpopulation z. B. für <i>Risk-sharing-Modelle</i>

<i>Risk-Sharing</i>	In <i>Risk-Sharing</i> -Verträgen garantiert das pharmazeutische Unternehmen dem Vertragspartner das spätere Eintreten eines bestimmten therapeutischen Zusatznutzens, andernfalls (teil-) erstattet er den Preis.
RKI	Robert Koch-Institut
RMS	schubförmige Multiple Sklerose
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
RSA	<i>Risk Sharing Agreement</i>
rSPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben
RWD	<i>Real World Data</i>
Rx	Rezeptpflichtig
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
S2k	S2 Leitlinie konsentiert
<i>selective reporting</i>	selektives Publizieren 'günstiger' Untersuchungsergebnisse
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	<i>Sodium-glucose cotransporter 2</i>
<i>Slicing</i>	strategische Verkleinerung der Patientengruppen
SMA	5q-assoziierte-spinale Muskelatrophie
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	<i>Service Medical Rendu</i>
Solisten	Arzneimittel, für die es keine therapeutische Alternative gibt
SPMS	sekundär progrediente MS (<i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
SVLFG	Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
SVR	Sachverständigenrat
<i>time to market</i>	Zeit, die bis zur Vermarktung vergeht
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TKM	Traditionelle koreanische Medizin
TNF-Inhibitoren	Tumornekrosefaktor-Hemmer
<i>trial design</i>	Typ der Studie
T-Vec	Talimogen laherparepvec
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UN	<i>United Nations</i> , Vereinte Nationen
<i>ultra-rare diseases</i>	sehr seltene Leiden
<i>unmet medical need</i>	bisher unerfüllter medizinischer Behandlungsbedarf
<i>value-based pricing</i>	Wert-basierte-Preisbildung
vdek	Verband der Ersatzkassen
Verum	wirkstoffhaltiges Medikament
VHI	<i>Voluntary Health Insurances</i>
WAP	<i>Weighted Average Price</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZN	Zusatznutzen
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Vorworte

Vorwort zum Innovationsreport 2021

Dr. Jens Baas, Vorsitzender des Vorstands der Techniker Krankenkasse

Die Bilanz der ersten zehn Jahre Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) kann sich auf den ersten Blick durchaus sehen lassen: Rund 14 Milliarden Euro Einsparungen für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) stehen da zu Buche. Betrachtet man jedoch die grundsätzliche Entwicklung der Preise für patentgeschützte Arzneimittel sowie die Gesamtausgaben für die Versorgung mit Arzneimitteln in den vergangenen Jahren, wird deutlich, dass sich die Preisspirale trotz verschiedener Kostenregulierungsinstrumente kontinuierlich nach oben bewegt. 2020 betrug die Arzneimittelausgaben der GKV insgesamt 49,5 Milliarden Euro, eine Steigerung um 3,8 Prozent im Vergleich zum Vorjahr. Mit 21,9 Milliarden Euro entfielen mehr als die Hälfte der Ausgaben auf patentgeschützte Präparate (53,1 Prozent), obwohl deren Menge definierter Tagesdosen nur 10,4 Prozent des Gesamtverbrauchs ausmachte (GKV-SV, 2021). Setzt sich diese Entwicklung fort, stoßen wir – unabhängig von den zusätzlichen Belastungen durch die Coronapandemie – bald an die Grenzen der Finanzierbarkeit unseres Gesundheitssystems. Spätestens dann werden wir uns als Gesellschaft die Frage stellen müssen: Was sind wir bereit, für die Behandlung bzw. Heilung von Krankheiten zu zahlen? In Großbritannien wurde dafür bereits das Konzept der *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) eingeführt.

Herausgeber Prof. Gerd Glaeske vom SOCIUM – Forschungszentrum für Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen und sein Team stellen im vorliegenden Report neben der britischen weitere internationale wie auch nationale Lösungsstrategien vor, mit denen eine Senkung der Arzneimittelkosten erreicht werden soll. Darüber hinaus zeigen sie auf Basis der Ergebnisse der vorangegangenen acht Innovationsreporte die Schwächen des AMNOGs auf. Am Beispiel der Indikationen Malignes Melanom und Multiple Sklerose erläutern die Autorinnen und Autoren den Einfluss der Preisregulierungspolitik der vergangenen Jahre und gehen der Frage nach, wie der Weg zu fairen Preisen für Arzneimittel gelingen kann.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert den fairen Preis als „einen Preis, der erschwinglich für die Gesundheitssysteme und Patientinnen und Patienten ist und gleichzeitig genug Marktanreize setzt, damit die Industrie in Innovationen und Arzneimittelproduktion investiert“ (WHO, 2019). Natürlich ist keinem schwerkranken Patienten und keiner schwerkranken Patientin geholfen, wenn die pharmazeutische Industrie ihre Forschungsaktivitäten einstellt, weil sie diese nicht mehr finanzieren kann. Die Zahlungsbereitschaft für echte Innovationen ist aufseiten der

Kostenträger groß. Im Gegenzug bedarf es aber aufseiten der pharmazeutischen Unternehmer mehr Transparenz hinsichtlich ihrer Forschungs- und Entwicklungskosten. Nur so ist auf Dauer eine gerechte Preisfindung möglich, die die Finanzierbarkeit der Gesundheitssysteme aufrechterhält. Daher unterbreiten die Autorinnen und Autoren dieses Innovationsreportes auf Basis des fairen Preismodells der *International Association of Mutual Benefit Societies* (AIM) sehr konkrete Vorschläge zu Regeln und Kriterien, die zu einer effizienteren Preisbildung beitragen können.

Dennoch braucht es kurzfristige Maßnahmen, um die Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel zu senken. Auch die Politik hat dies erkannt. So heißt es im Koalitionsvertrag von SPD, Grünen und FDP: „Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) entwickeln wir weiter. Wir stärken die Möglichkeiten der Krankenkassen zur Begrenzung der Arzneimittelpreise. Der verhandelte Erstattungspreis gilt ab dem siebten Monat nach Markteintritt.“ (SPD, Bündnis 90/Die Grünen, FDP, 2021).

Entwickeln wir also gemeinsam das AMNOG weiter und durchbrechen die Preisspirale, damit Deutschland in Zukunft seinem Ruf als „Apotheke der Welt“ wieder gerecht werden kann.

Hamburg im Dezember 2021

Quellen

GKV-SV – Spitzenverband Bund der Krankenkassen (2021). GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland, Januar bis Dezember 2020. www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2020/q4_23/Bundesbericht_GA_mSi_202012_konsolidiert.pdf, letzter Zugriff: 08.12.2021.

WHO – World Health Organization (2019). Fair pricing forum. Q&A. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-fair-pricing-forum>, letzter Zugriff: 26.11.2021.

SPD, Bündnis 90/Die Grünen, FDP (2021). Mehr Fortschritt wagen – Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. Koalitionsvertrag zwischen SPD, Bündnis90/Die Grünen und FDP, S. 87. www.spd.de/fileadmin/Dokumente/Koalitionsvertrag/Koalitionsvertrag_2021-2025.pdf, letzter Zugriff: 08.12.2021.

Zweites Vorwort zum Innovationsreport 2021

Prof. Dr. Gerd Glaeske, SOCIUM – Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik

Mittlerweile haben wir in Kooperation mit der Techniker Krankenkasse acht Innovationsreporte fertiggestellt und publiziert. Dabei lag der Schwerpunkt auf der pharmakologischen Bewertung von neuen Arzneimitteln, die drei Jahre zuvor im Markt zugelassen worden sind. Diese Arzneimittel wurden mit Ampeln von Grün nach Rot für verschiedene Aspekte bewertet. Die Bewertungen für die unterschiedlichen Wirkstoffe und Arzneimittel entstand durch die Auswertung evidenzbasierter Informationen aus einschlägigen Journalen, pharmazeutischen Standardwerken und Datenbanken, die gesichtet und analysiert wurden. Dabei ging es uns vor allem darum, die Wirksamkeit und die Evidenz dieser neuen Arzneimittel zu überprüfen und auch die Frage zu beantworten, ob diese neuen Arzneimittel gegenüber den bisherigen verfügbaren Arzneimitteln einen besseren Patientennutzen bieten.

In diesem Innovationsreport haben wir ein ganz anderes Schwerpunktthema gewählt, das sich allerdings aus den vorherigen Innovationsreporten ableiten lässt: Es geht um die Frage der gerechten Preisfindung für Arzneimittel, die neu auf den Markt gekommen sind und die in den letzten Jahren die Ausgaben der GKV dominiert haben. Während zum Beispiel 2011 noch rund 17 % des Gesamtumsatzes auf Arzneimittel mit Preisen von 1.000 € oder mehr entfielen, machten neue patentgeschützte Arzneimittel im Jahre 2020 für die GKV bereits 43 % des Umsatzes aus. Die Umsätze von hochpreisigen Arzneimittel in den letzten zehn Jahren haben sich vervierfacht und lagen 2020 bei rund 20,9 Milliarden Euro.

Diese Entwicklungen waren auch in den bisherigen Innovationsreporten bereits zu finden, die Jahrestherapiekosten stiegen um ein Vielfaches gegenüber früheren Jahren, insbesondere im Bereich der onkologischen Therapeutika, aber auch der Therapeutika, die bei Multipler Sklerose, bei rheumatoider Arthritis oder auch bei Psoriasis eingesetzt wurden. Insofern ist es nur konsequent, dass dieser aktuelle Innovationsreport die Preisgestaltung auf dem Arzneimittelmarkt näher analysiert und auch Vorschläge zur Diskussion anbietet, wie eine solche Preisgestaltung verändert werden kann. Es gibt eine ganze Reihe von Vorschlägen, die der Strategie folgen, dass die Evidenz den Preis bestimmen muss. Diese Evidenz muss sich an den Rahmenbedingungen des Patientennutzens orientieren, der im § 35b des SGB V definiert ist. Dabei geht es um vier Kategorien: Um die Verkürzung der Krankheitsdauer, um die Verlängerung des Lebens, um die Verringerung von unerwünschten Begleiterscheinungen und um die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Diese Aspekte werden heute noch viel zu wenig bei der Zulassung bzw. auch bei der AMNOG-Bewertung berücksichtigt, wie dargestellt im Kapitel 5 bezüglich der Schwä-

chen der derzeitigen Regulation durch das AMNOG-System bei neuen Arzneimitteln. Es müssen also Wege gefunden werden, wie die Evidenz neuer Arzneimittel, die sich an den vier genannten Kriterien des Patientennutzen zu orientieren hat, besser und intensiver analysiert werden kann. In diesem Innovationsreport wird deutlich gemacht, dass solche Kategorien in der Zulassung nicht unbedingt eine Rolle spielen und dass Zulassungskriterien nicht unbedingt dem entsprechen, was Patienten von Arzneimittelnutzen erwarten. Daher ist es notwendig, die Evidenz in gesonderten klinischen Studien *nach* der Zulassung zu prüfen und daraus auch den Schluss zu ziehen, welchen Wert das jeweilige Arzneimittel für die Patienten hat. Bisher haben die pharmazeutischen Unternehmer eher die Strategie verfolgt, dass das „Leiden“ den Preis bestimmt. Die Strategie sollte allerdings lauten, dass der Patientennutzen ausschlaggebend für den Preis sein muss. Es geht um die Fragestellung der *effectiveness*, also letzten Endes um den Nutzen in der normalen Patientenversorgung, die nicht durch die Rahmenbedingungen klinischer Prüfungen bestimmt wird.

Werden Konzepte entwickelt, die, bezogen auf den Patientennutzen und die Evidenz, in einem fairen Arzneimittelpreis münden, ist es auch notwendig, den pharmazeutischen Unternehmen das Privileg und den „Luxus“ zu nehmen, im ersten Jahr der Vermarktung den Preis für das Arzneimittel selber bestimmen zu können. Dieses Privileg schwächte auch die Verhandlungen des GKV-Spitzenverbandes, der mit dem pharmazeutischen Unternehmer den Erstattungsbetrag verhandelt, welcher ab dem 13. Monat für die GKV gilt. Der aktuell vorgelegte Koalitionsvertrag hat dieses Problem zumindest erkannt und den Herstellerpreis auf sechs Monate begrenzt, sodass ab dem siebten Monat der verhandelte Erstattungspreis für die GKV gilt. Dies ist ein erster Schritt in die richtige Richtung. Wenn allerdings ein pharmazeutischer Unternehmer 50.000 € Jahrestherapiekosten aufruft, werden die Verhandlungen keinen Erstattungsbetrag von 25.000 € erreichen können. Mit anderen Worten: Diese mögliche Preisgestaltung für die pharmazeutischen Unternehmer gilt es zu reduzieren, hat sie eben auch Einfluss auf die Ausgangsbasis des GKV-Spitzenverbandes, der mit den Herstellern einen Erstattungsbetrag vereinbaren muss.

Es ist daher wesentlich, neue Strategien zu entwickeln, um zu einem fairen Preis zu kommen. Und diese Strategien müssen gut ausgearbeitet sein, damit, wenn sich das "politische Fenster" für Veränderungen öffnet, Lösungsstrategien angeboten werden können. Das mag längere Zeit in Anspruch nehmen und auch viele weitere Diskussionen erfordern, aber wie schon Lelio Basso in seinem Büchlein „Die Theorie des politischen Konflikts“ deutlich gemacht hat, braucht es oft einen langen Atem, um bestimmte Veränderungen zu erreichen.

Bremen im Dezember 2021

3 Einleitung

Die öffentliche Förderung pharmazeutischer Unternehmen – oder: Warum sollte die Gesellschaft hohe Arzneimittelpreise doppelt finanzieren?¹

Mehrere Studien und Berichte zeigen mittlerweile, welche direkte und indirekte finanzielle Unterstützung viele pharmazeutische Unternehmen aus öffentlichen Mitteln erhalten haben (Van Hecke & van Gils, 2019; Schipper et al., 2019; Gotham et al., 2017).

Im Jahr 2016 erwirtschafteten die 20 größten Pharmaunternehmen rund 500 Milliarden US-Dollar Arzneimittelumsätze weltweit. Ihre Forschungs- und Entwicklungs(F&E)- Ausgaben betragen Berichten zufolge 100 Milliarden US-Dollar und damit weniger als ihre 120 Milliarden US-Dollar an Gewinnen (Pharma Intelligence, 2018). Aber die Pharmaunternehmen sind nicht die Einzigen, die Arzneimittelforschung finanzieren. Laut einer Studie aus dem Jahr 2018 erhielten alle 210 Medikamente, die von der US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) zwischen 2010 und 2016 zugelassen wurden, auch öffentliche Mittel, 90 % davon für die Grundlagenforschung (Cleary et al., 2018). Eine ältere Studie untersuchte die FDA-Medikamentenzulassungen zwischen 1998 und 2007 (Kneller, 2010). Unter den 252 zugelassenen Produkten, die einen neuen Wirkstoff enthielten, waren 24 % von Wissenschaftlern einer Universität oder einer Forschungseinrichtung, die von einer gemeinnützigen Organisation finanziert wurde, entdeckt worden (Schipper et al., 2019; Kneller, 2010). Zwei Drittel der Lizenzen wurden an ein Biotechnologieunternehmen und in einem Drittel der Fälle an ein pharmazeutisches Unternehmen übertragen (Schipper et al., 2019; Kneller, 2010).

Für Europa zeigt sich ein ähnliches Bild: In einer Studie der 94 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zwischen 2010 und 2012 zugelassenen Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff stammten 17 % aus der Forschung des öffentlichen Sektors oder einer public-private Partnerschaft (Schipper et al., 2019).

In Großbritannien finanzierten die britische Regierung und Wohltätigkeitsorganisationen rund 40 % aller pharmazeutischen F&E-Ausgaben zwischen 2000 und 2012. In der Krebsforschung überstieg der öffentliche Aufwand in 30 Jahren zwischen 1982 und 2012 den Beitrag des privaten Sektors. Die öffentlichen britischen Forschungseinrichtungen spielten bei der Entdeckung von Abirateron, Alemtuzumab, Adalimumab und Infliximab eine entscheidende Rolle (Gotham et al., 2017).

¹ Der kursiv gesetzte Text ist angelehnt an eine Publikation aus Prescrire international mit dem Titel: "Drug research: public funding, private profits" (Prescrire Editorial Staff, 2020)

Im Mai 2019 genehmigte die FDA das Gentherapieprodukt Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma®) für die Behandlung von Kindern unter zwei Jahren mit der schwersten Form der spinalen Muskelatrophie (SMA) (Prescrire Editorial Staff, 2020). Bereits im Jahr 1995 wurde am Necker Hospital in Paris der SMA zu Grunde liegende Gendefekt entdeckt. Die Entwicklung des Gentherapeutikums Onasemnogen-Abepravovec erfolgte gemeinsam durch Généthon und das nationale französische Zentrum für wissenschaftliche Forschung, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Im Jahr 2007 wurde das Patent über Onasemnogen-Abepravovec beantragt. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Finanzierung von Généthon über einen Spendenaufruf im Fernsehen erfolgte, d. h. einen sogenannten Téléthon. Beim CNRS wiederum handelt es sich um die nach der Helmholtz-Gemeinschaft zweitgrößte europäische Forschungsorganisation mit dem französischen Forschungsministerium als staatlichen Träger. Im Ergebnis wurde die Entwicklung bis zu diesem Punkt somit aus Spenden und staatlichen Mitteln finanziert. Hiernach erfolgte die klinische Prüfung durch das US-amerikanische Start-Up AveXis in Lizenz für Généthon. Im Mai 2018 kaufte Novartis AveXis für 8,7 Milliarden US-Dollar (7,4 Milliarden Euro) und setzte den Preis für Zolgensma® auf etwa 2,1 Millionen Dollar (1,9 Millionen Euro) pro Kind fest – eine extreme Belastung für die Gesundheitssysteme und für Familien in den USA, die oft genug ihr Arzneimittel selbst bezahlen müssen (Prescrire Editorial Staff, 2020).

Die Folgen einer veränderten Forschungsstrategie von pharmazeutischen Unternehmen

Die Strategie der Pharmaunternehmen hat sich in den 2000er Jahren geändert: Viele Patente für Medikamente chemischen Ursprungs, die für die Behandlung von Volkskrankheiten entwickelt wurden, liefen aus. Die Unternehmen verlagerten ihren Schwerpunkt auf biologische Produkte und Nischenkrankheiten mit "höherem wirtschaftlichen Potenzial", indem sie insbesondere Biotech-Unternehmen aufkauften anstatt in ihre eigene Forschung und Entwicklung zu investieren (Cour des Comptes, 2017). In der Regel werden die Rechte zur Nutzung von Entdeckungen aus öffentlich finanzierter Forschung an private Unternehmen im Rahmen einer Exklusivlizenz übertragen – mit bescheidenen Lizenzgebühren für die öffentliche Einrichtung, die die Entdeckung gemacht hat, die großen Gewinne macht das pharmazeutische Unternehmen (Gotham et al., 2017). Die Pharmaindustrie betont jedoch weiterhin die hohen Kosten für Forschung und Entwicklung. Die Tatsache, dass öffentliche Mittel gewährt werden, ohne im Gegenzug Arzneimittel zu fairen Preisen anzubieten, zeigt letztlich die Absurdität der finanziellen Unterstützung für die Entwicklung von Arzneimitteln: Die Öffentlichkeit zahlt letztlich zweimal für Arzneimittel, einmal für die Forschung und Entwicklung und dann noch einmal für

ihren Kauf oder ihre Erstattung (Schipper et al., 2019; Gotham et al., 2017; Van Gils & van Hecke, 2019).

In der Zwischenzeit wird in vielen Ländern der Mangel an Transparenz und die lückenhafte Information über die öffentliche Finanzierung für biomedizinische F&E beklagt. Die Autoren solcher Berichte und Studien haben daher eine Reihe von Vorschlägen gemacht, die dazu beitragen sollen, dass die Öffentlichkeit nicht mehr zweimal für Arzneimittel zahlen muss. Die AIM (*Association Internationale de la Mutualité*) hat z. B. ein Konzept erarbeitet, das zu fairen und angemessenen Preisen für Arzneimittel führen soll. Die Anwendung dieses Vorschlags wird im Kapitel 7 für einige Wirkstoffe aus den bisher veröffentlichten Innovationsreporten dargestellt.

Im Mai 2019 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Resolution verabschiedet, in der eine größere Transparenz bei den Medikamentenpreisen gefordert wurde (WHO, 2019; Prescrire Editorial Staff, 2020). Diese Resolution ist allerdings bisher viel zu wenig beachtet worden. Es wird daher höchste Zeit, dass sich die Politik dieses Themas annimmt, schließlich sollte nicht tatenlos zugesehen werden, wie viele pharmazeutische Unternehmen mit Hilfe öffentlicher Förderung hohe Gewinne einfahren, aber nicht bereit sind, dieses lukrative „Geschäftsmodell“ transparent zu machen und in der Konsequenz der Gesellschaft faire und begründbare Preise für die Arzneimittelversorgung anzubieten – das Profitinteresse ist nach wie vor höher als die Verantwortung für das Gemeinwohl. Die Vereinten Nationen (UN) nennen als drittes von 17 Zielen zur nachhaltigen Entwicklung der Welt „Gesundheit und Wohlbefinden“. Hierbei definieren die UN den Zugang zu Arzneimitteln als Unterziel: *„Achieve universal health coverage, including financial risk protection, access to quality essential health-care services and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines and vaccines for all.“* (UN, 2018). Der Thematik der Preisbildung von Arzneimitteln sowie der Zugang zu ihnen hat sich auch die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, OECD, gewidmet und bereits im Jahr 2018 den Report *„Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines“* publiziert (OECD, 2021).

Unser Innovationsreport 2021 beschäftigt sich daher mit dem Schwerpunkt „Preisgestaltung im Pharmamarkt“ und nutzt dabei immer wieder Ergebnisse der seit 2013 veröffentlichten acht Innovationsreporte (Schipper et al., 2019; Kneller, 2010). Die hohen Arzneimittelpreise zeigen sich auch in der Auflistung der umsatzstärksten Arzneimittel in Deutschland (siehe Tabelle 3.1), den Umsätzen der pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland (siehe Tabelle 3.2) und an den Umsatzanteilen bestimmter Indikationsgruppen, vor allem für biologisch hergestellte Produkte: So entfallen auf Medikamente, die vor allem in der Onkologie eingesetzt werden, rund ein Viertel des Gesamtumsatzes der pharmazeutischen Unternehmen

in Höhe von rund 39 Mrd. Euro (siehe Tabelle 3.3). Die Folge: Krankenkassen müssen immer mehr Beitragsgelder der Versicherten für immer weniger Arzneimittel ausgeben. In der Zwischenzeit hat sich der durchschnittliche Preis für ein neu eingeführtes Medikament seit 2011 bis heute um das 57-fache erhöht – von 902 Euro auf 51.189 Euro im Jahre 2021 (Gesundheit ad hoc, 2021). Es wird also höchste Zeit, dass neue Strategien der Preisgestaltung am Arzneimittelmarkt eingeführt werden. Und da sind nicht nur die Krankenkassen gefragt, sondern vor allem die Politik, die neue Rahmenbedingungen für Preisverhandlungen schaffen sollte. Ein Beispiel eines europäischen Vorschlags wird im Kapitel 7 dieses Reportes vorgestellt.

Tabelle 3.1: Die 20 umsatzstärksten Hersteller von Juli 2020 bis Juni 2021 in Euro in Deutschland

Rang	Hersteller	Umsatz 2020/2021 in Mio. €
1	Novartis Pharma	2.601,4
2	Janssen-Cilag	1.689,1
3	Sanofi-Aventis	1.188,1
4	Pfizer Pharma	1.141,3
5	Bayer	1.077,8
6	MSD Sharp&Dohme	914,5
7	GSK	879,6
8	Bristol/Pfizer	844,7
9	Hexal	801,6
10	AstraZeneca	797,8
11	Biogen	771,7
12	Lilly	739,3
13	Celgene	727,3
14	Amgen	673,0
15	Novo Nordisk	657,2
16	Boehringer Ingelheim	649,7
17	Kohlpharma	645,0
18	Abbvie	625,1
19	Roche Pharma	615,3
20	Takeda	580,1
Gesamtmarkt		38.217.066,2

Quelle: nach IMS Health, 2021

Tabelle 3.2: Die Herstellerumsätze nach Indikationsgebieten von Juli 2020 bis Juni 2021 in Euro (Ranking in % vom Industrieumsatz)

Nr.	Indikationsgebiet	Marktumsatz 2020/2021 in Mio. €	Anteil am Marktumsatz 2020/2021 in %
1	Antineoplastische Mittel und Immunmodulatoren	9.211,6	24,1
2	Nervensystem	5.405,0	14,1
3	Verdauungstrakt und Stoffwechsel	4.472,6	11,7
4	Blut und blutbildende Organe	3.375,5	8,8
5	Kardiovaskuläres System	2.883,6	7,5
6	Antiinfektiva systemisch	2.864,9	7,5
7	Respirationssystem	2.746,2	7,2
8	Muskel- und Skelett-System	1.412,3	3,7
9	Sinnesorgane	1.163,1	3,0
10	Dermatologika	1.160,2	3,0
11	Urogenit. System und Sexualhormone	963,9	2,5
12	Verschiedenes	831,2	2,2
13	Hormonelles System. excl. Sexualhormone	774,3	2,0
14	Diagnostika	741,5	1,9
15	Infusionslösungen	143,9	0,4
16	Parasitologie	67,3	0,2
	Gesamtmarkt	38.217.066,2	99,8*

*Rundungsdifferenz 0,2 %

Quelle: nach IMS Health, 2021

Zusammenfassung

1. Pharmazeutische Unternehmen führen oft die hohen Kosten für Forschung und Entwicklung (F&E) an, um die astronomischen Preise, die sie für neue Medikamente verlangen, zu rechtfertigen. Arzneimittelhersteller finanzieren die F&E-Kosten jedoch nicht allein.
2. Ein Viertel der neuen pharmazeutischen Substanzen, die in den Vereinigten Staaten entwickelt wurden, stammen aus der öffentlichen Forschung. Auch in Europa spielt die öffentlich finanzierte Grundlagenforschung eine entscheidende Rolle bei der Entdeckung neuer Arzneimittel.

3. Öffentliche Gelder in Höhe von mehreren zehn Milliarden Euro werden in die Forschung und Entwicklung neuer Medikamente investiert. Pharmazeutische Unternehmen nutzen auch Steuererleichterungen in Milliardenhöhe; ein Beispiel ist die Steuergutschrift für Forschung in Frankreich.
4. Regierungen und Bürger erhalten wenig Gegenleistung für ihre Großzügigkeit, wenn man die steigenden Ausgaben der Gesundheitssysteme für den Kauf oder die Erstattung von immer mehr teuren Medikamenten analysiert.
5. Es gibt zahlreiche Beispiele für überbeuerte Medikamente, die mit Hilfe öffentlicher Mittel entwickelt wurden: Pembrolizumab (Keytruda®) in den Niederlanden, Tenofovir (Viread® und andere Marken) in Belgien, Adalimumab (Humira® und andere Marken) im Vereinigten Königreich und Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®) in Frankreich.
6. In vielen Ländern erheben die Menschen ihre Stimme gegen die Tatsache, dass die Öffentlichkeit zweimal für Medikamente zahlt: erstens durch die Finanzierung ihrer Forschung und Entwicklung und ein zweites Mal, indem sie extrem hohe Preise für den Kauf oder die Erstattung von bestimmten Medikamenten durch die nationalen Krankenversicherungssysteme zahlt (Prescrire International, 2020).

3.1 Preisregulierung in Deutschland

Nach der Zulassung der Arzneimittel durch die zuständigen Behörden, sei es das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder die Europäische Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur, *European Medicines Agency* (EMA), können Arzneimittel, wenn sie nicht durch die Negativliste oder die Zugehörigkeit zu Bagatell- oder Lifestyle-Arzneimitteln ausgeschlossen sind, automatisch und vom ersten Tag der Zulassung an zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Die Preise werden dabei von den pharmazeutischen Unternehmen frei festgelegt. Dies ist trotz der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 1.1.2011, mit dem in einer Frühbewertung der therapeutischen Nutzen eines neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer verfügbaren zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) quantifiziert wird, für das erste Jahr der Vermarktung beibehalten worden. Im Verlaufe des ersten Jahres finden dann auf der Basis von Dossiers der Hersteller und einer Kosten-Nutzen-Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Preisverhandlungen des GKV-Spitzenverbandes mit dem jeweiligen Hersteller über den ab dem zweiten Jahr

geltenden Erstattungsbetrag statt – allerdings unter dem Eindruck des vom Hersteller für das erste Vermarktungsjahr festgesetzten Preises.

Vor der Einführung des AMNOG wurde bereits eine Reihe von Versuchen unternommen, Instrumente zur Kostenbegrenzung einzuführen. All diese Instrumente, im Besonderen diejenigen, die den Erstattungspreis von Arzneimitteln betreffen, haben sich allerdings als insuffizient bei der Kostenkontrolle von neuen biotechnologisch entwickelten Arzneimitteln herausgestellt, für die im Markt keine Behandlungsalternativen existieren.

So haben z. B. die Festbeträge (§ 35 SGB V) Erstattungsgrenzen gesetzt, bis zu denen die GKV die Kosten der Arzneimittel übernimmt. Dieses Referenzsystem gruppiert Arzneimittel zusammen, die denselben oder einen ähnlichen Wirkstoff enthalten und die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind. Für patentierte Arzneimittel können Festbetragsgruppen etabliert werden, aber auch nur, wenn es mindestens drei pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare patentierte Arzneimittel im Markt gibt („Jumbo-Gruppen“).

Mit dem „Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung“ (GKV-WSG) hatte der Gesetzgeber mit § 31 Abs. 2a SGB V die Festlegung von Höchstpreisen für Arzneimittel eingeführt, die keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden können. Der Höchstbetrag wird nach einer Kosten-Nutzen-Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Spitzenverband der Krankenkassen bzw. im Einvernehmen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem Spitzenverband der Krankenkassen festgelegt.

Mit der Einführung von Höchstbeträgen zielt der Gesetzgeber darauf ab, die Preise neuer und innovativer Arzneimittel an ihren tatsächlichen therapeutischen Innovationswert anzupassen. Ausgenommen von der Höchstbetragsregelung sind kosteneffektive und therapeutisch alternativlose Arzneimittel (z. B. *Orphan Drugs*).

Rabattverträge können nach § 130a (8) SGB V auf freiwilliger Basis zwischen Krankenkassen und oder ihren Verbänden und pharmazeutischen Unternehmen geschlossen werden. Solche Rabattverträge sind bereits 2002 durch das Beitragssatzsicherungsgesetz (BSSichG) eingeführt worden. Bis zum GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz mit Wirkung zum 1. April 2007 wurden kaum Verträge zwischen Krankenkassen und der pharmazeutischen Industrie geschlossen, weil Krankenkassen keinen Einfluss auf die Verschreibungs- und Abgabepaxis der Ärzte und Apotheker hatten, wodurch die Rabattierung wenig verbindlich und für die pharmazeutische Industrie unattraktiv war. Erst mit der Verpflichtung zur Substitution am 1.4.2007 wurden mehr Verträge abgeschlossen. Rabattverträge werden sowohl für den

generikafähigen Markt abgeschlossen, als auch für patentgeschützte Arzneimittel, und können auch der Abdeckung der Mehrkosten bei Überschreitung der Festbeträge dienen.

3.2 Kostenkurven zu Indikationsgebieten

„Solisten“ im deutschen Arzneimittelmarkt und deren Preisregulierung – am Beispiel der Onkologika

Die rasant steigenden Kosten für Krebstherapien (siehe auch Tabelle 3.2) durch die Anwendung biotechnologischer Arzneimittel stellen eine Herausforderung für die Finanzierung der gesetzlichen Krankenkasse dar. Eine Kombination unterschiedlicher Faktoren führt zum Anstieg der Ausgaben: Der demografische Wandel, die (auch damit einhergehende) ansteigende Prävalenz von Krebserkrankungen, der Anstieg der Anzahl onkologischer Arzneimittel im Markt und die Verlängerung der Behandlungsdauer, in der Patienten erfolgreich behandelt werden können. Und letztlich sind es die Preise für die neuen genetisch orientierten molekularbiologischen Arzneimitteltherapien, die zu den erheblichen Ausgabensteigerungen beitragen.

Chirurgie, Strahlentherapie und zytotoxische Chemotherapie sind die klassischen therapeutischen Interventionen, die in der Krebsbehandlung angewendet werden. Daneben gewinnen neue Arzneimittel, sogenannte „Immunonkologika“ an Bedeutung. Die neuen biopharmazeutischen Arzneimittel können zwar die Lebenserwartung um wenige bis mehrere Monate verlängern, aber eine Heilung bringen sie alleine nicht.

Die beiden neuen Substanzklassen, die einen Wandel in die Tumorthherapie gebracht haben, sind die „*small molecules*“ und die monoklonalen Antikörper. Unter den „*small molecules*“ ist vor allem der Wirkstoff Imatinib bekannt geworden. Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Hemmer, der zu der Gruppe der Signaltransduktionshemmer gehört. Tyrosinkinasen sind an der Entstehung vieler maligner Erkrankungen beteiligt. Durch die gezielte Hemmung dieser Enzyme wird auf relativ verträgliche und effektive Weise das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt. Einige seltene Tumorerkrankungen, die zuvor verhältnismäßig schnell zum Tod führten, sind heute zu chronischen Erkrankungen geworden. Imatinib wurde anfänglich zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie eingesetzt, wird aber heute nach mehreren Indikationserweiterung u. a. auch beim gastrointestinalen Stromatumor angewendet, ein seltener bösartiger Bindegewebstumor (Sarkom) des Magen-Darm-Traktes. Tyrosinkinasehemmer sind die umsatzstärkste Gruppe der onkologischen Therapeutika in der Gruppe der Zytostatika. Monoklonale Antikörper richten sich gezielt auf die Strukturen der Zelloberfläche. Wirkstoffe dieser Gruppe sind z. B. Trastuzumab (Herceptin®), das bei Brustkrebs bei Frau-

en mit einem HER2-Wachstumshormon eingesetzt wird oder Rituximab bei Lymphomen. Bevacizumab, Cetuximab und Panitumab werden bei Darmkrebs und anderen soliden Tumoren eingesetzt. Monoklonale Antikörper sind die zweitstärkste Wachstumsgruppe der Zytostatika. Beide Substanzklassen sind mit enormen Tagestherapiekosten verbunden (Tabelle 3.3).

Wirkstoffe wie Imatinib und Trastuzumab waren bei ihrer Markteinführung sogenannte „Solisten“. Durch ihr Wirkprinzip eröffneten sie Behandlungsmöglichkeiten für die Therapie, die zu diesem Zeitpunkt so nicht vorhanden waren.

Mit Ablauf ihrer Wirkstoffpatente befinden sich mittlerweile auch kostengünstigere Alternativen, d. h. Generika bzw. sogenannte Biosimilars, im Markt. Die Preisunterschiede zwischen „Alt-Original“ und Generikum bzw. Biomsimilar sind erheblich.

Tabelle 3.3: Jahrestherapiekosten (oder DDD-Kosten) für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer

Wirkstoff	Kosten je definierter Tagesdosis (DDD) GKV netto [€]	Therapiekosten GKV netto je 365 Tagesdosen [€]
Tyrosinkinase-Inhibitoren		
Erlotinib	82,28 €	30.032,20 €
Imatinib	96,68 €	35.288,20 €
Sorafenib	163,25 €	59.586,25 €
Sunitinib	157,04 €	57.319,60 €
Nilotinib	127,55 €	46.555,75 €
Monoklonale Antikörper		
Bevacizumab	169,69 €	61.936,85 €
Trastuzumab	105,54 €	38.522,10 €
Trastuzumab emtansin	221,09 €	80.697,85 €
Rituximab	116,24 €	42.427,60 €
Cetuximab	176,67 €	64.484,55 €
PD1-Hemmer		
Nivolumab	240,13 €	87.647,45 €
Pembrolizumab	279,42 €	101.988,30 €
Atezolizumab	277,96 €	101.455,40 €
Cemiplimab	332,45 €	121.344,25 €
Durvalumab	226,39 €	82.632,35 €
Ipilimumab	712,51 €	260.066,15 €

Quelle: Schwabe & Ludwig, 2020

Die Ausgaben für die neuen biotechnologischen Arzneimittel stellen eine enorme finanzielle Belastung für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) dar. Folglich muss nach Lösungen gesucht werden, die eine wirtschaftliche und effiziente Arzneimittelversorgung (siehe § 12 SGB V) entsprechend dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens gewährleisten, die den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (siehe § 2 SGB V) und die Humanität in der Versorgung wahren (§ 70 SGB V).

3.3 Das systemische Problem der Finanzierbarkeit von neuen Therapien

Staatliche Kontrolle hoher Monopolpreise

Durch die Vergabe von Patenten besitzt der Halter des Patents ein Monopol auf die wirtschaftliche Nutzung seiner Erfindung (Wirkstoff, Wirkprinzip, Herstellungsverfahren etc.), aus dem die hohen Herstellerpreise zugelassener Originalpräparate resultieren. Die Laufzeit eines Patents für einen Wirkstoff beträgt in der Regel 20 Jahre. Das Patent kann um fünf Jahre durch ein zusätzliches Schutzzertifikat verlängert werden, das den Marktzutritt von Generika unterbindet. Diese Verlängerung der Patentlaufzeit soll die Zeit ersetzen, in der ein Arzneimittel die klinischen Prüfungen durchläuft und keinen Umsatz einbringt. Kann ein Unternehmen vorweisen, dass es sein Arzneimittel auch für pädiatrische Indikationen getestet hat, erhält es eine zusätzliche Marktexklusivität von sechs Monaten.

Wenn ein Arzneimittel in der EU zur Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen ist, erhält es zudem die Marktexklusivität für zehn Jahre, d. h. die Zulassungsbehörden dürfen über eine Dauer von zehn Jahren keinen Zulassungsantrag für ein ähnliches Produkt desselben therapeutischen Anwendungsgebietes annehmen. Es sei denn, dieses Präparat ist überlegen oder schließt einen Versorgungsengpass.

Das Recht auf eine exklusive Vermarktung, das dem pharmazeutischen Unternehmer erlaubt, den Preis für sein Produkt nach seinem eigenen Ermessen zu setzen, ist durch mehrere regulatorische Maßnahmen des Staates mit dem Ziel eingeschränkt worden, die Finanzkraft der GKV zu schützen. Indirekte und direkte Preiskontrollen setzen der Marktmacht der pharmazeutischen Unternehmen, die sie durch ihre Patente und andere Rechte auf Marktexklusivität erhalten, Grenzen und wirken der fehlenden Preiselastizität der Nachfrage im Kontext der GKV entgegen.

Der Europäische Gesetzgeber hat 2004 Regelungen eingeführt, die es Generika- und Biosimilarherstellern erlauben, mit ihrem Entwicklungs- und Produktionsprozess vor Ablauf der Patentlaufzeit zu beginnen, ohne Klagen wegen Patentverletzungen zu riskieren. Auf diesem Weg kann der Markteintritt dieser Produkte und das Eintreten einer Wettbewerbssituation beschleunigt werden, der zu ver-

gleichsweise niedrigeren Preisen gegenüber dem Originator-Produkt führen soll. Diese Richtlinie wurde 2005 durch § 24b der 14. Novelle in das Arzneimittelgesetz eingeführt.

Der Fall der *Orphan Drugs*

Orphan Drugs sind Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Erkrankungen eingesetzt werden. In Europa sind seltene Erkrankungen als Krankheiten definiert, von denen nicht mehr als fünf unter 10.000 Personen betroffen sind. Arzneimittelforschung an seltenen Erkrankungen ist in der fernerer Vergangenheit von pharmazeutischen Unternehmen vernachlässigt worden, weil die kleine Patientenzahl keine ausreichende Marktkraft darstellt und weil durch die kleine Patientenzahl die Durchführung von klinischen Studien erheblich erschwert ist.

Arzneimittel bekommen den sogenannten *Orphan Drug* Status von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zuerkannt, wenn mit ihnen eine Behandlungsmöglichkeit für seltene Erkrankungen auf den Markt gelangt, die zuvor nicht existierte oder die einen Zusatznutzen für die betroffenen Patienten im Vergleich zu existierenden Therapien bringt. Dieser *Orphan Drug* Status ist mit einigen Vergünstigungen verknüpft: Unterstützung bei der Erstellung von Prüfplänen und der Finanzierung von Studien, Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren des Zulassungsverfahrens, beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrags, 10-jähriges Recht auf Marktexklusivität.

Viele Tumorerkrankungen gehören zur Gruppe der seltenen Erkrankungen und viele der in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittel mit einem *Orphan Drug* Status werden in der Krebstherapie eingesetzt, z. B. Glivec®, Nexavar®, Sutent®. Glivec® ist mittlerweile nicht nur zugelassen für die chronische myeloische Leukämie, sondern auch für andere maligne Erkrankungen.

Preise von Biosimilars

Biosimilars sind die Nachfolgeprodukte biotechnologisch hergestellter Originalpräparate („Biopharmazeutika“), wenn deren Patent ausläuft. Ihr Markteintritt, der vermehrt für die kommenden Jahre erwartet wird, hat zumindest dämpfende Auswirkungen auf die Ausgaben und kann einen Beitrag zur Kostensenkung in der GKV leisten. Die Substituierbarkeit von biotechnologischen Originalprodukten durch Biosimilars wird in der Medizin allgemein positiv gesehen und in Studien befürwortet.

Bei traditionellen chemischen Arzneimitteln fallen die Preise nach Ende der Patentlaufzeit auf das Niveau der Generikapreise bzw. auf die Festbeträge. Bei bi-

opharmazeutischen Arzneimitteln ist allerdings ein vergleichbarer Preisverfall nicht zu erwarten. Die Produktion und Herstellung von Biosimilars ist vom Aufwand her nicht gleichzusetzen mit der Herstellung von Generika. Hersteller sind mit einem weitaus umfangreicheren Entwicklungsprozess und höheren Entwicklungskosten konfrontiert, als die Herstellung eines Generikums erfordert. Die Entwicklungskosten liegen zwischen 80 bis 120 Millionen Euro und sind damit 10-fach höher als die Kosten für klassische Generika. Die Zulassungsanforderungen an ein Biosimilar sind anspruchsvoller als die Bioäquivalenzprüfungen der Generika. Da Biosimilars sich in ihrer biologischen Wirkung, insbesondere in ihrer Immunogenität und bezüglich des Auftretens neutralisierender Antikörper nicht genau wie das Referenzprodukt verhalten, werden sie vor der Zulassung in klinischen Prüfungen getestet, um die Vergleichbarkeit mit dem Referenzprodukt zu belegen. Nach der Zulassung sind sie Bestandteil von Nachmarktkontrollen, um Arzneimittelrisiken zu dokumentieren und abzuwehren.

Insbesondere ab dem Jahr 2017 sind vermehrt Biosimilars auf dem Markt verfügbar. Die Ausgaben der GKV können damit um mehr als 1 Milliarde Euro pro Jahr gesenkt werden. Einsparungen durch Biosimilars sind also zu erwarten, lassen sich aber erst voll ausschöpfen, wenn die Akzeptanz für Biosimilars im Vergleich zu Original-Präparaten angemessen angestiegen ist.

Der Preis für Biosimilars muss den Herstellern erlauben, ihre Gesamtkosten zu decken. Im Gegensatz zu Originalherstellern profitieren sie nicht von der Marktexklusivität ihres Produktes, sondern müssen ihre Entwicklungskosten unter Wettbewerbsbedingungen refinanzieren. Durch den geringeren Preisunterschied zwischen Biosimilars und den Originalprodukten im Vergleich zur Generikasperte wird der Anreiz zur Substitution vermindert. Trotzdem haben sich Biosimilars in den jeweiligen Indikationen als kosteneffektiver als die Referenzpräparate erwiesen.

Markteintrittsbarrieren und missbräuchliche Preispolitiken von Originalherstellern, die die Preise der Biosimilars unterlaufen, gefährden allerdings ihren Umsatz. Als Folge könnten Hersteller von einer Investition in Biosimilars absehen. Auch die Möglichkeit von Rabattverträgen für patentierte Arzneimittel zum Zweck der Absatzsicherung nach Ablauf des Patents und staatliche Regularien, wie Festbeträge, stellen Hindernisse für die Markteinführung von Biosimilars dar, da sie zum Anstieg der Preise von Originalpräparaten und Biosimilars führen.

1. Um den Markteintritt von Biosimilars ordnungspolitisch vorzubereiten, könnten Anpassungen stattfinden wie die Marktöffnung für Biosimilarhersteller oder die Einführung von Wettbewerb durch Ausgestaltung von Rabattverträgen, die die Einführung von Biosimilars fördern.

2. Biosimilars werden über eine bestimmte Dauer nicht in Regelungen zur Bildung von Festbeträgen einbezogen.
3. Biosimilarhersteller können bei missbräuchlicher Preisbildung und Markteintrittsbarrieren die Anwendung des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen beim Bundeskartellamt einfordern.
4. Quoten in Arzneimittelvereinbarung, nach denen bei der Verfügbarkeit eines Biosimilars gefordert wird, dass mindestens 50 % der Verordnungen auf die kostengünstigere Variante entfallen (§ 84 Abs. 7, SGB V).

Ausblick

Ziel sollte es sein, die Verhandlungsmöglichkeiten zwischen Kassen und Herstellern zu fördern, innovative Instrumente zur Ausgabeneindämmung einzuführen und auch bei Solisten Strategien zur Preisbegrenzung zu finden. Das Risiko, dass pharmazeutische Hersteller auf Grund solcher enger gesetzten Rahmenbedingungen den deutschen Markt meiden werden, ist als gering einzustufen. Der deutsche Arzneimittelmarkt ist der weltweit viertgrößte mit einem derzeit noch „garantierten“ Abnahmevermögen für potenziell 73 Millionen Versicherte – ein solcher Standortvorteil für die Vermarktung von Arzneimitteln ist weltweit kein zweites Mal zu finden. Außerdem werden die pharmazeutischen Hersteller kaum eine Lösung provozieren wollen, die zu großen Teilen auf Parallel- oder Re-Importe setzen. Es ist daher notwendig, Strategien zu entwerfen, die eine langfristige Planbarkeit auf allen Seiten ermöglichen – auf Seiten der pharmazeutischen Hersteller ebenso wie auf Seiten der Kassen. Die Vielzahl der bisherigen Instrumente zur Regulierung im GKV-Arzneimittelmarkt hat sich zumindest als nicht zielführend bewährt.

Langfristig sollte auch bedacht werden, dass für global agierende pharmazeutische Unternehmer eine möglichst breite gemeinsam abgestimmte Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung und der darauf aufbauenden Preisverhandlungen ein Ziel sein sollte, zumindest für den Bereich der EU. Dies würde die Nachfragemacht durch eine Vereinheitlichung des Prozedere stärken und die nationalen Referenzpreisdiskussionen unnötig machen. Insofern sollte darüber nachgedacht werden, ähnlich wie bei der Zulassung der meisten Arzneimittel, eine europäische Bewertungsagentur mit der Aufgabe zu betrauen, Kosten-Nutzen-Studien im Rahmen einer Frühbewertung durchzuführen und damit eine europäische Basis für Preisverhandlungen zu schaffen. Erste Konzepte zu diesem Thema hat die AIM vor Kurzem erarbeitet (siehe Kapitel 7).

Quellen

- Cleary EG, Beierlein JM, Khanuja NS, McNamee LM, Ledley FD (2018). Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010-2016. *Proc Natl Acad Sci USA*. 115 (10):2329-2334.
- Cour des Comptes (2017). "La fixation du prix des médicaments: des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer" in "La Sécurité Sociale. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale":335-395.
- Gesundheit ad hoc (2021). Arzneimittelkompass diskutiert neue Regeln für die Preisregulierung und Patientensicherheit. 27.10.2021
- Gotham D, Redd C, Thaysen M, Tabitha Ha, Chow H, Athersuch k (2017). Pills and profits. How drug companies make a killing out of public research. *Global Justice Now and Stop Aids*.
- Kneller R (2010). The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 9: 867-882.
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development (2018). *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines_9789264307391-en Pharma Intelligence "Scrip 100" : 4-9.
- Prescrire Editorial Staff (2019). New drugs: the key role of publicly – funded research in the United States- *Prescrire Int*;28 (210): 306.
- Prescrire Editorial Staff (2020). Zolgensma: the drug of extremes. *Prescrire Int*: 29 (214): 107.
- Schipper I, Cowan R, de Haan E (2019). Overpriced. Drugs developed with Dutch public funding. SOMO (Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen) and WEMOS (Wemos Foundation).
- UN – United Nations (2021). United Nations Sustainable Development. Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. Good Health and Well being. www.un.org/sustainabledevelopment/health/, letzter Zugriff: 30.11.21.
- van Gils B, van Hecke M (2019). En finir avec les pilules chères. *Test Santé*: 149: 12-14.
- van Hecke M, van Gils B (2019). Médicaments. Vous les payez deux fois" *Test Santé* 149: 8-11.
- WHO – World Health Organization (2019). Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. Seventy-second World Health Assembly, resolution WHA72.8.
- Prescrire Editorial Staff (2020). Drug prices: European countries join forces" *Prescrire Int*: 2-9 (216): 165.










4 Welchen therapeutischen Fortschritt bringen neue Wirkstoffe?










4.1 Innovationskraft der pharmazeutischen Unternehmen im Spiegel der Innovationsreporte 2013 bis 2020




Die Tabelle 4.1 listet die in den Innovationsreporten der Jahre 2013 bis 2020 bewerteten 200 Arzneimittel anhand des anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikationssystems der WHO auf. Es fällt auf, dass die meisten neuen Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Onkologie bzw. immunmodulierenden Mittel (ATC-Ebene 1: L; n=79 bzw. 39,5 %) zugelassen wurden, gefolgt von Arzneimitteln für das alimentäre System und Stoffwechsel (ATC-Ebene 1: A; n=23 bzw. 11,5 %) sowie Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (ATC-Ebene 1: J; n=21 bzw. 10,5 %) mit Arzneimitteln zur Therapie der chronischen Virushepatitis C.

In der Gruppe der antineoplastischen und immunmodulierenden Mittel, d. h. ATC-Ebene 1: L, gab es numerisch 25 Zulassungen zur Therapie seltener Leiden, sogenannte *Orphan-Drugs*, und 54 *Non-Orphan-Drugs*, was bezogen auf die *Orphan-Drugs* einem Anteil von 31,6 % entspricht. Im alimentären System und bei Stoffwechselerkrankungen kam es zu neun *Orphan*- und 14 *Non-Orphan*-Zulassungen.

Tabelle 4.1: Gesamtbewertungen der Innovationsreporte 2013 bis 2020 auf ATC-Ebene 1 nach *Orphan-Drug*-Status

ATC-Bezeichnung	  	  	  
Alimentäres System und Stoffwechsel	11 (47,83 %)	12 (52,17 %)	0 (0,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	9 (39,13 %)	5 (21,74 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	2 (8,70 %)	7 (30,43 %)	0 (0,00 %)
Blut und blutbildende Organe	10 (76,92 %)	1 (7,69 %)	2 (15,38 %)
<i>Non-Orphan</i>	8 (61,54 %)	1 (7,69 %)	1 (7,69 %)
<i>Orphan</i>	2 (15,38 %)	0 (0,00 %)	1 (7,69 %)
Kardiovaskuläres System	10 (76,92 %)	2 (15,38 %)	1 (7,69 %)
<i>Non-Orphan</i>	8 (61,54 %)	1 (7,69 %)	1 (7,69 %)
<i>Orphan</i>	2 (15,38 %)	1 (7,69 %)	0 (0,00 %)
Dermatika	3 (75,00 %)	0 (0,00 %)	1 (25,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	3 (75,00 %)	0 (0,00 %)	1 (25,00 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

ATC-Bezeichnung	  	  	  
Urogenitalsystem und Sexualhormone	5 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	5 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	8 (38,10 %)	12 (57,14 %)	1 (4,76 %)
<i>Non-Orphan</i>	7 (33,33 %)	10 (47,62 %)	1 (4,76 %)
<i>Orphan</i>	1 (4,76 %)	2 (9,52 %)	0 (0,00 %)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	23 (29,11 %)	39 (49,37 %)	17 (21,52 %)
<i>Non-Orphan</i>	14 (17,72 %)	28 (35,44 %)	12 (15,19 %)
<i>Orphan</i>	9 (11,39 %)	11 (13,92 %)	5 (6,33 %)
Muskel und Skelettsystem	2 (50,00 %)	1 (25,00 %)	1 (25,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	2 (50,00 %)	1 (25,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (25,00 %)
Nervensystem	13 (81,25 %)	2 (12,50 %)	1 (6,25 %)
<i>Non-Orphan</i>	11 (68,75 %)	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	2 (12,50 %)	0 (0,00 %)	1 (6,25 %)
Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Respirationstrakt	6 (54,55 %)	3 (27,27 %)	2 (18,18 %)
<i>Non-Orphan</i>	6 (54,55 %)	2 (18,18 %)	1 (9,09 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	1 (9,09 %)	1 (9,09 %)

ATC-Bezeichnung	  	  	  
Sinnesorgane	3 (60,00 %)	2 (40,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	2 (40,00 %)	1 (20,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	1 (20,00 %)	1 (20,00 %)	0 (0,00 %)
Varia	3 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Non-Orphan</i>	3 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
<i>Orphan</i>	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Gesamt (n=200)	99 (49,50 %)	75 (37,50 %)	26 (13,00 %)
<i>Non-Orphan</i> (n= 148)	80 (40,00 %)	51 (25,00 %)	17 (8,50 %)
<i>Orphan</i> (n=52)	19 (9,50 %)	24 (12,00 %)	9 (4,50 %)
DDD	81.405.146	37.961.804,88	11.403.091
DDD <i>Non-Orphan</i>	80.881.170	37.109.291	10.820.015
DDD <i>Orphan</i>	523.976	852.514	583.076
Kosten	522.897.624 €	815.291.375 €	470.647.999 €
Kosten <i>Non-Orphan</i>	434.916.952 €	620.820.884 €	325.555.5534 €
Kosten <i>Orphan</i>	87.980.672 €	194.470.492 €	145.092.446 €

Für *Non-Orphan*-Arzneimittel fallen in der realen Versorgung der TK von Juli 2020 bis Juni 2021 durchschnittlich 10,72 Euro GKV brutto pro DDD an, für *Orphan*-Arzneimittel 218,18 Euro je DDD, d. h. mehr als das Zwanzigfache. Aus diesem Grund stehen die *Orphan-Drug*-Bewertungen des G-BA in der Kritik der bisherigen Innovationsreporthe (Windt et al., 2013; Windt et al., 2014; Glaeske et al., 2015; Glaeske et al., 2016; Glaeske & Ludwig, 2017; Glaeske & Ludwig, 2018; Glaeske & Ludwig, 2019; Glaeske, 2020).

Für die neuen Behandlungsmöglichkeiten von seltenen Krankheiten, an denen in Europa, so die Definition, weniger als fünf Einwohner pro 10.000 leiden, ist die Bereitschaft, hohe Preise zu akzeptieren offenbar besonders ausgeprägt, ohne dass ein Nutzen in jedem Fall ausreichend nachgewiesen wäre. Spitzenwerte unter den *Orphan*-Arzneimitteln nehmen Velaglucerase alfa mit 1.748,91 Euro je DDD zur Therapie des Morbus Gaucher, Elosulfase alfa mit 1.232,87 Euro je DDD bei Morbus Morquio Typ A sowie Asfotase alfa mit 1.182,48 Euro je DDD bei Hypophosphatasie ein, allesamt in der Gruppe ATC-Ebene 1: A (Stoffwechsel). Bei den *Non-Orphan*-Arzneimitteln führen Ocriplasmin mit 2.749,90 Euro pro DDD bei

vitreomakulärer Traktion, das allerdings nur einmal gegeben werden muss, gefolgt von Conestat alfa mit 2.043,25 Euro je DDD bei hereditärem Angioödem.

Gerade bei Arzneimitteln in der Onkologie fällt als Trend auf, dass pU im Rahmen der Zulassung die Anwendungsgebiete in therapeutische Subgruppen bis zum Unterschreiten der Schwelle zur Anerkennung als Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden aufspalten. Für sogenannte *Orphan*-Arzneimittel erhalten pU entsprechende Vergünstigungen im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der frühen Nutzenbewertung (AMNOG-Verfahren), was im Innovationsreport 2019 ausführlich erläutert wurde (Glaeske & Ludwig, 2019). Bereits im Innovationsreport 2018 zeigte sich dieser Trend am Beispiel des aufgrund seines Wirkungsmechanismus breit einsetzbaren Angiogenesehemmers Ramucirumab (Cyramza®), der zunächst als *Orphan-Drug* im Anwendungsgebiet Adenokarzinom des Magens und ösophagealen Übergangs auf den Markt kam. Hiernach wurde der *Orphan-Drug*-Status zurückgenommen und die Zulassung wurde um die Zweitlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms sowie nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) erweitert (Glaeske & Ludwig, 2018).

Auch der Leiter des IQWiG, Jürgen Windeler, das im Auftrag des G-BA die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen operativ umsetzt, merkte in einer aktuellen Pressemitteilung an, dass das Privileg des „fiktiven“ Zusatznutzens von *Orphan-Drugs* nicht gerechtfertigt sei und diese ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen sollten. Eine Analyse des IQWiG ergab, dass bei 22 (54 %) von 41 als *Orphan-Drug* zugelassenen Arzneimitteln kein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte (IQWiG, 2022). Daher sollte das Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit Fokus auf die bisherigen „Privilegien“ für *Orphan-Drugs* novelliert werden, um auch für diese einen Zusatznutzen in regulären Verfahren zur Bedingung zu machen. Es kann schließlich nicht sein, dass von den pU letztlich alles als „selten“ definiert wird, um die damit verbundenen Privilegien ausnutzen zu können. Ein ökonomischer Nutzen für die pharmazeutische Industrie ist eben nicht immer gleichzusetzen mit einem Behandlungsnutzen für die Patienten.

Fast die Hälfte der neuen Arzneimittel (49,5 %) erhielt in den Innovationsreporten 2013 bis 2020 als Gesamtbewertung eine rote Ampel, hierunter fielen 19 Arzneimittel mit einer *Orphan*-Zulassung und 80 regulär zugelassene Arzneimittel. Über ein Drittel, d. h. 37,5 % bzw. 24 als *Orphan*- sowie 51 regulär zugelassene Arzneimittel, erhielt eine gelbe Ampel als Gesamtbewertung, was die Unsicherheit und den Bedarf an weiterer klinischer Forschung und der neuen Versorgungsforschung „am Krankenbett“ dokumentiert. Nur 13 % der neuen Arzneimittel wurde mit einer grünen Ampel als Gesamtbeurteilung versehen, hierunter neun mit *Orphan*-Zulassung und 17 im regulären Verfahren (Tabelle 4.1).

Zu beachten ist hierbei, dass eine arzneimittelrechtliche Zulassung der führenden Behörden, wie der FDA, EMA, BfArM bzw. PEI sowie MHRA, keine Angaben zum therapeutischen Fortschritt im Indikationsgebiet beinhaltet, der *medical need*, der objektive Bedarf nach neuen Arzneimitteln, ist kein Zulassungskriterium. Erst im Verfahren der frühen Nutzenbewertung, dem sogenannten AMNOG-Verfahren, des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) werden die Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen auf Basis des § 35a bzw. b SGB V nach den Kriterien einer Reduktion der Mortalität (lebensverlängernde Wirkung), Reduktion der Krankheitsschwere (Morbidität), Verbesserung der Lebensqualität (HRQoL) sowie besserem Schutz der Patienten bzw. niedrigeren Raten unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der Therapie (UAE) im Vergleich der im klinischen Alltag verfügbaren Therapiealternativen (zweckmäßige Vergleichstherapie, zVT) bewertet. Aktuell fehlt eine späte bzw. besser noch kontinuierliche Nutzenbewertung neuer Arzneimittel während der Laufzeit des Patentschutzes, da sich der Stellenwert einer neuen Therapieoption erst im klinischen Alltag herauskristallisiert, also unter „*real-life*-Bedingungen“. Erst damit wird eine wirkliche Nutzen-Schaden-Abwägung und eine faire Preisbeurteilung ermöglicht, die bei der Zulassung wegen der Intransparenz gerade in diesem Bereich nicht möglich war. Zu vielen neuen direkt antiviralen Arzneimitteln zur Therapie einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion, die als Spätfolge zu Leberzirrhose, Karzinomen und der Notwendigkeit von Lebertransplantationen führt, wurden Rote-Hand-Briefe publiziert (Janssen, 2013; Gilead BMS, 2015; abbVie, 2016). Dies erscheint im Hinblick auf die Preisbildung relevant, da in den klinischen Studien aufgrund der Einschlusskriterien nicht alle Patienten, die im klinischen Alltag die Arzneimittel erhalten haben, abgebildet werden konnten. Auch erscheint die Preisbildung mit Orientierung an der Vermeidung der Kosten der Spätfolgen, d. h. Lebertransplantation, fragwürdig, wenn keine Transparenz zu Kosten der Forschung und Entwicklung sowie Produktion gegeben ist. Weiterhin fällt in dieser Indikationsgruppe ein kurzer Produktlebenszyklus von rund fünf Jahren und weniger auf (Daclatasvir, Boceprevir, Teloprevir sowie Ombitasvir im Kombinationspräparat). Mit dem als „1.000-Dollar-Pille“ bezeichneten Arzneimittel Sovaldi® (Sofosbuvir) hat der pU Gilead aufgrund seiner Preispolitik massive Kritik seitens Ärzten, Patienten, Kostenträgern und Politik hervorgerufen. Das Start-up Pharmasset hatte 62,4 Mio. US \$ in die Entwicklung von Sofosbuvir investiert, für Fehlschläge weiterer Entwicklungen wurden die Kosten auf 271 Mio. US \$ geschätzt, in Summe also 333,4 Mio. US \$. Gilead zahlte für die Übernahme seines Konkurrenten jedoch 11 Mrd. US \$, die vermutlich beim Arzneimittel Sofosbuvir und den folgenden Kombinationspräparaten eingepreist wurden (a-t, 2015; a-t, 2016).

Tabelle 4.2: Wirkstoffbewertungen der Innovationsreporte 2013 bis 2020

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Amifampridin (O)	N07XX05	2013	●○○○	7.525	851.505
Asenapin	N05AH05	2013	●○○○	7.950	69.392
Bazedoxifen	G03XC02	2013	●○○○		nicht mehr im Handel
Bilastin	R06AX29	2013	●○○○	13.700	12.328
Conestat alfa	B06AC04	2013	●○○○	20	40.456
Corifollitropin alfa	G03GA09	2013	●○○○	284	102.767
Denosumab	M05BX04	2013	●○○○	5.529.161	26.478.193
Dronedaron	C01BD07	2013	●○○○	514.065	1.682.827
Eltrombopag (O)	B02BX05	2013	○○●○	121.152	11.906.434
Febuxostat	M04AA03	2013	●○○○	3.996.661	1.888.302
Histamindihydrochlorid	L03AX14	2013	○●○○		nicht mehr im Handel
Indacaterol	R03AC18	2013	○●○○	25.260	14.878
Mifamurtid (O)	L03AX15	2013	○●○○	0	0
Ofatumumab (O)	L01XC10	2013	○●○○		zu der Zeit nicht im Handel
Pazopanib	L01EX03	2013	○●○○	24.885	3.906.757
Pitavastatin	C10AA08	2013	●○○○	1.185	695
Prucaloprid	A06AX05	2013	●○○○	354.774	1.180.082
Roflumilast	R03DX07	2013	●○○○	574.718	1.302.824
Sildenafil	G04CA04	2013	●○○○	1.476.315	510.873
Tapentadol	N02AX06	2013	●○○○	1.323.068	16.129.054
Ticagrelor	B01AC24	2013	○○●○	2.028.016	5.456.105
Velaglucerase alfa (O)	A16AB10	2013	○●○○	2.316	4.050.394
Vernakalant	C01BG11	2013	●○○○	3	510

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Abirateron	L02BX03	2014	○○●	433.028	53.715.324
Apixaban	B01AF02	2014	●○○	31.091.460	93.988.387
Belatacept	L04AA28	2014	●○○	39.998	1.177.189
Belimumab	L04AA26	2014	○●○	101.790	3.420.263
Boceprevir	J05AE12	2014	○●○		nicht mehr im Handel
Cabazitaxel	L01CD04	2014	●○○	32.085	4.456.123
Collagenase	M09AB02	2014	○●○		nicht mehr im Handel
Dexamfetamin	N06BA02	2014	●○○	136.201	540.586
Eribulin	L01XX41	2014	○●○	17.951	1.739.343
Fampridin	N07XX07	2014	○●○	788.690	5.445.022
Fingolimod	L04AA27	2014	○●○	759.165	45.475.935
Ipilimumab	L01XC11	2014	○●○	27.872	13.256.915
Linagliptin	A10BH05	2014	●○○		nicht mehr im Handel
Nabiximols	N02BG10	2014	●○○	364.388	3.392.942
Pirfenidon (O)	L04AX05	2014	○●○	47.320	4.844.518
Retigabin	N03AX21	2014	○●○		nicht mehr im Handel
Tafamidis (O)	N07XX08	2014	○○●	42.180	34.977.522
Telaprevir	J05AE11	2014	○●○		nicht mehr im Handel
Acridiniumbromid	R03BB05	2015	●○○	891.690	1.206.359
Aflibercept	S01LA05	2015	●○○	3.264.169	63.159.422
Axitinib	L01XE17	2015	○●○	42.571	5.320.177
Azilsartan- medoxomil	C09CA09	2015	●○○	48.979	11.135
Brentuximab- vedotin (O)	L01XC12	2015	○●○	10.278	4.170.410
Ceftarolinfosamil	J01DI02	2015	●○○		nicht mehr im Handel
Crizotinib	L01ED01	2015	○●○	14.310	2.556.614

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Dapagliflozin	A10BK01	2015	● ○ ○	7.858.440	12.934.182
Decitabin (O)	L01BC08	2015	● ○ ○	18.381	2.894.996
Ivacaftor (O)	R07AX02	2015	○ ● ○	75.565	43.618.189
Nomegestrolacetat + Estradiol	G03AA14	2015	● ○ ○	587.356	278.592
Nomegestrol- acetat + Estradiol	G04FB12	2015	● ○ ○		nicht mehr im Handel
Pasireotid (O)	H01CB05	2015	○ ● ○	5.758	662.419
Perampanel	N03AX22	2015	● ○ ○	285.821	1.382.390
Pixantron	L01DB11	2015	● ○ ○	48	7.568
Rilpivirin	J05AG05	2015	○ ● ○	25.170	295.195
Ruxolitinib (O)	L01EJ01	2015	○ ● ○	261.968	41.535.737
Tegafur + Gimeracil + Oteracil	L01BC73	2015	● ○ ○	961	17.414
Vandetanib	L01EX04	2015	● ○ ○	2.250	388.288
Vemurafenib	L01EC01	2015	○ ○ ●	3.304	693.228
Afatinib	L01EB03	2016	○ ● ○	14.567	1.770.878
Bosutinib (O)	L01EA04	2016	● ○ ○	13.861	1.432.873
Clevidipin	C08CA16	2016	● ○ ○		nicht mehr im Handel
Colestilan	V03AE06	2016	● ○ ○		nicht mehr im Handel
Dabrafenib	L01EC02	2016	○ ● ○	57.860	11.112.594
Dihydroarte- misinin + Piperaquintetra- phosphat	P01BF05	2016	● ○ ○		nicht mehr im Handel
Elvitegravir	J05AR09	2016	○ ● ○	31.110	927.118
Enzalutamid	L02BB04	2016	○ ● ○	389.676	47.095.947
Fidaxomicin	A07AA12	2016	○ ● ○	1.340	238.478

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Ingenolmebutat	D06BX02	2016	●○○○		nicht mehr im Handel
Linaclotid	A06AX04	2016	●○○○	12.208	27.998
Lipegfilgrastim	L03AA14	2016	○●○○	66.720	5.104.426
Lisdexamfetamin	N06BA12	2016	●○○○	2.913.150	5.423.280
Lixisenatid	A10BX10	2016	●○○○		nicht mehr im Handel
Lomitapid	C10AX12	2016	○●○○		nicht mehr im Handel
Nepafenac	S01BC10	2016	●○○○	1.607.509	963.233
Ocriplasmin	S01XA22	2016	○●○○	58	159.494
Pertuzumab	L01XC13	2016	○○●○	345.087	45.065.665
Pomalidomid (O)	L04AX06	2016	●○○○	30.630	12.116.391
Ponatinib (O)	L01EA05	2016	●○○○	5.450	1.464.629
Regorafenib	L01XE21	2016	●○○○		nicht mehr im Handel
Teriflunomid	L04AA31	2016	●○○○	680.288	24.182.606
Vismodegib	L01XJ01	2016	○●○○	3.024	590.115
Albiglutid	A10BX13	2017	○●○○		nicht mehr im Handel
Alipogentiparvovec (O)	C10AX10	2017	●○○○		nicht mehr im Handel
Bedaquilin (O)	J04AK05	2017	○●○○	3.098	407.763
Cabozantinib (O)	L01EX07	2017	●○○○	33.394	9.079.345
Cholsäure (O)	A05AA03	2017	○●○○	438	198.032
Cobicistat	V03AX03	2017	●○○○	12.180	17.832
Daclatasvir	J05AX14	2017	○●○○		nicht mehr im Handel
Delamanid (O)	J04AK06	2017	○●○○	288	43.202
Dexlansoprazol	A02BC06	2017	●○○○	994	377
Dimethylfumarat	L04AC07	2017	○●○○	1.342.894	43.494.870
Dolutegravir	J05AJ03	2017	○●○○	278.958	6.536.363

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Elosulfase alfa (O)	A16AB12	2017	○●○	6.516	8.033.319
Empagliflozin	A10BK03	2017	○●○	11.139.829	24.488.095
Ibrutinib (O)	L01EL01	2017	○●○	222.079	48.927.268
Idelalisib	L01EM01	2017	●○○	3.960	617.571
Ledipasvir + Sofosbuvir	J05AP51	2017	○●○	672	356.101
Macitentan (O)	C02KX04	2017	●○○	107.220	7.382.748
Nalmefen	N07BB05	2017	●○○	8.589	42.645
Obinutuzumab (O)	L01XC15	2017	●○○	53.373	8.822.747
Olodaterol	R03AC19	2017	●○○	19.110	18.940
Riociguat (O)	C02KX05	2017	○●○	125.473	7.724.235
Siltuximab (O)	L04AC11	2017	○●○	1.687	388.818
Simeprevir	J05AE14	2017	●○○		nicht mehr im Handel
Simoctocog alfa	B02BD17	2017	●○○		
Sofosbuvir	J05AP08	2017	○●○	56	27.975
Sucroferric Oxyhydroxid	V03AE05	2017	●○○		
Teduglutid (O)	A16AX08	2017	○●○	6.020	4.130.524
Trastuzumab Emtansin	L01XC14	2017	○●○	101.221	23.805.048
Turocotocog alfa	B02BD16	2017	●○○		
Umeclidinium- bromid + Vilanterol	R03AL03	2017	●○○	1.806.990	3.121.512
Vedolizumab	L04AA33	2017	○●○	1.218.207	49.240.031
Vilanterol + Fluticasonfuroat	R03AK10	2017	●○○	6.980.040	9.220.633
Alirocumab	C10AX14	2018	●○○	21.000	240.192
Apremilast	L04AA32	2018	○●○	241.862	9.343.953

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Asfotase alfa (O)	A16AB13	2018	○●○	5.742	6.789.911
Blinatumomab (O)	L01XC19	2018	○○●	1.036	1.193.694
Carfilzomib (O)	L01XG02	2018	○○●	41.579	8.780.863
Ceritinib	L01ED02	2018	○○●	1.530	276.971
Cobimetinib	L01EE02	2018	○○●	1.792	366.615
Dasabuvir	L05AX16	2018	○●○		nicht mehr im Handel
Dulaglutid	A10BJ05	2018	○●○	6.752.294	18.637.917
Edoxaban	B01AF03	2018	○●○	12.339.000	35.645.752
Eliglustat (O)	A16AX10	2018	○●○	3.278	2.921.051
Evolocumab	C10AX13	2018	●○○	1.023.081	17.056.589
Idebenon (O)	S01XA43	2018	●○○	13.710	2.049.162
Isavuconazol (O)	J02AC05	2018	●○○	8.547	1.119.995
Ivermectin	D11AX22	2018	●○○	2.214.720	1.950.832
Lenvatinib	L01EX08	2018	○●○	22.374	3.490.308
Lumacaftor/ Ivacaftor (O)	R07AX30	2018	○○●	33.348	14.186.987
Naloxegol	A06AH03	2018	●○○	138.230	639.696
Netupitant/ Palonosetron	A04AA55	2018	○●○	17.726	1.423.501
Nintedanib	L01EX09	2018	○●○	142.818	15.755.005
Nivolumab	L01XC17	2018	○●○	240.514	54.319.510
Nonacog gamma	B02BD29	2018	●○○		
Olaparib (O)	L01XK01	2018	●○○	121.194	24.763.085
Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir	J05AX67	2018	○●○		
Panobinostat (O)	L01XH03	2018	○●○	195	45.622
Pembrolizumab	L01XC18	2018	○●○	422.808	120.493.230

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Ramucirumab (O)	L01XC21	2018	○●○	48.536	8.242.747
Safinamid	N04BD03	2018	●○○	623.793	1.710.828
Sebelipase alfa (O)	A16AB14	2018	○●○	2.040	1.441.611
Secukinumab	L04AC10	2018	○○●	969.229	55.051.654
Trametinib	L01EE01	2018	○○●	61.317	8.839.991
Vortioxetin	N06AX26	2018	●○○	196	291
Albutrepenonacog alfa (O)	B02BD33	2019	●○○		
Brivaracetam	N03AX23	2019	●○○	934.574	2.332.710
Daratumumab (O)	L01XC24	2019	○○●	331.246	65.211.823
Efmoroctocog alfa	B02BD32	2019	○●○		
Eftrenonacog alfa (O)	B02BD34	2019	●○○		
Elbasvir + Grazoprevir	J05AP54	2019	●○○	5.656	1.725.315
Elotuzumab	L01XC23	2019	○○●	30.370	5.843.581
HPV-Impfstoff	J07BM03	2019	○○●	12.029	1.923.867
Mepolizumab	R03DX09	2019	○○●	176.665	7.831.309
Migalastat (O)	A16AX14	2019	●○○	9.576	6.337.008
Olaratumab (O)	L01XC27	2019	●○○		
Opicapon	N04BX04	2019	●○○	528.690	1.809.690
Osimertinib	L01EB04	2019	○●○	99.270	21.876.253
Palbociclib	L01EF01	2019	●○○	329.734	33.129.235
Pitolisant (O)	N07XX11	2019	●○○	61.553	920.535
Sacubitril + Valsartan	C09DX04	2019	○○●	5.020.984	28.390.567
Selexipag	C02KX09	2019	●○○	18.749	2.141.481

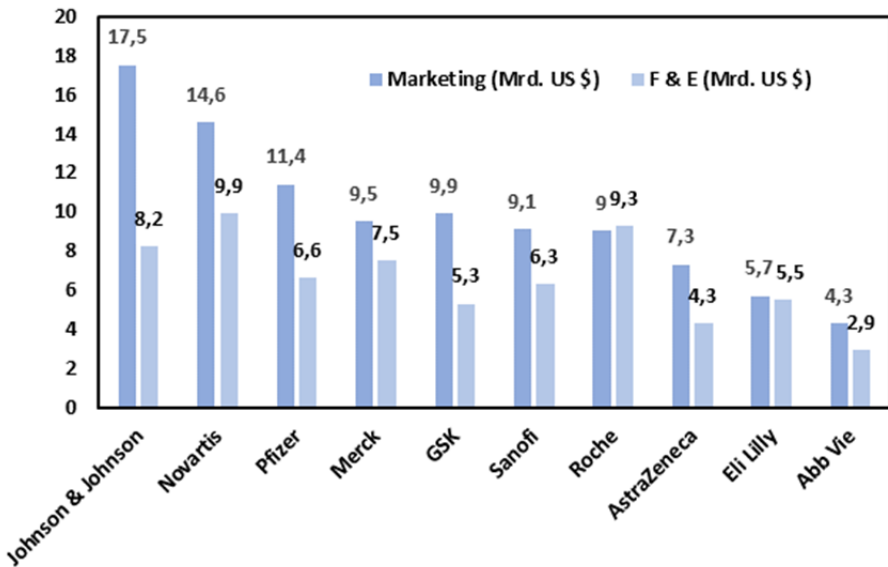
Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Sofosbuvir + Velpatasvir	J05AP55	2019	○○●○	13.132	4.631.755
Talimogen laherparepvec	L01XX51	2019	○○●○	1.927	390.285
Tenofoviralfen- amid	J05AR18 J05AR17 J05AR19	2019	●○○○	848.310	24.269.123
Trifluridin + Tipiracil	L01BC59	2019	○○●○	34.903	4.042.346
Alectinib	L01ED03	2020	○○●○	40.236	8.474.369
Atezolizumab	L01XC32	2020	○○●○	122.690	25.072.481
Avelumab (O)	L01XC31	2020	○○●○	12.887	3.458.546
Baricitinib	L04AA37	2020	●○○○	475.447	22.014.878
Brodalumab	L04AC12	2020	○○●○	89.276	4.368.359
Cenegermin (O)	S01XA24	2020	○○●○	0	0
Cladribin	L04AA40	2020	●○○○	125.824	8.465.484
Dimethylfumarat	D05BX02	2020	●○○○	333.821	2.937.283
Dupilumab	D11AH05	2020	○○●○	860.183	46.866.606
Etelcalcetid	H05BX04	2020	●○○○	267.813	4.363.919
Glecaprevir + Pibrentasvir	J05AP57	2020	●○○○	15.764	8.342.546
Guselkumab	L04AC16	2020	○○●○	338.660	18.280.587
Inotuzumab Ozogamicin (O)	L01XC26	2020	○○●○	500	577.428
Ixazomib (O)	L01XG03	2020	○○●○	11.033	2.836.177
Ixekizumab	L04AC13	2020	○○●○	416.279	20.742.623
Lonococog alfa	B02BD35	2020	●○○○		
Meningokokken-B- Impfstoff	J07AH09	2020	●○○○	5.491	585.478
Midostaurin (O)	L01EX10	2020	○○●○	6.393	4.177.808

Wirkstoff (O=Orphan Drug)	ATC	Innov. Report	Gesamtscore	DDD 7/2020- 6/2021	Bruttoausgaben 7/2020 - 6/2021
Nabilon	A04AD11	2020	● ○ ○	1.783	88.123
Niraparib (O)	L01XX54	2020	● ○ ○	24.248	6.680.036
Nonacog beta pegol	B02BD36	2020	● ○ ○		
Nusinersen (O)	M09AX07	2020	○ ○ ●	5.642	4.079.885
Obeticholsäure (O)	A05AA04	2020	● ○ ○	15.315	2.065.619
Reslizumab	R03SX08	2020	○ ● ○	3.708	154.830
Ribociclib	L01XE42	2020	● ○ ○	107.576	9.673.785
Rolapitant	A04AD14	2020	● ○ ○	45	2.178
Sarilumab	L04AC14	2020	○ ● ○	91.133	4.796.765
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	J05AP56	2020	● ○ ○	1.092	761.314
Tivozanib	L01XE34	2020	● ○ ○	1.985	337.837
Tofacitinib	L04AA29	2020	● ○ ○	417.031	14.362.635
Venetoclax	L01XX52	2020	○ ○ ●	81.305	17.736.490
Ampelverteilung über die Jahre (n=200)	 ● ○ ○ = 99 ○ ● ○ = 75 ○ ○ ● = 26				

Im Rahmen der „Access Campaign“ hat die NGO „Ärzte ohne Grenzen“ die Ausgaben der pU für Marketing denen für F&E im Mai 2016 gegenübergestellt und das Narrativ der hohen Entwicklungskosten der pU kritisch gewürdigt. Mit Ausnahme des pU Roche gaben alle pU mehr für Marketing als für F&E aus, teils sogar mehr als das Doppelte, wie beim pU Johnson & Johnson (Ärzte ohne Grenzen, 2018).

Somit wäre die Preisbildung neuer Arzneimittel im paneuropäischen Kontext transparenter, nachhaltiger und fairer zu gestalten und die Preiswürdigkeit kontinuierlich zu evaluieren.

Abb. 4.3: Ausgaben für Marketing vs. F&E großer pU nach US \$



Quelle: Ärzte ohne Grenzen, 2018

Und das kurze Fazit aus den Ergebnissen der Innovationsreporte 2013 bis 2020?

- Die Innovationskraft pharmazeutischer Unternehmen hat sich in den vergangenen acht Jahren als eher dürrig herausgestellt. Nur 13 % der neu eingeführten 200 Arzneimittel, die hauptsächlich im ambulanten Bereich angewendet werden, können als Innovation eingestuft werden (grüne Ampel), für weitere 38 % müssen zusätzliche Daten vorgelegt werden, um entscheiden zu können, ob auch sie zu einem Gewinn an Patientennutzen beitragen. Bei 49 % der neuen

Arzneimittel gibt es aus unserer Sicht diese Notwendigkeit – daher muss ihre Ampel noch auf „rot“ stehenbleiben. Die meisten neuen Arzneimittel kommen aus dem onkologischen Therapiebereich, hier scheint sich eine neue „*me-too*“-Strategie zu entwickeln – alle wollen an diesem lukrativen Indikationsbereich „mitverdienen“. „Das Leiden bestimmt den Preis“, so die Einstellung vieler pharmazeutischer Unternehmen.

- Demgegenüber „imponieren“ alle neuen Arzneimittel, auch die mit einer roten Ampel versehenen, davon vor allem auch die *Orphan-Drugs*, mit extrem hohen Kosten. Der Nutzen bleibt oft unbestimmt oder marginal, die Preise steigen dagegen exorbitant. Die gesetzlichen Krankenkassen sind dabei auf sich gestellt, wenn es um die Ausgabendämpfung geht. Wenn nicht Festbeträge, Rabatte aus Verträgen der Kassen mit einzelnen pU und die Rabatte aus dem AMNOG-Verfahren zu einer Verringerung der Arzneimittelausgaben beitragen würden, müsste der Beitragssatz in der GKV um rund 1 % angehoben werden.
- Die Politik macht in diesem Zusammenhang völlig unzureichende Angebote, wenn sie meint, durch verkürzte Zeiten von der Marktzulassung bis zur Festsetzung des Erstattungsbetrags von 13 auf sieben Monate eine Entlastung der Kassen erreichen zu können. Schließlich behalten die pU das Privileg, den Einstandspreis für die Preisverhandlungen wie eh und je intransparent und wenig begründet festlegen zu können. Und diesem erfahrungsgemäß überhöht angesetzten Preis folgt dann auch der Erstattungsbetrag – hohe und faire Preisreduzierungen sind da auch in Zukunft nicht zu erwarten.
- Warum findet die Politik nicht den Mut, bei der Gruppe der neuen und besonders teuren Arzneimittel, die nur 6 % der Verordnungen, aber knapp 50 % der Arzneimittelausgaben ausmachen, die Mehrwertsteuer ganz oder zum Teil auszusetzen? Dies würde im Maximalfall zu rund vier Mrd. Euro Einsparungen führen. Schließlich kann es nicht sein, dass neben der öffentlich finanzierten Forschungsförderung in Universitäten oder durch direkte finanzielle Zuwendungen vom Staat (siehe CureVac oder BionTech), die bis zu 30 % der Forschungskosten betragen sollen, extrem hohe Preise und zusätzlich Mehrwertsteuer auf Dauer toleriert werden.

Wir brauchen dringend eine europäische Preisagentur für Arzneimittel – pU agieren global, ihnen muss auch ein globales Konzept gegenübergestellt werden. Pharmadialoge zwischen Politik und pU als „*closed shop*“ müssen der Vergangenheit angehören – es muss nicht nur Transparenz der Zulassungsdaten, der For-

schungskosten und der Nutzenbewertung geben, sondern auch im frühzeitigen Austausch über Forschungsschwerpunkte und über die Preisgestaltung. Hier ist die Politik gefordert, Schrittmacherdienste zu leisten.

Dass neue Wirkstoffe nicht automatisch Vorteile für Patienten bieten, hat die frühe Nutzenbewertung seit 2011 deutlich gezeigt. Andererseits gab es in den letzten Jahren durchaus Indikationen, in denen Neueinführungen die Therapie deutlich verbessert haben (Witte, 2021). Um Neueinführungen sachgerecht zu bewerten, ist deshalb eine differenzierte Betrachtung nötig. Die folgende Analyse beleuchtet beispielhaft zwei Indikationen, in denen in den letzten zehn Jahren jeweils eine ganze Reihe von Arzneistoffen neu auf den Markt kamen: das fortgeschrittene maligne Melanom und die Immuntherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose.

4.2 Fortgeschrittenes malignes Melanom

Eine Analyse der Indikationen „Fortgeschrittenes malignes Melanom“ und „Immuntherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose“ unter Nutzung der Ergebnisse in den bisher publizierten Innovationsreporten.

Seit dem Beginn der frühen Nutzenbewertung 2011 bis einschließlich 2020 sind in Deutschland zehn neue Wirkstoffe zur Behandlung des malignen Melanoms auf den Markt gekommen. Bei allen handelt es sich um Therapieoptionen für das fortgeschrittene Melanom, dessen Prognose bislang eher schlecht war (Schaden-dorf et al., 2015).

Krankheitsbild

Das maligne Melanom entsteht in den pigmentbildenden Melanozyten. Am häufigsten kommt das kutane Melanom vor, deutlich seltener sind andere Formen des Melanoms, die etwa das Auge, die Schleimhäute von Mund und Genitalien sowie innere Organe befallen können.

An der Entstehung sind genetische Faktoren, aber auch Umwelteinflüsse beteiligt. So sind mehrere Genotypen bekannt, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein Melanom besteht. Bei etwa 10 % aller Melanome liegt eine familiäre Veranlagung vor. Sporadisch treten Melanome besonders häufig bei Menschen mit heller Haut sowie zahlreichen, großen beziehungsweise unregelmäßigen Leberflecken (Naevi) auf. Als wichtigster exogener Risikofaktor gilt die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung, die wahrscheinlich über mutagene Prozesse zur Pathogenese von Melanomen beiträgt. Als besonders gefährlich gilt dabei intensive intermittierende Bestrahlung, wie etwa im Sommerurlaub, sowie die Exposition in Kindheit und

Jugend. Bei etwa der Hälfte der primären Melanome der Haut liegt eine B-RAF-Mutation (RAF ist die Abkürzung für *Rapidly growing fibrosarcoma*) vor (siehe Abschnitt Wirkungsmechanismen).

Das maligne Melanom zeigt sich als Hautveränderung, die in vielfältigen Formen auftreten kann, etwa was die Verfärbung, Asymmetrie oder weitere Charakteristika wie Nässen oder Krustenbildung angeht. Nach dem Wachstumsmuster und der Lokalisation lassen sich vier Haupttypen unterscheiden. Dazu gehören das Lentigo maligna-Melanom (etwa 10 % aller Fälle), das superfiziell spreitende Melanom (etwa 60 % aller Fälle), das noduläre Melanom (etwa 20 % aller Fälle) sowie das akrolentiginöse Melanom (etwa 5 % aller Fälle). Daneben sind noch weitere seltene Melanom-Arten bekannt. Als aggressivste dieser Formen mit der ungünstigsten Prognose gilt das noduläre maligne Melanom. Jedoch hängt die Prognose der primären Melanome und damit das Stadium hauptsächlich von ihrer vertikal messbaren Tumordicke ab. Die meisten Melanome der Haut werden in Deutschland in einem sehr frühen Stadium entdeckt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

Nach Zahlen des Robert Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2017 knapp 23.000 Menschen in Deutschland am malignen Melanom, etwa 2.800 starben daran. Die standardisierten Sterberaten lagen bei 2,4 beziehungsweise 1,6, jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner (RKI, 2021).

Wirkungsmechanismen

Die neu verfügbaren Arzneistoffe (Tabelle 4.1) lassen sich verschiedenen Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zuordnen (Schadendorf et al, 2015).

Tabelle 4.3: Übersicht der Wirkstoffklassen von neuen Arzneistoffen zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms

B-RAF-Inhibitoren	MEK-Inhibitoren	Checkpoint-Inhibitoren	Sonstige
Vemurafenib (Zelboraf®, 2012)	Trametinib (Mekinist®, 2014)	Ipilimumab (Yervoy®, 2011)	Talimogen laherparepvec/T-Vec (Imlygic®, 2015)
Dabrafenib (Tafinlar®, 2013)	Cobimetinib (Cotellic®, 2015)	Pembrolizumab (Keytruda®, 2015)	
Encorafenib (Braftovi®, 2018)	Binimetinib (Mektovi®, 2018)	Nivolumab (Opdivo®, 2015)	

In Klammern: Handelsname, Jahr der Erst-Zulassung

Zu den zielgerichteten Therapien gehören B-RAF-Inhibitoren wie Vemurafenib oder Dabrafenib und MEK-Inhibitoren wie Trametinib oder Cobimetinib. Sie greifen an verschiedenen Stellen des MAPK-Signalwegs an, der bei der Entstehung des malignen Melanoms eine wichtige Rolle spielt.

Im MAPK-Signalweg aktiviert die B-RAF-Proteinkinase die Mitogen-aktivierten Signal-regulierten Kinasen (MEK) und diese wiederum die extrazellulären Signal-regulierten Kinase ERK 1 und ERK 2. Im normalen MAPK-Signalweg sind Zellproliferation und Apoptose balanciert. Allerdings können Mutationen in dem Gen auftreten, das für die B-RAF-Proteinkinase codiert. Bei dieser Variante ist an Position 600 die Aminosäure Valin in der Regel durch Glutaminsäure ersetzt, in seltenen Fällen findet sich auch Lysin. Dadurch wird der MAPK-Signalweg überaktiv, was zu einer erhöhten Zellproliferation führt.

Die zielgerichteten Therapien hemmen die Überaktivierung und damit auch die Proliferation der Tumorzellen. Sowohl B-RAF- als auch MEK-Inhibitoren sind oral verfügbar.

Neben den zielgerichteten Therapien wurden in den letzten Jahren auch Arzneistoffe auf den Markt gebracht, die an verschiedenen Stellen des Immunsystems angreifen.

Checkpoint-Inhibitoren aktivieren die Tumorabwehr des Immunsystems. „Checkpoints“ sind Stellen in Signalwegen des Immunsystems, die die Immunantwort fein regulieren und eine Balance zwischen wirksamer Abwehr und überschießender Immunantwort ermöglichen. Melanomzellen können Mechanismen nutzen, um der Tumorabwehr zu entkommen. Dazu gehört die Expression von PD-Liganden (PD steht für *programmed cell death protein*), die an den PD-Oberflächenrezeptor auf zytotoxischen T-Zellen binden und deren Aktivität herunterregulieren. PD1-Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab unterbrechen diesen Vorgang und sorgen dafür, dass T-Zellen aktiviert werden, proliferieren und Tumorzellen zerstören können.

Ein weiterer „Checkpoint“ ist der CTLA-4-Rezeptor (*Cytotoxic T-Lymphocyte-associated antigen-4*), der auf T-Zellen exprimiert wird und diese ausbremsen kann, wenn Liganden an den Rezeptor binden. Der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab verhindert die Ligandenbindung und verstärkt so die Immunabwehr durch T-Zellen.

Die Checkpoint-Inhibitoren werden als Infusion verabreicht.

Talimogen laherparepvec (T-Vec) ist eine onkolytische Immuntherapie. Es handelt sich um ein gentechnologisch verändertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus Typ 1, in dessen Genom die codierende Sequenz für den humanen Granulozyten- und Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) eingefügt wurde. Der Wirkstoff wird in die betroffenen Hautläsionen injiziert. Vermutlich wirkt T-Vec über mehrere Mechanismen. Dazu gehören ein lokale Lyse von Tumorzellen, aber auch eine Verstärkung der Immunantwort durch die vermehrte Freisetzung von Tumorantigenen. Die Expression von GM-CSF soll außerdem die Reifung von dendritischen Zellen sowie die Immuninfiltration des Tumorgewebes mit CD8-Lymphozyten induzieren.

Zulassung

Die Mehrheit der Wirkstoffe ist für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei Erwachsenen zugelassen. Ipilimumab kann außerdem bei Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden. Die Anwendung von T-Vec ist auf die Behandlung von Erwachsenen mit nicht-resezierbarem Melanom in den Stadien IIIB, IIIC und IVM1a mit regionalen oder Fernmetastasen beschränkt, die nicht das Gehirn, die Knochen, die Lunge oder die Eingeweide betreffen. Die B-RAF- und MEK-Inhibitoren sind nur bei B-RAF-V600-Mutation zugelassen.

Alle Wirkstoffe können unter anderem als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Ipilimumab war zunächst nur für die Zweitlinientherapie zugelassen, inzwischen wurde die Zulassung erweitert. Die Fachinformation von Trametinib weist darauf hin, dass eine Monotherapie mit Trametinib keinen Vorteil für Patienten bietet, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Behandlung mit einem B-RAF-Inhibitor weiter fortgeschritten ist. Eine adjuvante Therapie ist gemäß Zulassung mit Nivolumab, Pembrolizumab sowie der Kombination von Dabrafenib und Trametinib möglich.

Einige der Wirkstoffe sind sowohl als Monotherapie als auch in Kombination zugelassen, andere dagegen können zulassungskonform nur als Monotherapie bzw. nur als Kombinationstherapie eingesetzt werden (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Zulassung der Wirkstoffe als Mono- bzw. Kombinationstherapie

Monotherapie	Kombinationstherapie
Ipilimumab	Ipilimumab + Nivolumab
Vemurafenib	Dabrafenib + Trametinib
Dabrafenib	Cobimetinib + Vemurafenib
Trametinib	Binimetinib + Encorafenib
Pembrolizumab	
Nivolumab	
Talimogen laherparepvec	

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

Sechs der zehn Wirkstoffe haben bei der frühen Nutzenbewertung mehrere Verfahren durchlaufen. Diese ergaben sich teils durch Zulassungserweiterungen, etwa durch Kombinationstherapien oder weitere Indikationen wie etwa die adjuvante Behandlung. In anderen Fällen waren die ursprünglichen Bewertungen befristet.

Für die Nutzenbewertung wurden je nach Wirkstoff und Zulassung teilweise mehrere Subgruppen gebildet. Dabei wurde in der Regel unterschieden, ob bei den Patienten eine B-RAF-V600-Mutation vorliegt (wenn die Zulassung Mutation und Wildtyp umfasst) und ob es sich um Erstlinien- oder Zweitlinientherapie handelt. Mono- und Kombinationstherapien wurden separat bewertet. Für die Subgruppen galten unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT).

Bei drei der zehn Wirkstoffe (T-Vec, Binimetinib, Encorafenib) ließ sich in keiner Subgruppe oder Indikation ein Zusatznutzen gegenüber der zVT nachweisen.

Wenn kein Zusatznutzen zuerkannt wurde, war der Grund dafür in der Regel, dass der pharmazeutische Unternehmer keine geeignete Studie durchgeführt hatte, die die zVT ausreichend abbildete, oder dass die vorgelegten Daten methodisch nicht geeignet waren, etwa bei unzureichend adjustierten indirekten Vergleichen.

Dass neue Wirkstoffe differenziert betrachtet werden müssen, zeigt das Beispiel Melanom eindrücklich: So wurde keinem Wirkstoff in allen Subgruppen und Indikationen ein Zusatznutzen anerkannt (Tabelle 4.3). Hinweise oder Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen gab es für sechs Wirkstoffe bzw. Wirkstoff-Kombinationen, aber nur in ausgewählten Subgruppen. Beispiele sind etwa Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib jeweils in der Erstlinientherapie bei B-RAF-Mutation. Pembrolizumab wurde ein beträchtlicher

Zusatznutzen nur in der Zweitlinientherapie sowie bei BRAF-Wildtyp in der Erstlinientherapie zuerkannt.

Unterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens zeigten sich in der adjuvanten Therapie: So wurde für Dabrafenib und Trametinib ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, für Pembrolizumab und Nivolumab war er nicht quantifizierbar.

Dass manchmal neue Therapien älteren auch unterlegen sein können, wird am Beispiel der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab deutlich: Hier wurde in der Erstlinientherapie beim B-RAF-Wildtyp sogar ein geringerer Nutzen als für die zVT Nivolumab-Monotherapie festgestellt. Tragende Gründe waren das ausgeprägte Nebenwirkungspotenzial, während gleichzeitig positive Effekte fehlten.

Tabelle 4.5: Übersicht der Nutzenbewertungen zum malignen Melanom

Wirkstoff(-kombination)	Beschlussdatum (ggf. Teil-Indikation)	Zusatznutzen bei B-RAF-V600- Mutation	bei B-RAF-V600-Wildtyp
Ipilimumab	2011 (Zweitlinie)		beträchtlich (Hinweis)***
	2013 (Erstlinie)	nicht belegt	nicht belegt
	2018 (ab 12 Jahre)		nicht belegt***
Ipilimumab plus Nivolumab	2018 (Erstlinie)	nicht belegt	geringer Nutzen (Hinweis)
	2018 (Zweitlinie)		nicht belegt***
Nivolumab	2015 (Erstlinie)	nicht belegt	beträchtlich (Hinweis)
	2019 (adjuvant)*		nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)***
Vemurafenib	2014	beträchtlich (Hinweis)	n.z.
Vemurafenib plus Cobimetinib	2015	beträchtlich (Hinweis)	n.z.
Dabrafenib	2013	nicht belegt	n.z.
Dabrafenib plus Trametinib	2015	beträchtlich (Hinweis)	n.z.
	2018 (adjuvant)**	beträchtlich (Hinweis)	n.z.
Trametinib	2015	nicht belegt	n.z.
Pembrolizumab	2016 (Erstlinie)	nicht belegt	beträchtlich (Anhaltspunkt)
	2016 (Zweitlinie)		beträchtlich (Hinweis)***
	2019 (adjuvant)**		nicht quantifizierbar (Hinweis)***
Tolimogen laherparepvec	2016 (Erstlinie)	nicht belegt	nicht belegt
	2016 (Zweitlinie)		nicht belegt***
Binimetinib plus Encorafenib	2019 (Erstlinie)	nicht belegt	n.z.
	2019 (Zweitlinie)	nicht belegt	n.z.

* befristet bis April 2021, neue Beschlussfassung Mitte September 2021 geplant ** befristet bis April 2024 *** nur eine Bewertung n.z.: nicht zugelassen. Nutzenbewertungen für Erwachsene, wenn nicht anders benannt. Ergebnisse von aufgehobenen Beschlüssen sind nicht aufgeführt, bei Neubewertungen nach Fristablauf nur der jeweils letzte Stand.

Tabelle 4.6: Bewertungen und Preise neuer Arzneimittel mit Indikation malignes Melanom

Wirkstoff (Präparat) [pU]	Markt- Eintritt	GKV netto je DDD [€] 2020 real-life	ApoVK bei Markteintritt	Preis- Reduktion durch Erstattungs- betrag	Jahresthera- piekosten im G-BA- Beschluss	Bewertung				
						Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	Gesamtscore	
B-RAF-Inhibitoren										
Vemurafenib (Zelboraf®) [Roche]	2012	198,86 €	2.888,20 €	49 %	94.069,36 €					
Dabrafenib (Tafinlar®) [Novartis]	2013	191,90 €	8.551,42 €	32 %	98.118,33 bis 132.634,71 €					
Encorafenib (Braftovi®) [Pierre-Fabre]	2018	230,96 €	2.024,17 €	9 %	Kombi + Binimetinib 173.798,40 €	Aufgrund des späten Markteintritts noch nicht in den Innovationsreporten bewertet				
Gentherapie										
Talimogen laher- parepvec/T-Vec. (Imlygic®) [Amgen Europe]	2016	187,22 €	2.949,97 €	49 %	72.287,80 bis 289.151,20 €					
MEK-Inhibitoren										
Trametinib (Mekinist®) [Novartis]	2014	144,02 €	9.156,63 €	53 %	105.061,60 € Kombi + Dabrafenib 196.129,59 €					
Cobimetinib (Cotellic®) [Roche]	2015	193,69 €	7.164,93 €	19 %	Kombi + Vemurafenib 180.952,49 €					

Wirkstoff (Präparat) [pU]	Markt- Eintritt	GKV netto je DDD [€] 2020 real-life	ApoVK bei Markteintritt	Preis- Reduktion durch Erstattungs- betrag	Jahresthera- piekosten im G-BA- Beschluss	Bewertung				
						Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	Gesamtscore	
Binimetinib (Mektovi®) [Pierre-Fabre]	2018	103,92 €	3.803,68 €	2 %	Kombi + Encorafenib 173.798,40 €	Aufgrund des späten Markteintritts noch nicht in den Innovationsreporten bewertet				
Checkpoint-Inhibitoren (PD1-Hemmer)										
Ipilimumab (Yervoy®) [Bristol-Myers- Squibb]	2011	428,31 €	20.757,68 €	27 %	82.461,56 bis 91.022,76 €; in Kombi + Nivolumab 136.540,64 €	●○○○	○●○○	○○●○	○●○○	
Pembrolizumab (Keytruda®) [Merck Sharp & Dohme]	2015	263,73 €	1.785,00 €	32 %	103.757,46 bis 144.056,64 €	○●○○	○●○○	●○○○	○●○○	
Nivolumab (Opdivo®) [Bristol-Myers- Squibb]	2015	206,56 €	1.803,94 €	26 %	79.308,84 bis 106.465,3 €; Kombi + Ipilimumab 155.133,04 €	○●○○	○●○○	○●○○	○●○○	

Die Fortschritte beim therapeutischen Nutzen schlugen sich auch in Veränderungen der zVT im Verlauf der Jahre nieder. Wurde für die Nutzenbewertung in der Erstlinientherapie als zVT zu Beginn noch Dacarbazin unabhängig vom B-RAF-Status herangezogen, differenzierte sie sich nachfolgend weiter auf:

Zunächst wurde Ipilimumab als zVT beim B-RAF-Wildtyp festgelegt, inzwischen ist es Pembrolizumab oder Nivolumab. Bei B-RAF-V600-Mutation etablierte sich zunächst Vemurafenib als zVT, inzwischen sind es die Kombinationen Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib. Die neueren Therapien hatten in den Nutzenbewertungsverfahren allesamt einen Zusatznutzen für die jeweilige Subgruppe gegenüber der damals festgelegten zVT zuerkannt bekommen.

Erkenntnisse zur Sicherheit nach der Zulassung

Seit der Zulassung ergaben sich für viele der neuen Wirkstoffe beziehungsweise deren Kombinationen neue Erkenntnisse zur Sicherheit.

Rote-Hand-Briefe wurden für zwei Wirkstoffe versandt: Für Vemurafenib im August 2013 wegen des Risikos für eine Progression maligner Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) sowie für Cobimetinib im April 2017 wegen des Risikos von schweren Blutungsereignissen und Rhabdomyolyse.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft versandte darüber hinaus weitere Drug Safety Mails, die vier der zehn Wirkstoffe betrafen. In vielen dieser Fälle waren die Fachinformationen um entsprechende Warnhinweise oder Nebenwirkungen ergänzt worden. Eine Drug Safety Mail thematisierte eine Reihe neuer Risikosignale als Klasseneffekt der Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Ipilimumab.

Für Vemurafenib, Pembrolizumab und Nivolumab wurden jeweils mehr als eine Drug Safety Mail versandt.

Bewertungen in früheren Innovationsreporten

Acht der zehn Wirkstoffe wurden in früheren Innovationsreporten bewertet. Für Binimetinib und Encorafenib liegen aufgrund des späten Markteintritts noch keine Bewertungen vor.

Hinsichtlich der verfügbaren Therapien erhielten zwei Wirkstoffe (Trametinib und T-Vec) als neuartige Therapieoptionen eine grüne Ampel, zwei weitere (Ipilimumab und Dabrafenib) eine rote Ampel, die restlichen Wirkstoffe wurden mit einer gelben Ampel bewertet.

In der Bewertung des Nutzens wurde zwei Wirkstoffen (Vemurafenib, Cobimetinib) eine grüne Ampel zuerkannt, ein Wirkstoff (T-Vec) mit einer roten Ampel und die restlichen Wirkstoffe mit einer gelben Ampel bewertet.

Einschränkend ist zu bemerken, dass einige Wirkstoffe nicht ausschließlich für das maligne Melanom, sondern auch für die Behandlung anderer Krebsarten zugelassen sind und die Bewertung teils über mehrere Indikationen hinweg erfolgte. Hinsichtlich der verfügbaren Therapien wurde in der Regel wirkstoffbezogen bewertet, auch wenn der Wirkstoff in Kombination mit anderen eingesetzt wird.

Bewertungen von unabhängigen Arzneimittelzeitschriften

In der arznei-telegramm Datenbank werden zur Behandlung des malignen Melanoms bei den B-RAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen Dabrafenib und Trametinib als Mittel der Wahl eingestuft, Vemurafenib/Cobimetinib sowie Binimetinib/Encorafenib als Varianten ohne besonderen Stellenwert. Für Nivolumab und Pembrolizumab werden Hinweise für eine Lebensverlängerung im Vergleich zu älteren Standards anerkannt. T-Vec und Ipilimumab werden als umstrittenes Therapieprinzip eingestuft.

Die Zeitschrift Prescrire stufte 2020 die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib als „*possibly helpful*“ ein, nachdem sie 2016 für die Kombination Cobimetinib + Vemurafenib das Urteil „*nothing new*“ gefällt hatte.

Bei den Checkpoint-Inhibitoren wurde Nivolumab 2016 als „*a real advance*“ bewertet, Ipilimumab 2015 als „*possibly helpful*“. 2018 wurde aber eine Warnung vor der Kombination beider Wirkstoffe ausgesprochen. Pembrolizumab erhielt 2017 die Einstufung „*nothing new*“. Als adjuvante Therapie wurden Nivolumab und Pembrolizumab in Prescrire noch nicht abschließend bewertet („*judgment reserved*“).

Binimetinib und Encorafenib sowie T-Vec wurden in Prescrire bisher nicht bewertet.

Stellenwert in der Therapie

Dass einige der neuen Wirkstoffe bzw. Wirkstoff-Kombinationen einen therapeutischen Fortschritt darstellen, spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinien-Empfehlungen wider. In den Details gibt es jedoch kleinere Unterschiede.

Die deutsche onkologische Leitlinie zum Melanom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020) empfiehlt für die adjuvante Therapie in den Stadien III A-D sowie IV mit vollständiger Resektion PD1-Antikörper, bei B-RAF-V600-Mutation alternativ die

Kombination aus einem B-RAF- und MEK-Inhibitor. T-Vec erhält eine Kann-Empfehlung als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen.

Für die systemische medikamentöse Therapie in Stadium IV wird bei einer B-RAF-V600-Mutation die Kombination eines B-RAF- mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD1-Antikörper-Monotherapie oder Kombination aus PD1-Antikörper+CTLA-4-Antikörper) empfohlen. Die Leitlinie gibt an, dass aktuell keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von B-RAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen. Bei nicht-resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei werden PD-1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab vorgezogen.

Darüber hinaus werden Präferenzen für bestimmte Wirkstoffe in den aufgeführten Wirkstoffklassen in der deutschen onkologischen Leitlinie zum Melanom nicht formuliert.

In der europäischen Leitlinie, herausgegeben durch das *European Dermatology Forum* (EDF), die *European Association of Dermato-Oncology* (EADO) und die *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (Garbe et al., 2020) wird für die adjuvante Therapie in den Stadien IIIA-D und Stadium IV nach vollständiger Resektion eine PD1-Antikörper-Therapie empfohlen, unabhängig davon, ob eine B-RAF-V600-Mutation vorliegt. In den Stadien IIIA-D kann bei Vorliegen der Mutation auch eine Kombination von B-RAF- und MEK-Inhibitor eingesetzt werden.

Für die systemische Behandlung in Stadium IV wird eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren als Erstlinientherapie empfohlen: entweder eine PD1-Antikörper-Monotherapie oder die Kombination mit Ipilimumab. Bei Patienten mit B-RAF-V600-Mutation kann in bestimmten Fällen, etwa bei einem aggressiven Krankheitsverlauf, alternativ zu den Checkpoint-Inhibitoren auch die Kombination aus B-RAF- und MEK-Inhibitor als Erstlinientherapie angeboten werden. Als Zweitlinientherapie wird die Kombination aus B-RAF- und MEK-Inhibitor empfohlen, wenn die Erkrankung auf eine Immuntherapie nicht anspricht. Die Leitlinie weist darauf hin, dass die optimale Abfolge von Immuntherapie und B-RAF-/MEK-Inhibitoren bei B-RAF-V600-Mutation derzeit noch in Studien untersucht wird. Präferenzen für bestimmte Wirkstoffe in den aufgeführten Wirkstoffklassen werden nicht formuliert.

T-Vec wird als eine von mehreren Therapieoptionen bei Hautmetastasen genannt, je nach Anzahl, Größe und Lokalisation.

Die *Clinical Practice Guideline* der ESMO (Michielin et al., 2019) für das kutane Melanom empfiehlt für die adjuvante Therapie die PD1-Antikörper Nivolumab

oder Pembrolizumab, weist aber auf fehlende Daten zum Gesamtüberleben hin. Als gleichwertige Alternative kann laut Leitlinie bei B-RAF-V600-Mutation die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib eingesetzt werden. Da direkt vergleichende Daten fehlen, empfiehlt die Leitlinie beim B-RAF-mutierten Melanom eine individuelle Behandlungsentscheidung unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils.

Beim nicht-resezierbaren Melanom in Stadium III oder IV werden als Erstlinientherapie die Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab, die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab oder bei B-RAF-V600-Mutation die Kombination aus einem B-RAF- und einem MEK-Inhibitor genannt. Für die Kombination aus B-RAF-/MEK-Inhibitor wird keine Präferenz für bestimmte Wirkstoffe formuliert.

T-Vec wird als Therapieoption bei nicht-resezierbarem Melanom im Stadium IIIB/C bzw. IVM1a genannt.

4.3 Immuntherapien für die schubförmig remittierende multiple Sklerose

Seit dem Beginn der frühen Nutzenbewertung 2011 bis einschließlich 2020 sind in Deutschland mehrere neue Wirkstoffe als Immuntherapien für die Behandlung der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) auf den Markt gekommen. Hier sollen allerdings nur sechs davon betrachtet werden, für die auch frühe Nutzenbewertungen vorliegen: Fingolimod (Gilenya®), Dimethylfumarat (Tecfidera®), Teriflunomid (Aubagio®), Cladribin (Mavenclad®), Ocrelizumab (Ocrevus®) und Ozanimod (Zeposia®).

Der 2013 für die Behandlung der RRMS zugelassene Wirkstoff Alemtuzumab musste sich nicht der frühen Nutzenbewertung unterziehen, da er bereits zuvor für eine andere Indikation zugelassen war. Gleiches gilt auch für Daclizumab, das ab 2016 für MS zugelassen war, dessen Zulassung aber 2018 wegen Sicherheitsbedenken widerrufen wurde.

Teilweise sind die besprochenen Wirkstoffe auch für andere MS-Formen zugelassen. Die folgenden Betrachtungen beschränken sich jedoch auf die Therapie der RRMS. Wirkstoffe, die ausschließlich für die sekundär progrediente multiple Sklerose zugelassen sind, werden hier ebenfalls nicht besprochen.

Krankheitsbild

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die sich in Entzündungen und Demyelinisierungen des zentralen Nervensystems (ZNS) zeigt. Je nachdem welches Areal des ZNS betroffen ist, kann die Erkrankung zu unterschied-

lichen neurologischen Symptomen führen. Dazu gehören etwa Sehstörungen, Muskelschwäche in den Gliedmaßen, Empfindungsstörungen und Störungen der Bewegungskoordination.

Die Prävalenz liegt bei rund 50 bis 300 Erkrankten pro 100.000, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel im frühen Erwachsenenalter. Die Erkrankung äußert sich zu Beginn in der Regel mit einer einzelnen Krankheitsepisode (klinisch isoliertes Syndrom). Treten im weiteren Verlauf weitere Schübe auf, bezeichnet man diese Form als schubförmig remittierende MS (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS). Die RRMS ist die häufigste Form der MS und tritt bei etwa 85 % der MS-Patienten auf. Im späteren Krankheitsverlauf kann sich daraus das sich zunehmend verschlechternde Krankheitsbild der sekundär progredienten MS (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) entwickeln. Bei etwa 15 % der an MS Erkrankten schreitet die Erkrankung von Anfang an kontinuierlich fort. Das wird auch als primär progrediente MS (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) bezeichnet.

Die schubförmige Multiple Sklerose (RMS) kann in die beiden Unterformen schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und sekundär progrediente Multiple Sklerose mit aufgesetzten Schüben (rSPMS) eingeteilt werden.

Wie die Erkrankung genau entsteht, ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Sowohl Umwelteinflüsse, als auch genetische und epigenetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. In der Pathogenese kommt vermutlich dem adaptiven Immunsystem mit T- und B-Lymphozyten eine Schlüsselposition zu, aber auch Reaktionen des angeborenen Immunsystems tragen zur Entstehung und zum Fortschreiten der Erkrankung bei. Die Immunzellen lösen Entzündungsprozesse aus, durch die die Myelinscheiden der Nervenfasern geschädigt werden. Aktivierte T-Lymphozyten können die Blut-Hirn-Schranke überwinden, so dass die Pathomechanismen nicht die Peripherie, sondern das zentrale Nervensystem betreffen (Thompson et al., 2018, Reich et al., 2018).

Wirkungsmechanismen

Die neu verfügbaren Immuntherapien weisen sehr unterschiedliche Wirkungsmechanismen auf, die in einigen Fällen noch nicht vollständig geklärt sind (Thompson et al., 2018, DGN, 2021).

Fingolimod und Ozanimod sind Modulatoren des Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptors, der sich auf Lymphozyten findet. Die Wirkstoffe verhindern die Bindung von S1P an den Rezeptor und blockieren so die Migration der Lymphozyten aus den Lymphknoten. Damit soll verhindert werden, dass die Lymphozyten Schäden

in Gehirn und Rückenmark anrichten. Fingolimod bindet nach Phosphorylierung an vier der fünf S1P-Rezeptor-Subtypen (außer an S1P2), während Ozanimod selektiv auf S1P1 und S1P5 wirkt.

Teriflunomid hemmt das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase, das in Mitochondrien vorkommt und eine wichtige Rolle bei der Synthese von Pyrimidin-Nukleotiden spielt. Dadurch werden die Proliferation von autoreaktiven T- und B-Lymphozyten und nachfolgend inflammatorische Prozesse gehemmt.

Dimethylfumarat reduziert die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und aktiviert vermutlich über den Transkriptionsfaktor *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2) antioxidative Signalwege.

Cladribin ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosin. Als Prodrug wird es intrazellulär aktiviert und induziert selektiv bei Lymphozyten eine Apoptose. So wird die Progression der MS gehemmt.

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD20-Antigen auf der Oberfläche vor allem von B-Zellen richtet. Dadurch zirkulieren im peripheren Blut weniger aktivierte B-Zellen, was den Angriff auf die Myelinscheiden reduziert.

Fingolimod, Ozanimod, Teriflunomid, Dimethylfumarat und Cladribin sind oral verfügbar, während Ocrelizumab als Infusion verabreicht wird.

Zulassung

Bei Fingolimod, Teriflunomid, Ocrelizumab und Ozanimod handelt es sich um neue Wirkstoffe, Dimethylfumarat und Cladribin waren zuvor bereits für andere Indikationen zugelassen (Psoriasis beziehungsweise Haarzell-Leukämie). Den ersten Antrag auf Zulassung von Cladribin bei Multipler Sklerose hatte die EMA 2011 aus Sicherheitsgründen abgelehnt.

Bis auf Fingolimod und Teriflunomid sind alle der hier diskutierten Immuntherapien nur für Erwachsene zugelassen. Die Zulassung von Fingolimod erstreckt sich auf Patienten ab zehn Jahren.

Die Indikation von Ocrelizumab und Ozanimod ist auf aktive RRMS festgelegt, während Cladribin nur bei hochaktiver Erkrankung einsetzbar ist. Fingolimod ist als Zweitlinientherapie zugelassen, als Erstlinientherapie nur bei rasch fortschreitender schwerwiegender Erkrankung.

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

Von den hier betrachteten sechs Wirkstoffen haben nur Fingolimod und Teriflunomid mehrere Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durchlaufen. Grund für die insgesamt fünf bzw. zwei Verfahren zwischen 2011 und 2021 waren teils Neubewertungen nach Fristablauf, teils Indikationserweiterungen wie die Zulassung für Kinder ab zehn Lebensjahren. In der Nutzenbewertung änderte sich teilweise auch der Zuschnitt der Subgruppen. (Tabelle 4.5).

Bis auf Teriflunomid und Dimethylfumarat wurden für die Nutzenbewertungen mehrere Subgruppen gebildet, für die vor allem die Vorbehandlung, teilweise auch der Grad der Krankheitsaktivität eine Rolle spielte. Bei Fingolimod und Teriflunomid wurde die pädiatrische Indikation getrennt bewertet.

Für die Subgruppen wurden unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Für nicht vorbehandelte Patienten bei nicht-hochaktiver Erkrankung war die zVT Glatirameracetat oder Betainterferon 1a oder 1b. Bei aktiver, aber nicht hoch-aktiver Erkrankung wurde im Nutzenbewertungsverfahren für Ozanimod in der Erstlinientherapie auch das inzwischen verfügbare Ocrelizumab als zVT betrachtet.

Bei vorbehandelten Patienten mit hochaktiver Erkrankung galten bis zur Nutzenbewertung von Ocrelizumab 2018 Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab oder ein Wechsel der Basistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien. Bei der Nutzenbewertung von Ozanimod wurde während des Verfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert, da der Wechsel der Basistherapie nicht mehr als Stand der medizinischen Wissenschaft gilt. Das pharmazeutische Unternehmen hatte die Gelegenheit, ein neues Dossier einzureichen, verzichtete aber darauf.

Eine patientenindividuelle Therapie, teils unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung wurde bei mehreren Subgruppen im Rahmen der Nutzenbewertung von Fingolimod als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Von den hier betrachteten neuen Wirkstoffen wurden nur Fingolimod und Ocrelizumab im Laufe des ausgewerteten Zeitraums für bestimmte Subgruppen als jeweils eine von mehreren Optionen der zVT eingestuft. Das entspricht dem Ergebnis der jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren. Inwieweit Ozanimod als zuletzt bewerteter Wirkstoff, dem in einer Subgruppe ein Zusatznutzen zuerkannt wurde, bei künftigen Nutzenbewertungen in dieser Indikation ebenfalls als zVT eingestuft wird, ist derzeit offen.

Tabelle 4.7: Übersicht der Nutzenbewertungen zu RRMS

Wirkstoff	Beschlussdatum	Indikation bzw. Subgruppe	Ergebnis Zusatznutzen
Fingolimod	2015/2016	hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung: Umstellung oder Anpassung der vorherigen Therapie	nicht belegt
		hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung: Therapieeskalation	nicht belegt
	2019	rasch fortschreitende, schwere RRMS	gering (Hinweis)
		pädiatrisch*, hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung: Therapieeskalation	nicht belegt
		pädiatrisch*, hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung: Wechsel innerhalb der Basis-Therapie	nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
Teriflunomid	2014 2022	pädiatrisch*, rasch fortschreitende, schwere RRMS, therapieaiv	nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
		pädiatrisch*, rasch fortschreitende, schwere RRMS, vorbehandelt	nicht belegt
Dimethylfumarat	2014	RRMS	nicht belegt
Cladribin	2018	RRMS Pädiatrie 10-17	nicht belegt
		nicht vorbehandelt	nicht belegt
Ocrelizumab	2018	hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung	nicht belegt
		aktive Erkrankung ohne Vorbehandlung oder mit Vorbehandlung, wenn kein hochaktiver Verlauf	gering (Beleg)
Ozanimod	2021	hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung	nicht belegt
		aktive Erkrankung ohne Vorbehandlung oder mit Vorbehandlung, wenn kein hochaktiver Verlauf	gering (Hinweis)
		hohe Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung	nicht belegt

*Kinder und Jugendliche 10 bis unter 18 Jahre

Nutzenbewertungen für Erwachsene, wenn nicht anders benannt. Ergebnisse von aufgehobenen Beschlüssen oder zu anderen Indikation außer RRMS sind nicht aufgeführt, bei Neubewertungen nach Fristablauf nur der jeweils letzte Stand.

Tabelle 4.8: Arzneimittel zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS)

Wirkstoff (Präparat) [pU]	Markt- Eintritt	GKV netto je DDD [€] 2020 real-life	ApoVK bei Markteintritt	Preis- Reduktion durch Erstattungs- betrag	Jahresthera- piekosten im G-BA- Beschluss	Bewertung			
						Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	Gesamtscore
Dimethylfumarat (Tecfidera®) [Biogen]	2014	30,53 €	2.171,65 €	57 %	26.711,48 €	○●○	○●○	○●○	○●○
Dihydroooat-Dehydrogenase-Hemmer									
Teriflunomid (Aubagio®) [Sanofi-Aventis]	2013	34,10 €	1.890,83 €	46 %	22.972,40 €	●○○	●○○	○○●	●○○
Nukleosid-Analogen									
Cladribin (Mavenclad®) [Merck]	2017	63,75 €	15.692,35 €	24 %	34.620,46 € (1. Jahr) 34.620,46 € (2. Jahr)	●○○	●○○	○●○	●○○
Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren									
Fingolimod (Gilenya®) [Novartis]	2011	59,93 €	2.346,16 €	26 %	11.454,22 € bis 22.142,50 €	●○○	○●○	○●○	○●○
Ozanimod (Zeposia®) [Bristol-Myers- Squibb]	2020	69,69 €	6.954,77 €	12 %	24.391,01 €	Aufgrund des späten Markteintritts noch nicht in den Innovationsreporten bewertet.			

Wirkstoff (Präparat) [pU]	Markt- Eintritt	GKV netto je DDD [€] 2020 real-life	ApoVK bei Markteintritt	Preis- Reduktion durch Erstattungs- betrag	Jahresthera- piekosten im G-BA- Beschluss	Bewertung			Gesamtscore
						Verfügbare Therapien	(Zusatz-) Nutzen	Kosten	

Humanisierte monoklonale Antikörper

Alemtuzumab (Lemtrada®) [Sanofi]	2013	90,17 €	10.653,50 €	keine	53.268,00 € (1.Jahr) 31.961,00 € (2. Jahr)	Aufgrund des späten Markteintritts noch nicht in den Innovationsreporten bewertet.		
Daclizumab (Zinbryta®) [Biogen]	2016	66,24 €	6.301,04 €	0 %	Marktrück- nahme 03/2018	Aufgrund der Marktrücknahme nicht in den Innovationsreporten bewertet.		
Ocrelizumab (Ocrevus®) [Roche]	2018	65,44 €	8.330,80 €	24 %	31.426,12€	Aufgrund des späten Markteintritts noch nicht in den Innovationsreporten bewertet.		

Für die Wirkstoffe Fingolimod, Ocrelizumab und Ozanimod wurde in mindestens einer Subgruppe ein Zusatznutzen festgestellt. Allerdings wurde bei keinem dieser Wirkstoffe für alle Subgruppen ein Zusatznutzen anerkannt. In drei Fällen wurde das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft, in zwei Fällen war es nicht quantifizierbar.

Wenn kein Zusatznutzen zuerkannt wurde, lag das zum Teil daran, dass keine Daten vorgelegt wurden oder in den vorgelegten Studien die zVT nicht umgesetzt worden ist. Allerdings fand sich für viele Subgruppen auch in geeigneten direkten Vergleichen mit der zVT kein Zusatznutzen.

Erkenntnisse zur Sicherheit nach der Zulassung

Seit der Zulassung wurden im betrachteten Zeitraum 2011 bis 2020 für zwei der sechs Immuntherapeutika Rote-Hand-Briefe verschickt.

Die neun Rote-Hand-Briefe zu Fingolimod bezogen sich auf verschiedene Risiken beziehungsweise Risikosignale: vier zu kardialen Risiken, in denen auf neue Kontraindikationen und Empfehlungen zur Überwachung hingewiesen wurde. Die Empfehlungen zur kardialen Überwachung wurden mehrmals aktualisiert und überarbeitet. Weitere Rote-Hand-Briefe thematisierten Empfehlungen zur Reduktion des Risikos für arzneimittelinduzierte Leberschäden und wiesen auf Risiken der immunsuppressiven Effekte hin. Berichtet wurde außerdem über aufgetretene Fälle mit hämophagozytischem Syndrom beziehungsweise mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML). Des Weiteren informierte ein Rote-Hand-Brief über eine neue Kontraindikation. Sie umfasst Schwangere sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Kontrazeptionsmethode verwenden.

Zu Dimethylfumarat wurden drei Rote-Hand-Briefe versandt, die über aufgetretene Fälle mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) informierten sowie Empfehlungen zur Risikoreduktion enthielten.

Die Zulassung von Daclizumab ruht seit März 2018 in Folge eines Pharmakovigilanzverfahrens der EMA aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bilanz. Mittels Rote-Hand-Brief erfolgte ein Rückruf des Arzneimittels.

Bewertungen in früheren Innovationsreporten

Vier der sechs Wirkstoffe wurden in früheren Innovationsreporten bewertet. Aufgrund des späteren Markteintrittes liegen für Ocrelizumab und Ozanimod keine Bewertungen vor.

Hinsichtlich der verfügbaren Therapien erhielt kein Wirkstoff eine grüne Ampel, gleiches gilt auch für die Bewertung des Nutzens. Teriflunomid und Cladribin wurden in beiden Aspekten mit einer roten Ampel bewertet, gleiches gilt auch für Fingolimod in der Kategorie „Verfügbare Therapien“. In allen anderen Fällen wurden gelbe Ampeln vergeben.

Dabei ist allerdings zu beachten, dass Fingolimod zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht für die pädiatrische Indikation zugelassen war.

Bewertungen von unabhängigen Arzneimittelzeitschriften

Eher zurückhaltend fallen die Bewertungen der arznei-telegramm Datenbank aus: Fingolimod, Dimethylfumarat und Ocrelizumab werden als „Mittel der Reserve“ eingestuft, Teriflunomid, Cladribin und Ozanimod als „zweifelhaftes“ oder „umstrittenes“ Therapieprinzip.

Die Zeitschrift Prescrire wertete Fingolimod 2011 für die Anwendung bei Erwachsenen und 2019 für die pädiatrischen Altersgruppen, Dimethylfumarat 2015 und Ocrelizumab 2019 als „nothing new“. Die Klassifizierung „not acceptable“ wurde 2015 für Teriflunomid und 2019 für Cladribin vergeben. Ozanimod wurde bislang nicht bewertet.

Stellenwert in der Therapie

In der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2021) werden die Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt. Die Einteilung beruht auf dem Ausmaß, mit dem die Wirkstoffe in Studien die Schubraten reduzierten. Die Wirksamkeitskategorie 1 entspricht dabei einer eher niedrigen Reduktion, Kategorie 3 einer eher hohen. Für die Einteilung in die Kategorien 1 und 2 werden Placebo-Vergleiche herangezogen, für die Kategorie 3 zusätzlich auch Vergleiche mit Substanzen aus der Kategorie 1. Kontrollierte Vergleichsstudien zwischen allen Wirkstoffen fehlen derzeit jedoch. Die Leitlinie weist darauf hin, dass das Risiko für schwere Nebenwirkungen bei den Wirkstoffen in Kategorie 1 in der Regel niedriger ist als in den Kategorien 2 oder 3. Die Verträglichkeit im Alltag lässt sich aus der Kategorieneinteilung jedoch nicht ableiten.

Von den hier betrachteten Wirkstoffen werden Teriflunomid und Dimethylfumarat der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet (neben Beta-Interferonen und Glatirameroiden), Cladribin, Fingolimod und Ozanimod der Wirksamkeitskategorie 2, Ocrelizumab der Wirksamkeitskategorie 3 (neben Alemtuzumab und Natalizumab). Die Leitlinie benennt auch den *off-label use* von Rituximab, das chemisch eng mit Ocrelizumab verwandt ist, als Therapieoption in Wirksamkeitskategorie 3. Ocrelizumab und Rituximab werden in den Empfehlungen als CD20-Antikörper gemeinsam betrachtet.

Die Leitlinie weist explizit darauf hin, dass bei der Auswahl der Immuntherapeutika in allen Fällen patientenindividuell nicht nur die zu erwartenden Therapieeffekte, sondern auch Verträglichkeit und schwerwiegende Nebenwirkungen sowie eventuelle Komorbiditäten zu beachten sind. Im Aufklärungsgespräch sollen Patienten in die Lage versetzt werden, nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine informierte Entscheidung gemäß ihren persönlichen Präferenzen zu treffen.

Bei nicht vorbehandelten Patienten können Substanzen der Kategorie 1 zum Einsatz kommen, wenn kein hochaktiver Verlauf vorliegt. Bei Patienten mit Kinderwunsch wird Teriflunomid wegen seines teratogenen Potenzials und der vorhandenen ausreichend sicheren Alternativen nicht als Mittel der ersten Wahl in Kategorie 1 betrachtet. Bei wahrscheinlich hochaktivem Verlauf können Wirkstoffe aus den Kategorien 2 und 3 verordnet werden.

Entwickelt sich während einer Behandlung mit einem Wirkstoff aus Kategorie 1 ein entzündlich aktiver Verlauf, wird je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität ein Wechsel auf einen Wirkstoff aus den Kategorien 2 oder 3 empfohlen. Ein Wechsel innerhalb der Kategorie 1 sollte nur erwogen werden, wenn patientenindividuelle Gründe gegen Wirkstoffe aus den Kategorien 2 oder 3 sprechen. Wird eine Behandlung mit einem Wirkstoff aus Kategorie 3 nötig, stuft die Leitlinie bei JCV-Antikörper-positiven Patienten CD20-Antikörper als Therapie der ersten Wahl ein. Begründet wird das vor allem durch ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab. Alemtuzumab sollte in Kategorie 3 nur eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist, die Patienten nicht darauf ansprechen oder die Behandlung nicht vertragen.

Die Empfehlungen der deutschen Leitlinie entsprechen in wesentlichen Punkten der europäischen Leitlinie, herausgegeben durch das *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) und die *European Academy of Neurology* (EAN) (Montalban et al., 2018), sind aber wesentlich detaillierter.

4.4 Diskussion

In den Jahren 2011 bis 2020 finden sich unter den neuen Wirkstoffen für die Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms eine Reihe von Beispielen für therapeutischen Fortschritt, dem die frühe Nutzenbewertung in einigen Fällen ein beträchtliches Ausmaß attestiert. Unter den Neueinführungen in der Immuntherapie der RRMS finden sich zwar einige neue Wirkungsmechanismen, der Mehrwert der neuen Therapieoptionen im Vergleich zu bisherigen Behandlungsmöglichkeiten bleibt jedoch oft unklar. Wenn ein Zusatznutzen überhaupt anerkannt wurde, war er gering oder nicht quantifizierbar (Tabellen 4.3 und 4.4). Das belegt, dass sich anhand von Bewertungskriterien, die ausschließlich auf pharmakologische Aspekte fokussieren, etwa ob es sich um einen neuen Wirkungsmechanismus handelt beziehungsweise den ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der patientenrelevante Nutzen eines neuen Wirkstoffs nicht umfassend abschätzen lässt.

In den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung fällt für die beiden betrachteten Indikationen auf, dass immer wieder direkte vergleichende Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen. In einigen Fällen wurden deshalb indirekte Vergleiche herangezogen, von denen aber bei weitem nicht alle als methodisch geeignet eingestuft wurden. Wenn ein Zusatznutzen zuerkannt wurde, wurde die Wahrscheinlichkeit nur selten als Beleg eingestuft, meist nur als Hinweis oder als Anhaltspunkt.

Diese Beobachtungen decken sich mit denen für die frühe Nutzenbewertung insgesamt, bezogen auf die Jahre 2011 bis 2020: Das Urteil „Zusatznutzen nicht belegt“ ist in der Mehrheit der Fälle darauf zurückzuführen, dass keine entsprechende Evidenz verfügbar oder aus Sicht des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vorgelegte Evidenz nicht geeignet war. Wenn ein Zusatznutzen zuerkannt wurde, wurde die Erkenntnisunsicherheit für knapp zwei Drittel aller Fragestellungen nur als Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft. (Witte, 2021).

Die Ursachen für dieses Phänomen werden seit vielen Jahren diskutiert: Zum Zeitpunkt der Zulassung (und damit auch in der Regel zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung) liegen oftmals keine Studien vor, die relevante Therapieoptionen miteinander vergleichen. Gleiches gilt auch für Studien, die nach der Zulassung durchgeführt werden. Diese dienen oft eher der Erweiterung von Indikationen als der Schaffung vergleichender Evidenz. Fachleute fordern deshalb von den Zulassungsbehörden, entsprechende Anreize zu schaffen, damit die pharmazeutischen Unternehmen aussagekräftige vergleichende Evidenz vor und nach der Zulassung generieren, und die Anforderungen an die Studien in Zusammenarbeit mit Institu-

tionen für die Nutzenbewertung festzulegen (Naci et al., 2020, Cipriani et al., 2020, Wieseler et al., 2019).

Wie nötig das ist, zeigt das Beispiel Multiple Sklerose: Einer Auswertung der Zeitschrift *Prescrire* aus dem Jahr 2019 zufolge basierte die Zulassung von acht neuen Wirkstoffen für diese Indikation in den letzten 15 Jahren auf 16 klinischen Studien, von denen lediglich fünf das neue Arzneimittel mit einem aktiven Komparator verglichen. Die anderen elf Studien waren lediglich placebokontrolliert. Nach der Zulassung wurden 52 weitere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, von denen zwei Drittel ebenfalls lediglich mit Placebo verglichen (*Prescrire* Int, 2019).

Fehlt solche vergleichende Evidenz, beeinträchtigt das die klinische Entscheidungsfindung empfindlich. Das spiegelt sich teilweise auch in Leitlinienempfehlungen wider, wenn mangels vergleichender Daten keine Priorisierung einzelner Wirkstoffe möglich ist. Neue vergleichende Erkenntnisse zur Immuntherapie der RRMS sind für Mitte 2022 zu erwarten: Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, für Alemtuzumab, Natalizumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Cladribin, Teriflunomid und Dimethylfumarat ein Gutachten für eine Nutzenbewertung zu erstellen, die die Wirkstoffe bei der Behandlung von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vergleicht (G-BA, 2020).

Wie lange es mitunter nach der Zulassung dauern kann, bis aussagekräftige Daten zu bestimmten patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, zeigt das Beispiel Pembrolizumab: Für die adjuvante Therapie beim malignen Melanom wurde der Wirkstoff im Dezember 2018 zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt lagen noch keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Auch für eine sichere Einschätzung zum Auftreten von Rezidiven und des rezidivfreien Überlebens waren die Informationen für die Nutzenbewertung noch nicht ausreichend. Der pharmazeutische Unternehmer muss der europäischen Zulassungsbehörde weitere Daten vorlegen, allerdings erst im 4. Quartal 2023. Zum Zeitpunkt der ersten frühen Nutzenbewertung konnte der G-BA deshalb nur ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen. Der Beschluss wurde befristet, eine Neubewertung beginnt voraussichtlich im April 2024.

Ob neue Wirkstoffe einen therapeutischen Fortschritt darstellen, hängt oft auch davon ab, welche Patientengruppe betrachtet wird. Das verdeutlicht die Notwendigkeit differenzierter Betrachtungen. Beim malignen Melanom wurde etwa Pembrolizumab bei der Behandlung von Patienten mit B-RAF-V600-Wildtyp in der Erstlinientherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen zuerkannt, während er bei Tumoren mit B-RAF-V600-Mutation nicht belegt ist. Bei der Kombination von I-

pilimumab und Nivolumab in der Erstlinientherapie fand sich bei B-RAF-V600-Wildtyp sogar ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Hier fehlten nicht nur positive Effekte, wie es auch bei Vorliegen einer B-RAF-V600-Mutation konstatiert wurde, sondern es fanden sich darüber hinaus auch noch Hinweise für ein ausgeprägtes Nebenwirkungspotenzial.

Die beiden betrachteten Indikationen illustrieren, dass sich nach der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung nicht nur neue Daten zum Nutzen, sondern auch wichtige Erkenntnisse zur Sicherheit ergeben können. Das unterstreicht die Forderung, die frühe Nutzenbewertung regelhaft durch eine spätere Bewertung einige Jahre später zu ergänzen (Glaeske et al, 2017). Zum Teil passiert das auch schon im AMNOG-Verfahren. So hat der G-BA im März 2021 für den Wirkstoff Tofacitinib im Anwendungsgebiet Rheumatoide Arthritis unter anderem wegen neuer Daten zur Langzeitsicherheit eine erneute Nutzenbewertung veranlasst (G-BA, 2021).

Quellen

Den Beschreibungen der Zulassungsstatus liegt die jeweils aktuellste Fachinformation des jeweiligen Präparats auf der Website der EMA <https://www.ema.europa.eu/> zugrunde. Letzter Zugriff: 14.06.2021.

Die arznei-telegramm Datenbank <https://www.arznei-telegramm.de/> und die Bewertungen in Prescrire (genannt ist jeweils das Veröffentlichungsdatum in der englischsprachigen Ausgabe) <https://english.prescrire.org/> wurden zuletzt am 14.06.2021 überprüft, ebenso die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung des G-BA unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Die Website der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) <https://akdae.de/Arzneimittelsicherheit/index.html> wurde zuletzt am 14.06.2021 auf Rote-Hand-Briefe und Drug Safety Mails zu den besprochenen Wirkstoffen geprüft.

Die Bewertungen der bisherigen Innovationsreporte wurden jeweils den Langfassungen entnommen. <https://www.socium.uni-bremen.de/ueber-das-socium/mitglieder/gerd-glaeske/projekte/innovationsreport/archiv-innovationsreporte-2013--2020/>, letzter Zugriff 14.06.2021.

abbVie (2016). Wichtige Informationen - Rote Hand Brief. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2016/20160104.pdf>, letzter Zugriff: 10.02.2022.

Ärzte ohne Grenzen (2018). Ein System verfehlt sein Ziel. https://www.aerzte-ohne-grenzen.de/sites/default/files/ein_system_verfehlt_medikamentenkampagne_rz01_20180606_web.pdf, letzter Zugriff: 10.02.2022.

a-t (2015). Weiterhin Mondpreise für Hepatitis-C-Mittel Sofosbuvir (SOVALDI). https://www.arznei-telegramm.de/html/2015_02/1502017_01.html, letzter Zugriff: 10.02.2022.

a-t (2016). Finanzielle Spekulationen behindern Versorgung mit Arzneimitteln. https://www.arznei-telegramm.de/html/2016_09/1609079_02.html, letzter Zugriff: 10.02.2022.

Cipriani A, Ioannidis J, Rothwell P, Glasziou P, Li T, Hernandez A et al. (2020). Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. *Lancet* 395(10228): 998-1010.

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2021). S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-050->

diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assozierten-erkrankungen/, letzter Zugriff 14.06.2021.

- Fricke U, Günther J, Niepraschk von Dollen K, Zawinell A (2022). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2021/atc_gkv-ai_2021.zip, letzter Zugriff: 10.02.2022.
- Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L et al. (2020). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment. Update 2019. *Eur J Cancer* 126: 159-177.
- G-BA (2020). Beauftragung IQWiG: Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose. <https://www.g-ba.de/beschlusse/4386/>, letzter Zugriff 16.06.2021.
- G-BA (2021). Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung: Tofacitinib (rheumatoide Arthritis). <https://www.g-ba.de/beschlusse/4740/>, letzter Zugriff 16.06.2021.
- Gilead, BMS (2015). Wichtige Information zu Harvoni, Sovaldi und Daklinza – Rote-Hand-Briefe. <https://www.akdae.de/Arzneittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20150512.pdf>, letzter Zugriff: 10.02.2022.
- Glaeske G (Hg.) (2020). Innovationsreport 2020. Bremen, SOCIUM.
- Glaeske G, Ludwig W-D, Weißbach L (2017). AMNOG: Pflicht zur späten Nutzenbewertung. *Dtsch Ärztebl* 114(45): A-2086/B-1758/C-1716.
- Glaeske G, Ludwig W-D (Hg.) (2017). Innovationsreport 2017. Bremen, SOCIUM.
- Glaeske G, Ludwig W-D (Hg.) (2018). Innovationsreport 2018. Bremen, SOCIUM.
- Glaeske G, Ludwig W-D (Hg.) (2019). Innovationsreport 2019. Bremen, SOCIUM.
- Glaeske G, Ludwig W-D, Thürmann P (Hg.) (2016). Innovationsreport 2016. Bremen,
- Glaeske G, Ludwig W-D, Thürmann P (Hg.) (2015). Innovationsreport 2015. Bremen, SOCIUM.
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022). Orphan Drugs: Privileg des „fiktiven“ Zusatznutzens nicht gerechtfertigt. https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_58496.html, letzter Zugriff: 10.02.2022.
- Janssen (2013). Wichtige Arzneimittelinformation – Rote-Hand-Brief. 2013. <https://www.akdae.de/Arzneittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130409.pdf>, letzter Zugriff: 10.02.2022.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2020). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.3. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>, letzter Zugriff 14.06.2021.
- Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U (2019). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 30(12): 1884-1901.
- Montalban X, Gold R, Thompson A, Otero-Romeros S, Amato M, Chandraratna D et al. (2018). ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 25(2): 215-237.
- Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim A, Wieseler B, Rochaix L, Redberg R et al. (2020). Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet* 395(10228): 986-997.

- Prescrire International (2019). Multiple sclerosis: wasted opportunities. *Prescrire Int* 28(203): 87.
- Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P. Multiple sclerosis (2018). *N Engl J Med* 378(2): 169-180.
- RKI (2021). Malignes Melanom der Haut. <https://www.krebsdaten.de/melanom>, letzter Zugriff 14.06.2021.
- Schadendorf D, Fisher, D, Garbe C, Gershenwald J, Grob J, Halpern A et al. (2015). Melanoma. *Nature Rev Dis Prim* 1: 150-203.
- Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O (2018). Multiple sclerosis. *Lancet* 391(10130): 1622-1636.
- Wieseler B, McGauran N, Kaiser T (2019). New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 366: l4340.
- Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2013). Innovationsreport 2013. Bremen, SOCIUM.
- Windt R, Boeschen D, Glaeske G (2014). Innovationsreport 2014. Bremen, SOCIUM.
- Witte J (2021) Zahlen, Daten, Fakten. Oder: Was wir über die frühe Nutzenbewertung wissen und was nicht. Vortrag bei der G-BA-Online-Veranstaltung „10 Jahre AMNOG - Zehn Jahre Lernen und Weiterdenken in der frühen Nutzenbewertung“ am 19.03.2021 <https://www.g-ba.de/service/veranstaltungen/10-jahre-amnog/>, letzter Zugriff 16.06.2021.

5 Schwächen des AMNOG – „Blütenlese“ aus acht Jahren Innovationsreport

In diesem Kapitel soll auf einige Erfolge, aber auch auf Schwächen des AMNOG hingewiesen werden, das am 1.1.2011 in Kraft trat. Dabei wird Bezug genommen auf die Ergebnisse der bisher publizierten acht Innovationsreporte (2013 bis 2020), in denen jeweils die neuen patentgeschützten Arzneimittel nach einem eigenen Bewertungsschema beurteilt wurden, die zwei Jahre vor der jeweiligen Publikation im Markt erstmals angeboten wurden. Das hat den Vorteil, dass neben den Daten aus den Zulassungsstudien weitere Daten aus der realen Versorgung einfließen und Aspekte wie bisher unbekannte unerwünschte Wirkungen, die zu Rote-Hand-Briefen führten, oder die oft überraschend schnell entschiedene Aufnahme in Leitlinien berücksichtigt werden konnten. Grundsätzlich ist auch zu konstatieren, dass die von den pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Daten, Studien und Dossiers im Laufe der letzten Jahre an Aussagekraft und methodischer Belastbarkeit gewonnen haben, wenn auch noch nicht alle gesetzlichen Anforderungen an den Nachweis des Patientennutzens ausreichend berücksichtigt werden: Der § 35 b SGB V sieht nämlich diesen Nachweis erst dann als erbracht an, wenn die Studien eine verlängerte Lebenszeit, eine Verringerung der Krankheitslast und der unerwünschten Begleiterscheinungen und eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen. Dies ist aber bisher nur bedingt der Fall, hier gibt es Nachholbedarf.

Grundsätzlich ist das AMNOG insofern ein Fortschritt in der GKV-Arzneimittelversorgung, als dadurch eine Kosten-Nutzen-Bewertung vorgesehen ist, die zu erheblichen Einsparungen auf Grund der Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer als Anbieter eines neuen patentgeschützten Arzneimittels führen sollte: zwei Mrd. Euro wurden bei der Gesetzeseinführung prognostiziert. In der Realität wurde dieser Betrag allerdings erst im achten Jahr nach Inkrafttreten des AMNOG erreicht (im Jahre 2018 waren es nach den Angaben im Arzneiverordnungs-Report 2,65 Mrd. Euro), der Preisanstieg bei neuen patentgeschützten Mitteln pro Packung konnte nicht gebremst werden (IMS, 2021). Neben den noch keineswegs ausreichenden Erfolgen gibt es aber auch Hinweise auf Schwächen des AMNOG-Prozesses, der sich letztlich negativ auf das Preisniveau der neuen Arzneimittel auswirkt und damit die Ausgaben der GKV für neue patentgeschützte Arzneimittel deutlich erhöht. Auf solche erkennbaren Schwächen soll im Folgenden hingewiesen werden.

5.1 Analyse

Freie Preisbildung der pharmazeutischen Unternehmen im ersten Vermarktungsjahr

Es ist ohne Frage ein „Systemfehler“ im Gesetz, dass die pharmazeutischen Unternehmen im ersten Jahr der Vermarktung den Listenpreis noch immer selbst bestimmen können, während der verhandelte Erstattungsbetrag erst ab dem zweiten Vermarktungsjahr, also ab Monat 13 in Kraft tritt. Wenn aber schon für das erste Jahr ein Preis gilt, den die pharmazeutischen Unternehmen selber bestimmen können, ist die Preisrichtung bereits vorgezeichnet. Die Verhandlungen über den Erstattungsbetrag sind dann bereits stark beeinflusst von dem bisherigen Listenpreis im ersten Vermarktungsjahr und werden dann sicherlich kaum die kostendämpfende Wirkung erreichen können, die ohne ein von den pharmazeutischen Unternehmen bereits vorgegebenes Preisniveau erzielbar wäre.

Wertbestimmung über Vergleichstherapien

Es gibt eine zweite Schwäche im AMNOG, die mit der Preisorientierung an einer Vergleichstherapie zu tun hat. Dies lässt sich gut am Beispiel der Therapie der spinalen Muskelatrophie zeigen, einer Erkrankung bei Kindern, die unbehandelt zumeist in den ersten beiden Lebensjahren der betroffenen Kinder zum Tode führt. Insofern ist die ab dem Jahr 2017 mit dem Arzneimittel Spinraza® (Nusinersen) mögliche Therapie, die 2019 mit dem Arzneimittel Zolgensma® eine weitere Option erhielt, ohne Frage ein therapeutischer Fortschritt. Für Spinraza® hatte der Hersteller Biogen einen Preis aufgerufen, der bei Markteinführung zu Jahrestherapiekosten von 621.354,48 Euro im ersten Jahr der Therapie und 310.677,24 Euro in jedem weiteren Jahr führte (G-BA, 2021). Nach der Verhandlung des Erstattungsbetrags ab dem zweiten Jahr der Vermarktung beliefen sich die Jahrestherapiekosten immer noch auf 566.745,01 Euro im ersten Jahr sowie auf 261.574,62 Euro für jedes weitere Jahr der Therapie (G-BA 2020). Betrachtet man nun die vermuteten Forschungskosten für Spinraza®, so wird ein Betrag von rund 35 Mio. US-\$ angegeben. Der Gewinn für die Firma Biogen betrug in den Jahren 2017 bis 2019 insgesamt 4.061,5 Mio. US-\$. Lässt sich irgendeine Rationale für den Preis von Spinraza® finden? Die Konsequenz dieses extrem hohen Preises und letztlich auch des verhandelten Erstattungsbetrages ist aber, dass diese finanziellen Größenordnungen nun auch den Preisanker für weitere Präparate in der Indikation spinale Muskelatrophie bei Kindern bildet. Der Preis für Zolgensma® von der Firma Novartis, das gegenüber der lebenslangen Therapie mit Spinraza® nur einmal injiziert werden muss, bezieht sich daher auch auf den Spinraza®-Preis und lässt sich die einmalige Gabe mit einem extrem hohen Preis von zwei Mio. Euro bezahlen. Eine Relation Forschungskosten und Gewinn wird auch in diesem Fall zugunsten des

pharmazeutischen Unternehmens ausfallen. Auch hier spielt wiederum der „Luxus“ in unserem System eine Rolle, der es den pharmazeutischen Unternehmen ermöglicht, im ersten Vermarktungsjahr nach der Zulassung einen allein von ihm kalkulierten Preis zu verlangen, der weder begründet noch transparent erläutert werden kann.

Hohe Preise bleiben aufgrund der Vergleichstherapie in der jeweiligen Indikation bestehen

Das Beispiel der Hepatitis-C-Therapie mit Arzneimitteln, die zwischen 2014 und 2017 als neue und patentgeschützte Mittel auf den Markt kamen, macht die schon oben formulierte Kritik der Preissetzung über eine Vergleichstherapie deutlich. Das erste zugelassene und bewertete Mittel setzt den Preisanker, die Preise der danach angebotenen Mittel sind zwar z. T. niedriger, bewegen sich aber dennoch in einem Bereich, der durch das erste Mittel, in diesem Fall Sovaldi® (Sofosbuvir), beansprucht wurde. Die Konkurrenz verschiedener pharmazeutischer Unternehmen, die Präparate zur Behandlung von Hepatitis-C anbieten, führt also nur bedingt zu einer sonst erwartbaren und auch üblichen marktwirtschaftlichen Preisregulierung. Der gesetzliche Rahmen für den G-BA einerseits und die hiernach erfolgende Verhandlung des Erstattungsbetrags seitens des GKV-Spitzenverbandes andererseits scheint nicht ausreichend, um den Erfordernissen einer transparenten Bildung eines fairen Preises zu genügen, indem biotechnologisch produzierte Arzneimittel regelhaft exorbitante Jahrestherapiekosten bedingen. Im Ergebnis bleibt festzuhalten, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit der Wahl der zVT einerseits und die jeweiligen Verhandlungsgruppen beim GKV-Spitzenverband durch ihr Geschick bei der Verhandlung eines Erstattungsbetrages andererseits die Kosten eines neuen Arzneimittels definieren, jedoch hierbei vom Gesetzgeber unnötige Grenzen gesetzt wurden (G-BA, 2018). Dies wird besonders deutlich an dem Beispiel Dupixent®, einem neuen patentgeschützten Biologikum, das zur Behandlung der Neurodermitis zugelassen ist – bei Markteinführung hat das pharmazeutische Unternehmen Jahrestherapiekosten von 21.390,03 Euro verlangt (G-BA, 2018), sie sanken nach der Verhandlung um 8 %. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit topischen Kortikosteroiden oder systemisch angewendeten Ciclosporin liegen bei ca. 1.000 bis 3.000 Euro. Da aber für Biologika durchgängig fünfstellige Jahrestherapiekosten üblich sind, führte dieser extreme Unterschied in den Jahrestherapiekosten nicht einmal zu ausführlichen Diskussionen – der Preisanker „Biologika“ hat offenbar letztlich den Ausschlag für die Festsetzung des Erstattungsbetrages gegeben.

Orphan Drugs ohne Preisanker

Orphan Drugs, also Arzneimittel für Patienten, die unter Krankheiten leiden, die in Europa maximal bei fünf von 10.000 Einwohnern vorkommen, werden im Zulassungsprozess wie im AMNOG bevorzugt behandelt. Die Zulassung ist erleichtert, in Europa kommt es auch zu sukzessiven Erweiterungen der Zulassung für kleinere Patientengruppen, die üblicherweise nicht zu den typischen genetisch bedingten *Orphan Diseases* gehören (diese strategische Verkleinerung der Patientengruppen wird auch als „Slicing“ bezeichnet, was nichts anderes bedeutet, als dass größere Patientenkollektive in kleine Gruppen gemäß der Definition seltener Krankheiten aufgeteilt werden, damit die pharmazeutischen Unternehmen die Vorteile der *Orphan Drugs* in der Zulassung nutzen können). In Deutschland gilt im AMNOG-Prozess der Zusatznutzen für alle *Orphan Drugs* als belegt, es wird lediglich eine Quantifizierung des Zusatznutzens ausgesprochen, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht bestimmt, was zur Folge hat, dass es auch keinen Bezug auf einen Preisanker gibt. In den bisher publizierten acht Innovationsreporten (2013 bis 2020) wurden insgesamt 92 *Orphan Drugs* bewertet, ein Zusatznutzen wurde in 14 von 26 Subgruppen bei Patienten erkannt. Eine übliche AMNOG-Bewertung muss erst stattfinden, wenn für ein *Orphan Drug* die Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro überschritten ist, die zur Aufhebung des *Orphan-Drugs-Status* führt. Dies ist bisher bei sechs Präparaten erfolgt, die allesamt zur Gruppe der Onkologika gehören. Seit August 2019 müssen in diesem Umsatz auch die stationären Kosten berücksichtigt werden. Die Ermittlung dieser Kosten ist aber ausgesprochen schwierig, da die Ausgaben für Arzneimittel in der stationären Versorgung kaum ermittelbar sind, sondern undifferenziert in den Gesamtbehandlungskosten aufgehen. Wegen der erleichterten Zulassung und des Sonderstatus im AMNOG-Verfahren haben sich die *Orphan Drugs* zu einer begehrten Arzneimittelgruppe aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmen entwickelt. Dass in diesem Zusammenhang allerdings auch bestimmte seltene Erkrankungen erstmals behandelt werden können, ist sicherlich ein therapeutischer Fortschritt für vielen Patientinnen und Patienten (z. B. die Therapie bei spinaler Muskelatrophie bei Kindern, siehe Kapitel 6).

Keine Addition der Kosten bei Kombinationstherapien, v.a. in der Onkologie

Seit Jahren ist es z. B. in der Onkologie üblich, mehrere Wirkstoffe gleichzeitig einzusetzen, um auf diese Weise den Behandlungsverlauf wirksamer zu gestalten. Diese bekannten Kombinationsstrategien spielen in den AMNOG-Verfahren jedoch im Hinblick auf die Addition der Kosten keine erkennbare Rolle. So wurde z. B. das Mittel Yervoy® mit Jahrestherapiekosten in Höhe von 91.022,76 Euro im AMNOG-

Verfahren¹ als Mittel mit beträchtlichem Zusatznutzen gegenüber einer *Best Supportive Care (BSC)* im Rahmen einer Zweitlinientherapie bewertet, während in der Erstlinientherapie kein Zusatznutzen gesehen wurde. Dem Mittel Opdivo® mit Kosten in Höhe von 106.465,32 Euro² wurde ein beträchtlicher Nutzen gegenüber der Therapie mit Dacarbazin/Ipilimumab zuerkannt. Der Kombinationstherapie von Yervoy® 73.997,52 Euro plus Opdivo® 62.543,12 Euro mit Jahrestherapiekosten von 136.540,64 Euro in Kombination³ wurde aber nur ein geringer Zusatznutzen gegenüber Nivolumab/Pembrolizumab zugesprochen. Im AMNOG-Verfahren werden also nur einzelne Arzneimittelpreise statt eines leitlinienorientierten Therapiepreises verhandelt, was vor allem in der Onkologie die Ausgabenbelastungen für die GKV in die Höhe treibt. Hier sollte dringend nachgebessert werden.

Das Problem der Mischpreise bei Arzneimitteln mit unterschiedlich bewerteten Indikationen und Subgruppen

Im Arzneimittelmarkt werden in der Zwischenzeit auffällig viele neue Arzneimittel angeboten, die biotechnologisch produziert werden. Im Einzelnen handelt es sich um Blutgerinnungsfaktoren, Insulinaloga mit modifizierter Wirkdauer, Enzyersatzpräparate oder MAK, d. h. Biologika bzw. deren Biosimilars. Diese MAK werden vor allem in den Indikationsbereichen Onkologie, Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose oder Psoriasis angewendet. Für MAK fallen z. T. extrem hohe Jahrestherapiekosten von 60.000 Euro und mehr an. So entfielen z. B. von den 31 neuen Mitteln im Jahre 2017 mit elf Wirkstoffen rund ein Drittel der neu zugelassenen Arzneimittel auf die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, zehn weitere dienen der Behandlung von Entzündungskrankheiten – d. h. Krankheiten, denen eine Fehlsteuerung des Immunsystems zugrunde liegt. Rheumatoide Arthritis und Asthma zählen dazu, aber auch Schuppenflechte und atopische Dermatitis (auch Neurodermitis genannt). Im Fokus der Diskussionen stehen aber insbesondere die Preise für die jeweiligen Arzneimittel, weil die Wirtschaftlichkeit der Verordnung mit AMNOG-Arzneimitteln hinterfragt wird, wenn der Zusatznutzen eines Arzneimittels bezüglich des zugelassenen Indikationsgebietes auf der Basis von verschiedenen Patientengruppen (Subpopulationen) bestimmt wurde. Dies ist immer dann zwingend, wenn für die verschiedenen, in die Zulassungsstudien einbezogenen Patientengruppen ein differenzierter Behandlungsstandard existiert. Diese Differenzierung wird schon seit vielen Jahren angewendet und wurde auch durch die Regelungen des AMNOG nicht verän-

¹ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-16/2016-04-07_Geltende-Fassung_Ipilimumab_D-014.pdf

² https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-176.pdf

³ https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-372/2018-12-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-370.pdf

dert. Als Beispiel sei hier die Nutzenbewertung von Clopidogrel (Plavix®, Iscover®) aus dem Jahre 2006 in die AMNOG-Systematik übertragen:

Tabelle 5.1: Nutzenbewertung 2006 übersetzt in fiktives Verfahren nach AMNOG

Neuer Wirkstoff	Clopidogrel (Plavix®, Iscover®)	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	Acetylsalicylsäure	
Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT	Subpopulation A	Patienten mit symptomatischer pAVK – Zusatznutzen belegt
	Subpopulation B	Patienten mit ZVK und KHK – Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Quelle: Kaesbach, 2018, S. 27

Das Problem liegt nun darin, dass trotz der unterschiedlichen Ergebnisse für den Zusatznutzen in solchen Fällen nahezu regelhaft ein Mischpreis als Erstattungsbeitrag im AMNOG-Prozess vereinbart wird, der die Unterschiede im Zusatznutzen nicht mehr widerspiegelt. Dabei sollte für Arzneimittel ohne Zusatznutzen ein Erstattungsbeitrag vereinbart werden, der die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht übersteigt. Wenn dagegen ein Zusatznutzen gar nicht belegt ist, sollten die Jahrestherapiekosten für das neue Arzneimittel geringer ausfallen als die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ein Mischpreis verdeckt also letztlich die vorhandenen Unterschiede im Zusatznutzen. Gleichgültig, bei welcher Indikation das Mittel eingesetzt wird, kommt es zur Abrechnung des gleichen Erstattungs Betrags, der als Verhandlungsergebnis zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband vereinbart worden ist. Im Ergebnis bedeutet dies aber, schematisch ausgedrückt, dass der neue Wirkstoff im Indikationsbereich des nachgewiesenen Zusatznutzens möglicherweise einen zu geringen Preis erzielt, während er im Indikationsbereich ohne Zusatznutzen zu teuer ist. Es sei denn, man könnte von einem „Nullsummenspiel“ ausgehen, wenn man die Ausgaben für die Verordnungen mit und ohne nachgewiesenen Zusatznutzen mittelt. Aber selbst wenn dies denkbar ist, so würde es aber bedeuten, dass der Zusatznutzen nicht zum Steuerungs-, Differenzierungs- und damit Wettbewerbsinstrument wird, weil in vielen Fällen das Preissignal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt und eben nicht deutlich wird, dass unter diesen Bedingungen die Anwendung der bekannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (bisheriger „Standard“) als bewährte Therapie die bessere Wahl wäre. Die Anwendung eines neuen Mittels ohne Zusatznutzen würde zwar die bisherige Therapie nicht verteuern, ist aber immer noch mit Unwägbarkeiten bezüglich der Verträglichkeit und der Anwendung in breiteren Patientenpopulationen verbunden. Zu bedenken ist aber auch, ob Mischpreise nicht die

gesamte Versorgung unnötig verteuern können, wenn größere Verordnungsanteile des neuen Wirkstoffs auf solche Subpopulationen entfallen, in denen kein Zusatznutzen festgestellt wurde und daher nur Kosten wie die der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt wären.

Individuell adäquate Preise hätten die Marketingaktivitäten der pharmazeutischen Unternehmen stoppen können, die auch Mittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen und damit ohne Vorteil für die Patienten in den Arztpraxen propagieren, ein Mischpreis nivelliert nämlich die notwendige Differenzierung bezüglich der Unterschiede im Zusatznutzen – ein Gewinn für die Pharmaindustrie, nicht aber für die Patienten oder die Krankenkassen. Die Chance für mehr Transparenz und den schon am Preis erkennbaren Unterschied zwischen Indikationen mit und ohne Zusatznutzen wurde daher leider vom Bundessozialgericht nicht genutzt, das am 4. Juli 2018 entschied (BSG, 04.07.2018 - B 3 KR 20/17 R) und ausgeführt hat, dass es auch weiterhin nur einen Preis für verschreibungspflichtige Arzneimittel geben soll. Der sogenannte Mischpreis bei neuen Arzneimitteln wird daher Realität bleiben, trotz der nachvollziehbaren Argumente für eine differenzierte Festlegung der Erstattungsbeträge nach dem Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Opt-out und Marktrücknahmen als Druckmittel der pharmazeutischen Unternehmen

Eine der unmittelbaren Auswirkungen der Zusatznutzenbewertung auf die Versorgung kann die Entscheidung für ein *Opt-out* bzw. die Einstellung des Vertriebs sein. Als „echtes“ *Opt-out* wird dabei definiert, dass der pharmazeutische Unternehmer den Vertrieb für sein Produkt innerhalb von vier Wochen nach dem G-BA-Beschluss einstellt (§ 4 Abs. 7 Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V). Wenn für ein Arzneimittel in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt werden kann, dürfen – gemäß den gesetzlichen Vorgaben – die von der GKV erstatteten Kosten in der Regel nicht höher als die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein. Das kann theoretisch bedeuten, dass die erstatteten Kosten nicht höher sein dürfen als für eine generische Vergleichstherapie. Für ein pharmazeutisches Unternehmen ist es dann offenbar aus wirtschaftlichen Gründen sinnvoller, auf den Vertrieb des Arzneimittels in Deutschland zu verzichten. Seit Inkrafttreten des AMVSG (Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV) am 13. Mai 2017 gilt jedoch, dass in begründeten Einzelfällen anders entschieden werden kann, wenn es sich z. B. bei dem bewerteten Arzneimittel um eine wichtige Therapieoption handelt (Beispiele für *Opt-out*: Alistikiren/Amlodipin, Canagliflozin, Canagliflozin/Metformin, Collagenase Clostridium histolyticum, Empagliflozin/Metformin, Gaxilose, Linagliptin, Lomitamid, Lurasidon, Ospemifen, Retigabin).

Marktrücknahmen aus wirtschaftlichen Gründen gibt es jedoch nicht erst seit oder wegen des AMNOG-Verfahrens. Ein prominentes Beispiel ist das Fertigarzneimittel MabCampath® mit dem Wirkstoff Alemtuzumab. Es wurde 2001 in der Indikation der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) zugelassen und durch den Zulassungsinhaber im Jahr 2012 vom Markt genommen, um es später (2013) zu einem deutlich höheren Preis für die Behandlung der Multiplen Sklerose (als Lemtrada®) vertreiben zu können, konkret lag der Preis je mg für MabCampath® bei 21,00 Euro, für Lemtrada® bei 887,00 Euro (siehe Tabelle 4.6). Den Patienten mit B-CLL wurde so eine wichtige Behandlungsoption genommen.

In der Vergangenheit haben zudem sowohl die seit 2004 bestehende Festbetragsregelung für patentgeschützte Arzneimittel, als auch die Notwendigkeit, für sogenannte Altzulassungen umfangreiche klinische Studien einzureichen, häufiger Anlass gegeben, Arzneimittel auch aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt zu nehmen. Auch unabhängig vom AMNOG-Verfahren wurden und werden Arzneimittel vom Hersteller aus wirtschaftlichen Gründen aus dem Handel genommen. Marktrücknahmen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens scheinen häufig der Verhinderung einer Preisfestsetzung von Arzneimitteln zu dienen, die keinen belegten Zusatznutzen haben. In bestimmten Situationen können allerdings auch Arzneimittel ohne überlegene Wirksamkeit eine relevante Erweiterung der Therapieoptionen darstellen. Bisher wurden nach den Daten der publizierten Innovationsreporte 11 % aller nutzenbewerteten Arzneimittel vom Markt genommen (z. B. Albiglutid, Dapagliflozin, Dapagliflozin/Metformin, Insulin degludec, Mirabegron, Perampnel, Regorafenib).

Fehlende Nutzenbewertung bei neuen Indikationen von prä-AMNOG-Wirkstoffen

Wie schon angesprochen gibt es auch Marktrücknahmen von Mitteln aus vor-AMNOG-Zeiten, für die das jeweilige pharmazeutische Unternehmen den Antrag auf Entzug der bisherigen Zulassung beantragt, um dasselbe Mittel dann in einer anderen und profitableren Indikation zuzulassen. Bei einem solchen Indikationswechsel entfällt dann der AMNOG-Prozess mit der Feststellung des Zusatznutzens und ebenso die Preisverhandlungen über den Erstattungsbetrag. Diese Strategie hat der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis genutzt, um für seinen Wirkstoff Alemtuzumab, für den am 6.7.2001 eine EU-Zulassung zur Behandlung der Leukämie ergangen war, am 8.8.2012 den Antrag auf Entzug der Zulassung zu beantragen und dann am 12.9.2013 eine EU-Zulassung zur Behandlung bei Multipler Sklerose (MS) zu erreichen. Der für den pharmazeutischen Hersteller finanzielle Nutzen dieser „Transaktion“ ist unübersehbar: In der Leukämie-Indikation wurde das Mittel für wenige tausend Patienten eingesetzt – der Milligramm-Preis in diesem Anwendungsbereich betrug 21,00 Euro, in der MS-Indikation geht es um die Behandlung von mehreren 100.000 Patienten, nun zu einem Milligrammpreis von 887,00 Euro, also dem 42-fachen des ursprünglichen Preises. Die Schwäche des

AMNOG ist in Bezug auf diesen Zusammenhang schnell beschrieben: Auch bei einer Indikationsänderung eines Mittels aus der vor-AMNOG-Zeit darf dies kein Grund sein, die Nutzenbewertung und die Verhandlung um den Erstattungsbetrag auszusetzen, ansonsten wird diese Strategie sicherlich immer wieder Nachahmer finden. Bei dem Wirkstoff Ofatumumab ist eine ähnliche Entwicklung im Gange: Auch dieses Mittel wurde zunächst zur Behandlung der Leukämie eingesetzt (EU-Zulassung am 19.4.2010 unter dem Handelsnamen Arzerra®), dann folgte der Antrag auf Entzug dieser Zulassung am 8.11.2016, im Februar wurde die Zulassung bei MS beantragt und liegt seit dem 26.3.2021 unter dem Handelsnamen Kesimpta® vor. Der Apothekenverkaufspreis von Arzerra® lag zuletzt bei 3,20 Euro je mg, nach Relaunch als Kesimpta® bei 74,80 bis 76,72 Euro pro mg je nach Packungsgröße, d. h. um den Faktor 23 bis 24 höher.

Problematische freie Preisbildung im ersten Jahr bei Einmaltherapien

Die Präparate Yescarta® und Kymriah® werden beim B-Zell-Lymphom eingesetzt. Der vom pharmazeutischen Unternehmer verlangte Preis bei Markteinführung betrug für Yescarta® 327.000 Euro, für Kymriah® 320.000 Euro, der verhandelt Erstattungsbetrag lag bei 282.000 resp. 275.000 Euro. Da die Mittel jeweils aber nur einmal verabreicht werden müssen, fällt im ersten Jahr immer der vom pharmazeutischen Unternehmer festgesetzte Preis an. Erst ab dem zweiten Jahr wird der Erstattungsbetrag gültig. Mit anderen Worten: Bei solchen Mitteln mit einmaliger Anwendung sollte eine Behandlung erst dann erlaubt werden, wenn über den Erstattungsbetrag entschieden wurde.

Lückenhafte Regularien für die Anwendung im stationären Sektor

Für das Arzneimittel Glybera®, das bei familiärer Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) eingesetzt wird, wurde bei der Markteinführung ein Preis von 43.870 Euro vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegt. Da sich die Vertragspartner darauf verständigten, dass dieses Mittel nur im stationären Bereich angewendet wird, sollte der Erstattungsbetrag nach dem AMVSG von 13.5.2017 auch im stationären Sektor als Obergrenze gelten. Bisher wurde auch kein Erstattungsbetrag vereinbart. Zudem ist die praktische Umsetzung dieser Regelung ohnehin unklar, da die stationär anfallenden Arzneimittelkosten im DRG- oder NUB-System nur schwerlich herauszurechnen sind und daher eher untergehen. Für diese Fallkonstellation muss dringend eine klare Regelung geschaffen werden.

Insgesamt sind es die folgenden Aspekte, die als Schwäche des AMNOG-Verfahrens angesprochen und für die Lösungen in diesem sog. lernenden System gefunden werden müssen:

- Die Preisfindung über eine Vergleichstherapie ist (zumeist) ungeeignet.
- Die Bevorzugung von *Orphan Drugs* muss überdacht werden.
- Es muss auch für ältere Mittel in neuen Indikationen eine obligatorische Neubewertung geben.
- Die Mischpreisregelung sollte erneut überdacht werden.
- Es fehlt eine Lösung für die Kosteneindämmung bei Kombinations-therapien.
- Die freie Preisbildung im ersten Jahr muss grundsätzlich, aber speziell bei Einmaltherapien abgeschafft werden.
- Die AMNOG-Ergebnisse sind im stationären Sektor schlecht anwendbar, hier müssen praktikable Lösungen gefunden werden.
- Der Marktrücknahme als Druckmittel der Industrie steht kein Äquivalent auf Seiten der GKV gegenüber.

5.2 Kernprobleme und Forderungen aus der AMNOG-Analyse

Efficacy und effectiveness

Sowohl in den USA als auch in Europa haben die zuständigen regulatorischen Behörden in den letzten Jahren verschiedene Verfahren eingeführt, die eine Beschleunigung der Zulassung neuer Arzneimittel erlauben, um Patienten mit schweren oder seltenen Erkrankungen (z. B. in der Onkologie) einen rascheren Zugang zu neuen Arzneimitteln zu ermöglichen, so jedenfalls die häufig offizielle Lesart dieser Strategie. Ein Ergebnis solcher beschleunigten Zulassungsverfahren sind letztlich aber auch die unübersehbar große Anzahl von neuen Arzneimitteln, die den AMNOG-Prozess ohne belegten Zusatznutzen beenden – es sind seit der Einführung des AMNOG im Jahre 2011 mit 216 neuen Mitteln über die Hälfte aller seitdem bewerteten Medikamente. Ein Grund für dieses eher verstörende, ja desaströse Ergebnis könnte durch die Gegenüberstellung des im Arzneimittelrecht verankerten Begriffs *efficacy* – der unter Idealbedingungen in einer Zulassungsstudie erreichbaren Wirksamkeit – und der *effectiveness* – der unter den Alltagsbedingungen im Rahmen unterschiedlicher ärztlicher Behandlungskompetenzen und systemisch gesetzter Rahmenbedingungen (Honorierung, Leitlinien usw.) erreichbaren Wirksamkeit für die nicht mehr selektierten Patienten – analysiert werden. Dazu sollen die folgenden Überlegungen einen Beitrag und Diskussionsanreiz bieten (Windeler & Antes 2001; Glaeske, 2012; Glaeske et al., 2017).

Vom Wert einer Arzneimitteltherapie – Wirksamkeit ist nicht gleich Wirksamkeit

Die Zulassung eines Arzneimittels sagt noch nichts über dessen gesundheitlichen oder ökonomischen (Netto-)Nutzen aus. Vielmehr muss sich das Mittel in der alltäglichen medizinischen Versorgung beweisen und zeigen, dass es bezogen auf klinisch relevante Endpunkte in der Langzeitanwendung bzw. in der Anwendung in nicht mehr selektierten Patientenpopulationen Vorteile gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln oder anderen medizinischen Interventionen hat. Diese Vorteile können in der Verbesserung des Therapieergebnisses oder des Risiko-Nutzen-Verhältnisses und damit in einer Optimierung des Patientennutzens liegen. Die Hoffnungen vieler an schwerwiegenden bisher nur symptomatisch behandelbaren Krankheiten leidender Patienten richten sich auf die Entwicklung neuer Medikamente. So bieten therapeutische Innovationen in der Zwischenzeit wirksame Therapien auch z. B. bei der Behandlung von Virusinfektionen wie HIV/AIDS oder Hepatitis C an. Gleiches gilt für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Einige Verbesserungen haben sich auch bei der Behandlung von Krebserkrankungen wie z. B. beim malignen Melanom durch die Anwendung von Immuntherapeutika ergeben. Manche Hoffnungen wurden allerdings bislang auch enttäuscht: So ist noch immer kein Arzneimittel auf dem Markt, mit dem das Fortschreiten einer Alzheimerdemenz gestoppt werden könnte; ein Ziel, das gerade in Gesellschaften längeren Lebens wie der unseren und anderer entwickelter Industriestaaten bei dieser altersbedingten Erkrankung dringend erreicht werden sollte, um die derzeit bereits überlastete pflegerische Betreuung der betroffenen älteren Menschen zu entlasten. Welche Dimension allein dieser Krankheitsbereich für unser Gesundheitswesen bedeutet, lässt sich bereits aus den epidemiologischen Gegebenheiten ableiten: Im Alter von 60 Jahren liegt die Prävalenz der Alzheimerdemenz bei 0,6 %, im Alter von 90 Jahren bei 32 %. Dieser lineare Anstieg ist deshalb im Rahmen der demographischen Veränderung in unserer Gesellschaft von besonderer Bedeutung, weil derzeit etwa fünf Mio. Menschen im Alter über 80 Jahre in unserer Bevölkerung leben. 2050 werden es aber bereits 11 Mio. sein – es ist daher klar erkennbar, dass mit diesem Anstieg auch der Anteil der Menschen mit einer Alzheimerdemenz dramatisch ansteigen wird – von heute etwa 1,2 Mio. auf etwa drei Mio. Menschen im Jahr 2050. Eine adäquate Arzneimitteltherapie zur Verringerung der Häufigkeit einer Alzheimerdemenz wäre daher von großem Nutzen für die Patienten, aber auch für unser gesamtes Gesundheitswesen, weil dadurch die Ausgaben für die pflegerischen Leistungen deutlich gesenkt werden könnten (Glaeske & Berlit, 2018).

Seit jeher bewegt sich der Einsatz von Pharmaka in der medizinischen Versorgung auch im Spannungsfeld der Problemfelder Wirksamkeit, patientenorientierter Nutzen, gesellschaftliche Wohlfahrt und Kosten. Dieses Spannungsfeld ist in den letzten Jahren auch deshalb besonders in den Mittelpunkt der Diskussionen gerückt, weil die

Ausgaben für die Arzneimitteltherapie bei den schon erwähnten therapeutischen Innovationen deutlich angestiegen sind. Gegenüber der *Old Pharmaceutical Research*, die auf neue und dann patentgeschützte chemisch synthetisierte Wirkstoffe setzte, dominieren seit etwa 20 Jahren Wirkstoffe aus dem Bereich der *New Pharmaceutical Research*. Dies sind neue Forschungsstrategien, die gentechnisch oder biologisch hergestellte Medikamente (erstangebotene Biologicals und Biosimilars als kostengünstigere Nachahmerprodukte) zur Behandlung von z. B. Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Krebserkrankungen in den Mittelpunkt stellen. Einige solcher Mittel gehören schon viele Jahre zum Repertoire einer Behandlung, die auch tatsächlich für viele Patienten einen therapeutischen Fortschritt bieten. Das Gleiche gilt für neue Medikamente zur Behandlung von Hepatitis C oder Multipler Sklerose. Daneben ist aber auch offensichtlich, dass in der Versorgung mit Antibiotika oder bei den meisten weiteren neurologischen Erkrankungen und psychischen Störungen (z. B. Depressionen), kaum neue Arzneimittel auf dem Markt angeboten wurden und werden. Neue Arzneimittel werden stattdessen vor allem in solchen Indikationsbereichen angeboten, in denen hohe Preise, oft auch als „Mondpreise“ charakterisiert, verlangt werden können. Die Onkologie oder Arzneimittel bei seltenen Erkrankungen (*Orphan Diseases*) haben sich in diesem Zusammenhang als besonders lukrativ für die pU herausgestellt, weil in diesen Behandlungsfeldern kaum über hohe Preise diskutiert wird: Schließlich sollen die jeweiligen Patienten möglichst alle Optionen für eine Behandlung und eine mögliche Lebensverlängerung in Anspruch nehmen dürfen, auch wenn die Therapiekosten pro Jahr oftmals 100.000 Euro und mehr betragen. Dabei sind die Daten zur Lebenszeitverlängerung sowie zur Verbesserung der Lebensqualität oft nur wenig überzeugend (Glaeske et al., 2017). Die folgende Tabelle 5.2 zeigt die Industrieumsätze der 20 umsatzstärksten Arzneimittel im Jahre 2020/21, die nahezu allesamt zu den biologisch oder gentechnologisch hergestellten Mitteln gehören. Und obwohl der Verordnungsanteil für solche patentgeschützten AM innerhalb der GKV nur 6,4 % am DDD Gesamtvolumen beträgt, führen diese Mittel zu 46,3 % der Ausgaben, nämlich zu 21,6 Mrd. Euro von insgesamt 43,4 Mrd. Euro (plus 5,3 % zum Vorjahr). Damit ergeben sich um den Faktor 7 höhere Therapiekosten im Vergleich zum patentfreien Bereich. Aber nicht immer zeigen neue Therapien auch einen klaren Nutzen für die Patienten. Vielmehr entsteht oftmals nach kritischer Bewertung der vorliegenden Studien aus der Versorgung der Eindruck, dass die Kosten für die Therapien deutlich schneller als der Nutzen in der Behandlung ansteigen. Die Bewertung der neuen Mittel fällt daher nach einigen Jahren Therapieerfahrung oftmals eher enttäuschend aus (Glaeske et al., 2017).

In der Aufstellung nach Industrieumsatz (Tabelle 5.2) sind Krebsarzneimittel mit sechs Nennungen vertreten und bilden somit die größte Gruppe. Die beiden Mittel zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS) und die beiden Mittel zur Behandlung

der Psoriasis repräsentieren ebenfalls umsatzstarke Indikationen. In der GKV ist die Rangfolge der führenden Arzneimittel identisch mit dem hier gezeigten Ranking.

Tabelle 5.2: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahreszeitraum Juli 2020 bis Juni 2021

Rang	Präparat (Hersteller) (Wirkstoff)	Anwendungsgebiet	Umsatz 2020/2021 in Mio. €	Gegenüber 2019 in %
1	Eliquis® (Bristol-Myers Squibb/Pfizer) (Apixaban)	Antikoagulanzen	844,6	+12,6
2	Revlimid® (Celgene Europe) (Lenalidomid)	z. B. Myelom	617,4	+18,0
3	Xarelto® (Bayer) (Rivaroxaban)	Antikoagulanzen	456,5	+30,6
4	Stelara® (Janssen-Cilag) (Ustekinumab)	entzündliche Erkrankungen, z. B. Plaque-Psoriasis	419,1	+34,1
5	Imbruvica® (Janssen-Cilag) (Ibrutinib)	Blutkrebs	376,1	+12,3
6	Zytiga® (Janssen-Cilag) (Abirateronacetat)	Prostatakrebs	371,0	+0,9
7	Xtandi® (Astellas) (Enzalutamid)	Prostatakrebs	336,2	+12,5
8	Lixiana® (Daiichi Sankyo Europe) (Endoxaban)	Antikoagulanzen	333,7	+16,8
9	Cosentyx® (Novartis) (Secukinumab)	z. B. Schuppenflechte	303,5	+4,9
10	Entresto® (Novartis) (Sacubitril, Valsartan)	Herzinsuffizienz	279,1	+32,6
11	Eylea® (Bayer) (Aflibercept)	Makuladegeneration	276,9	-0,9
12	Ibrance® (Pfizer) (Palbociclib)	Brustkrebs	271,1	+8,1
13	Jakavi® (Novartis) (Ruxolitinib)	Blutkrebs	269,1	+12,1
14	Lucentis® (Novartis) (Ranibizumab)	Makuladegeneration	265,9	-0,9
15	Gilenya® (Novartis) (Fingolimod)	MS	245,8	-7,0
16	Jardiance® (Boehringer Ingelheim) (Empagliflozin)	Diabetes mellitus Herzinsuffizienz	230,8	+18,9
17	Vyndaqel® (Pfizer) (Tafamidis)	Transthyretin-Amyloidose	228,7	+311,3
18	Dupixent® (Sanofi-Aventis) (Dupi- lumab)	Dermatitis	218,9	+76,5
19	Tecfidera® (Biogen) (Dimethylfumarat)	MS	213,2	+3,4
20	Humira® (Abbott/Abbvie) (Adalimumab)	z. B. Rheumatische Arthritis	202,1	-43,0
Gesamtmarkt			38.217,07	+4,4

Quelle: nach IMS Health, 2021

Vor der Vermarktung eines Arzneimittels steht die Zulassung

Nahezu alle Arzneimittel, die in Deutschland verordnet werden (Ausnahme z. B. Homöopathische Arzneimittel mit Indikationsanspruch), bedürfen einer Zulassung auf der Basis von methodisch adäquaten Studien an gesunden Probanden (Phase I) sowie an Patienten, die unter den Symptomen oder Krankheiten leiden (Phasen II und III), für die der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Mittel auf dem Markt anbieten möchte (siehe § 21 in Verbindung mit § 25 des Arzneimittelgesetzes AMG). Insofern bestimmt der pU den Indikationsanspruch für sein Arzneimittel, das möglicherweise auch für die Behandlung anderer Krankheiten eingesetzt werden könnte, dort aber weniger ökonomischen Erfolg und damit weniger Profit verspricht. Er wählt letztlich auch die Patienten aus, die in solche Zulassungsstudien einbezogen werden – eine Selektion, die in den meisten Fällen nicht das Patientenkontinuum widerspiegelt, das später nach der Zulassung mit dem neuen Mittel behandelt wird: Meist werden mehr Männer als Frauen in die Studien eingeschlossen (bei Frauen könnten hormonelle Schwankungen die Studienergebnisse verzerren und eine evtl. später eintretende Schwangerschaft unter den Folgen der Einnahme des zu prüfenden Mittels Schäden beim Neugeborenen nach sich ziehen), die Patienten sollten möglichst nur unter der zu behandelnden Erkrankung leiden und keine anderen Arzneimittel einnehmen. Wesentlich für einen „ungestörten“ Nachweis einer (idealen) Wirksamkeit ist auch, dass die Studienteilnehmer von speziell geschulten Studienärzten und –schwestern über die Wirkungen und unerwünschten Wirkungen aufgeklärt und begleitet werden, sodass auch die Adhärenz, also die bestimmungsgemäße Anwendung unter dauernder Kontrolle steht. Im Prinzip sind die Studien so aufgebaut, dass die individuellen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten möglichst wenig zu Verzerrungen führen, um damit ein ungestörtes Bild und Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit des eingesetzten neuen Wirkstoffes zu erreichen. Im Vergleich zur späteren Versorgung sind es daher eher „artifizielle“ Patienten, an denen die Anforderungen des derzeit gültigen Arzneimittelgesetzes (AMG 76), das 1976 verabschiedet und 1978 in Kraft trat, nämlich neben der Wirksamkeit auch die Unbedenklichkeit und die pharmazeutische Qualität untersucht und nachgewiesen werden müssen. Diese Ergebnisse werden dann einer Zulassungsbehörde, derzeit zumeist der European Medicines Agency (EMA) oder, z. B. bei pflanzlichen Mitteln, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vorgelegt. An Hand der eingereichten Unterlagen wird dann geprüft, ob dem Zulassungsantrag des Herstellers stattgegeben werden kann oder widersprochen werden muss. Bei einer positiven Prüfung wird das Mittel zugelassen und kann dann auch, beginnend mit dem ersten Tag der Zulassung, je nach dem Status „rezeptpflichtig (Rx)“ oder „nicht-rezeptpflichtig (non-Rx)“ von Ärzten verordnet oder von Apothekern verkauft werden.

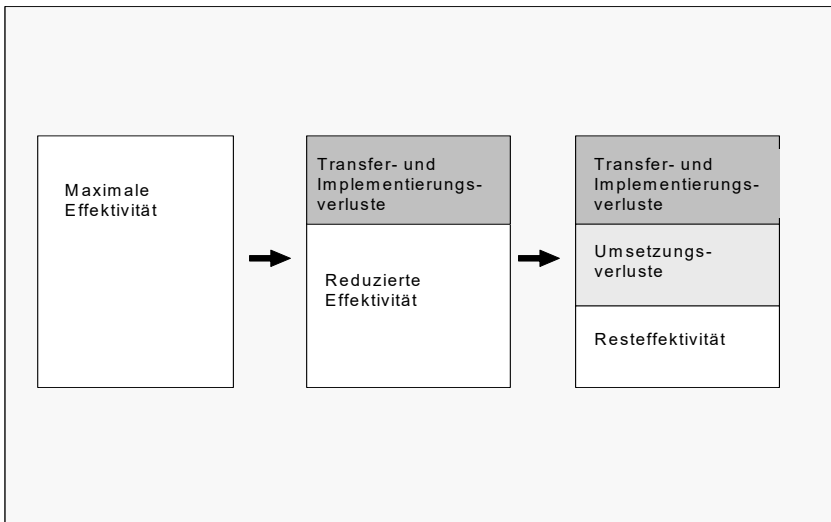
Die Zulassung eines Medikamentes erfolgt in der Regel ohne Beachtung der bereits auf dem Markt befindlichen Mittel. Eine Rangfolge bezogen auf die relative therapeutische Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln im Sinne einer Klassifikation als erste oder letzte Wahl ist aus der Zulassungsentscheidung nicht ableitbar. Generell sieht die klinische Prüfung (Nachweis der *efficacy*, sprich der Wirksamkeit für Patienten unter Idealbedingungen) nur den Vergleich des Wirkstoffs mit einem Placebo, nicht jedoch mit einem bereits zugelassenen und später evtl. konkurrierenden Wirkstoff vor. Die Erteilung der Zulassung sagt auch nichts darüber aus, ob ein objektivierbarer Bedarf für dieses pharmazeutische Produkt besteht. Gleichwohl stellt die Zulassung eines Medikamentes in der Wahrnehmung der verordnenden Ärzte und der Verbraucher häufig einen Qualitäts- und in gewisser Weise auch einen Bedarfsnachweis dar. So wurde im Zuge der Rücknahme des Rheumamedikaments Vioxx® (Rofecoxib) im September 2004 auch Kritik an der Ärzteschaft laut. Das bei längerer Einnahme des Medikaments deutlich erhöhte Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall, welches in Anwendungsstudien nachgewiesen wurde, war bereits über Beipackzettel und Fachinformation bekannt. Behandelnde Ärzte hätten diese Information bei der Therapie von Risikopatienten daher berücksichtigen können, sogar müssen und keineswegs die grundsätzliche Verfügbarkeit des Mittels und dessen Zulassung mit dem Nachweis eines allgemeinen und uneingeschränkten Nutzens für alle Patienten gleichsetzen dürfen.

Zur Dichotomie von *Efficacy* und *Effectiveness*

Die Zulassung eines Arzneimittels aufgrund des Nachweises der *efficacy*, also der Wirksamkeit unter streng kontrollierten Studienbedingungen sagt daher nur bedingt etwas über dessen gesundheitlichen oder ökonomischen (Netto-)Nutzen aus. Vielmehr muss sich das Mittel in der alltäglichen medizinischen Versorgung bewähren. Es muss zeigen, dass es bezogen auf klinisch relevante Endpunkte in der Langzeitanwendung bzw. in der Anwendung in nicht mehr selektierten Patientenpopulationen Vorteile gegenüber bereits angebotenen Arzneimitteln oder anderen medizinischen Interventionen hat – Nachweis der *effectiveness*, der Wirksamkeit für Patienten unter Alltagsbedingungen. Diese Vorteile können in der Verbesserung des Therapieergebnisses oder des Risiko-Nutzen-Verhältnisses oder in der Senkung der direkten oder transsektoralen Kosten liegen – festzustellen ist allerdings, dass zwischen *efficacy* und *effectiveness* aber häufig eine Evidenz-Lücke klafft, die auf den Selektionsbias in den klinischen Studien zurückzuführen ist: Die späteren Patienten sind eben nur bedingt mit den Studienpatienten vergleichbar: Ein anderes Alter kann z. B. die Abbau- und Verstoffwechslungsgeschwindigkeiten beeinflussen, weil Nieren und Leber im höheren Alter oftmals weniger gut funktionieren. Die Patienten leiden möglicherweise unter mehreren Erkrankungen, die sich gegenseitig und vor allem auch die Wirksamkeit des neuen Mittels beein-

flussen können (Multimorbidität). Das Gleiche gilt dann, wenn bei mehreren Erkrankungen eine Vielzahl von Arzneimitteln eingenommen werden müssen (Polypharmazie), die zu Interaktionen mit dem neuen Arzneimittel führen können. Zudem ist die Adhärenz oftmals gestört, weil nicht alle Patienten ihre Arzneimittel regelmäßig einnehmen, was in den Studien z. B. durch Studenschwestern kontrolliert wurde. Mit anderen Worten: Es kann zu Effektivitätsverlusten in der nicht mehr durch Studienanforderungen definierten und protokollgeleiteten Anwendung von Arzneimitteln in der üblichen Versorgung kommen – ob ambulant oder stationär.

Abb. 5.1: Reduzierung des pharmakotherapeutischen Potenzials durch Transfer, Implementierung und Umsetzung



Anders als nach den definierten Protokollen des pU in Zulassungsstudien, die einer strengen Methodik folgen, um einen möglichst ungestörten und unverzerrten Wirksamkeitsnachweis als Anforderung für eine Zulassung erreichen zu können (in der Abbildung ‚maximale Effektivität‘), sind die Entscheidungen der behandelnden Ärzte für oder gegen eine Anwendung eines Arzneimittels als komplexe, oft auch schwer durchschaubare Intervention zu bewerten. Das Rezeptieren eines Arzneimittels ist einerseits eine rational begründbare ärztliche Handlung, andererseits ein sozialer Akt mit rituell-symbolischem Charakter. Die Verordnung eines Medikaments zielt nicht zwangsläufig allein auf die Vorbeugung, Heilung oder Linderung von Krankheit. Beispielsweise ist der Griff zum Rezeptblock – auch in seiner modernen Form als Eingabe von Computerbefehlen – eine traditionelle Geste, die

z. B. auch darauf hinweist, dass eine Konsultation nun beendet ist. Ärzte selbst nennen in Studien u. a. folgende Aspekte als entscheidungsleitend für die Arzneimittelverordnung (vgl. Bradley, 1991), die letztlich alle in einer *Effectiveness*-Forschung berücksichtigt werden müssen, da es sich um eine komplexe Intervention handelt:

- (Wahrscheinlichkeit der) Wirksamkeit (i.d.R. *efficacy*) bzw. Nutzen für den individuellen Patienten,
- Sicherheit der Anwendung bzw. Profil der unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen,
- Kosten des Medikamentes an sich und Höhe der von den Patienten zu tragenden Kosten,
- Art und Schwere der Erkrankung sowie Grad der erzielten Kontrolle über die Krankheit,
- eigene klinische Erfahrung, eindrucksvolle schwerwiegende Negativverfahren in der Vergangenheit (auch lange zurückliegende oder anderer Personen),
- Wünsche, Erwartungen und Forderungen der Patienten
- Einstellung und Kritik der Kollegen
- eigene Einstellungen, Erwartungen und Konzepte sowie
- Einflüsse von pharmazeutischen Unternehmen und deren pharmazeutischen Referenten sowie Multiplikatoren auf Kongressen oder Darstellungen in „Hochglanzbroschüren“ oder sonstigem Werbematerial der jeweiligen pharmazeutischen Firmen

Bislang ist es jedoch noch nicht ausreichend gelungen, ärztliches Arzneiverordnungsverhalten in einem Modell befriedigend abzubilden. Der Entscheidungsprozess lässt sich nur unzureichend als *reasoned action*, als Ergebnis einer Abwägung zwischen Pro- und Kontra-Argumenten, darstellen. Eine Medikamentenverordnung ist das Produkt eines Interaktionsprozesses zwischen Arzt und Patient – arztseitige Faktoren wirken sich aus und bedingen die individuelle Entscheidung. Dadurch kann zwischen dem pharmakotherapeutischen Potenzial eines Arzneimittels einerseits (Wirksamkeit unter Idealbedingungen) und der Umsetzung und Ausschöpfung desselben unter den Versorgungsbedingungen (Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen) in der alltäglichen ärztlichen Praxis und in der komplexen Lebenswirklichkeit von Patienten eine erhebliche Lücke klaffen. Es ergeben sich gleichsam systemimmanente und als solche anzuerkennende Effektivitätsverluste (siehe Abbildung 5.1).

Publikationsstrategien zur Beeinflussung des Verordnungsverhaltens

Erschwerend kommt hinzu, dass es bei der Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Studien generell eine Tendenz zum selektiven Publizieren günstiger Untersuchungsergebnisse (*selective reporting*) gibt. In den USA wurden z. B. wiederholt Verfahren gegen Pharmafirmen eingeleitet, denen das Zurückhalten von Informationen oder andere Manipulationen vorgeworfen wurden (siehe z. B. Djulbegovic et al., 2000, Melander 2003, Koch 2004, Angell 2005, Wild, Piso 2010, Goldacre 2012, Götzsche 2016, Lieb et al., 2018). Statistisch signifikante Ergebnisse werden eher veröffentlicht als nicht signifikante, obwohl eine statistische Signifikanz nicht gleichzusetzen ist mit einer klinischen Relevanz, die sich zugunsten der Patienten auswirken würde. Es ist auch von Bedeutung, dass positive Studienergebnisse deutlich schneller veröffentlicht werden als negative.

Wie bereits mehrfach betont, interessiert aber bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels nicht nur dessen Wirksamkeit unter klinischen Idealbedingungen (*efficacy*), sondern auch – und vielfach sogar primär – unter den Alltagsbedingungen ambulanter Versorgung (*effectiveness*). Gleichwohl besteht bei einem neu zugelassenen patentgeschützten Arzneimittel zunächst keine andere Möglichkeit, als dessen therapeutische Wirksamkeit auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden klinischen (Zulassungs-)Studien zu bewerten. Denkbar wäre daher eine Begleitforschung nach der Zulassung eines Arzneimittels im Rahmen der Versorgungsforschung zur *efficacy* bzw. *effectiveness*, die folgende methodische Anforderungen zu berücksichtigen hätte:

- der Bezug auf relevante klinische Endpunkte (d. h. beispielsweise nicht nur Nachweis der Blutdrucksenkung, sondern auch des Rückgangs der hypertonieassoziierten Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität),
- die Vergleichbarkeit von Studien- und Zielpopulation,
- das Prüfen gegen die vorhandenen therapeutischen Alternativen in korrekter Dosierung und
- statistische Auswertung mit *intention to treat*-Analyse.

Die derzeit zur Zulassung vorgeschriebenen *efficacy*-Studien beschreiben die Effekte an der Gruppe von Patienten, die die Präparate exakt wie empfohlen auch tatsächlich eingenommen haben. Sie lassen aber keine Aussagen zu, welche Auswirkungen das Medikament beim Praxiseinsatz unter den verschiedenen Einflussfaktoren auf Verordnungsverhalten der Ärzte und Compliance der Patienten haben wird. Eine Auswertung mit einer *intention to treat*-Analyse bewertet das Arzneimittel unabhängig davon, ob die Studienteilnehmer das ihnen aufgrund der Rand-

omisierung verordnete Medikament überhaupt regelgerecht einnehmen, und lässt so eine realistischere Aussage über die Effektivität von Arzneimitteln zu, wenn z. B. ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu häufigen Therapieabbrüchen führen (Erektionsstörungen bei Blutdrucksenkern, Blähungen beim Antidiabetikum Acarbose). Eine *intention to treat*-Analyse stellt demnach eine notwendige, die *number needed to treat*-Analyse (wie viele Patienten müssen statistisch behandelt werden, damit einer geheilt wird) eine hinreichende Bedingung von *Effectiveness*-Studien dar (vgl. Hollis, Campbell, 1999). Die häufig zur besseren Produktvermarktung durchgeführten *non inferiority*- bzw. Äquivalenzstudien erfüllen diese Anforderungen in der Regel nicht.

Endpunkte, die den Patientennutzen widerspiegeln, sollten dagegen folgende Ergebnisse zeigen (siehe auch § 35b SGB V)

- die Verringerung von Mortalität und Morbiditätsbelastung,
- die Verbesserung der Lebensqualität,
- die Verlängerung des Gesamtüberlebens und
- die Verringerung der Nebenwirkungen aller Art, die die Patienten als belastend empfinden oder auch für das Versorgungssystem ungünstig sind.

Die oft angewendeten Surrogatparameter wie zum Beispiel progressionsfreies Überleben sind unpräzise, eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben kann in der Regel nicht nachgewiesen werden. Solche Parameter können nur akzeptiert werden, wenn sie bezogen auf einen der Endpunkte im Vorhinein validiert wurden.

Zulassungsstudien sind keine Nutzenstudien. Auf der Basis solcher Studien sind Ärzte kaum in der Lage, für ein Arzneimittel unmittelbar nach der Zulassung eine entsprechende Aufklärung für die Patienten über den Nutzen des neuen Arzneimittels anzubieten und mit den Patienten eine gemeinsame Entscheidung über die therapeutische Intervention zu treffen. Dies haben auch Mariam Ujeyl und Kollegen in einer bemerkenswerten wissenschaftlichen Untersuchung für die Jahre 2009 und 2010 zeigen können. Sie prüften darin die Charakteristika von 81 Zulassungsstudien, die für 39 Arzneimittel bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA vorgelegt wurden. Das Ergebnis war ernüchternd und sollte diejenigen nachdenklich stimmen, die noch immer eine Zulassungsentscheidung mit einem Nutzensnachweis gleichsetzen: Bei nur 46 % der Zulassungen konnte auch ein patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden und in nur 28 % der Zulassungen konnte geprüft werden, ob das neue Arzneimittel gegenüber einer aktiven Kontrolle überlegen war. Oft kommt es in diesem Zusammenhang zu einer Überschätzung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Unterschätzung der Risiken, weil die Größe

der Studienpopulation nicht ausreicht, um seltene unerwünschte Wirkungen mit Sicherheit erkennen zu können: Für eine Identifikation eines Risikos von 1 : 1.000 müssen mindestens 3.000, für die Identifikation eines Risikos von 1 : 10.000 mindestens 30.000 Patienten in eine Studie eingeschlossen werden.

Dies hat auch eine Studie von Davis et al. (2017) zu Onkologika gezeigt, die zwischen 2009 und 2013 von der EMA zugelassen wurden.

- Viele Mittel waren nur auf Basis von indirekten Maßstäben zugelassen worden, wenn sich z. B. ein etwas verlangsamtes Tumorstadium gezeigt hatte. Dieser Surrogat-Nutzen muss aber noch lange nicht zur Verbesserung der Lebensqualität oder gar zur Verbesserung der Überlebenschancen beitragen.
- Von 68 Krebsmedikamenten kamen 39 (57 %) ohne einen Nachweis für eine Lebensverlängerung oder für eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten auf den Markt.
- Nach fünf Jahren in der Praxis zeigten nur noch acht Medikamente wirklich messbare Vorteile. Im Fazit waren nur wenig mehr als die Hälfte aller neuen Krebsmittel besser wirksam als ältere Therapien oder als ein Placebo.

Die Wirksamkeits-, aber auch die Risiko-Nutzen-Bewertung sind Prozesse, die also nicht mit der Zulassung abgeschlossen sind, sondern die den gesamten Angebotszeitraum eines Arzneimittels umspannen. Daher sollte die Phase der Unsicherheit nach der Zulassung konsequent über zwei bis drei Jahre durch versorgungsrelevante Forschungsaktivitäten begleitet werden, mit denen die Fragen zum patientenorientierten Nutzen, zur Angemessenheit der Behandlung und der Allokationsgerechtigkeit mit adäquater Methodik im Rahmen guter Studien beantworten kann. Man sollte nicht dem Irrtum verfallen, dass der § 25 Abs. 2 Zif. 5 des AMG, in dem als Versagensgrund für die Zulassung ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis genannt ist, den Nutzen meint, der einem patientenorientierten Nutzen gleichzusetzen ist. Die Erkenntnisse bei der Zulassung sind einfach nicht so, dass aus den durch Ein- und Ausschlusskriterien charakterisierbaren Zulassungsstudien ein Nutzen für nach Alter, Geschlecht und Begleitkrankheiten unselektierten Gruppen von Patienten ableitbar wären, wie sie im klinischen Alltag in Krankenhäusern oder Praxen behandelt werden.

Die frühe Nutzenbewertung im Arzneimittelmarkt

Wie nun bereits häufiger ausgeführt, sind Zulassungsstudien nur bedingt geeignet, um einen patientenorientierten Nutzen zu belegen, da sie vom pU vor allem dazu genutzt werden, um die im Arzneimittelgesetz (AMG) geforderten Kriterien des Nachweises der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität zu erfüllen, um sein neues Produkt im Markt anbieten zu können. Ein- und Ausschlusskriterien, begrenzte Laufzeiten, gut erreichbare Patientengruppen und ein intensives Monitoring (Überwachung und Dokumentierung) in der Durchführung der Studien sollen vor allem die im AMG geforderten Nachweise sicherstellen – der Nachweis von Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (*effectiveness*) und der Patientennutzen stehen daher nur bedingt im Fokus klinischer Zulassungstudien. Diese Situation wird sich in naher Zukunft noch verschärfen, wenn mehr und mehr beschleunigte Zulassungsverfahren gefördert werden – ein Aspekt, der insbesondere den Bereich der Onkologie und der *Orphan Drugs* betrifft, in dem die meisten neuen Arzneimittel angeboten werden. Dies ist deshalb besonders dramatisch, weil viele pU die Behandlung von Krebserkrankungen oder seltenen Krankheiten als lukrative Therapiegebiete mit unverändert großem Bedarf an echten therapeutischen Innovationen entdeckt haben. Es gibt einen unverkennbaren Trend, dass gerade in der Onkologie und bei *Orphan Diseases* neue Wirkstoffe nach beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen werden (in der EU im Rahmen der sogenannten *Conditional Marketing Authorisation* und/oder des *Accelerated Assessment*). Diese beschleunigten Zulassungsverfahren – vergleichbar mit der in den USA 2012 neu eingeführten, bisher überwiegend für onkologische Wirkstoffe vergebenen, *Breakthrough-Therapy-Designation* – werden zu Recht zunehmend kritisiert (a-t, 2015; Ludwig & Schildmann, 2015; Hoekman et al., 2015; Glaeske et al., 2017). Mit anderen Worten: Das BfArM oder die EMA verlangen andere Studierendaten (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit, pharmazeutische Qualität) als der G-BA und das mit der Bewertung der frühen Nutzendossiers beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug* Status nimmt der G-BA die Bewertung der Dossiers des pU selbst vor. Das IQWiG hat den Auftrag, auf der Basis von Zulassungsstudien und der daraus abgeleiteten Fachinformationen sowie eventuell zusätzlich eingereicherter Studien das Ausmaß eines möglichen Mehrwerts zu bestimmen. Dieses Dossier wird dann vom G-BA als Entscheidungsgrundlage für das Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen. Der G-BA folgt allerdings nicht immer den Bewertungsergebnissen des IQWiG, sondern berücksichtigt auch in etwa 30 % der Entscheidungen versorgungsrelevante Kriterien, die vom IQWiG bei der methodisch festgelegten Vorgehensweise im Rahmen der Auswertung der Zulassungsstudien weniger berücksichtigt werden können, weil diese Aspekte in den Zulassungsstudien weniger bis gar nicht von Bedeutung sind. Und diese Entwicklung bekommt immer dramatischere

Ausmaße: Unter den im Jahre 2018 neu zugelassenen neuen Arzneimitteln befinden sich auch zwei CAR-T-Zell-Therapien. Diese Therapien werden mit veränderten T-Zellen durchgeführt. Dem Patienten werden zunächst T-Zellen entnommen und dann nach einer gentechnischen „Nachrüstung“ im Labor zurückinjiziert. Diese veränderten T-Zellen sollen Krebszellen aufspüren und zerstören. Eingesetzt wird diese Therapie bei Patienten mit bestimmten Leukämien oder Lymphomen. Da gravierende unerwünschte Wirkungen vorkommen können und auch der Patientennutzen noch besser untersucht und belegt werden muss, werden solche Therapien nur in spezialisierten Einrichtungen angewendet. Die beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte Kymriah® und Yescarta® gehören zu den derzeit besonders teuren Therapien. So kostet eine Behandlung mit Kymriah® nach einer Preisreduktion um 17,2 % aktuell 265.000 Euro (vorher 320.000 Euro). Beide Mittel wurden als *Orphan Drugs* zugelassen, ausreichende Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Alltagsbedingungen sind derzeit noch nicht zu erwarten. Ein weiteres Beispiel ist das Mittel Zolgensma® von der Firma Novartis, das bei Kindern unter zwei Jahren angewendet werden soll, die an einer genetisch bedingten Muskelatrophie leiden und oft sterben, bevor sie ein Alter von zwei Jahren erreicht haben. Die Kosten der einmaligen Behandlung betragen zu Beginn der Vermarktung in den USA 2,1 Millionen Dollar. Die Zulassungsstudien wurden an 15 Kindern durchgeführt. Derzeit liegen nur Daten für den Typ 1 der Krankheit vor. Es wird geschätzt, dass eins von 10.000 lebend geborenen Kindern unter diesem Typ 1 der Spinalen Muskelatrophie (SMA) leidet, die unbehandelt entweder früh sterben oder ihr Leben lang unter erheblichen Einschränkungen zu leiden haben. Für die daneben existierenden Typen 2 und 3 der SMA liegen noch keine belastbaren Ergebnisse in Bezug auf eine Behandlung mit Zolgensma® vor. Für Deutschland würde dies bedeuten, dass bei etwa 890.000 Geburten jährlich etwa 90 Kinder mit dem neuen Mittel behandelt werden könnten, was zu Ausgaben von geschätzt 180 Mio. Euro pro Geburtsjahrgang führen würde. Ob die Übertragung der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien gerechtfertigt und verlässlich ist, sollten versorgungsrelevante Studien zeigen. Da zu erwarten ist, dass solche Therapien nur in spezialisierten Einrichtungen vorgenommen werden, müssen solche begleitenden Forschungsaktivitäten zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen auch über längere Zeit, das heißt über viele Jahre durchgeführt werden, um einen dauerhaften Nutzen für die Kinder zeigen zu können. Auch in diesem Fall sind Zweifel berechtigt, ob sich ein patientenbezogener Nutzen aus der vorliegenden Zulassungsstudie ableiten lässt. Für Zolgensma® hat der G-BA erstmals einen pU zu einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung verpflichtet.

Die beiden wichtigsten Institutionen, die an der Umsetzung der AMNOG-Anforderungen beteiligt sind, das IQWiG und der G-BA, haben im Übrigen diese Problematik erkannt und Vorschläge für eine Optimierung in der Zukunft gemacht. So weist eine Publikation aus dem IQWiG darauf hin, dass insbesondere die an-

steigende Anzahl von beschleunigten Zulassungsverfahren zu Informationsdefiziten führt, weil immer weniger Zeit bleibt, belastbare Daten für die Anwendung neuer Arzneimittel zu sammeln (Wieseler et al., 2019). Die Konsequenz aus Sicht der Autoren: „Wissenslücken nach der Zulassung zu identifizieren und gezielt mit aussagekräftigen Daten zu schließen [sic: Evidenz-Lücke, GG] ist daher eine ganz wesentliche Aufgabe für die Zukunft. Die Autorinnen und Autoren empfehlen darüber hinaus, bereits zum Zeitpunkt des Marktzugangs verbindlich aussagekräftige Vergleiche zur Standardbehandlung zu verlangen. Auch neue Ansätze der Arzneimittelentwicklung, die stärker an den Lücken in den Therapiemöglichkeiten bzw. an den Zielen von Gesundheitssystemen orientiert sind, könnten einen Beitrag zur besseren Versorgung von Patientinnen und Patienten leisten.“ (IQWiG, 2019). Und der G-BA macht in einer Stellungnahme zum Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) auch gleich Vorschläge für eine versorgungsbegleitende Forschung bei der Vermarktung neuer Arzneimittel (G-BA, 2019, 11 ff). Dort heißt es u. a.:

„Die hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des G-BA begrüßen den vorliegenden Entwurf und die Möglichkeit des G-BA, weitere Datenerhebungen nach der Zulassung zum Zweck der Nutzenbewertung zu fordern, da dies eine wesentliche Grundlage für die weitere Evidenzgenerierung für Arzneimittel während der Anwendung in der klinischen Praxis schafft, bei denen die Evidenzlage zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung unzureichend ist. [Ergänzung: Dies gilt sowohl für den ambulanten wie stationären Bereich. GG] [...] Um das Instrument der begleitenden Datenerhebung in zweckverwirklichender Weise zukunfts- und damit hinreichend entwicklungs- offen einsetzen zu können, wird es daher als sachgerecht angesehen, den Begriff „anwendungsbegleitend“ durch den Begriff „versorgungsbegleitend“ zu ersetzen. Gemäß Gesetzesbegründung kann es sich bei den Datenerhebungen z. B. um Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien handeln, solange die Datenerhebung „anwendungsbegleitend“ ist. Aus methodischer Sicht könnten auch kontrollierte Studien (zum Beispiel pragmatische Studiendesigns) versorgungsbegleitend durchgeführt werden und sollten von den möglichen Datenerhebungen mit umfasst sein. [...] Datenerhebungen ohne wissenschaftlichen Mehrwert und ohne transparente Veröffentlichung der Ergebnisse müssen auch im Rahmen der begleitenden Datenerhebungsforderung vermieden werden. [...] Zum Beispiel wäre es durch die Einrichtung einer unabhängigen zentralen Datenerfassung, z. B. im

Rahmen eines klinischen Registers, prinzipiell möglich, therapierelevante Krankheitsverlaufsdaten überregional produktunabhängig zu erfassen und die im Regierungsentwurf bezweckte Verbesserung der Evidenzgrundlage im Rahmen der Nutzenbewertung zu gewährleisten. Die Übermittlung pseudonymisierter personenbezogener Daten aus diesen Datenerhebungen an den G-BA zur Bewertung der Evidenz sollte nicht ausgeschlossen sein. Bei späterer Zulassung von Arzneimitteln mit gleichgelagerter Evidenzproblematik in selbiger oder ähnlicher Indikation könnten die versorgungsbegleitenden Daten in das gleiche Register, ggf. mit angepassten Modulen, eingepflegt werden, ohne dass neue Strukturen aufgebaut werden müssen. Interoperabilitätsproblematiken, die mit der Etablierung verschiedener Datenerhebungen entstehen, würden vermieden, und der Aufbau von Parallelstrukturen unterbunden.“

Diese Ansätze aus dem Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), die hier vom G-BA kommentiert werden, können auch als Hinwendung zur Methodik einer Spätbewertung verstanden werden, die vor allem im Zusammenhang mit den beschleunigten Zulassungen mehr und mehr gefordert wird. Das AMNOG als lernendes System wird eben nicht umhin kommen, sich den neuen Herausforderungen in der Arzneimittelbewertung zu stellen – die Schwächen einer ausschließlichen Frühbewertung, die sicherlich als erfolgreicher Beginn einer Zugangsprüfung für den GKV-Markt zu betrachten ist, werden immer sichtbarer, die Ergänzung einer Spätbewertung aufgrund versorgungsbegleitender Daten in der Patientenbehandlung ist daher ein vielversprechender und notwendiger Schritt.

Markteintritt und Verfügbarkeit der Arzneimittel für die Patienten

Trotz dieser eingeschränkten Aussagen zur *effectiveness* von Arzneimitteln, also zum nachgewiesenen Patientennutzen sind die Zeiten für die Verfügbarkeit der neuzugelassenen Arzneimittel, berechnet nach einem Marktanteil von 1 % („*time to market*“), international sehr unterschiedlich und schwanken zwischen zwei und 16 Monaten. Am schnellsten wurde der Zugang in Deutschland mit zwei Monaten gemessen, es folgten Österreich, Dänemark, Finnland und Schweden mit durchschnittliche vier bis fünf Monaten, ähnlich lag die Zeit in Großbritannien. Die längste durchschnittliche Zeit des Indikators „*time to market*“ findet sich in Belgien mit elf Monaten sowie mit über zwölf Monaten in Italien und Portugal (Panteli et al., 2016). Dies hat offenbar damit zu tun, dass es unterschiedlich lange dauert, bis über die Aufnahme neuer Arzneimittel in nationale Empfehlungslisten entschieden

wird (z. B. im Rahmen von *Health-Technology-Assessments*), während z. B. in Deutschland unmittelbar nach der Zulassung jedes neue Arzneimittel bis auf wenige Ausnahmen (z. B. „Bagatellarzneimittel“) vom ersten Tag an verordnet werden kann. Auch dieses Privileg kann wie das Preissetzungsprivileg der pharmazeutischen Unternehmen im ersten Jahr nach der Zulassung zu einer raschen Steigerung der Arzneimittelausgaben führen. Die bisherigen Ausgaben der Innovationsreporte haben auch gezeigt, wie schnell neue Arzneimittel in Leitlinien der Fachgesellschaften genannt werden (z. B. Glaeske, 2019).

Fazit und Ausblick

Das nun seit 2011 in Kraft befindliche AMNOG-Verfahren kann zumindest näherungsweise die Aufgabe wahrnehmen, die fehlende relative Bewertung mit Blick auf die bereits verfügbaren Arzneimittel durchzuführen und den therapeutischen Nutzen von neuen Arzneimitteln abzuschätzen und diese Information als Grundlage für die Anwendung bei GKV-Versicherten heranzuziehen. Um dies zu erreichen, müssten die Ärzte allerdings in ihren Entscheidungen den G-BA-Bewertungen folgen, was sie aber, offenbar auch unter dem Marketingdruck pharmazeutischer Unternehmen, nur bedingt tun (siehe auch Greiner & Witte, 2017). Das AMNOG könnte also in der Tat einen Beitrag zu mehr Versorgungsqualität und -gerechtigkeit leisten, wenn die Nachfrager, also die verordnenden Ärzte, sich durch die Bewertungsergebnisse in ihrer jeweiligen abwägenden Entscheidung leiten ließen. Es könnte damit vor allem zur besseren Erfüllung folgender konkreter Funktionen beitragen (Schneeweiss, 2001; Wille, 2002):

- Im Rahmen der Arzneimitteltherapie den Fokus stärker auf die Orientierung zugunsten des Bedarfs des jeweiligen Patienten lenken,
- im Hinblick auf das Nutzen-Kosten-Verhältnis von vorwiegend patentgeschützten Wirkstoffen die Informationsbasis von Ärzten und Patienten verbessern,
- durch Substitutionen oder Preissenkungen von beziehungsweise bei Medikamenten mit vergleichsweise ungünstiger Nutzen-Kosten-Relation Finanzierungsspielräume für den Abbau von Unterversorgung und für neue effektive Arzneimittelinnovationen gewinnen sowie
- verstärkte finanzielle Anreize für solche Arzneimittelinnovationen setzen, die nach objektivierten Kriterien einen eindeutig höheren Nutzen stiften als bisher im Markt befindliche Präparate.

Ärzte sollten derartige unabhängige Daten fordern, um über die Verwendung der jeweiligen Arzneimittel optimale Entscheidungen treffen zu können. Diese syste-

matische Evaluation sollte mindestens zwei bis drei Jahre nach der Zulassung eines Arzneimittels andauern. Wegen der bei der Zulassung oftmals fehlenden Evidenz zum Nutzen beziehungsweise zum Zusatznutzen empfehlen Chalkidou und Kollegen (2008), dass Entscheidungen zur Bewertung und zur Finanzierung von neuen Technologien im Gesundheitswesen, darunter fallen auch neue Arzneimitteltherapien, in einen breiteren Kontext der Forschungspolitik eingegliedert werden sollten. Die Versorgungsforschung kann in diesem Zusammenhang einen Beitrag zu Allokationsentscheidungen leisten, die letztlich der patientenorientierten Versorgung zugutekommen und in diesem Zusammenhang auch gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigen (Pfaff et al. 2011; Glaeske et al., 2017). Daher sollten sich alle an der Patientenversorgung beteiligten Akteure für die möglichst rasche Implementierung einer solchen *Real-Life*-Evaluation einsetzen. Sie schafft schließlich mehr Allokationssicherheit und Verteilungsgerechtigkeit für das Gesundheitssystem, und damit letztlich eine bessere Entscheidungsgrundlage der Ärzte in der Versorgung der Patienten – eine Ergänzung der Frühbewertung um eine Spätbewertung erscheint daher als eine überfällig Forderung (Glaeske et al., 2017).

5.3 Das Ziel: Zentrale Preissetzungsverfahren für innovative Arzneimittel

- Die freie Preisfestsetzung durch die pharmazeutischen Unternehmer wird aufgehoben und durch ein transparentes Preisfestsetzungsverfahren ersetzt, in dem die pharmazeutische Industrie mit einem geeigneten Partner (Spitzenverband der Krankenkassen, Gemeinsamer Bundesausschuss, Medizinischer Dienst) einen GKV-Erstattungspreis aushandelt.
- Basis der Preisverhandlung soll eine Kosten-Nutzen-Bewertung des neuen Arzneimittels sein. Die Methoden der Kosten-Nutzen Bewertung müssen dabei wissenschaftlich abgesichert und transparent sein.
- Die Preisfestsetzung wird durch Preis-Volumen-Abkommen/Rabatte ergänzt, um zu verhindern, dass bei einem gegebenen Preis der Umsatz über eine Mengenausweitung gesteigert wird. Solche Rabattverträge können das Gesamtvolumen kontrollieren oder die Tagesdosen pro Patienten (siehe Frankreich).
- Die maximal zu erstattenden Jahrestherapiekosten werden zentral festgelegt. Nach der Einführung des Gesundheitsfonds können die Krankenkassen ihren Beitragssatz nicht mehr selber festlegen. Mit der Festlegung einer Höchstgrenze der Ausgaben soll verhindert werden, dass die Vertragspartner „Mondpreise“ fordern und dadurch der Beitragssatz für den Fonds erhöht werden müsste. Dass

solche Ausgabensteigerungen ausschließlich über einen Zusatzbeitrag alleine von den Versicherten aufgebracht werden müssten, widerspricht dem Grundsatz der GKV einer einkommensunabhängigen Leistungspflicht.

- Jedes zugelassene Medikament steht wie bisher ab der Zulassung sofort allen Patienten zur Verfügung. In der Onkologie findet hinsichtlich der Spezialisten nach der Zulassung keine Einschränkung des Verordnungskreises statt. Alternativvorschläge könnten die Verordnung innovativer Medikamente auf eine festgelegte Spezialistengruppe beschränken. Durch diese begrenzte Gruppe sollen dann die Daten der fehlenden Kosten-Nutzen-Bewertung generiert werden. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass solche Regelungen evtl. zu Rationierungen führen und die Sammlung von Daten zur Kosten-Nutzen-Bewertung unnötig verzögern können.
- Der Erstattungs(höchst)betrag wird zunächst auf nationaler Ebene, wie oben beschrieben, verhandelt. Sollten zum Zeitpunkt der Zulassung nicht genügend Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung vorliegen, wird ein vorläufiger Erstattungspreis festgelegt und die Erstattung (via Richtlinie G-BA) mit der Auflage verknüpft, in einem festzulegenden Zeitraum die fehlenden Daten zu generieren (z. B. durch Registerstudien oder durch eine methodisch belastbare Versorgungsforschung). Die Erstattungsfähigkeit wird zunächst auf diesen Zeitraum begrenzt (Verfahren analog der ‚vierten Hürde‘).
- An der im Rahmen von Postzulassungsstudien notwendigen Dokumentation müssen alle Verordner und Patienten teilnehmen. Das schließt die Dokumentation der klinischen Daten ein. Die Kosten der Teilnahme an diesen Studien werden erstattet.
- Befreiung von Arzneimitteln mit sinnvollen, therapeutischen Neuerungen von Preisfestsetzung über eine Dauer von zwei Jahren ab Zulassung.
- Nach Indikationserweiterungen wird der Preis mit Blick auf den Nutzen für die Patienten (siehe § 35b SGB V), die Größe der betroffenen Bevölkerung und der Schwere der Erkrankung ggf. neu gesetzt.

Die internationalen Auswirkungen solch einer gesetzlichen Regelung müssen beachtet werden – Deutschland fungiert für viele europäische Staaten als Referenzpreisland haben. Eine Preisreduktion in Deutschland kann dazu führen, dass Unternehmen ihre Arzneimittel in Deutschland verzögert vermarkten, damit sich die Preise nicht in niedrigere Preise anderer Staaten übersetzen. Eine Lösung für dieses Problem wäre die Trennung des gelisteten und des effektiven Preises, d. h. der

Staat akzeptiert hohe Listenpreise, durch Preis-Volumen-Abkommen wird der effektive Preis, der von den Krankenkassen bezahlt wird, allerdings gesenkt.

Die Unternehmen müssen keine gesetzlichen Eingriffe seitens der Regierung während der Vertragsdauer befürchten, die Auswirkungen auf ihre Einnahmen haben könnten. Zugleich erlauben die Preisvereinbarungen die Planbarkeit der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen, indem die über den erwarteten Ausgaben liegenden Kosten von den pharmazeutischen Unternehmen erstattet werden. Rabattverträge nach § 130a SGB V können ein jährliches Umsatzvolumen oder eine Abstufung von Mehrerlösen vorsehen und sind somit eine Form von Preis-Volumen-Abkommen, mit dem Unterschied, dass sie nicht explizit in ein staatliches Preis- und Erstattungs-system eingegliedert sind.

Den pharmazeutischen Herstellern verbleibt auch noch die Alternative, mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen einen *Cost-* oder *Risk-Sharing*-Vertrag abzuschließen. Diese Alternative bietet sich für den Hersteller vor allem dann an, wenn der Abgabepreis seines Medikamentes in Deutschland ausländischen Regulierungen als Benchmark dient. *Cost-Sharing*-Verträge setzen allerdings als Planungsgrundlage für die Vertragspartner ein in seinem Umfang weitgehend bekanntes Patientenkollektiv voraus. Sofern der *Cost-Sharing-Vertrag* auch einen potenziellen *Off-Label-Use* einschließt, gewährt er dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen Transparenz und Sicherheit hinsichtlich des künftigen Ausgabenvolumens. Etwaige Erweiterungen des Patientenkreises oder (andere) angebotsinduzierte Nachfrageeffekte gehen dann zwangsläufig zu Lasten des pharmazeutischen Herstellers, dem unabhängig davon nur das *ex ante* vereinbarte Erstattungsvolumen zusteht.

In *Risk-Sharing*-Verträgen garantiert der pharmazeutische Hersteller dem Vertragspartner das spätere Eintreten eines bestimmten therapeutischen Zusatznutzens, andernfalls erstattet er den Preis, d. h. hier die Preisdifferenz zur bisherigen Standardtherapie, ganz oder teilweise zurück. Der Hersteller geht damit im Vergleich zur Festlegung eines vorläufigen Erstattungsbetrages insofern ein erhebliches Risiko ein, als er dann für sein Arzneimittel im ungünstigen Fall auch für den Erprobungszeitraum nur eine Erstattung in Höhe der bisherigen Standardtherapie erhält. Er dürfte daher nur dann einen *Risk-Sharing*-Vertrag abschließen, wenn er aufgrund der klinischen Prüfung und u.U. zusätzlicher Informationen vom therapeutischen Zusatznutzen seines Medikamentes und dessen nachträglicher Bestätigung durch valide Versorgungsstudien überzeugt ist. Die Problematik besteht hier in der Formulierung eindeutiger bzw. kontrollierbarer und justizialer Kriterien für die Erfassung des therapeutischen Zusatznutzens. Die Erfahrung mit den bisherigen – noch recht seltenen – *Risk-Sharing*-Verträgen lehrt, dass die Konzipierung

guter Verträge auf beiden Seiten mit einem erheblichen Aufwand einhergeht. Gleichwohl verdient dieses „*Payment by Result*“ schon unter Zielaspekten zumindest als Option eine Chance.

Quellen

Angell M (2005) Der Pharma Bluff. KomPart, Bonn, Bad Homburg

arznei-telegramm: EMA plant „Adaptive Zulassungen“. Deregulierung im Sinne der Pharmaindustrie mit erhöhten Risiken für Patienten, a-t 46 (2015) 119–121.

Bradley CP (1991): Decision making prescribing patterns – a literature review. Family Practice, Vol. 8, S. 276-287.

Chalkidou K, Lord J, Fischer A, Littlejohns P (2008) Evidence-based Decision-making. When should we wait for more information, in: Health Affairs 27 (6) 1642– 1653

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

Djulbegovic B, Lavecic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams, JR, Kuderer NM, Lyman GH (2000): The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet, Vol. 356, S. 635-638.

G-BA (2017). Nusinersen - 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. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.

G-BA (2018): Dupilumab. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf

G-BA (2019). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 04.04.2019 zur öffentlichen Anhörung zum Gesetzentwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (Drucksache 19/8753). <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4779/2019-04-04-PA-AfG-SN-GSAV-G-BA.pdf>, letzter Zugriff: 14.07.2019.

G-BA (2021). Nusinersen (Überschreitung der 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.

Gerber-Grote A, Windeler J (2014) Welchen Beitrag leisten Kosten-Nutzen-Bewertungen bei Entscheidungen im Gesundheitswesen. Erfahrungen aus 7 ausgewählten Ländern, in: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 108 (7) 355–357.

Glaeske G, Ludwig WD, Weißbach L (2017) AMNOG. Pflicht zur späten Nutzenbewertung, in: Deutsches Ärzteblatt 114 (45) A 2086–2092.

Glaeske G, Berlit P (2018) Alzheimerdemenz. In: Glaeske G, Ludwig WD (Hrsg.) Innovationsreport 2018. 291-316. Bremen/Hamburg.

Glaeske G (2019). Gerechtigkeit in der Arzneimittelversorgung – aber wer entscheidet darüber? In: Fuchs M, Greiling D, Rosenbergen M (Hrsg.) Gut versorgt? Ökonomie und Ethik im Gesundheits- und Pflegebereich. Nomos. S. 57-73

Götzsche PC (2014). Tödliche Psychopharmaka und organisiertes Leugnen. Riva

Goldacre B (2012). Bad Pharma. How drug companies mislead doctors and harm patients. Fourth Estate. London

- Greiner W, Witte J(2017). AMNOG-Report 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland, Heidelberg: medhochzwei Verlag GmbH.
- Hoekman J, Boon W, Bouvy J, Ebberts HC, de Jong JP, De Bruin ML (2015) Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe, in: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 98 (5) 534–541.
- Hollis S, Campbell F (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *British Medical Journal*, Vol. 319, S. 670-674.
- IMS Health – Institut für medizinische Statistik (Hrsg.): Der pharmazeutische Markt in Deutschland, Stand der Information: Dezember 2019, Frankfurt a. M.: Im Eigenverlag.
- Koch K (2004) Verschweigen ist Betrug. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 101, S.C1365.
- Lieb K, Klemperer D, Kölbl R, Ludwig WD (Hrsg) (2018) Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen. *Med.Wiss. Verlaganstalt, Berlin*.
- Ludwig, Wolf-Dieter/Schildmann, Jan: Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen, in: *Der Onkologe* 21 (2015) 708–716.
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B (2003): Evidence based medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *British Medical Journal*, Vol. 326, S. 1171-1175
- Pfaff H, Abholz HH, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellessen-Martens G, Neugebauer EAM, Ohmann C, Schrappe M, Selbmann HK, Stemmer R (2011) Versorgungsforschung: unverzichtbar bei Allokationsentscheidungen. Eine Stellungnahme, in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 136: 2496–2500.
- Schneeweiss S (2001) Pillen auf dem Prüfstand, in: *Gesundheit und Gesellschaft* 4 (6) 34–40.
- Wieseler B, McGauran N, Kaiser T (2019) New Drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 366
- Wild C, Piso B (Hg) (2010) Zahlenspiele in der Medizin. *Orac, Wien*.
- Wille E (2002) Steuerungsinstrumente der Arzneimittelausgaben, in: Wille E, Albring M (Hg.): *Konfliktfeld Arzneimittelversorgung*, Frankfurt: Lang, 35–47.
- Windeler J, Antes G (2001) Efficacy und Effectiveness. *Z. ärztl. Fortbild.Qual.Sich.* 95:153-155
- Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U (2012) New drugs: evidence relating to their therapeutic value after introduction to the market. *Dtsch Arztebl Int* 109(7): 117–23. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0117 2.

6 Bestehende Lösungsstrategien aus anderen Gesundheitssystemen

6.1 Frankreich

Das Preis- und Erstattungssystem Frankreichs wird im Folgenden ausführlicher beschrieben, da Vorschläge zur Reform des Preissystems in Deutschland in der Debatte um hochpreisige onkologische Arzneimittel oft nach Frankreich als Beispiel für eine sinnvolle Preissetzungspraxis verweisen.

Seit 1994 schließt der französische Staat vertreten durch das *Comité Economique des Produits de la Santé* (CEPS) mit der pharmazeutischen Industrie Frankreichs Rahmenverträge (*Accord Cadre*) ab, die die Verfahren und Bedingungen der Preissetzung und -revision bei Arzneimitteln im ambulanten und stationären Bereich regeln.

In Frankreich sind das Niveau des therapeutischen Zusatznutzens eines Arzneimittels, das durch die *Commission de la Transparence (CT)* der *Haute Autorité de Santé (HAS)*, des französischen Äquivalents zum Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgelegt wird, und der Zulassungsweg entscheidend für das Verfahren der Preisfestsetzung für Arzneimittel in der ambulanten Versorgung. Zunächst wird in diesem Zusammenhang die grundsätzliche Entscheidung zur Kostenerstattung getroffen. Dann erst wird bei einer gegebenen Wirksamkeit der niedrigst mögliche Preis ausgehandelt. Im Falle von innovativen Arzneimitteln finden allerdings keine Preisverhandlungen statt. Unternehmen können ihre Preise frei festsetzen, müssen sich in der Preissetzung aber an den Preisen in den großen Arzneimittelmärkten der Europäischen Union und an den Preisen therapeutisch ähnlicher Produkte orientieren. Daneben müssen sie einen Überblick über den Umsatz vorlegen, der für die Indikationen erwartet wird, für die das Arzneimittel zugelassen wurde.

Bewertungsschritte und -verfahren

Die Bewertung der CT bildet die Entscheidungsgrundlage zur Festsetzung der Kostenerstattung innerhalb der Krankenversicherung und der Preise für das jeweilige Arzneimittel. Die HAS nutzt ein Bewertungs- und Klassifikationssystem, das den *Service Medical Rendu (SMR)* zugrunde legt. Die Skala des SMR reicht von wesentlich oder erheblich, zu übermäßig und gering bis insuffizient. Der SMR eines Arzneimittels wird alle vier Jahre neu ermittelt. Die Re-Evaluierung kann in eine Änderung der Erstattungsrate bzw. der Patientenzuzahlungsrate resultieren. Die Einstufung des SMR legt zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung den Anteil der öffentlichen Kostenübernahme und damit die erforderliche Zuzahlung durch Pati-

enten fest. Ein Arzneimittel mit einem SMR IV (siehe Tabelle 6.1) zur Behandlung einer Bagatellerkrankung wird z. B. nicht erstattet.

Die Kriterien zur Festlegung des SMR sind

- Wirksamkeit (*efficacy*)/Toxizität
- Existierende Behandlungsalternativen
- Platz in der Behandlungsstrategie (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie etc.)

Aus der Praxis der Kommission hat sich das zusätzliche Bewertungskriterium „Interesse für die öffentliche Gesundheit“ entwickelt, das

- die Schwere der Erkrankung,
- das Ausmaß des Effekts bzw. die Größe des positiven Unterschieds,
- die Wirksamkeit (*effectiveness*) und das Nebenwirkungsprofil,
- die Auswirkung auf das Gesundheitssystem als Ganzes
- die Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung (Schließt die Arzneimitteltherapie eine Bedarfslücke? Gibt es ein verlässliches Kriterium durch das eine Zielpopulation definiert werden kann?)

berücksichtigt.

Das *Comité Economique des Produits de Santé*, angesiedelt im Wirtschaftsministerium, orientiert sich in den Preisverhandlungen an den Verbesserungen des medizinischen Nutzens (*Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR*), die durch die CT ermittelt wurden. Ausschlaggebend bei der Bewertung ist die Bedeutung des neuen Arzneimittels in der bisherigen therapeutischen Strategie. Diese Verbesserungen werden auf einer Skala von eins bis fünf eingeordnet:

Tabelle 6.1: Niveaus der Verbesserung des therapeutischen Nutzens

Niveau der Verbesserung des therapeutischen Nutzens (ASMR)	I	II	III	IV	V
	Wesentlicher therapeutischer Fortschritt	Wichtige Verbesserung i. S. von Wirksamkeit (<i>efficacy</i>), oder weniger Nebenwirkungen	Bedeutende Verbesserung	Unwesentliche Verbesserung, aber geringere Behandlungskosten	keine Verbesserung, aber weniger Kosten

Quelle: PPRI, 2008

Preisfestlegung

Der Rahmenvertrag zwischen CEPS und der pharmazeutischen Industrie garantiert für Arzneimittel mit einem ASMR I-III für die ersten fünf Jahre ab dem Zeitpunkt ihrer Zulassung zum Erstattungskatalog einen stabilen Preis. Das Unternehmen schlägt in diesem Fall dem CEPS einen Preis vor, der sich an dem in den vier größten Arzneimittelmärkten in der Europäischen Union (Deutschland, Spanien, Italien und Großbritannien) geltenden Preisen orientieren muss. Preisänderungen in den vier Referenzländern führen zu Anpassungen der Arzneimittelpreise in Frankreich. Das CEPS hat 15 Tage Zeit, um gegen den vom Hersteller vorgeschlagenen Preis Einspruch zu erheben.

Für Arzneimittel, die an Kindern nach einem mit der Zulassungsbehörde abgestimmten Prüfplan getestet wurden, verlängert sich die Preisstabilität um ein zusätzliches Jahr. Die Garantie der Preisstabilität kann für Arzneimittel nach Indikationserweiterung mit einem ASMR I-III verlängert werden. Für Arzneimittel mit einer Indikationserweiterung mit einem ASMR IV und V, bzw. einer temporären Zulassung kann sich die Dauer der Garantie hingegen verkürzen. Durch die Indikationserweiterung wird ein größeres Volumen umgesetzt, das durch eine entsprechende Preisanpassung ausgeglichen wird. Dabei kann ein therapeutischer Zugesinn eine Verlängerung rechtfertigen.

Tabelle 6.2: Procedere der Preisfindung in Frankreich

Verfahren	Kategorie des Arzneimittels	Kriterium
Preisregistrierung durch das pharmazeutische Unternehmen mit Einspruchsmöglichkeit durch das CEPS	Innovative erstattungsfähige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung	Kohärenz mit Preisen in anderen europäischen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Italien, Spanien)
	(Arzneimittel mit einem ASMR I, II oder III, Arzneimittel für seltene Erkrankungen, für Kinder)	
Preisfestlegung durch das CEPS	Arzneimittel mit einer temporären Zulassung	Geschätzte Nachfrage Preise von Vergleichsprodukten
	Erstattungsfähige Arzneimittel mit wenig oder keinem therapeutischen Zusatznutzen (ASMR IV, V)	
Keine Preisregulierung	Nicht-erstattungsfähige Arzneimittel in der ambulanten Versorgung	

Quelle: PHIS, 2011

Preis-Volumen-Abkommen

Das CEPS und die Industrie beschließen nach Vereinbarung des Preises zusätzliche Preis-Volumen-Abkommen. Diese Abkommen kontrollieren den Umsatz der Industrie anhand des Verkaufsvolumens, der Kosten der täglichen Arzneimitteldosen oder der Dosierung. In diesen Vereinbarungen definieren CEPS und das jeweilige Unternehmen den Umfang der Rückzahlungen, die das Unternehmen an die Zentrale Agentur der Sozialversicherungsorganisationen leisten muss, wenn die erwarteten Volumina überschritten wurden. Die Rückzahlungen werden u. a. auf Ebene der Produkte und auf Ebene der therapeutischen Klassen errechnet. Arzneimittel mit einem ASMR I-III fallen in den ersten zwei Jahren nach ihrer Marktzulassung nicht unter die Rabattregelung. Der Regelung liegt die Annahme zugrunde, dass ein Produkt nur in den ersten ein bis zwei Jahren nach Marktzulassung eine Innovation darstellt.

Rückzahlungen auf Ebene der Produkte: Preisrevisionsklauseln

In Frankreich gibt es zwei unterschiedliche Maßstäbe, die zur Preisrevision führen können: die täglichen Therapiekosten und das Umsatzvolumen. Die Anbindung einer Preisrevision an die täglichen Therapiekosten soll garantieren, dass die realen Kosten der Arzneimittelanwendung pro Patient auf dem Niveau bleiben, das zwischen Unternehmen und CEPS vereinbart wurde. Durch die Überwachung der gesamten Ausgaben der Krankenversicherung für ein Arzneimittel soll gesichert werden, dass die Ausgaben konform mit den Zielgebungen bleiben, die zwischen CEPS und Unternehmen gesetzt wurden.

Rückzahlungen auf Ebene therapeutischer Klassen

Bei dieser Variante teilt die CEPS den Arzneimittelmarkt in therapeutische Klassen. Für jede dieser Klassen werden wünschenswerte Evolutionsraten errechnet, bei deren Überschreitung die Unternehmen Rabatte an die Sozialversicherung zahlen müssen. Die Rabatte werden verteilt auf die Unternehmen, die ein Produkt in dieser Klasse vermarkten: 65 % der Rabatte müssen Unternehmen im Verhältnis zu ihrem Umsatz zahlen, die ein Produkt in dieser Klasse vermarkten. 35 % der Rabattzahlungen müssen von den Unternehmen geleistet werden, die die vereinbarte Evolutionsrate überschritten haben.

Vorlage weiterer Studien

Die Abkommen zwischen dem CEPS und der Industrie können vertragliche Bindung der Industrie vorsehen, weitere Studien durchzuführen. Dies kann eingefordert werden, wenn das Arzneimittel zur Anwendung in einer großen Bevölkerungsgruppe bestimmt ist, wenn es außerhalb der zugelassenen Indikation verschrieben

werden kann oder wenn die Anwendung des Arzneimittels wesentliche Auswirkung auf die finanzielle Lage der gesetzlichen Krankenversicherung hat. Die Methode solcher Nachmarktstudien v.a. bezüglich der Datengrundlage und der politischen Konsequenzen für die Preis- und Erstattungsentscheidungen war Gegenstand intensiver Diskussionen.

Die hohen Arzneimittelkosten in der Krebsbehandlung sind auch Bestandteil der Debatte in Frankreich. In Frankreich sind innovative Therapien für alle Patienten grundsätzlich zugänglich. Grundprinzip des französischen Sozialversicherungssystems ist gerade die Kostenübernahme für teure Therapien. Schwere chronische Erkrankungen wie Krebs werden in Frankreich zu 100 % von der gesetzlichen Krankenversicherung getragen. Mit Blick auf die hohen Preise und Kosten und der wachsenden Anzahl der Patienten in dieser Erstattungsklasse ist angedacht, Arzneimittel, die momentan im Rahmen der Versorgung chronischer Erkrankungen zu 100 % erstattet werden, nur noch zu 35 % zu erstatten und die Differenz zwischen der Erstattungsgrenze und dem Preis durch eine Zusatzversicherung abzudecken. Eine Antwort auf die steigenden Arzneimittelkosten durch patentierte Arzneimittel ist eine Verschiebung der Zuzahlungsgrenze auf Grundlage des therapeutischen Wertes eines Arzneimittels. Die HAS hat ihre erweiterte Kompetenz im Bereich der Gesundheitsökonomie genutzt und eine Kommission zur gesundheitsökonomischen Bewertung eingerichtet. Das CEPS wird sich zukünftig in den Preisverhandlungen mit der Industrie auf die gesundheitsökonomischen Bewertungen beziehen können. Durch den institutionellen Kontext in Frankreich, in dem die Preisentscheidung durch das CEPS der Evaluierung durch die HAS nachgeschaltet ist, scheint eine gesundheitsökonomische Bewertung als Hürde zur Erstattungsfähigkeit allerdings eher unwahrscheinlich.

6.2 Belgien

In Belgien unterliegen alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel Preiskontrollen. Die Anträge zur Erstattungsfähigkeit werden beim Wirtschaftsministerium eingereicht, die dort von der *Commission des Prix des Spécialités Pharmaceutiques* bearbeitet werden. Das Wirtschaftsministerium setzt einen Höchstpreis fest, auf den sich die späteren Erstattungsverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und der zuständigen Institution beziehen. Dieser Höchstpreis wird auf Basis eines Vergleichs mit *ex-factory* Preisen in anderen europäischen Staaten, auf Basis der Preise ähnlicher Produkte in Belgien, auf Basis der Personal-, Verwaltungs- und indirekten Kosten des Herstellers sowie auf Basis seiner Forschungs- und Entwicklungskosten festgelegt.

Das Entscheidungsverfahren zur Erstattungsfähigkeit wird von der *Commission de Reimbursement des Médicaments* (CRM) des *Institut National d'Assurance Maladie et d'Invalidité* gehandhabt. Der Erstattungspreis patentierter Arzneimittel richtet sich nach dem zusätzlichen therapeutischen Nutzen, den die CRM feststellt, er darf den vom Wirtschaftsministerium festgelegten Höchstpreis aber nicht überschreiten. In Belgien gibt es zwei Klassen von Arzneimitteln. In der ersten Klasse werden Arzneimittel mit einem therapeutischen Zusatznutzen gelistet, in der zweiten Klasse Arzneimittel ohne Zusatznutzen. Die Preise der Arzneimittel in der ersten Klasse können höher sein als die Preise ähnlicher schon zugelassener Produkte, wenn ein nachgewiesener therapeutischer Zusatznutzen besteht.

Der Hersteller schlägt einen Erstattungspreis vor, der von der CRM nach folgenden Kriterien beurteilt wird:

1. therapeutischer Wert des Arzneimittels,
2. der durch das Wirtschaftsministerium festgelegte Höchstpreis,
3. der durch den Hersteller vorgeschlagene Erstattungspreis,
4. die Bedeutung des Arzneimittels für den therapeutischen und sozialen Bedarf in der medizinischen Praxis,
5. Auswirkungen auf das Budget und
6. die Kosten-Effektivität.

Hersteller sind verpflichtet, pharmakoökonomische Studien einzureichen, um die Höhe des Premiumpreises zu rechtfertigen. Laut offizieller Leitlinien sollen Hersteller die Gesamtkosten, Wirksamkeit, Kosten-Effektivitätsverhältnisse und die Zielpopulation in der Bewertung ihres Arzneimittels berücksichtigen.

Die Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit wird vom Sozialministerium getroffen, das auch die Erstattungskategorien für jedes Arzneimittel festlegt, um die Höhe der Zuzahlung festzusetzen. Das Erstattungsniveau kann von 30 % für therapeutische Gruppen wie Spasmolytika, Arzneimittel gegen Migräne oder orale Verhütungsmittel bis 100 % für lebensrettende Arzneimittel liegen.

Für Arzneimittel, bei denen eine Einordnung in die erste Arzneimittelklasse erwartet wird, wie z. B. *Orphan Drugs*, kann eine vorgezogene Bewertung stattfinden. Die Bewertung kann beginnen, sobald das *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des zentralen Arzneimittelzulassungsverfahrens auf europäischer Ebene eine positive Bewertung abgegeben hat.

Bei einer Indikationserweiterung findet eine Neubewertung der Erstattungsentscheidung statt, die zu einer Veränderung des Erstattungspreises innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung führen kann. Glivec® z. B. wird als ein Arzneimittel für seltene Erkrankungen in Belgien zum vom Wirtschaftsministerium festgelegten Höchstpreis zu 100 % erstattet.

Die Erfahrung zeigt, dass die Einteilung in die 1. Klasse, die mit der Setzung von Premiumpreisen verbunden ist, oft nur auf Annahmen zum therapeutischen Nutzen beruht. In solchen Fällen wird eine vorläufige Preis- und Erstattungsentscheidung getroffen, die für einen Zeitraum zwischen 18 und 36 Monaten gilt. Nach der Einteilung in die 1. Klasse nach Bewertung durch das CRM auf Grundlage der Kriterien Wirksamkeit (*efficacy*), Sicherheit, Anwendungsfreundlichkeit, Anwendbarkeit und Wirksamkeit in der Alltagsanwendung listet die CRM die unbekanntesten Faktoren der Entscheidung auf. In den meisten Fällen betreffen die fehlenden Daten Angaben zur Wirksamkeit in der klinischen Anwendung und zur Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels in der klinischen Praxis. Das pharmazeutische Unternehmen, dessen Produkt einen Premiumpreis erhält, wird aufgefordert, innerhalb einer festgelegten Frist Dokumente mit zusätzlichen Daten einzureichen. Wenn die zusätzlich eingereichten Unterlagen die Hypothesen, auf der die anfängliche Bewertung des Arzneimittels beruht, bestätigen, werden die Entscheidungen zur Erstattungsstufe und zum Preis aufrechterhalten. Andernfalls kann die Patientengruppe, für die die Anwendung des Arzneimittels bestimmt ist, eingegrenzt, die Verordnung des Arzneimittels nur einer bestimmten Ärztengruppe gestattet oder das Arzneimittel von der Erstattungsliste genommen werden.

6.3 Niederlande

Pharmaceutical Pricing and Reimbursement (PPRI)

Die Gesundheit Österreich GmbH hat als *WHO Collaborating Centre* für pharmazeutische Preisbildung und Erstattungspolitik in Kooperation mit dem Gesundheitsministerium der Niederlande Informationen zur Lage der Jahre 2007 bis 2019 veröffentlicht, die nachfolgend kurz zusammengefasst werden. Zu beachten ist hierbei, dass die Preisbildung von Arzneimitteln bei Abgabe über Krankenhausapotheken (*in-patient*) von der Abgabe über öffentliche bzw. Offizin-Apotheken (*out-patient*) zu unterscheiden ist.

Im Jahr 2007 können die Preise von OTC-Produkten, d. h. freiverkäuflichen, apothekenpflichtigen Arzneimitteln, frei gestaltet werden. *Out-patient* gelten gesetzliche Höchstpreise für nicht- und erstattungsfähige Produkte sowie seit 1996 eine externe Referenzierung der Preise mit den Vergleichsländern Belgien, Deutschland, Frankreich sowie Großbritannien. Die Großhandelsspanne ist unbekannt.

Apotheken erheben eine maximale Dispensiergebühr von 6,10 € je Verordnung, eine Rückerstattung an den Kostenträger („*Claw back*“) liegt bei 6,82 % des öffentlichen Listenpreises mit einem Maximum in Höhe von 6,80 € je Verordnung. Die Umsatzsteuer beträgt 19 % in den Niederlanden, für Arzneimittel gilt aber der verminderte Satz in Höhe von 6 %. Seit 2004 wird der Wettbewerb bei patentfreien Arzneimitteln gefördert, d. h. Generika müssen 40 % unterhalb des Preises von Altoriginalen liegen. Rund 71 % der Arzneimittel können voll erstattet werden, hiervon liegen 31 % generisch vor. Seit 1992 existiert in den Niederlanden ein interner Referenzpreis, kosteneffektive Arzneimittel mit zusätzlichem, therapeutischem Stellenwert erhalten eine besondere Erstattung. Eigenanteile sind zu vernachlässigen und liegen unter 0,5 %. Einige nichterstattungsfähige Arzneimittel werden dennoch für chronisch Erkrankte erstattet (PPRI, 2007).

Im Jahr 2009 wurden nachfolgende Neuerungen seit 2007 berichtet, d. h. der Wegfall einer Kostenübernahme für Benzodiazepine seit Januar 2009, teure Statine werden nur bei leitlinienkonformer Verordnung finanziell getragen, die maximale Dispensiergebühr der Apotheken wurde ab Januar 2009 auf 7,28 € erhöht, die Rückerstattung an die Krankenversicherung („*claw back*“) bleibt bei maximal 6,80 € je Verordnung. Rund 46 % der Arzneimittel sind erstattungsfähig, 26 % nicht und 28 % teilweise (PPRI, 2009).

Die Arzneimittel für Krankenhäuser (*in-patient*) werden über Krankenhausapotheken beschafft. Die Preise hierfür sind nicht öffentlich, Rabatte können gewährt werden, die Kostenerstattung erfolgt im Kontext der Behandlung (DRG). Zusätzlich zu den Fallpauschalen können hochpreisige Pharmakotherapien bzw. *Orphan-Drugs* in Rechnung gestellt werden. Alle *out-patient* zugelassenen Arzneimittel werden auch bei *in-patient* Gebrauch erstattet (PHIS, 2010). Der Anteil, d. h. Prozent der *defined daily doses* [% DDD] der generischen Verordnungen nahm zu von 51,25 % der DDD im Jahr 2008, über 53,9 % in 2009 bzw. 59,1 % in 2010 sowie 62,5 % in 2011 auf 65,7 % im Jahr 2012 (PPRI, 2012b). Beachtlich erscheint hierbei, dass im Jahr 2011 bei einem Anteil von 62 % der DDD im ambulanten Bereich nur 27 % der Arzneimittelkosten hierfür anfielen, d. h. Einsparungen bei generischer Verordnung realisiert werden können.

Im Jahr 2012 dokumentiert der Bericht die folgenden Punkte: d. h. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) werden mit Ausnahme chronischer Fälle ab 2012 nicht mehr erstattet. Die Vergütung von Apotheken hat fortan keine fixen Höchstsätze mehr, Apotheken und Krankenversicherungen sollen diese verhandeln. Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF)-Inhibitoren werden vollumfänglich über Krankenhausapotheken abgerechnet, da diese niedrigere Preise aushandeln können, ab Januar 2013 wird diese Abrechnungspraxis auch für Wachstumshormone und kostenintensive

Onkologika angewendet (PPRI, 2012a). Zudem werden in kleinem Umfang Preise für neue Arzneimittel im Rahmen eines regulierten Marktzugangs (*managed entry scheme* bzw. im weiteren Sinne *managed entry agreements MEA*) verhandelt. Im Jahr 2012 wurden für die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK bzw. NOAK) Dabigatran und Rivaroxaban mit den pharmazeutischen Unternehmern mengen- gebundene Preise sowie mit den Ärzten eine Vereinbarung zum rationalen und sicheren Gebrauch dieser beiden Arzneimittel geschlossen (PPRI, 2013).

Für 2014 liegen zwei Berichte vor. Im Bereich der hochpreisigen Arzneimittel nutzen die Niederlande *in-* und *out-patient* zentrale MEA, um einerseits einen frühen Zugang zu neuen Arzneimitteln zu erhalten, andererseits als Werkzeug zur Reduktion von Unsicherheiten und Risiken einer Erstattung der innovativen Arzneimittel, wie sie bei einer Arzneimittelzulassung unter *exceptional circumstances*, hohen Arzneimittelkosten oder einem Mangel an Wettbewerb (Monopolisten mit Patentschutz) vorliegen. Im Einzelnen wurden in diesem Zeitraum acht MEA pilotiert, d. h. für Omalizumab, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Alglucosidase alfa, Agalsidase alfa bzw. beta, Ruxolitinib sowie Pirfenidon wurden Preis- bzw. Mengenvereinbarungen sowie vertrauliche Rabatte mit den pharmazeutischen Unternehmern vereinbart (PPRI, 2014). Im Jahr 2015 kamen zwei weitere MEAs hinzu, im Einzelnen für Sofosbuvir und Daclatasvir (PPRI, 2015). Im Juli 2015 kam für Krankenhauspapotheken ein neues Instrument der Marktregulation auf, mittels „lock“, d. h. Ausschluss neuer Arzneimittel von der Basis-Kostenerstattung. Dieser soll die Möglichkeit für Preisverhandlungen gewährleisten bzw. die Einrichtung von Patientenregistern ermöglichen. Im Rahmen des *Medicines Policy Plan* sollen die Kostenerstattungssysteme optimiert werden. Zunehmend preisintensive, vorwiegend in Krankenhäusern eingesetzte Arzneimittel können von Preisverhandlungen flankiert werden. Zudem wird mehr Transparenz mittels freiwilliger internationaler Kooperation angestrebt, im Einzelnen tragen hierzu die Beobachtung der Entwicklung neuer Arzneimittel bzw. deren Zulassungsverfahren (*horizon scanning*), gemeinsame Bewertungen (*joint Health Technology Assessment*), Teilen von Informationen (*Information sharing*) sowie Verhandlung der Preise bei Markteintritt (*price negotiation*) bei. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Substitution durch Biosimilars. Deren Preisbildung beruht auf einem Vergleich mit den Nachbarländern (Belgien, Frankreich, Großbritannien und Deutschland). Patienten sollten als Erstverordnung stets Biosimilars erhalten, bei Umstellung von Original auf Biosimilar ist eine engmaschige Betreuung der Patienten zu gewährleisten. Eine Marktbeobachtung (*horizon scanning*) soll für Biosimilars zeitnahe Maßnahmen zum Markteintritt ermöglichen (PPRI, 2016).

Seitens des PPRI wurden in 2017 zwei Berichte publiziert, ein Schwerpunkt stellt *e-health* dar, ein zweiter die Arzneimittelversorgung im Krankenhaus. Seitens des

Ministeriums für Gesundheit der Niederlande sind Preisübersichten der Krankenhausapotheken angedacht, externe Referenzpreise werden zweimal jährlich, interne Preisvergleiche monatlich erhoben. Krankenhausträger und Kostenträger vereinbaren vertraglich DRGs, welche die Arzneimittelkosten inkludieren, jedoch können für Arzneimittel mit Kosten höher als 1.000 Euro zusätzliche Kostenübernahmen beantragt werden. Die Arzneimittelausgaben im Krankenhaus werden im Jahr 2014 auf 1.740 Millionen Euro und im Jahr 2015 auf 1.857 Mio. Euro geschätzt, d. h. ein Zuwachs um 6,7 %. In Folge von wettbewerblichen Vertragsabschlüssen werden viele Preise für Arzneimittel vertraulich behandelt. Als zukünftige Optionen gelten eine Bündelung der Nachfrage in Gruppen, auf Landesebene oder gar unter Beteiligung der Nachbarländer, d. h. Belgien und Luxemburg. Desgleichen wären trilaterale Verhandlungen, d. h. die pharmazeutischen Unternehmen einerseits und Krankenhäuser sowie Kostenträger gemeinsam auf der anderen Seite eine Möglichkeit. Im Kontext der HTA-(*Health Technology Appraisal*) Bewertung erfolgt diese erst ab einem jährlichen Volumen über 2,5 Millionen Euro, wobei das Ergebnis richtungsweisend für eine weitere Kostenübernahmen seitens der Krankenversicherung steht. Weiterhin ist die bereits erläuterte *lock*-Prozedur möglich (PPRI, 2017b). In Kontext von *e-health* wurden mehrere Programme entwickelt. Eine App „*Receptprijis*“ informiert über den aktuellen Preis, Vertriebsstatus, Höhe und Umfang der Kostenerstattung sowie mögliche günstigere Alternativen. Eine weitere App soll die am Medikationsprozess Beteiligten unterstützen, d. h. die App „*Farmacotherapeutisch Kompas*“ informiert über zugelassene Arzneimittel, deren Indikationen, Darreichungsformen, Dosierungen und Nebenwirkungen. Eine weitere App, „*GnmVerkeer*“, informiert über die Einschränkung zur Teilnahme am Straßenverkehr, eine andere „*Paediatric Formulary*“ (www.kinderformularium.nl) unterstützt bei der Pharmakotherapie in der Pädiatrie (PPRI, 2017a).

Im Jahr 2018 erschienen zwei PPRI-Berichte. Im Krankenhaussektor wurde die *lock*-Prozedur bis Ende 2018 bereits achtmal genutzt, wobei diese bei Therapiekosten von über 40 Millionen Euro pro Behandlungsjahr für alle Indikationen und die Gesamtpopulation bzw. über 50.000 Euro pro Kopf und Jahr bzw. über 10 Millionen Euro Budget-Impact eingesetzt wird. Die Umsatzsteuer für Arzneimittel wird zum 1.1.2019 von 6 % auf 9 % erhöht. Desgleichen steigt die Zuzahlung auf maximal 250 Euro pro Jahr. Im Länderkorb der externen Referenzpreise wird Deutschland durch Norwegen ab 2020 ersetzt werden. Die internen (GENMID) und externen (GENEUR) Preisreferenzierungssysteme werden neu aufgesetzt. Eine Herstellung von Arzneimitteln mit Patentschutz in Krankenhausapotheken [als Defekur bzw. Rezeptur] wird am Beispiel von Chenodeoxycholsäure diskutiert, d. h. wie bei Neuzulassungen von generisch verfügbaren Arzneimitteln als *Orphan drugs* mit

hierdurch bedingter, enormer Preissteigerung verfahren werden soll (PPRI, 2018a; 2018b).

Im Jahr 2019 wurden wiederum zwei Poster publiziert. Einzelimporte von Arzneimitteln in die Niederlande sind möglich, eine Kostenübernahme jedoch nur, wenn es sich um eine seltene Erkrankung handelt (ein Fall pro 150.000 Einwohner) und eine rationale Pharmakotherapie hierfür belegt werden kann. Die Niederlande wiesen im Jahr 2018 eine Bevölkerung von 18,3 Millionen auf, insgesamt wurden 76,9 Milliarden Euro für Gesundheit ausgegeben (PPRI, 2019a; 2019b).

6.4 Großbritannien

In Großbritannien, d. h. England, Nordirland, Schottland und Wales, wird mittels Steuergeldern das staatliche Gesundheitssystem, *National Health Service* (NHS), und somit auch die Arzneimittelversorgung finanziert. Bei Markteintritt neuer Arzneimittel können pharmazeutische Unternehmer einen Preis frei wählen. Für England und Wales nimmt das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), vormals als *National Institute for Clinical Excellence* im Jahr 1999 gegründet, eine gesundheitsökonomische Bewertung im Sinne eines *Value-Based-Pricings* mit Hilfe von *Quality-adjusted life years* (QALY) bzw. der *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) vor. Die Bewertung des NICE beinhaltet verbindliche Empfehlungen zum therapeutischen Gebrauch im NHS und der Definition von oberen Richtwerten (£ pro QALY). Wenn das NICE im Rahmen der Evaluation des neuen Arzneimittels von einem kosten-effektiven Einsatz im therapeutischen Alltag des NHS ausgeht, findet das Mittel Eingang in die Behandlungsempfehlungen. Diese werden binnen 90 Tagen in den Regionen umgesetzt. Eine generische Preisbildung folgt im UK frei, jedoch stets unterhalb der Höchstpreise der Altoriginale zum Zeitpunkt des Patentablaufes (TLV, 2021; NICE, 2021a).

Im NHS England werden vier Kategorien der Nutzen-Kosten-Effektivität mittels ICER differenziert:

- Standardfall mit bis zu £ 20.000 bzw. £ 30.000 [23.314 € bis 34.971 €]¹ je QALY (NICE, 2018),
- Therapie am Lebensende (*End of Life*, EoL), d. h. bei Patienten mit <24 Monaten Lebenserwartung und Verlängerung von >3 Monaten des Gesamtüberlebens (*overall survival[s]*, OS) mit £ 20.000

¹ Kurs: 1 € - £ 0,85785; Stand: 19.06.2021 (EZB, 2021)

[23.314 €] bei einer möglichen Gewichtung um den Faktor 2,5, d. h. effektiv bis zu £ 50.000 [58.285 €] je QALY (NICE, 2018),

- Therapie in Spezialfällen [bspw. Enzymersatztherapie bei seltenen Leiden] (*Highly Specialised Technology*, HST) mit bis zu £ 100.000 [116.571 €] je QALY (NICE, 2017) sowie
- Onkologie (*Cancer Drug Fund*, CDF) mit £ 20.000 bis £ 30.000 [23.314 € bis 34.971 €] je QALY bei mitunter unsicherer Evidenz.

Bereits im Jahr 2007 analysierte Sikora im Beitrag „*Paying for cancer care – a new dilemma*“ die Versorgung von Patienten in Großbritannien in der Onkologie. Im Einzelnen widmete er sich dem Zugang zur Strahlentherapie und zu neuen, hochpreisigen Pharmakotherapien (Kosten von £ 30.000 bis £ 70.000 [34.971 € bis 81.599 €] pro Jahr) am Beispiel monoklonaler Antikörper und der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), aber auch der Diagnostik, d. h. Bildgebung (PET-CT) und molekularbiologische Analytik, die im NHS durch die Bewertungen mitunter erst ein Jahr später als in anderen EU-Ländern erfolgt. Sikora schlägt zur Finanzierung des in England limitierten Budgets im Kontext steigender Ausgaben einen erhöhten staatlichen Zuschuss und/oder die Einführung von Zuzahlungen vor. Zudem stellt er fest, dass dies weiter zu einer Diskrepanz bzw. sozialer Ungleichheit im Zugang führen könnte, da zahlungskräftige Patienten die Leistungen über internationale Versandapotheken oder den privatärztlichen Sektor außerhalb des NHS in Anspruch nehmen könnten. Hierbei kritisiert Sikora das Agieren pharmazeutischer Unternehmer in Kooperation mit Werbeagenturen in Form subtiler PR, d. h. der „*direct to consumer*“-Kampagnen. Er fordert daher, global neue ethische Standards im Pharma-Marketing zu etablieren (Sikora, 2007).

Für hochpreisige Arzneimittel in der Onkologie wurde in Großbritannien ein spezielles Verfahren im Jahr 2010 etabliert, der *Cancer Drug Fund* (CDF). Dieser CDF überbrückt mittels Kostenübernahme für neue, hochpreisige Arzneimittel über zwei Jahre die Zeit bis zum Vorliegen ausreichender Evidenz der Therapie (*Real World Data*, RWD), die ansonsten aufgrund fehlender Kosteneffizienz (zu hohe Kosten je QALY, d. h. ungünstige ICER bei fehlendem Nutzenbeleg) nicht im NHS verfügbar wären. Der CDF war als Interimslösung konzipiert, bis ein System des *Value-Based-Pricings* den CDF ablösen soll. Lagen die Ausgaben des CDF in 2011/12 noch bei £ 200 Millionen, waren es in 2014/15 bereits £ 400 Millionen und bis Juli 2016 £ 1 Milliarde, sodass im Jahr 2016 eine Reform des CDF nötig wurde. Morrell et al. analysierten die Bewertungen des NICE (HTA) von n=31 neuen Arzneimitteln in der Onkologie im Zeitraum von Januar 2014 bis März 2016 und konnten aus den HTA-Bewertungen des NICE nachfolgende Punkte als seitens der pharmazeutischen Unternehmen verbesserungswürdig im Hinblick auf die Evidenzgewinnung definieren:

- Unvollständige Daten zum Gesamtüberleben (*Overall survival (OS)*),
- Fehlen von relevanten Vergleichstherapien, d. h. in der Zulassungsstudie wurden andere als im NHS übliche Standardtherapie angewendet,
- Typ der Studie (*trial design*),
- Zusammensetzung der Studienteilnehmer (*relevant patient population*),
- Daten zur Lebensqualität (*Quality of Life Data*),
- Berechnung bzw. Abschätzung der Therapiekosten,
- Behandlungspfade in Studien und im klinischen Alltag (*downstream pathway*),
- Daten aus Anwendungsbeobachtungen,
- Optimale Behandlungsdauer,
- Struktur des *Cost-Effectiveness* Modells sowie
- Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (*Adverse effects (AE)*).

Morrell et al. bewerten die Reform des CDF als Verbesserung, unterstreichen aber, dass zweijährige RWD allein nicht zur Gewinnung der notwendigen Datenbasis, bspw. Langzeitdaten oder Fortsetzung randomisierter, klinischer Studien, ausreichen werden (Morrell et al., 2018).

Lakdawalla et al. gehen in ihrer Publikation zur Reform des CDF des NHS auf das ethische und gesundheitsökonomische Dilemma der Allokation von Ressourcen, d. h. des fixen Budgets, im NHS basierend auf unsicherer Datenlage ein und fordern hierbei andere Maßstäbe als in den regulären HTA-Verfahren (Lakdawalla et al., 2014).

Dixon et al. hinterfragen kritisch die Entscheidungsprozesse des CDF (*Prioritization Tool*) *en détail*, welche die Parameter Gesamtüberleben (*overall survival, OS*), progressionsfreies Überleben (*progression free survival, PFS*), Toxizität, Lebensqualität (*Quality of life, QoL*) sowie ggf. bisher unerfüllten medizinischen Behandlungsbedarf (*unmet medical need*) berücksichtigen. Sie kritisieren, dass der CDF unabhängig vom NICE agiere. Am Beispiel der Kombination von Nintedanib plus Docetaxel zeigen sie auf, dass mitunter parallel Bewertungen seitens CDF bzw. NICE mit diametralem Ergebnis erfolgten. Im zitierten Fall verweigerte der CDF die Kostenübernahme, das NICE akzeptierte zwei Monate später im Rahmen einer *end-of-life*-Therapie Ausgaben von knapp £ 50.000 je QALY. Als weiteren kritikwürdigen Punkt führen die Autoren die Dauer der Bewertung an, d. h. beim CDF liegen Ergebnisse nach nur acht Wochen, beim NICE mitunter erst nach

48 bis 74 Wochen vor. Als Lehren aus der ersten Phase des CDF folgern Dixon et al., dass Preisverhandlungen mit einem Ergebnis im kosteneffizienten Bereich eine bessere Alternative darstellen, als eine Kostenübernahme zum vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Preis bei unklarer Evidenz und somit nicht vorliegender Nutzen-Kosten-Effizienz (Dixon et al., 2016).

Bovenberg et al. analysierten in einer Übersichtsarbeit die zwischen 2009 und 2019 durchgeführten Bewertungen des NICE (*Technology Appraisals*, TA; n=350), die das EoL-Kriterium beinhalten (n=121; 35 %) und stellten Verbesserungsbedarf der Begutachtungsleitlinie des NICE fest. Sie mahnen eine exakte Definition des OS an, da mitunter der Mittel- (*mean*) oder der mittlere Wert (*median*) entweder aus den klinischen Studien (Kaplan-Meier-Kurven) oder aus gesundheitsökonomischen Modellen, der Literatur oder Expertenmeinung berücksichtigt wurden, was ihrer Meinung nach einen zu großen Interpretationsspielraum darstelle. Seit Nutzung der ergänzenden Begutachtungsleitlinie EoL des NICE habe sich der Schwellenwert der Kosteneffizienz (*cost-effectivity threshold*) von £ 20.000 bis £ 30.000 zu £ 30.000 bis £ 50.000 verschoben. Die Autoren stellten weiterhin fest, dass die pharmazeutischen Unternehmer im Kontext der Preisbildungsstrategie diese höheren Schwellenwerte zunehmend berücksichtigen (Bovenberg et al., 2021).

Es fällt in der Diskussion um die Reformation des CDF aber auch der EoL-Kriterien des NICE auf, dass die Markteintrittspreise der pharmazeutischen Industrie, d. h. die zentrale Stellschraube und der Ausgangspunkt der Preisbildung, als sakrosankt angesehen und nicht kritisch gewürdigt werden. Als weiterer Lösungsansatz wäre es nur folgerichtig, auch die freie Preisbildung der pharmazeutischen Unternehmer kritisch zu hinterfragen, sich europa- bzw. weltweit seitens der Kostenträger zu koordinieren und für mehr Transparenz und gerechtere Arzneimittelpreise zu streben, bevor zu Lasten der Patienten eine Rationierung oder Priorisierung der Ressourcen der Gesundheitssysteme zu eingeschränktem Zugang nach individueller Zahlungsfähigkeit führen.

Das NICE verfolgt gemäß des aktuellen Fünfjahresplans 2021 bis 2026 die Strategie, weiterhin als global führende Institution zur Bewertung von Arzneimitteln (*Health Technology Assessment*, HTA) zu agieren. Basierend auf weltweiten Experteninterviews wurden als zukünftige Herausforderungen aber auch Chancen nachfolgende Punkte herauskristallisiert:

- Hohes Tempo bei Innovationen von Behandlungsmöglichkeiten im Gesundheitswesen (*Advanced Therapies Medicinal Products*, ATMP's, *Digital Health*, Diagnostik, Medizintechnologie, Genomik) mit zunehmend hybriden Produkten

- Digitalisierung, Daten und Evidenzgenerierung im klinischen Alltag
- Integrierte Versorgungssysteme und Abbau traditioneller Barrieren
- Zunehmende Vernetzung nach COVID-19 und EU-Austritt
- Zunehmende Fokussierung auf den Abbau von Ungleichheiten bei der Gesundheit
- Ökonomische Herausforderungen zwingen zum optimalen Einsatz von Ressourcen, d. h. dass in Zeiten einer ökonomischen Rezession als Folge der COVID-19 Pandemie bei neuen, hochpreisigen therapeutischen Interventionen eine Optimierung der Opportunitätskosten unerlässlich wird und hierzu die Interventionen mit dem größten Nutzen für Patienten zu detektieren sind.

Hierzu sollen eine verbesserte Zusammenarbeit mit der britischen Zulassungsbehörde *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) und ein frühzeitig einsetzender Dialog mit den pharmazeutischen Unternehmern erfolgen. Als eine von vier Säulen dieser zukünftigen Strategie wird eine „zügige, verlässliche und angepasste Bewertung“ („*Rapid, robust and responsive technology evaluation*“, NICE, 2021b, S. 19) genannt, als zweite Säule werden „dynamische, gelebte Leitlinien-Empfehlungen“ („*Dynamic, living guideline recommendations*“, ebd. S. 22), d. h. auch eine Vernetzung mit Patienten und im Gesundheitswesen Agierenden, definiert, als dritte Säule dient „Eine wirksame Umsetzung der Empfehlungen, um deren Wirkungsgrad zu erhöhen“ („*Effective guidance uptake to maximise our impact*“, ebd. S. 24) sowie als vierte Säule die „Führungsposition bei Daten, Forschung und Wissenschaft“ („*Leadership in data, research and science*“, ebd. S. 26). Zudem werden als *NICE International* im Nachgang des Brexit verstärkt weltweite Kooperationen angestrebt (NICE, 2021b).

Für die rund 5,4 Mio. Menschen in Schottland, d. h. rund 8 % der Einwohner in UK, bündelt das *Scottish Medicines Consortium* (SMC) seit 2002 die Bewertung aller neuen Arzneimittel (HTA), zuvor lag diese Aufgabe bei 14 regionalen Arzneimittel- und Therapiekomitees (*local Area Drug and Therapeutic Committees*, ADTCs) (OECD, 2018; SMC, 2018). Pharmazeutische Unternehmer nutzen die im Vergleich zum NICE binnen 18 Wochen schneller vorliegenden Bewertungen des SMC zur Abschätzung der tendenziellen Bewertung des NICE. Das SMC unterscheidet im Ergebnis der HTA drei Kategorien, d. h. Kostenübernahme genehmigt (*accepted*), mit Einschränkung auf bestimmte Patientengruppen genehmigt (*accepted with some restrictions*) sowie nicht empfohlen (*not recommended*). Als häufige Gründe für eine ablehnende Entscheidung nennt das SMC ungeeignete Wahl der Vergleichstherapie des pU, keine therapeutische Überlegenheit der Vergleichstherapie, kein überzeugender Nachweis der gesundheitsökonomischen Nutzen-Kosten-Effektivität oder fehlende Vorlage von Daten (*non-submission*). Um bei ansonsten

ungünstiger Nutzen-Kosten-Effektivität dennoch Marktzugang zu erlangen, können pU im Rahmen von Patientenzugangsprogrammen (*Patient Access Scheme[s]*, PAS) eine Bewertung der vom SMC getrennt agierenden *Patient Access Scheme Assessment Group* (PASAG) vornehmen lassen (SMC, 2018). Seit April 2014 bietet das SMC für EoL oder Arzneimittel zur Therapie seltener bzw. sehr seltener Leiden (*orphan* bzw. *ultra-orphan diseases*), welche im Rahmen der regulären Bewertung des *New Drug Committees* (NDC) keine Empfehlung erhalten können, zusätzlich auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers eine Beteiligung von Patienten und klinischen Experten (*Patient and Clinician Engagement*, PACE) im Rahmen einer vertraulichen Anhörung an (Barham, 2019; SMC, 2021).

Großbritannien nutzt keine externe Preisreferenzierung von Arzneimitteln, dient jedoch Frankreich und 16 weiteren EU-Ländern als Referenzland. Busse et al. ermittelten in einem Vergleich der Preise für Arzneimittel mit Patentschutz von fünf EU Ländern, dass bei 230 Arzneimitteln bei Nutzung BIP-adjustierter Preise das Niveau im Mittel um 16 % unter dem Preisniveau in Deutschland lag. Werden Kaufkraftstandards in diesen Vergleich mit einbezogen, so liegt der Wert bei 13 % unterhalb der deutschen Arzneimittelpreise. Busse et al. leiten hieraus ein Einsparpotenzial von 1,3 Mrd. Euro ab (Busse et al., 2016).

6.5 Südkorea

Südkorea hat in den letzten einhundert Jahren einen beachtlichen Wandel vollzogen. Einen Meilenstein in der Gesundheitsversorgung stellt die Einführung der staatlichen Krankenversicherung, der *National Health Insurance* (NHI) bzw. operativ des *National Health Insurance Service* (NHIS), im Jahr 1977 dar, welche zunächst nur Arbeitern in großen Unternehmen (>500 Mitarbeiter) offenstand und zwölf Jahre später, d. h. im Jahr 1989, als allgemeine Krankenversicherung wirksam wurde. Finanziert wird diese anteilig von Arbeitnehmern und -gebern. Der Umfang der NHI deckt nicht alle Kosten im Krankheitsfall ab, sodass private Zusatzversicherungen, *Voluntary Health Insurances* (VHI) benötigt werden.

In Südkorea agiert ein sehr hoher Anteil an privaten Leistungserbringern. Im Jahr 2000 kam es zu zwei großen Reformen, einerseits der „*integration reform*“, welche 366 Versicherungsgesellschaften zu einem einheitlichen Kostenträger vereinte, andererseits die „*separation reform*“, die eine strikte Trennung von Apotheken und Arztpraxen umsetzte und als Kostendämpfungsinstrument gegen einen zu hohen Medikamentenkonsum dienen sollte. Die Gesundheitsausgaben für Medikamente lagen zu diesem Zeitpunkt mit 31 % über dem OECD-Durchschnitt von 20 %. In Apotheken wurde allgemeinmedizinisch therapiert. Die Behandlung fußte traditionell auf zwei Säulen, der „westlichen Medizin“ sowie der „traditionellen

koreanischen Medizin (TKM)“. Der Zuwachs des Anteils der koreanischen Bevölkerung über 65 Jahre auf voraussichtlich über 34 % im Jahr 2050 stellt für die NHI eine Herausforderung dar, d. h. in Südkorea lebt dann die zweitälteste Bevölkerung nach Japan. Als Folge der hierdurch bedingten, rapide steigenden Leistungsausgaben gestaltet sich eine Finanzierung der NHI anspruchsvoll (Huang et al., 2018; Kern & Nam, 2020; WHO 2015).

Die NHI versichert 97 % der Koreaner, 3 % mit niedrigem Einkommen erhalten eine Kostenübernahme über das steuerfinanzierte *Medical Aid Program*. Nicht alle Leistungen werden von der NHI übernommen, sodass im Vergleich zu den Mitgliedsstaaten der OECD höhere Eigenanteile (20 % *inpatient* (im Krankenhaus), 30 bis 60 % *outpatient* (ambulant)) geleistet werden müssen. Unter Aufsicht des Gesundheitsministeriums, *Ministry of Health and Welfare*, handeln sowohl operativ die einheitliche Krankenversicherung, NHIS, als auch die Bewertungsstelle *Health Review and Assessment Service* (HIRA). Der HIRA liegen die Daten von nahezu der gesamten koreanischen Bevölkerung vor, die im Kontext des Bewertungsauftrages als auch der Versorgungsforschung genutzt werden können. Zwischen den Jahren 2000 und 2013 stiegen die Arzneimittelausgaben in Korea um 275,3 %, sodass umfangreiche Preisregulierungsmechanismen notwendig wurden (Kim et al., 2017; Kwon & Godman, 2017).

Preisregulierungsmechanismen in der südkoreanischen Krankenversicherung

Bei Markteintritt neuer Arzneimittel in Südkorea müssen neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch das Ministerium für Lebens- und Arzneimittelsicherheit, *Ministry of Food and Drug Safety*, im Rahmen des *Drug Expenditure Rationalization Plan* (DERP) seit 2007 einerseits der therapeutische Stellenwert, d. h. die *clinical usefulness and effectiveness*, im Rahmen eines HTA-Bewertungsverfahrens bei der HIRA bzw. deren *Drug Reimbursement Evaluation Committee* (DREC) sowie andererseits der Preis im NHIS, d. h. der sogenannte Höchstpreis, *Maximum Reimbursement Price* (MRP) mit dem pU verhandelt werden (Tabelle: 6.3).

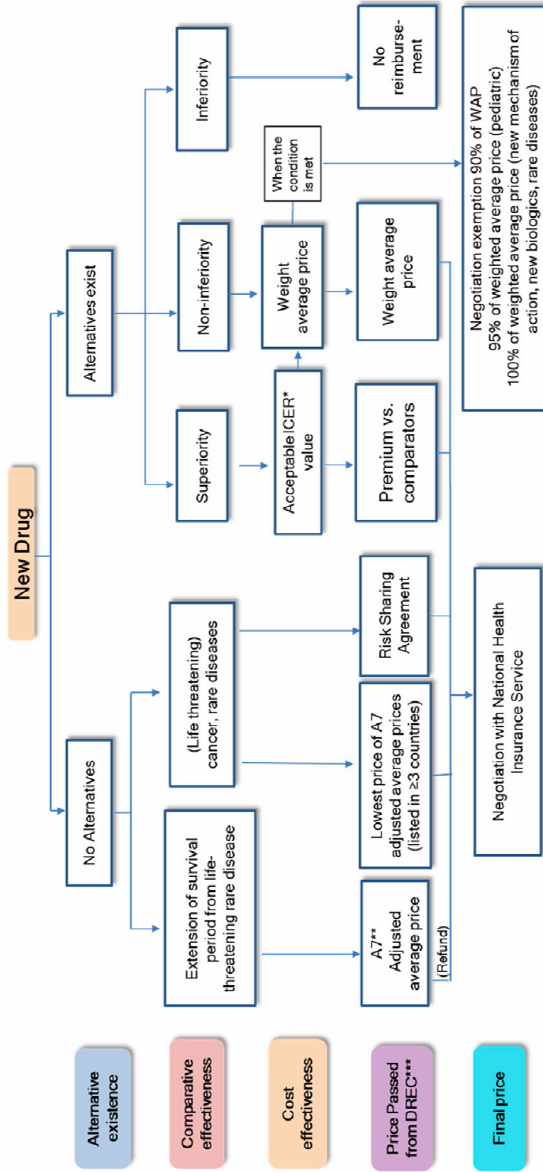
Tabelle 6.3: Institutioneller Ablauf der zweistufigen Bewertung neuer Arzneimittel in Korea

Organisation	HIRA	NHIS
Ausschuss	DREC	-
Entscheidung über	Erstattung des Arzneimittels und Rahmen	Erstattungsbetrag im NHIS
Zeitraumen	150 Tage	60 Tage
Kriterien	Klinischer und ökonomischer Stellenwert	Verhandlungsmacht
Zu berücksichtigende Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Klinischer Stellenwert - Kosteneffizienz - Auswirkung auf die Ausgaben des NHIS - Prüfung der Erstattungsfähigkeit (Positivliste) und externer Preisvergleich mittels Länderkorb (USA, Frankreich, Italien, Großbritannien, Schweiz, Japan, Deutschland, Taiwan, Australien) 	<ul style="list-style-type: none"> - DREC review report - Wirkung auf die Ausgaben des NHIS - Berücksichtigung der zVT, Arzneimittelpreise, Erstattungsbeträge sowie Lieferfähigkeit und Zulassungsstatus der Arzneimittel in anderen Ländern - Koreanische und internationale Daten, wie Patentstatus, eigene Forschung, Forschungs- und Entwicklungskosten - Weitere Kriterien können die Bildung des Erstattungsbetrages beeinflussen.

Quelle: nach Kwon & Godman, 2017, S. 449

Für den MRP erfolgt eine externe Referenzierung mittels Ländervergleich (USA, Japan, UK, Deutschland, Frankreich, Schweiz, Italien, Taiwan und Australien) der Arzneimittelpreise, zudem werden die Kosten der in Korea üblichen Standardtherapie und der Einfluss des neuen Arzneimittels auf die Gesundheitsausgaben, d.h. der *budget impact* im NHIS berücksichtigt (s. Abb. 6.2). Für Arzneimittel in der Onkologie, *Orphan Drugs* oder Antibiotika kann eine Ausnahme von der pharmako-ökonomischen, *pharmaco-economic*(PE)-pathway, Bewertung erfolgen, indem sogenannte *risk sharing agreements* (RSA) mit den pU verhandelt werden (Choi & Lee, 2021). Auch nach erstmaliger Bewertung von Arzneimitteln bei Aufnahme in die seit dem Jahr 2007 etablierte Positivliste erfolgt eine kontinuierliche Bewertung der Erstattungspreise von Arzneimitteln im NHIS (Kim & Lee, 2020; WHO 2015).

Abb. 6.1: Evaluation des Nutzens und der Kosten neuer Arzneimittel im NHS



* Incremental cost-effectiveness ratio.

** USA, Japan, UK, Germany, France, Switzerland, Italy

*** Drug Reimbursement Evaluation Committee of HIRA

Quelle: Yoo et al., 2019, S. 4

Im Ergebnis führten die Verhandlungen über die Arzneimittelpreise zwischen NHIS und pU in den Jahren 2007 bis 2013 zu einer Preisreduktion von durchschnittlich 13 % (Standardabweichung 11,7 %) im Vergleich zum vom pU gewünschten Erstattungsbetrag (Kwon & Godman, 2017).

In Südkorea wird für Generika ein Preis in Höhe von 53,55 % des Alt-Originals bei Markteintritt staatlich festgelegt, was bei fehlendem Wettbewerb zu einem weiterhin hohen Anteil des Alt-Originals führt. In Europa belaufen sich die Kosten für Generika in Folge der Marktmechanismen auf zwei bis 10 % des Alt-Originals (Kwon & Godman, 2017).

Bewertung von Arzneimitteln der Positivliste

Nach Aufnahme von Arzneimitteln in eine Positivliste erfolgt die Anpassung der Erstattungsbeträge über verschiedene Mechanismen. Eine Streichung von der Positivliste erfolgt, wenn das Arzneimittel über zwei Jahre nicht produziert bzw. Verordnungen zur Kostenerstattung hierfür eingereicht werden. Eine zunächst angedachte Bewertung der vor 2007 gelisteten Arzneimittel erfuhr ein ähnliches Schicksal wie die Bestrebungen zur Bewertung des Bestandmarktes in Deutschland. Aufgrund der Größe des Projekts sowie des Protestes der pharmazeutischen Industrie in Südkorea fand lediglich eine moderate Preisreduktion ohne Kosten-Nutzen-Bewertung statt (Lee & Kim, 2012).

Konsequent erscheint das Vorgehen gegen finanzielle Rückflüsse von pU an Leistungserbringer, sogenannte *Kickback*-Zahlungen. PU müssen den Betrag des *Kickbacks* bei Bekanntwerden als Rabatt an den NHIS gewähren und Ärzten droht eine Haftstrafe von bis zu zwei Jahren, eine Geldstrafe in Höhe von 30 Mio. Koreanische Won sowie ein potenzieller Verlust der Lizenz zur Behandlung im NHIS von bis zu einem Jahr.

Monatlich werden verhandelte Erstattungsbeträge des NHIS mit den tatsächlichen Marktpreisen abgeglichen und angepasst (*actual transaction pricing*, ATP). Preis-Volumen-Vereinbarungen (*Price-Volume Agreement*, PVA) finden bei Markteintritt neuer Arzneimittel Anwendung, indem bei Anstieg der Erstattung für dieses Arzneimittel um 30 % der Rabatt des NHIS mit dem Ziel der Ausgabendämpfung neu verhandelt werden muss (Kwon & Godman, 2017).

In einer Studie widmen sich Kim und Lee der seit 2007 in Südkorea eingeführten Bewertung neuer Arzneimittel der Positivliste mit Fokus auf den Preisänderungen nach Listung über einen Zeitraum von elf Jahren, d.h. bis 2017. Hierbei unterscheiden sie die Preisbildung bei Markteintritt nach den drei Kategorien:

1. *Cost-effectiveness (CE)-Pathway*: Bei überlegener, klinischer Wirksamkeit erfolgte eine Preisanpassung, bei der ein höherer Preis im Vergleich zur Standardtherapie akzeptiert wird.
2. *Weighted average price (WAP)-Pathway*: Der Weg des gewichteten Durchschnittspreises kommt bei Über- oder Nicht-Unterlegenheit im Hinblick auf die klinische Wertigkeit des Arzneimittels im Vergleich zur zVT zum Einsatz, der Preis wird unterhalb des WAP angesetzt.
3. *Without CE-Pathway*: Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, d. h. Krebs oder seltenen Leiden; mit fehlenden Therapiealternativen oder kleiner Anzahl an Patienten und nicht möglichem Nachweis einer Kosteneffizienz erfolgt die Bildung eines Erstattungsbetrages im NHIS auf Basis externer Referenzpreise des Arzneimittels in sieben Ländern („A7“: USA, Japan, Deutschland, Frankreich, Schweiz, Großbritannien und Italien). Zudem können im Sinne eines begleiteten Marktzugangs, *managed entry agreement*, RSA für das NHIS getroffen werden.

Das System der Preissenkung nach Aufnahme in die Positivliste, *post-listing price-cutting system*, in Korea weist vier Typen auf:

1. *Price-volume-agreements (PVA)*: Bei neuer Aufnahme in die Positivliste im NHIS werden jährliche Absatzmengen und somit auch Umsätze, d. h. der *Budget Impact* definiert, bei Überschreiten um 30 % wird der Preis des Arzneimittels im Wege der Verhandlung mit dem pU um bis zu 10 % reduziert. Bei Steigerung der Ausgaben um 60 % im Vergleich zum Vorjahr oder bei einem Zuwachs von größer 10 % bei Ausgaben über fünf Milliarden koreanischer Won (KRW)¹ (= 3.752.542,35 €) erfolgt eine erneute Verhandlung mit wiederum bis zu 10 %iger Preisreduktion.
2. Die *Transaction price policy* beinhaltet die Analyse eines zweijährigen Zeitraumes. Liegt der aktuelle Handelspreis (*transaction price*) unter dem vereinbarten Erstattungspreis (*reimbursement price*) des NHIS, kann ein zehnpromtender Abschlag erfolgen.
3. Erhalten Arzneimittel neue Anwendungsgebiete (*expanded indication*) im Rahmen einer Zulassungserweiterung, erfolgt eine Preisanpassung. Steigen die Ausgaben des NHIS zwischen 1,5 und 10 Milliarden KRW, wird eine Obergrenze (*Cap*) definiert mit einer ein bis

¹ Wechselkurs 1 €=1.332,4300 KRW
https://www.finanzen.net/waehrungsrechner/euro_suedkoreanischer-won

fünf prozentigen Preisreduktion. Liegt der Einfluss auf die Ausgaben des NHIS höher als KRW 10 Mrd. (>7,5 Mio. Euro) erfolgen Verhandlungen zur Definition der Obergrenze (*Price Cutting with Expanded Indication*).

4. Nach Ablauf des Patents wird der Preis von Alt-Originalen um 70 % reduziert, für generische Arzneimittel um 59,5 %. Ein Jahr nach generischem Markteintritt wird der Preis auf 53,55 % des Alt-Originals gesetzt, gleichermaßen für Generika oder Alt-Original (*Price-cutting of patent-expired originals and generics*).

Kim und Lee haben die Auswirkungen der Mechanismen der Preisbildung in Südkorea von 198 Arzneimitteln über einen Zeitraum von elf Jahren analysiert. Der *WAP-Pathway* fand bei 123 neuen Arzneimitteln bzw. 62,1 % der Verfahren Anwendung. Bei 135 neuen Arzneimitteln, d. h. 68 %, erfolgte eine Preisreduktion, im Median um 5,6 % [$<0,1$ bis 58,1 %] nach fünf Jahren und um 10,1 % [$<0,1$ bis 50,3 %] nach zehn Jahren positiver Listung. Im Ergebnis unterstreichen Kim und Lee den Stellenwert der kontinuierlichen Bewertung der Arzneimittelpreise nach Aufnahme in die Positivliste sowie die Effekte der externen Referenzpreise (Kim & Lee, 2020).

Übertragen auf die Preisbildung in Deutschland zeigt sich eine Regelungslücke: Nach erfolgter Verhandlung eines Erstattungsbetrages bis zum Patentablauf wird der Erstattungsbetrag nämlich nicht an die klinische Wertigkeit des Arzneimittels angepasst, wie es bei Markteintritt neuer Therapieoptionen im Indikationsgebiet nötig wäre, außer bei einer Nutzenbewertung im Rahmen einer Indikationserweiterung.

Länder wie Großbritannien und Australien verfügen über separate Fonds für Krebsmedikamente, die ein klinisch plausibles Potenzial mit zusätzlichen Daten haben, aber noch nicht bewertet wurden. Die Fonds verbessern den Zugang der Patienten zu neuen innovativen Arzneimitteln zur Behandlung seltener Krankheiten oder Krebsarten, die bestimmte Kriterien erfüllen, wobei die Regeln des Krankenversicherungssystems eingehalten werden. Da Südkorea keine vergleichbare Politik verfolgt und sich nur auf die Krankenversicherungsbeiträge stützt, ist es äußerst schwierig, die Kosten für teure Krebsmedikamente oder Medikamente für seltene Krankheiten zu erstatten, für die ein hoher gesellschaftlicher Bedarf besteht, deren klinische Ergebnisse aber ungewiss sind. Die Kostenübernahme für diese Medikamente im Rahmen des Krankenversicherungssystems würde den Grundsätzen der Universalversicherung widersprechen und könnte die Chancengleichheit verringern, weil im „*without-CE-Pathway*“ andere Regeln zur Nutzenbewertung gelten. Daher sollten zusätzliche Finanzierungsquellen außerhalb der Krankenversicherung erschlossen werden.

Das nationale Krankenversicherungssystem in Südkorea hat die Qualität der medizinischen Leistungen und den Zugang zu Medikamenten zu angemessenen Preisen schrittweise verbessert. Allerdings liegt der Deckungsgrad der Krankenversicherung derzeit bei nur 63 % und damit weit unter dem OECD-Durchschnitt von 80 %. Um die Deckungsrate zu verbessern, hat die Regierung kürzlich einen Fahrplan angekündigt, der die Erstattung aller derzeit nicht erstattungsfähigen Behandlungen und Medikamente vorsieht. Es wird erwartet, dass sie erhebliche Änderungen in Bezug auf den Anwendungsbereich, die Art der Erstattung und die Preisfestsetzung vornehmen wird. Nach der Einführung des Systems der Positivliste im Jahr 2007 wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, und sowohl die Kostenwirksamkeitsbewertung durch das HIRA als auch die finanziellen Vereinbarungen mit dem NHIS spielten und spielen auch in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von Arzneimitteln in die nationale Arzneimittelliste. Die kontinuierliche Verbesserung der derzeitigen Politik und die Einführung neuer Maßnahmen werden den Zugang der Patienten zu neuen und fortschrittlichen Arzneimitteln in Südkorea wahrscheinlich verbessern, und Empfehlungen zur Umsetzung von Finanzmanagementmaßnahmen, die die Nachhaltigkeit der finanziellen Ressourcen für die Versicherung sicherstellen, werden diese beiden Aspekte weiter ausgleichen (Yoo et al., 2019).

In Südkorea werden ganz ähnliche Überlegungen wie in europäischen Staaten zur Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit nach der Zulassung und zu einer angemessenen Preisfindung angestellt (Yoo et al., 2019). Das Ziel ist die Verbesserung des Patientenzugangs zu neuen Medikamenten, deren Nutzen positiv bewertet wurde. Dazu nutzt die nationale Krankenversicherung drei Strategien: Vereinbarungen zur Risikobeteiligung, die bei besonders teuren Arzneimitteln, die Auflistung von essentiellen Medikamenten und den Verzicht auf Kosten-Effektivitäts-Analysen. Die südkoreanische Krankenversicherung geht davon aus, dass Patienten eine schnelle Abwicklung der Kostenerstattung für neue Medikamente wünschen, um ihren Zugang zu diesen Medikamenten zu verbessern. Die Kostenträger sehen sich dabei allerdings mit dem Problem konfrontiert, dass die finanziellen Belastungen angesichts der Ungewissheit der Kosteneffektivität auch zu kaum steuerbaren Ausgabesteigerungen führen können. Die pU vertreten dagegen den Standpunkt, dass die Medikamentenpreise oberhalb bestimmter Schwellenwerte liegen sollten, um die globalen Preisstrategien aufrechterhalten, die Kosten der Medikamentenentwicklung decken und zukünftige Investitionen in Forschung und Entwicklung finanzieren zu können. Von der südkoreanischen Regierung wird erwartet, dass sie den Zugang von Patienten zu Medikamenten mit ungedecktem Bedarf verbessern und den Krankenversicherungsschutz mit diesem Ziel zu erweitern.

Derzeit machen die öffentlichen Gesundheitsausgaben in Südkorea 8,2 % des Bruttoinlandsprodukts aus. Bezogen auf die Kaufkraftparität liegen diese Ausgaben pro Person bei \$ 3.406,3 und damit unter dem OECD-Durchschnitt (OECD, 2019); tatsächlich liegt Südkorea auf Platz 23 der 38 OECD-Nationen, sodass die südkoreanischen Gesundheitsausgaben nicht sehr hoch sind. Im Gegensatz dazu machen die Ausgaben für Medikamente in Südkorea 21,4 % der gesamten Gesundheitsausgaben aus, was höher ist als der OECD-Durchschnitt von 16,2 %. Mit diesem Anteil liegt Südkorea auf Platz 6 unter den OECD-Ländern. Bei der Entscheidungsfindung in Südkorea bezüglich der Budgetallokation wird der Anteil der Arzneimittelausgaben am gesamten Gesundheitsbudget im Vergleich zum Anteil der Arzneimittelausgaben an den Gesundheitsausgaben in anderen OECD-Ländern als wichtiger, allerdings umstrittener Index für die Richtungsbestimmung der staatlichen Gesundheitspolitik verwendet.

Quellen

- Barham L (2019). Keeping up the PACE at the Scottish Medicines Consortium (SMC). 2019. <https://pharmaphorum.com/views-analysis-market-access/keeping-up-the-pace-at-the-scottish-medicines-consortium-smc/>, letzter Zugriff: 21.06.2021.
- Bovenberg J, Penton H, Buyukkaramikli N (2021). 10 Years of End-of-Life Criteria in the United Kingdom. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 24(5).
- Busse R, Panteli D, Schauler J, Schröder H, Telschow C, Weiss J (2016). Preise patentgeschützter Arzneimittel im europäischen Vergleich zu den Listenpreisen in fünf ausgewählten europäischen Ländern. 2016. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_preise_eu_vergleich_2016.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2021.
- Choi KK, Lee Y (2021). Pricing & Reimbursement Laws and Regulations 2021/Korea. 2021. <https://www.globallega-linsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/korea>, letzter Zugriff: 01.12.2021.
- Dixon P, Chamberlain C, Hollingworth W (2016). Did It Matter That the Cancer Drugs Fund Was Not NICE? A Retrospective Review. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 19(6).
- Huang C-W, Hwang I-H, Lee Y-S, Hwang S-J, Ko S-G, Chen F-P et al. (2018). Utilization patterns of traditional medicine in Taiwan and South Korea by using national health insurance data in 2011. *PLoS one* 13(12).
- Kern T, Nam S H (2005). Das südkoreanische Gesundheitswesen: Historische Entwicklung, Leistungsfähigkeit, Herausforderungen. In: Köllner P (Hg.) Korea: Politik, Wirtschaft, Gesellschaft. <https://fis.uni-bamberg.de/handle/uniba/48147>, letzter Zugriff: 06.12.2021.
- Kim JA, Yoon S, Kim LY, Kim DS (2017). Towards Actualizing the Value Potential of Korea Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Data as a Resource for Health Research. *J Korean med sci* 32(5): 718-728.
- Kim S, Lee JH (2020). Price-Cutting Trends in New Drugs after Listing in South Korea. *Healthcare* 8(3): 233.
- Kwon H Y, Godman B (2017). Drug pricing in South Korea. *Appl Health Econ Health Policy* 15: 447-453.
- Lakdawalla DN, Jena AB, Doctor JN (2014). Careful use of science to advance the debate on the UK Cancer Drugs Fund. *JAMA* 311(1).
- Lee H, Kim J (2012). Delisting policy reform in South Korea. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 15(1): 204-212.

- Morrell L, Wordsworth S, Schuh A, Middleton MR, Rees S, Barker RW (2018). Will the reformed Cancer Drugs Fund address the most common types of uncertainty? An analysis of NICE cancer drug appraisals. *BMC health services research* 18(1).
- NICE (2017). Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. 2017. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>, letzter Zugriff: 18.06.2021.
- NICE (2018). Guide to the methods of technology appraisal 2013 (PMG9). 2018. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>, letzter Zugriff: 18.06.2021.
- NICE (2021a). History of NICE. 2021. <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/history-of-nice>, letzter Zugriff: 06.06.2021.
- NICE (2021b). NICE strategy 2021 to 2026. 2021. <https://static.nice.org.uk/NICE%20strategy%202021%20to%202026%20-%20Dynamic,%20Collaborative,%20Excellent.pdf>, letzter Zugriff: 07.06.2021.
- OECD (2018). OECD Data Population. 2018. <https://data.oecd.org/pop/population.htm>, letzter Zugriff: 21.06.2021.
- OECD (2019). OECD.Stat. <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9>, letzter Zugriff: 19.01.2022.
- PHIS (2010). The Netherlands. PHIS Hospital Pharma Report. Final Version, January 2010. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PHIS%20NL%20Hospital%20Pharma%20Report%202009_5.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PHIS Pharma Profile (2011). France. PHIS Pharma Profile. Final Version, April 2011. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PHIS_Pharma%20Profile%20FR_2011_final_1.pdf, letzter Zugriff: 09.03.2022
- PPRI– Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2007). PPRI Poster 2007 NL - Out-patient system. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Netherlands_Posters_15.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021. PPRI– Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (2008). France. Pharma Profile. Final version, July 2008. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/France_PPRI_2008_3.pdf, letzter Zugriff: 09.03.2022
- PPRI –Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2009). PPRI Poster - NL - 2009 - Out-patient System. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Poster_Berlin09_NL_14.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2012a). PPRI Poster - NL - 2012 changes 2011/2012 high-cost medicins generic policies. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/10p_NL%20Poster_Schreurs_2012_10.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2012b). PPRI Poster - NL - Rational use of medicines. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/NL_Rational%20Use_Poster_11.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2013). PPRI Poster - NL - 2013 Recent changes and developments in pharmaceutical expenditure. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Netherlands_PPRI%202013_9.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2014). PPRI Poster - NL - 2014 policies related to high cost medicines. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/NL_PPRI_Meeting_Posters_TheHague_Nov2014_7.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2015). PPRI Poster - NL - 2015 Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2015. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/NL_Poster_2015_5.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.

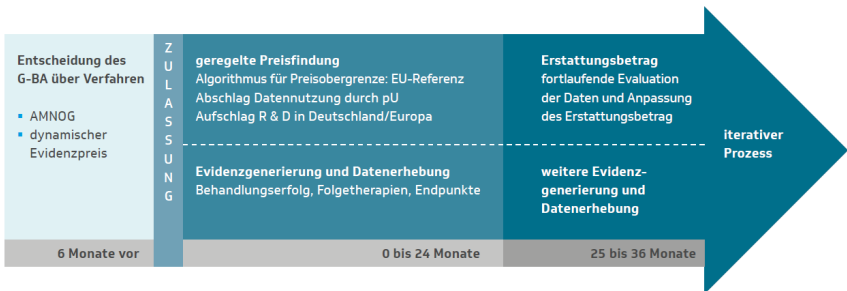
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2016). PPRI Poster - NL - 2016 Changes in pharmaceutical policies 2016 & special topic: biosimilars. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/NL_Poster_PPRI_Meeting_Lisbon_Apr2016_4.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2017a). PPRI Poster - NL - 2017 Changes in pharmaceutical policies 2017 & Special topic: e-health for medicines. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/NL_Poster_PPRI_Meeting_Stockholm_Apr2017_2.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2017b): PPRI Poster - NL - 2017 Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2017 Special topic: hospital medicines. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI_Country_Poster-Netherlands_Athens_2017_3.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2018a). PPRI Poster - NL - 2018 Recent and planned developments in pharmaceutical policies 2017/2018 - Special topic: patient involvement in pricing and reimbursement of medicines. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI_Country_Poster_Netherlands_Dublin2018_1.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2018b). PPRI Poster - NL - 2018 the recent and planned development in pharmaceutical policies 2018. Special topic: national incentives and derogatory procedures for orphan medicines. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI_Country_Poster_Netherlands_Ljubljana2018_1.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2019a). PPRI Poster - NL - 2019 Pharmaceutical Pricing and reimbursement policies in the in- and out-patient sector. <https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/The%20Netherlands.pdf>, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information project (2019b). PPRI Poster - NL - 2019 recent and planned developments in pharmaceutical pricing and reimbursement policies 2019 and special topic: patient-based reimbursement. https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/PPRI_Country_Poster_Tallinn_2019_Netherlands_0.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- Sikora K (2007). Paying for cancer care—a new dilemma. *Journal of the Royal Society of Medicine* 100(4).
- SMC (2018). A Guide to the Scottish Medicines Consortium. 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3574/20180712-a-guide-to-the-scottish-medicines-consortium.pdf>, letzter Zugriff: 21.06.2021.
- SMC (2021). Patient and Clinician Engagement (PACE) Meetings Overview. 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5423/pace-overview-document-v32.pdf>, letzter Zugriff: 21.06.2021.
- TVL (2021). International price comparison 2020. An analysis of Swedish pharmaceutical prices in relation to 19 other European countries. English Version. Unter Mitarbeit von David Sjöberg, Oskar Johansson, Daniel Högberg und Per Hortlund. Hg. v. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Tandvårds- och Läkemedelsförhållanden. Stockholm. https://www.tlv.se/download/18.b0963dd176e8cb6883cd3cc/1611694297210/international_price_comparison_2020.pdf, letzter Zugriff: 23.05.2021.
- WHO – World Health Organization (2015). Republic of Korea health system review. 2015. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208215>, letzter Zugriff: 01.12.2021.
- Yoo S-L, Kim D-J, Lee S-M, Kang W-G, Kim S-Y, Lee JH et al. (2019). Improving Patient Access to New Drugs in South Korea: Evaluation of the National Drug Formulary System. *Int J Environ Res Public Health* 16(2): 288.

7 Lösungsvorschläge für das deutsche Gesundheitssystem

7.1 Dynamischer Evidenzpreis (dynEP)

Das Modell des dynamischen Evidenzpreis (s. Abb. 7.1) ist ergänzend zum derzeitigen AMNOG-Prozess zu sehen. Sechs Monate vor der Zulassung entscheidet der G-BA darüber, ob der Preis für ein Arzneimittel nach dem AMNOG-Verfahren oder nach dem Modell des dynamischen Evidenzpreises ermittelt wird.

Abb. 7.1: Der dynamische Evidenzpreis



Grundlage des dynamischen Evidenzpreises ist die systematische Generierung von Phase-IV-"Real-World"-Daten, um Evidenzlücken zu schließen. Dafür werden Patienten, die mit dem entsprechenden Arzneimittel behandelt werden, verpflichtend in Register aufgenommen. Es ist zwingend erforderlich, dass diese Register von einer unabhängigen Stelle verwaltet werden, um Neutralität zu gewährleisten. So können die bei Markteintritt bestehenden Evidenzlücken sukzessive geschlossen werden, was zu einer größtmöglichen Patientensicherheit beiträgt.

Die erste Phase der Datenerhebung dauert 24 Monate. Dann erfolgt die erste Erstattungsbeitragsverhandlung auf Grundlage der zuvor generierten Daten. Dieser Prozess wird alle zwölf Monate wiederholt. Somit wird der Erstattungsbeitrag alle 12 Monate aufgrund der aktuellsten Datenbasis neu verhandelt, also dynamisch angepasst. Diese Anpassung kann bei positiven Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit nach oben, aber bei negativen auch nach unten erfolgen. So entspricht der Preis des Arzneimittels jederzeit seinem therapeutischen Wert und das Risiko der Kostenträger wird minimiert. Nicht nur die Versichertengemeinschaft profitiert an dieser Stelle von fairen Preisen, sondern auch die pharmazeutische Industrie. Denn hochwirksame Präparate werden stärker honoriert als weniger wirksame Präparate.

Der Preis des Arzneimittels in den ersten 24 Monaten kann durch den pharmazeutischen Unternehmer bis zu einer durch EU-Preise definierten Obergrenze frei gewählt werden. Möchte der Hersteller die in den Registern erhobenen Daten nutzen, muss er einen Abschlag auf seinen Preis hinnehmen. Daten erhalten damit einen ökonomischen Gegenwert. Um die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln in Deutschland und Europa zu fördern, soll es möglich sein, dass Unternehmer, die in Deutschland und Europa forschen und entwickeln einen Aufschlag auf ihren Preis nehmen dürften - den sogenannten Engagement-Bonus.

Der dynamische Evidenzpreis stellt ebenso wie der Erstattungsbetrag (gem. § 130b SGB V) die Preisobergrenze im stationären Bereich dar. Dies ermöglicht den betroffenen Patienten über alle Sektorgrenzen hinaus einen schnellen und strukturierten Zugang zu innovativen Arzneimitteln.

7.2 Modell GKV-SV

Der GKV-Spitzenverband schlägt zur Lösung der ständig wachsenden Preisspirale die Festsetzung sog. Interimspreise ab den Beginn der Vermarktung vor. Es fehlt allerdings ein klares Konzept, auf welcher methodischen Basis eine solcher Interimspreis erstellt werden soll. Es wird in diesem Zusammenhang vorgeschlagen, dass das AMNOG-Verfahren um sog. Indikationsregister ergänzt werden soll, mit denen aufgrund einer belastbaren Begleit- und Versorgungsforschung bei der Einführung eines neuen Arzneimittels Daten zum Patientennutzen erhoben werden können. Wie allerdings der Basis-Interimspreis, der dann nach Vorliegen der Daten zum Patientennutzen (siehe Kapitel 5.2 zu *Efficacy* und *Effectiveness*) modifiziert werden soll - entweder zugunsten oder zu Ungunsten der pU – ermittelt wird, bleibt unklar.

7.3 AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel

Wie bereits beschrieben sind patentgeschützte Arzneimittel einer der größten Kostentreiber für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Trotz einer relativ geringen Verordnungshäufigkeit verursachen sie aufgrund sehr hoher Preise fast die Hälfte aller Arzneimittelkosten. Die *International Association of Mutual Benefit Societies* (AIM) hat deswegen ein Modell zur Berechnung fairer und transparenter Arzneimittelpreise anhand objektiver Kriterien entwickelt. Diese basieren auf den Kosten der Hersteller sowie marktüblichen Renditeaufschlägen. Im Folgenden wird gezeigt, wie die mit dem *Fair Pricing Calculator* der AIM ermittelten Preise für eine Auswahl kostenintensiver Arzneimittel im Vergleich zu den tatsächlichen Jahrestherapiekosten ausfallen. Die tatsächlichen Preise sind etwa zwei- bis 13-mal so hoch, wie sie fairerweise sein sollten. Umsatzgewichtet ergibt dies überschüssige

Kosten in Höhe von etwa 173 % für patentgeschützte Arzneimittel. Das AIM-Modell zeigt übertragen auf die GKV-Gesamtausgaben demnach ein Einsparpotenzial von etwa 13 Mrd. Euro pro Jahr auf, mit steigender Tendenz. Der *Fair Pricing Calculator* ist eine Bereicherung in der Diskussion um faire Arzneimittelpreise und sollte als ergänzende Information für Preisverhandlungen gesehen werden sowie als Anreiz für die Hersteller, Transparenz über Forschungs- und Produktionskosten herzustellen.

Die Problematik hoher Arzneimittelpreise

Vergleichende Studien der Listenpreise patentgeschützter Arzneimittel verdeutlichen, dass die in der deutschen Lauer-Taxe gelisteten Herstellerabgabepreise im Vergleich zu anderen europäischen Gesundheitssystemen am höchsten liegen (Vogler et al., 2018). Busse et al. kamen in ihrer Analyse auf eine Differenz eines BIP-adjustierten Warenkorb von 16 bis 27 % (Busse et al., 2016).

Eine Erklärung hierfür ist, dass 17 andere europäische Länder bei der eigenen Preisbildung auf die deutschen Listenpreise referenzieren (Haas, 2016; Rémuzat et al., 2015) und die pU daher für Deutschland höhere Listenpreise definieren sowie früher in den deutschen Markt drängen (Vogler Vitry Babar, 2016). Von 152 neu in der EU zugelassenen Arzneimitteln der Jahre 2016-2019 waren in Deutschland 133 (87,5 %) verfügbar, was dem höchsten Wert in der EU entspricht (Newton et al., 2021).

Ärzte ohne Grenzen, Brot für die Welt aber auch die Bundestagsfraktionen "DIE LINKE." und "Bündnis 90/Die Grünen" forderten im Rahmen einer Resolution der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr Transparenz bei den Herstellerabgabepreisen von Arzneimitteln, insbesondere eine Offenlegung der Kosten für Forschung und Entwicklung (*Research and Development*, R&D) zum Zeitpunkt der Arzneimittelzulassung. Vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) werde dies aus ihrer Sicht nicht ausreichend gefördert. Das BMG geht von ausreichender Transparenz der Arzneimittelpreise in Deutschland aus und verwies auf die Besonderheit der Rabatte nach § 130a (8) SGB V, welche als Geschäftsgeheimnisse anzusehen seien. Die Nichtregierungsorganisationen (*Non-Governmental Organizations*, NGO) jedoch mahnen, dass Verhandlungen fairer Arzneimittelpreise [oder auch die Höhe der Rabatte auf diese Arzneimittel] nur auf Basis von Transparenz erfolgen könnten (hil, 2019).

Der internationale Verband der Krankenkassenverbände und Krankenversicherungen auf Gegenseitigkeit (*The International Association of Mutual Benefit Societies (AIM)*) zählt 57 Mitglieder aus 30 Ländern in Afrika, Europa, Lateinamerika sowie dem Mittleren Osten und repräsentiert die Interessen von 240 Millionen Men-

schen. Aus Deutschland sind die Gemeinsame Vertretung der Innungskrankenkassen (IKK e.V.), die Knappschaft, die Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) sowie der Verband der Ersatzkassen (vdek) vertreten (AIM, 2021c). Historisch reichen die Wurzeln von AIM bzw. deren Vorläuferorganisationen bis ins Jahr 1906 zurück. Die Gründung von AIM erfolgte am 28.1.1950 (AIM, 2021d). Am 4. Dezember 2019 hat die NGO „AIM“ ihr Konzept zur Bildung fairer Arzneimittelpreise im EU-Parlament vorgestellt (AIM, 2019b). Es handelt sich um ein EDV-gestütztes Online-Werkzeug (<https://fairpricingcalculator.eu>) zur breiten Anwendung und wurde am 11. Juni 2021 der Öffentlichkeit präsentiert (AIM, 2021a).

Nachfolgend werden die Gründe der AIM für die Entwicklung eines fairen Arzneimittelpreisrechners für die Preisbildung von Arzneimitteln in der EU erläutert, dessen Parameter dargestellt und der Rechner mittels ausgewählter Beispiele innovativer Arzneimittel einem Praxistest unterzogen.

In ihrer Präsentation zur Vorstellung des fairen Arzneimittelpreisrechners für die EU erläutert Anne Hendrickx vom *Socialist mutual Fund Belgien* zunächst die Gründe für den Bedarf eines solchen Rechenmodells: große Preissteigerungen bei neuen Produkten im derzeitigen Pharmamarkt (Bach, 2021), Zugang zu neuen, innovativen Therapien in der EU nicht in allen Mitgliedsstaaten zeitgleich möglich (Newton et al., 2021), nicht genügend Investitionen der pU in R&D (van der Gronde et al., 2017) sowie Rendite-orientierte Geschäftsmodelle der pU (Hendrickx, 2021; Alonso-Zaldivar, 2015). Eine Analyse der globalen Top 10 pU ergibt R&D-Kosten von durchschnittlich 19 % bei Ausgaben für Vertrieb und Marketing in Höhe von 29 % und einer durchschnittlichen Umsatzrendite von 20,9 %, mit dem Spitzenreiter Pfizer bei einer Umsatzrendite von 43 % sowie der nicht zu den Top 10 zählende pU Gilead mit 55 % Gewinnmarge im Jahr 2015 (van der Gronde et al., 2017; at, 2016). Als verbesserungswürdige Punkte führt Hendrickx weiterhin die schwierigen Preisverhandlungen und ambivalenten bzw. riskanten Konzepte an, mit denen die Verhandlungsparteien gegensätzliche Ziele verfolgen, [in Folge von Informationsdefiziten] nicht auf Augenhöhe verhandeln, das Konzept der Wert-basierten-Preisbildung (*value-based pricing*) fehlerbehaftet und die Systematik von Preisnachlässen knifflig und intransparent seien. In der Praxis werden objektive wertbasierte Preisbildungsmechanismen mittels emotional aufgeladener Kampagnen [Therapie für erkrankte Kinder] durch die pU ausgehebelt und überhöhte Preise selbst für *me-too*-Präparate, zumeist Scheininnovationen, eingefordert. Einem größtmöglichen Zugewinn an Gesundheit bei limitierten Budgets stehen in der Praxis unsichere Zugewinne an Gesundheit gegenüber. Steigende Preise können aber bei begrenzten Gesundheitsbudgets zur Beschränkung der Leistungsanspruchnahme führen. Aus einer Bereitschaft und Fähigkeit (*willingness and ability to pay*) der EU-Mitgliedsstaaten, für innovative Produkte zu zahlen, werde

eine Preisbildung gemäß dem Grundsatz „*was der Markt hergibt*“ verfolgt, die zudem nicht am jeweiligen Bruttoinlandsprodukt (BIP) adjustiert ist (Hendrickx, 2021).

Als Lösungsansatz können laut AIM bzw. Hendrickx neue transparente Regeln dienen, gemäß der Definition der WHO für einen fairen Preis, d. h. „einer der bezahlbar für Gesundheitssysteme und Patienten ist und zugleich für die pharmazeutische Industrie einen suffizienten Anreiz am Markt bietet, in Innovation und Herstellung der Arzneimittel zu investieren.“ Nach Moon et al. beinhaltet dieser faire Preis im Einzelnen die für den pU tatsächlichen Kosten für R&D, Produktion, Vertrieb, Zulassung, Pharmakovigilanz sowie einen fairen Profit (*Return on Investment (RoI)*). Auf Seiten der Krankenkassen (oft auf die Rolle als „Kostenträger“ reduziert) und somit auch der Patienten bedeutet dies eine Finanzierbarkeit des Arzneimittels in ausreichender Menge unter Berücksichtigung der Versorgungssicherheit und letztendlich dem Wert für das Individuum und die Gesellschaft (Moon et al., 2020). Auf die EU bezogen geht Hendrickx von einem gesamten und einheitlichen Markt aus, d. h. alle 27 Mitgliedsstaaten sollten gemeinsam mit dem pU verhandeln, ein Bezug zu realen Kosten der pU sollte dabei als Basis etabliert werden, woraus sich eine Vorhersehbarkeit der Arzneimittelausgaben der Mitgliedsstaaten ergebe (Hendrickx, 2021).

Funktionsweise des AIM Fair Pricing Calculators

Der Algorithmus der NGO AIM beruht auf Kosten- sowie Ertrags-elementen und bezieht die Anzahl der zu erwartenden Patienten mit ein (siehe Abb. 7.2). Sofern der pU die exakten Kosten nicht plausibel offenbart, werden Pauschalbeträge berücksichtigt (AIM, 2021b). So kann das Ziel eines EU-weiten Preises für jedes neue, von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassene Arzneimittel realisiert werden. Gegebenenfalls kann unter Beachtung der jeweiligen Bruttoinlandsprodukte der Mitgliedsstaaten eine faire Anpassung an die jeweilige Kaufkraft erfolgen, bspw. für Deutschland plus 20 %.

Dem Rechner für faire Arzneimittelpreise liegen vier Archetypen zu Grunde, d. h.

- chronische Erkrankungen,
- onkologische Erkrankungen,
- seltene Leiden (*rare diseases*) mit einer Inzidenz von <5/10.000 in der EU sowie
- sehr seltene Leiden (*ultra-rare diseases*) mit einer Inzidenz von <2/100.000.

Im Einzelnen werden fünf Elemente zur Berechnung des Preises herangezogen: der Quotient aus Entwicklungskosten und der Anzahl der therapierbaren Patienten, die Produktionskosten, die Kosten für Vertrieb und medizinische-wissenschaftliche Information, ein Basisertrag sowie gegebenenfalls ein Innovationsbonus (AIM, 2019a).

Die globalen R&D-Kosten werden bis zu einer Höhe von maximal 2,5 Milliarden Euro berücksichtigt, wobei auch Fehlschläge der Forschung gewürdigt werden und mit klaren Vorgaben öffentliche Fördergelder, Steuererstattungen, Opportunitätskosten oder Unternehmensübernahmen (*Buy-out*) hierbei einfließen. Legt ein pU diese Kosten nicht offen, wird eine Pauschale für R&D-Kosten in Höhe von 250 Millionen Euro akzeptiert. Die globalen Entwicklungskosten werden mit einem Marktanteil der 27 EU-Mitgliedsstaaten in Höhe von 35,9 % gewichtet und auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet (Prävalenz oder Inzidenz) sowie einer Behandlungsrate von 50 % adjustiert. Final ergeben sich hieraus R&D-Kosten je Patient bzw. Behandlung sowie Jahrestherapiekosten (Hendrickx, 2021).

Legt der pU seine Produktionskosten offen, werden diese berücksichtigt. Als Pauschalen werden andernfalls für

- Gen- bzw. Zelltherapien 60.000 Euro je Anwendung,
- biotechnologisch hergestellte Arzneimittel für seltene Leiden 750 Euro je Monat,
- für biotechnologisch produzierte Arzneimittel (Biologika) 150 Euro je Monat,
- für chemisch-synthetische Arzneimittel zur Therapie seltener Leiden (*Orphan Drugs*) 250 Euro je Monat,
- für chemisch synthetisierte Wirkstoffe 50 Euro je Monat

angesetzt, die wiederum mit der durchschnittlichen Therapiedauer multipliziert werden. Für Vertrieb und medizinische Fachinformation werden 20 % der R&D-Kosten in die Überlegung einbezogen (Hendrickx, 2021; AIM, 2021b).

Als Basisprofit erhält der pU 8 % der Gesamtkosten, der Bonus für Innovation kann ggf. gewährt werden und zwischen 5 und 40 % der Gesamtkosten variieren (siehe Abb. 7.3). Hierzu werden eine Verbesserung der Lebensqualität, die Verlängerung des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, OS) bzw. eine Phase ohne Fortschreiten der Symptome einer Erkrankung (*Progression free Survival*, PFS), die kurative Therapie, der Status als Solitärarzneimittel oder eine Anwendung des Arzneimittels bei einer lebensbedrohlichen bzw. chronisch beeinträchtigenden Erkrankung gewürdigt. Im Ergebnis soll hierbei der therapeutische Wert der realen Innovation belohnt werden (Hendrickx, 2021; AIM, 2021b).

Vergleicht man die mit diesem Modell ermittelten Arzneimittelpreise mit den derzeit „marktüblichen der pU“, so ergeben sich um den Faktor fünf bis zehn niedrigere, aus Sicht der AIM, faire Arzneimittelpreise (Hendrickx, 2021; AIM, 2021b).

Die NGO AIM möchte das Modell der fairen Preisberechnung stufenweise umsetzen. Die Intransparenz der Kosten bzw. unterschiedlichen Nettopreise in den einzelnen EU-Staaten sollen einer neuen Transparenz weichen. Kostenträger und Verantwortliche sollten den Rechner bei Preisverhandlungen nutzen und die vom pU vorgeschlagenen Preise kritisch würdigen, auch außerhalb der EU-Mitgliedsstaaten. Langfristig wünscht sich die AIM eine Etablierung einer paneuropäischen, dreistufigen Preisbildung als Zugangsvoraussetzung für den europäischen Pharmamarkt. Der pU soll hierzu der EMA alle erforderlichen Daten im Kontext des Zulassungsantrages übermitteln, ggf. könnte ein Innovationsbonus durch eine Technologiebewertung (*health technology assessment*, HTA) befürwortet und schließlich seitens der Europäischen Kommission beschlossen werden (Hendrickx, 2021).

Abb. 7.2: Eingabemaske des AIM Fair Pricing Calculators

DESCRIPTION OF THE MEDICINE AND THE PATIENT POPULATION

<p>Type of disease</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Select from the list below ?</div>	<p>Estimated total patient population (prevalence/incidence /number of patients)</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Enter number of patients /10 years period ?</div>
<p>Target population (automatic)</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">0 patients (10 year period) ?</div>	<p>Treated population (automatic)</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">50% ?</div>
<p>Global R&D cost for the drug developer</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Select from the list below ?</div>	<p>Number of expected competitors (market share)</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Select from the list below ?</div>
<p>Composition of the medicine/Production cost</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Select from the list below ?</div>	<p>Average duration of treatment in months</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">Enter value between 1 and 120 ?</div>
<p>Sales and medical information (automatic)</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">20% of R&D cost ?</div>	<p>Basic profit (automatic)</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">8% of total cost ?</div>

AIM, 2021; <https://fairpricingcalculator.eu/>

Abb. 7.3: Eingabemaske 2 des AIM Fair Pricing Calculators – Level of Innovation

LEVEL OF INNOVATION BASED ON THE THERAPEUTIC VALUE

Select one or more items :

- 5 The medicine is indicated for a life-threatening or chronically debilitating disease
- 5 The medicine has no alternative
- 30 The medicine is curative (the disease is cured) or has a major impact on the course of the disease
- 5 The medicine has shown a progression-free survival (PFS) gain vs the comparator of at least 6 months or 50%
- 5 The medicine has shown an overall survival (OS) gain vs the comparator of up to 6 months or has a *minor* impact on the course of the disease
- 10 The medicine has shown an overall survival (OS) gain vs the comparator of more than 6 months or has a *moderate* impact on the course of the disease
- 10 The medicine has shown a *major* improvement of the quality of life (QoL)

AIM, 2021; <https://fairpricingcalculator.eu/>

Nachfolgend werden die Arche-Typen des AIM-Rechners anhand der in den vorangegangenen Innovationsreporten bewerteten Arzneimittel dargestellt.

Orphan Drugs bzw. Ultra-Rare-Diseases

Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)

Zur Therapie der 5q-assoziierten-spinalen Muskelatrophie (SMA), einer progredienten, neurodegenerativen Erkrankung, welche je nach Beginn (*in utero* bzw. im Erwachsenenalter) in fünf Subtypen mit je unterschiedlichen Schweregraden unterschieden wird (0 bis 4), stehen nunmehr verschiedene Therapiealternativen zur Verfügung. Diese umfassen Arzneimittel zur täglichen oralen Gabe (Risdiplam (Evrysdi®)), zur wiederholten intrathekalen Injektion (Nusinersen (Spinraza®)) oder einmaligen Gentherapie (Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)) (G-BA, 2021g; G-BA, 2021f; G-BA, 2017a; EMA CHMP, 2017; EMA CHMP EMA CAT, 2020; EMA CHMP, 2021). Letztere war bei Markteinführung weltweit die Arzneitherapie mit den höchsten Kosten. Onasemnogen-Abeparvovec bietet Hoffnung für Eltern, deren Neugeborene mit SMA Typ 1 ohne Therapie eine schwere Behinderung erleiden oder gar in den ersten Lebensjahren versterben könnten. Eine rationale Bewertung dieser Therapieoption gestaltet sich jedoch anspruchsvoll. Das emotionale Marketing des pU mit einer „Lotterie“ von weltweit 100 Anwendungen für Patienten ohne medizinische Priorisierung nach Schweregrad der Symptome, manipulierte, präklinische Tierversuchsdaten im Kontext der FDA-Zulassung (FDA,

2019) und der Zukauf des mit öffentlichen Geldern geförderten Entwicklungsunternehmens der Therapie (Beckmann Schillinger, 2020) AveXis für 8,7 Mrd. US Dollar werfen substanzielle sowie ethische Fragen auf (Kirschner et al., 2020; Naumann-Winter et al., 2020). Onasemnogen-Abeparvovec wird derzeit nur stationär in spezialisierten Zentren angewendet, wobei eine einmalige Applikation erfolgt. Mit Eintrag in die Lauer-Taxe, dem Preisverzeichnis deutscher Apotheken, zum 1. Juli 2020 wurde daher nur der Klinik-Einkaufspreis von 1.945.000 Euro publiziert. Berechnet man die Therapiekosten mit dem *Fair Pricing Calculator* von AIM unter Nutzung entsprechender Parameter, so ergibt sich ein fairer Preis von 894.457,25 Euro, d. h. 46 % des aktuellen Krankenhausapotheken-Einkaufspreises. Berücksichtigt man die Kaufkraft Deutschlands mit einem 20 %igen Aufschlag, so ergibt sich ein Preis von 1.073.348,709 Euro, mithin 55 % des derzeitigen Klinik-EK-Preises. Der G-BA bewertete Onasemnogen-Abeparvovec zweimal, einmal als *Orphan Drug* und ein zweites Mal nach Überschreiten der 50 Mio. Euro-Grenze im Rahmen eines regulären Verfahrens. Im aktuellen Beschluss vom 04.11.2021 konnte in allen Subgruppen mangels adäquater Daten des pU kein Zusatznutzen gegenüber zVT Nusinersen belegt werden. Die Verhandlung eines Erstattungsbetages zwischen pU und GKV-SV dauert noch an.

[Parameter: ultra-rare-disease; Prävalenz SMA Typ I 0,17 pro 100.000 (G-BA, 2021c); 761 Patienten in 10 Jahren; 50 % Behandlungsquote; R&D-Kosten 250 Mio. Euro; 1 competitor (1/2 of the market) Risdiplam war zum Zeitpunkt der Markteinführung noch nicht zugelassen; Gentherapie 60.000 € je Anwendung; Sales und Med-Wiss-Kosten 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Vollkosten; Innovationsbonus 35 % (life-threatening disease: 5 %; plus major impact on the course of the disease: 30 %)]

Nusinersen (Spinraza®)

Mit Nusinersen (Spinraza®) kam zur Therapie der SMA bereits im Jahr 2017 ein Antisense-Oligonukleotid zu intrathekalen Anwendung (Lumbalpunktion) auf den Markt. Anfangs werden vier Gaben an den Tagen 0, 14, 28 und 63 verabreicht, sodann sind alle vier Monate (120 Tage) Erhaltungsdosen erforderlich, mithin 34 Gaben binnen zehn Jahren (EMA CHMP, 2017). Der G-BA bewertete Nusinersen im zweiten Beschluss vom 20.05.2021 nach Überschreiten der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze in diversen Subgruppen, d. h. je nach 5q-SMA-Typ bzw. Anzahl vorhandener Kopien des SMN2-Gens. Für 5q-SMA Typ 1 attestierte er einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (ZN). Bei SMA Typ 2 stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN fest, bei Typ 3 bzw. 4 konnte ein ZN jedoch nicht belegt werden. Bei präsymptomatischen Patienten mit noch zwei SMN2-Genkopien gab es einen Anhaltspunkt für einen erheblichen ZN, bei drei SMN2-Genkopien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren ZN, jedoch bei mehr als drei SMN2-Genkopien konnte ein ZN nicht belegt werden (G-BA, 2021d).

Im Innovationsreport 2020 wurde Nusinersen mit zwei grünen Ampeln bewertet, eine für verfügbare [neue] Therapien und eine für (Zusatz-) Nutzen. Ein Kostenvergleich wurde aufgrund des *Orphan-Drug*-Status nicht durchgeführt (Glaeske et al., 2020).

Der G-BA weist für das erste Jahr der Therapie GKV-Nettokosten in Höhe von 566.745,01 Euro aus, hiernach 261.574,62 Euro jährlich, woraus sich im Rahmen einer Zehnjahresperiode durchschnittliche Kosten in Höhe von 292.091,66 Euro pro Jahr ergeben. Aus dem zweiten Beschluss des G-BA zu Nusinersen errechnet sich eine minimale Prävalenz von 1,22/100.000 sowie eine maximale von 1,44/100.000. Mit dem *Fair Pricing Calculator* ergibt sich bei einer Prävalenz von 1,44/100.000 ein fairer Preis für die Therapie mit Nusinersen in Höhe von 21.876,08 Euro bzw. von 25.020,29 Euro pro Jahr bei einer Prävalenz von 1,22/100.000. Berücksichtigt man die Kaufkraft in Deutschland mit einem 20 %-igen Aufschlag, so erhöht sich der faire Preis auf 26.151,30 Euro bzw. 30.024,35 Euro pro Jahr, d. h. 10 % bzw. 12 % der derzeitigen durchschnittlichen Jahrestherapiekosten (APU), die in Folge freier Preiswahl des pU definiert werden. Im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen wurde der Preis des pU um rund 16 % gesenkt. Legt man Forschungs- und Entwicklungskosten (R&D) in Höhe von 30,5 Mio. US Dollar bzw. 25.656.124 Euro (Kurs 02.08.2021 1 US Dollar = 0,84 Euro) zu Grunde, so ergeben sich mittels *AIM Fair Pricing Calculator* kaufkraftadjustierte Jahrestherapiekosten von 7.475,24 Euro bzw. 7.862,45 Euro, d. h. ca. 3 % des derzeit vom pU beanspruchten Preises (APU) für eine einjährige Therapie.

Dieses Beispiel verdeutlicht den immensen Bedarf an Transparenz im Rahmen der Markteintrittspreise neuer Arzneimittel im paneuropäischen Kontext.

[Parameter: ultra rare disease; 1,22 bzw. 1,44 Patienten je 100.000 Personen; 5.460 bzw. 6.444 behandelte Personen binnen 10 Jahren, Anteil 50 %; 250 Mio. Euro R&D-Kosten; 0 competitors (total market); orphan chemical 250 Euro/ Monat; 34 Anwendungen in 10 Jahren; 20 % der R&D-Kosten für Sales & Med-Wiss; Basis-Profit 8 % der Vollkosten; Innovationsbonus 40 %: medicine has no alternative [Markteintritt]: 5 % plus life-threatening disease: 5 % plus major impact on disease: 30 %]

Tabelle 7.1: Nusinersen (Spinraza®) im AIM Fair Pricing Calculator

AIM Fair Pricing Calculator		
Art der Krankheit	sehr selten	
Prävalenz	1,44 pro 100.000	
Zielpopulation (automatisch)	6.444 pro 10 Jahre	
Behandelte Population (automatisch)	50 %	
Globale R&D Kosten für das pU	250 Mio .€	30,5 Mio. US \$ = 25.656.124 €
Anzahl erwarteter Konkurrenten (Marktanteil)	0 Konkurrentenr (Gesamtmarkt)	
Zusammenstellung des Arzneimittels/Produktionskosten	<i>Orphan</i> Chemikalie 250 €/Monat	
Durchschnittliche Behandlungsdauer [Monate]	34	
Vertrieb und Med-Wiss-Info (automatisch)	20 % der R&D Kosten	
Basis-Profit	8 % der Vollkosten	
Innovationslevel basierend auf therapeutischen Nutzen	40 %	
AIM -> Bestandteile des fairen Preises (pro Behandlung, pro Patient)		
R&D Kosten	27.816,57 €	2.854,66 €
Produktionskosten	8.500,00 €	8.500,00 €
Verkauf und medizinische Informationen	5.563,31 €	570,93 €
Basisprofit	3.350,39 €	954,05 €
Innovationsbonus	16.751,96 €	4.770,24 €
Faire Preiskalkulation		
Fairer Preis pro Behandlung, pro Patient	61.982,23 €	17.649,88 €
Fairer Preis pro Behandlungsmonat, pro Patient	1.823,01 €	519,11 €
Faire Preise pro Behandlungsjahr		
Faire Jahrestherapiekosten an Kaufkraft D adjustiert	26.251,30 €	7.475,24 €

Chronische Erkrankungen

Sacubitril-Valsartan (Entresto®)

Die Kombination der Wirkstoffe Sacubitril und des bereits generisch verfügbaren Valsartan (Handelsname: Entresto®) wurde zur Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zugelassen und zum Januar 2016 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet (EMA, 2021b). Der G-BA attestierte im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung vom 16.06.2016 bei Patienten ohne Diabetes mellitus (ca. 68 %) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN, bei Patienten mit Diabetes mellitus (ca. 32 %) jedoch nur einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN. Die Preise des Kombinationspräparates werden nach Packungsgrößen (20/56/196 Stück) unabhängig von der jeweiligen Wirkstärke (24/26 mg; 49/51 mg oder 97/103 mg) gestaffelt, d. h. es besteht hierbei seitens des pU kein offensichtlicher Bezug zwischen dem Preis des Fertigarzneimittels und den Kosten der Wirkstoffmenge bzw. Wirkstärke. Der G-BA gibt als Jahrestherapiekosten bei zweimal täglich einer Tablette Sacubitril/Valsartan 2.431,91 Euro GKV-Netto (16.06.2016) an. Durch den Erstattungsbetrag wurden die Jahrestherapiekosten um 23 % reduziert. Legt man die aktuell verfügbare N3-Packung mit 196 Tabletten mit einem Stückpreis von 2,66 Euro und einen Verbrauch von 730 Tabletten pro Jahr zu Grunde, so ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.945,15 Euro GKV-netto [Stand: 15.07.2021].

Nach dem AIM *Fair Pricing Calculator* errechnen sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 898,74 Euro bis 917,84 € unter Berücksichtigung der Kaufkraft des deutschen Marktes (entsprechend 20 % Aufschlag), mithin 56 bis 57 % der derzeitigen Jahrestherapiekosten [APU].

[Parameter: chronic disease; 0,66 % bzw. 1,62 % Anteil der Patienten an der Bevölkerung [Daten des G-BA Beschlusses]; mithin 2.953.500 bis 7.249.500 Patienten binnen 10 Jahren; 50 % Behandlungsquote; 250 Mio. Euro R&D-cost; 2 competitors (1/3 of the market); Chemical (50 Euro/month) production cost; 120 Behandlungsmonate; Sales & Med.-Wiss. 20 % of R&D cost; 8 % of total cost as Basis Profit; Innovations-Bonus 15 %: life-threatening disease 5 % plus improvement of the quality of life: 10 %].

Empagliflozin (Jardiance®)

Der Hemmstoff des renalen Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (*Sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT 2) Empagliflozin (Handelsname: Jardiance®) erhielt nach Dapagliflozin und Canagliflozin als drittes Gliflozin am 22.05.2014 die Zulassung. In der EU kann Empagliflozin für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Monotherapie verordnet werden, sofern Diät und Sport nicht ausreichen bzw. Metformin aufgrund von Kontraindikationen nicht

angewendet werden kann sowie in Kombination mit oralen Antidiabetika und Insulin. Empagliflozin wurde erstmals zum 15.08.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Im Juli 2021 wurde das Anwendungsgebiet auf die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz ausgeweitet.

Der G-BA konnte im ersten Beschluss vom 15.02.2015 bei Empagliflozin basierend auf den vom pU eingereichten Daten keinen Zusatznutzen erkennen. In einem zweiten Verfahren basierend auf neuen Studien wurden im Beschluss vom 01.09.2016 fünf Subgruppen unterschieden. In Monotherapie sowie in Kombinationstherapie bei Patienten ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt (Subgruppe a), entsprechend 15,2 % der Patienten. In Kombination mit Metformin konnte der G-BA bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN attestieren, mit kardiovaskulärer Erkrankung stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN fest. In einer Zweifachkombination mit weiteren Antidiabetika außer Metformin und Insulin konnte bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung kein ZN belegt werden, mit kardiovaskulärer Erkrankung hingegen ergab sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN. Im Rahmen einer Dreifachkombination konnte bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung kein ZN belegt werden, mit kardiovaskulärer Erkrankung ergab sich wieder ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN. Für die Kombination mit Insulin ergibt sich das gleiche Ergebnis, d. h. ohne kardiovaskuläre Erkrankung kein Beleg für einen ZN, mit hingegen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN (G-BA, 2016).

Das Beispiel Empagliflozin zeigt eindrücklich, dass die Preisbildung basierend auf dem Nutzen für Patienten in Subgruppen spezifisch erfolgen sollte, um einen fairen Preis erzielen zu können. Die beiden Wirkstärken 10 mg und 25 mg weisen je Packungsgröße (30 bzw. 100 Stück) den gleichen Preis auf, d. h. vom pU erfolgt eine Preisbildung ohne öffentlich nachvollziehbaren Zusammenhang zu den tatsächlichen Wirkstoffmengen bzw. –kosten. Gemäß Lauer-Taxe sind die Tabletten mit 25 mg nicht dosisgleich teilbar, sodass eine theoretisch sparsame ärztliche Verordnung mit Dosierungsvorgabe des Halbierens der Tabletten seitens des pU ausgeschlossen wird. Geht man von Kosten in Höhe von 1,81 Euro je Tablette GKV-Netto aus, ergeben sich für Empagliflozin bei einem Verbrauch von 365 Tabletten Jahrestherapiekosten in Höhe von 659,15 Euro [Lauer-Taxe: 15.07.2021]. Durch den Erstattungsbetrag sank der ursprünglich vom pU geforderte Preis bereits um 14 %. Mittels AIM *Fair Pricing Calculator* ergibt sich adjustiert an die Kaufkraft in Deutschland ein fairer Preis für eine zwölfmonatige Therapie in Höhe von 861,26 Euro bis 863,12 Euro unter Berücksichtigung entsprechender Parameter. Es erstaunt, dass der faire Preis rund 65 % über dem aktuellen Marktpreis (APU) liegt. Zu beachten ist, dass Empagliflozin als dritter SGLT2-Hemmer auf den Markt kam

und man an den Innovationsgrad andere Maßstäbe anlegen sollte (siehe auch sogenannte „Me-Too-Präparate“). Zudem gab es neue Signale zum Nutzen-Risiko-Verhältnis in Form von Warnhinweisen („Rote-Hand-Briefe“ und Informationsschreiben) zum Risiko des Auftretens von atypischen diabetischen Ketoazidosen oder Fourniergangrän (AKdAE, 2016; AKdAE, 2019). Somit stellt sich die Frage, inwiefern der *Fair Pricing Calculator* von AIM Me-too-Präparate und negative Effekte von neuen Arzneimitteln (Rote-Hand-Briefe) mit noch lückenhafter Datenlage zukünftig berücksichtigen könnte.

[Parameter: chronic disease; 1,51 % bzw. 1,75 % Anteil Erkrankter an der Bevölkerung; d. h. Target population 6.757.250 bzw. 7.831.250 Personen; 50 % treated Population; 250 Mio. Euro global R&D cost; 2 competitors (1/3 of the market); Production cost 50 Euro/ month chemical; 120 Monate Behandlungsdauer; Sales & Med-Wiss. 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Gesamtkosten; 10 % Innovationsbonus: nur bei Subgruppen entsprechende Effekte, daher life-threatening disease 5 % plus minor impact on disease 5 %].

Secukinumab (Cosentyx®)

Der vollständig humane monoklonale Antikörper Secukinumab (Handelsname: Cosentyx®) bindet selektiv an Interleukin 17A, ein Entzündungen förderndes Zytokin, und neutralisiert dies. Secukinumab erhielt am 14.01.2015 die Zulassung für das erste Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis in der EU, Erweiterungen der Anwendungsgebiete auf Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew sowie axiale Spondyloarthritis folgten (EMA, 2021a). Erstmals wurde das biotechnologisch hergestellte Secukinumab am 01.06.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Der G-BA attestierte Secukinumab in mehreren Bewertungsverfahren zur Indikation Plaque-Psoriasis bei rund zwei Dritteln der Patienten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, auch im Innovationsreport 2018 erhielt Secukinumab folglich eine grüne Ampel für den (Zusatz-) Nutzen (G-BA, 2017c; Glaeske et al., 2018). Andererseits warnte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vor einem Gruppeneffekt bei der Anwendung von Anti-IL-17A-Therapeutika im Kontext einer möglichen Induktion und/oder Demaskierung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (AKdAE, 2018). Secukinumab wird subkutan angewendet, im ersten Monat wöchentlich (vier Gaben), sodann reicht eine Erhaltungsdosis einmal im Monat aus, was zum Verbrauch von 15 Dosen im ersten Jahr und fortfolgend 12 Dosen p. a. führt, mithin 123 Anwendungen binnen zehn Jahren bzw. durchschnittlich 12,3 pro Jahr. Secukinumab wird in Fertigspritzen bzw. Fertigpens mit 150 mg bzw. 300 mg Wirkstoff angeboten. In Folge des von pU und GKV-SV verhandelten Erstattungsbetrages sank der Preis um 13 %. Aktuell belaufen sich die Kosten einer Therapie mit Secukinumab auf 23.259,95 Euro im ersten Jahr (15 Anwendungen), fortan 18.607,96 Euro jährlich, d. h. im Durchschnitt liegen die Jahrestherapiekosten bei 19.073,16 Euro [Stand: Lauer-Taxe: 15.07.2021]. Der Anteil der therapierten Bevölkerung liegt bei 0,07 % bis 0,33 % bzw. einer Prävalenz von je 72,6 bis

326,0/ 100.000 in der erstzugelassenen Indikation. Bezieht man alle bis heute zugelassenen Patientengruppen mit ein, ergeben sich Werte von 0,13 % bis 0,48 % bzw. eine Prävalenz von 155,9 bis 550,1/ 100.000. Dieser Unterschied gewinnt an Bedeutung, da die Anzahl der potenziell therapierten Patienten für die Berechnung eines fairen Preises im *Fair Pricing Calculator* von AIM berücksichtigt werden. Je größer das mögliche Patientenkollektiv ist, desto geringer fällt der faire Preis aus. Zu Markteintritt ohne weitere Anti-IL17A-Therapeutika, wie die zwischenzeitlich verfügbaren Ixekizumab oder Brodalumab, ergeben sich jährliche Therapiekosten von 3.113,80 Euro bis 3.206,63 Euro pro Jahr bzw. unter Berücksichtigung der Mitbewerber und größerer Patientenkollektive 3.140,35 Euro bis 3.279,14 Euro pa. Im Ergebnis liegt der faire Preis einer Therapie mit Secukinumab bei 21 % bis 22 % des aktuell vom pU geforderten Preises (APU) pro Jahr.

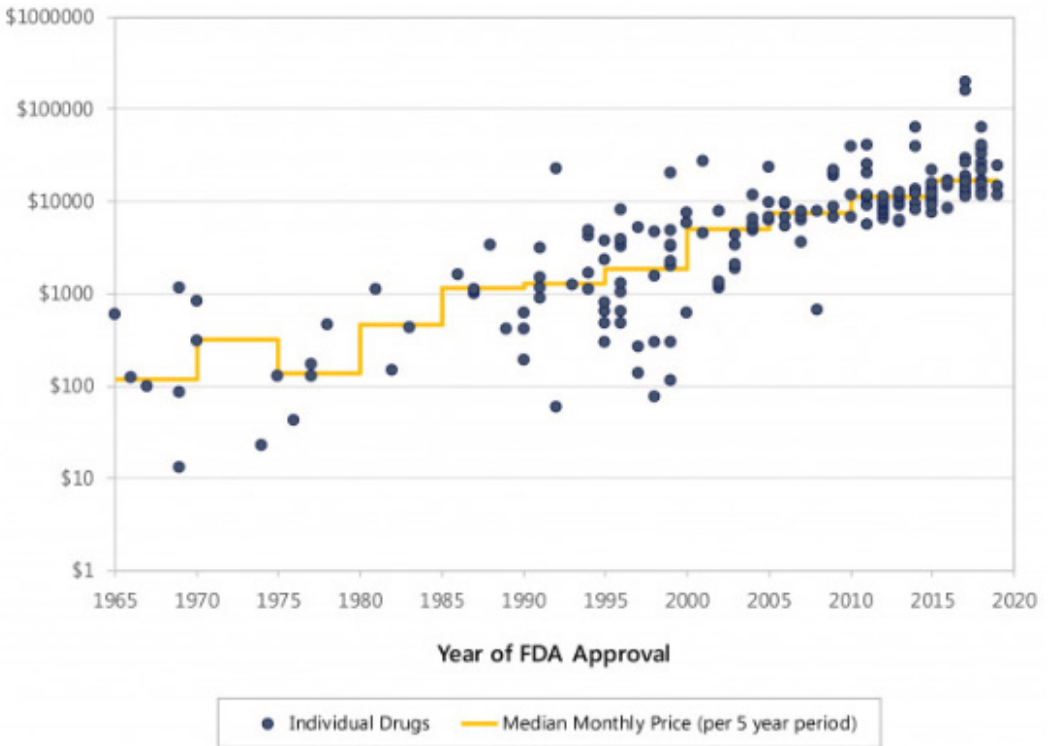
Das Beispiel Secukinumab verdeutlicht, dass im Rahmen der Berechnung eines fairen Arzneimittelpreises auch die stufenweise Erweiterung der Anwendungsgebiete mit berücksichtigt werden muss, bestenfalls anhand einer kontinuierlichen Prüfung von vorliegender Evidenz, neuen Therapieoptionen und neuen unerwünschten Effekten.

[Parameter: chronic disease; 0,13 % bzw. 0,48 % Anteil Erkrankter an der Bevölkerung; d. h. Target population 581.750 bzw. 2.148.000 Personen; 50 % treated Population; 250 Mio. Euro global R&D cost; 2 competitors (1/3 of the market); Production cost 150 Euro/ month biological; 120 Monate Behandlungsdauer; Sales & Med-Wiss. 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Gesamtkosten; 35 % Innovationsbonus: life-threatening-disease: 5 % plus medicine is curative: 30 %].

Onkologie

Peter Bach vom *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* hat die Entwicklung der monatlichen Therapiekosten von neuen Arzneimitteln in der Onkologie zum Zeitpunkt der FDA-Zulassung, d. h. zumeist weltweit erstem Marktzugang, von 1965 bis 2019 analysiert. Nachfolgende Darstellung verdeutlicht den Trend zu stark wachsenden Preisen. Lagen die monatlichen Therapiekosten bzw. medianen monatlichen Kosten im Jahr 1965 noch bei 100 bis 1.000 US Dollar, so sind im Jahr 2019 Kosten von rund 10.000 bis über 100.000 US Dollar monatlich für eine Krebstherapie zu verzeichnen, die logarithmische Skala ist hierbei zu beachten (Bach, 2021).

Abb. 7.4: „Monatliche und mediane Kosten von Arzneimitteln in der Onkologie zum Zeitpunkt der FDA-Zulassung 1965 bis 2019“



modifiziert nach Peter Bach MSKCC

Im Folgenden werden exemplarisch die Arzneimittelpreise eines biotechnologisch hergestellten Antikörpers und einer klassischen, chemisch synthetisch produzierten Wirkstoffkombination dargestellt.

Nivolumab (Handelsname: Opdivo®)

In der Gruppe der sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) stehen derzeit die Wirkstoffe Ipilimumab (Markteintritt: 01.08.2011), Nivolumab (15.07.2015), Pembrolizumab (15.08.2015), Atezolizumab (15.10.2017), Durvalumab (15.10.2018) sowie Cemiplimab (01.08.2019) in diversen, stetig wachsenden Anwendungsgebieten zur Verfügung. ICI aktivieren indirekt die körpereigene T-zelluläre Abwehr, indem physiologische Mechanismen zum Schutz einer über-

schießenden Autoimmunantwort ausgehebelt werden. Nivolumab blockiert als humaner, monoklonaler Antikörper den auf T-Lymphozyten gebildeten *Programmed (cell) death-1*- Rezeptor, PD-1-Rezeptor, wodurch eine Schwächung der Abwehr durch PD-L1 bzw. PD-L2 auf Tumorzellen unterbleibt (at, 2021).

Der G-BA führt in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen zum Wirkstoff Nivolumab aus, dass die Berechnung der Jahrestherapiekosten basierend auf der Arzneimittelpreisverordnung und der Anlage 3 der zwischen Deutschem Apothekerverband (DAV) und GKV-Spitzenverband (GKV-SV) verhandelten Preise der Hilfstaxe näherungsweise basierend auf den Preisen der benötigten Fertigarzneimittelpackungen plus Arbeitspreis (71 Euro je applikationsfertiger Lösung monoklonaler Antikörper) erfolgt. Zu beachten sei laut G-BA hierbei wiederum, dass die Hilfstaxe stetig, dynamisch verhandelt werde und sich zudem eine Intransparenz dadurch ergebe, dass gesetzliche Krankenversicherungen mit herstellenden Apotheken auch vertrauliche Preise unterhalb der Hilfstaxenpreise verhandeln könnten, die dem G-BA nicht vorliegen (G-BA, 2017b).

Der G-BA hat bisher 17 Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab durchgeführt (G-BA, 2021e). Im Zuge anschließender Verhandlungen von pU und GKV-SV ergaben die Erstattungsbeträge einen um 26 % gegenüber dem Markteintrittspreis gesenkten Preis.

Vereinfachend werden die Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Nivolumab in der Dosierung von 240 mg fix alle zwei Wochen, d. h. 26 Zyklen pro Jahr berechnet. Diese belaufen sich auf 79.308,84 Euro GKV-netto bzw. 65.799,50 Euro auf Basis des APU pa. Für die Preisanalysen fallen die Kosten der Herstellung der Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen in Apotheken nicht ins Gewicht, sie belaufen sich aber auf 1.846 Euro (26 x 71 Euro) [Lauer-Taxe Stand: 15. Juli 2021] (G-BA, 2021b; G-BA, 2021a).

Mittels AIM *Fair Pricing Calculator* ergibt sich für die erstzugelassene Indikation Melanom (ICD-10 C43; Inzidenz nach GEKID (GEKID-Atlas, 2021): 39,3/100.000) unter Berücksichtigung entsprechender Parameter ein fairer Preis von 13.825,58 Euro pro Jahr. Im Anwendungsgebiet malignes Pleuramesotheliom (ICD10: C45.0) mit der niedrigsten Inzidenz aller zugelassenen Indikationen von 2,2/100.000 ermittelt AIM faire Jahrestherapiekosten in Höhe von 22.958,58 Euro. Setzt man bei ansonsten gleichen Parametern eine kumulative Inzidenz über alle Anwendungsgebiete von 254,9/100.000 in den *Fair Pricing Calculator* ein, so ergeben sich faire Kosten in Höhe von 13.367,50 Euro pro Jahr.

Im Ergebnis liegen die mittels AIM *Fair Pricing Calculator* berechneten Jahrestherapiekosten für Nivolumab um den Faktor 3 bis 5 unterhalb den vom pU derzeit am Markt realisierten Preisen [APU].

Tabelle 7.2: G-BA Bewertungsverfahren zu Nivolumab (n=17) (G-BA, 2021e).

G-BA-Verfahren	Beginn
Hodgkin-Lymphom	01.01.2017
Malignes Pleuramesotheliom; Erstlinie + Ipilimumab	01.07.2021
Melanom	15.07.2015
Melanom, adjuvante Therapie	01.09.2018
Melanom; Kombination + Ipilimumab	15.06.2016
Melanom; Neubewertung adjuvante Therapie	01.04.2021
Melanom; Neubewertung BRAF-V600-WT Erstlinie + Ipilimumab	15.06.2018
Melanom; Neubewertung BRAF-V600-WT Erstlinie + Ipilimumab	15.06.2017
Nierenzellkarzinom	01.05.2016
Nierenzellkarzinom; Erstlinie + Cabozantinib	01.05.2021
Nierenzellkarzinom; Erstlinie + Ipilimumab	15.02.2019
NSCLC; Kombination + Ipilimumab + Pt-CT Erstlinie	15.12.2020
NSCLC; Nichtplatteneithelhistologie; nach CT	01.05.2016
NSCLC; Platteneithelhistologie; nach CT	15.08.2015
Platteneithelkarzinom des Ösophagus; nach Vortherapie	01.01.2021
Platteneithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich	01.06.2017
Urothelkarzinom	01.06.2017

Das Beispiel Nivolumab unterstreicht die Komplexität der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen bzw. von bekannten Wirkstoffen bei Ausweitung der Zulassung auf neue Anwendungsgebiete sowie deren Preisbildung. Mit zunehmender Anwendung steigen einerseits die Einnahmen des pU und andererseits relativieren sich auch die fixen Kosten in Folge von Skaleneffekten. Eine kontinuierliche Anpassung der Bewertung aber auch der Preisbildung an Kosten und Nutzen im gesamten Patientenkollektiv erscheint dringend notwendig. In Ergänzung zur frühen Nutzenbewertung nach AMNOG wäre eine Lösung in Form einer kontinuierlichen Bewertung anhand bestmöglicher Evidenz und eines hiervon abgeleiteten dynamischen Preises zu suchen.

[Parameter: cancer; 39,3/100.000; 1.758.675 Patienten in 10 Jahren; 50 % Behandlungsquote; 250 Mio. Euro R&D-cost; 2 competitors (2/3 of the market); Biological 150 Euro Production cost; 60 Monate Therapiedauer; Sales & Med.-Wiss.-Kosten 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % of total cost; 15 % Innovation Bonus: life-threatening disease 5 % plus OS gain >6 months 10 %].

Trifluridin/Tipiracil (Handelsname: Lonsurf®)

Die Kombination des Nukleosid-Analogons Trifluridin mit dem Thymidin-Phosphorylase-Inhibitor Tipiracil (Handelsname: Lonsurf®) erhielt am 25.04.2016 die Zulassung zur Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) in der EU als Monotherapie bei Patienten, die bereits verfügbare Arzneimittel erhielten oder diese in Folge von Kontraindikationen nicht erhalten können. Im Jahr 2019 kam die Anwendung bei metastasiertem Magenkarzinom hinzu, die auch Adenokarzinome des gastro-oesophagealen Übergangs umfasst (EMA, 2016). Beim mKRK attestierte der G-BA in zwei Bewertungsverfahren einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN, in der zweiten Indikation lediglich einen Hinweis auf einen geringen ZN basierend auf einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (*Overall survival*, OS) um 2 bzw. 2,1 Monate. Das progressionsfreie Überleben (*Progression free survival*, PFS) wurde je nach Studie um 0,2 bis 0,4 Monate verlängert, Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden vom pU nicht eingereicht und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) fielen mehr schwerwiegende UAW des CT-CAE-Grades ≥ 3 auf (G-BA, 2020). Im Innovationsreport 2019 erhielt das Kombinationspräparat gelbe Ampeln (Glaeske et al., 2019).

Die Jahrestherapiekosten belaufen sich auf 43.985,80 Euro GKV-netto bzw. 35.099,96 Euro (APU) [Lauer-Taxe mit Preisen zum 15.07.2021]. Im Zuge der Verhandlungen des Erstattungsbetrages kam es zu einer Preisreduktion um 35 % (APU). Mit dem *Fair Pricing Calculator* von AIM ergeben sich basierend auf Inzidenzen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institutes (RKI, 2021) Jahrestherapiekosten von 1.196,50 Euro bis 2.689,20 Euro, mithin 3,5 % bis 7,7 % des vom pU aktuell berechneten Preises (APU) unter Berücksichtigung entsprechender Parameter. Im Ergebnis ruft der pU somit einen 13 bis 29-fach höheren Preis im Vergleich APU vs. AIM auf.

[Parameter: Cancer, Inzidenz pro Jahr 22,2 mMagenCA/83,2 mKRK/ alle Indikationen 105,4; target population bezogen auf zehn Jahre 993.450/3.723.200/4.716.650; 50 % treated population; 250 Mio. Euro globale R&D Kosten; 0 competitors; Produktionskosten 50 Euro pro Monat; durchschnittliche Behandlungsdauer zwei Monate; Sales und Med.-Wiss. 20 % der R&D-Kosten; Basis-Profit 8 % der Gesamtkosten; Innovationsbonus 10 %: life-threatening disease: 5 % plus OS-gain up to 6 months: 5 %].

Das Beispiel des Kombinationspräparates Trifluridin/Tipiracil zeigt einerseits, dass die Preisbildung bei Arzneimitteln in der Onkologie losgelöst von den tatsächlichen Produktionskosten erfolgt und eine Bewertung des Nutzens und der Preisbildung kontinuierlich erfolgen sollte, mithin die Erstattungsbeträge dynamisch am Stand der Evidenz adjustiert werden sollten.

Fazit

Das Konzept zur Berechnung fairer Arzneimittelpreise und dessen Umsetzung in Form des *Fair Pricing Calculators* der NGO AIM stellt in diesem Kontext eine Bereicherung dar. Es adressiert explizit die Frage nach adäquaten, d. h. auf Basis transparenter Vollkostenrechnungen ermittelten, Markteintrittspreisen neuer Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen. Im alltäglichen Gebrauch im Rahmen von Verhandlungen mit pU zu Arzneimittelpreisen liefert es Argumente für die Kostenträger und animiert die pU zu mehr Transparenz.

Die exemplarisch berechneten Jahrestherapiekosten und der Vergleich mit den aktuellen zeigen akuten Handlungsbedarf der Politik.

Tabelle 7.3: Vergleich der Jahrestherapiekosten innovativer Arzneimittel auf Basis des APU zu Markteintritt/aktuellen APU vs. AIM Fair Pricing Tool

Wirkstoff (Handelsname)	Jahrestherapiekosten auf Basis des APU			Relation	
	zu Markteintritt (MA)	am 15.07.2021	Fairer Preis AIM*	AIM vs. MA	AIM vs. 15.07.2021
Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)	1.945.000,00 €	1.945.000,00 €	1.073.348,70 €	1,8	1,8
Nusinersen (Spinraza®)	304.640,00 €	256.609,90 €	30.024,35 €	10,1	8,5
Sacubitril-Valsartan (Entresto®)	2.007,50 €	1.599,78 €	917,84 €	2,2	1,7
Empagliflozin (Jardiance®)	616,85 €	523,56 €	863,12 €	0,7	0,6
Secukinumab (Cosentyx®)	18.588,16 €	15.187,50 €	3.279,14 €	5,7	4,6
Nivolumab (Opdivo®)	88.920,00 €	65.799,50 €	13.367,50 €	6,7	4,9
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	54.220,83 €	35.099,96 €	2.689,20 €	20,2	13,1

* adaptiert an die Kaufkraft in Deutschland nach OECD (AIM plus 20%)

Mit Ausnahme von Empagliflozin sind die derzeitigen Jahrestherapiekosten zwei- bis 13-mal so hoch, bezogen auf den Markteintritt zwei bis 20-mal so hoch, wie sie gemessen an fairen Kriterien sein sollten. Die pU sollten erläutern, wie es zu dieser Diskrepanz kommt.

Analysiert man die durch Erstattungsbeitragsverhandlungen erzielten Reduktionen der Arzneimittelpreise gegenüber dem Stand zum Markteintritt, so fällt auf, dass diese bei 13 bis 31 % liegen. Bereits im Jahr 2016 hatten Busse und Kollegen für einen Warenkorb um 16 bis 27 % erhöhte Preise patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland im Kaufkraft adjustierten europäischen Vergleich ermittelt (Busse et al., 2016). Dies führt zur Frage, inwiefern die Zugeständnisse der pU im Rahmen

der Verhandlungen des Erstattungsbetrages relevant über die Differenz der höheren Marktpreise in Deutschland hinausgehen.

Nutzt man den *Fair Pricing Calculator* der NGO AIM, so fallen um 45 bis 95 % geminderte Jahrestherapiekosten gegenüber der bei Markteintritt beanspruchten auf (ApU). Zu beachten ist hierbei, dass die NGO AIM auch die Produktionskosten bei der Berechnung eines fairen Arzneimittelpreises berücksichtigt und die Gewinnmarge staffelt, d. h. von 8 % Basisprofit plus optionalen Innovationsbonus von bis zu 40 %, je nach evidentem Nutzenbeleg. Ausgenommen sind die Aufschläge von pharmazeutischem Großhandel und Apotheken.

Tabelle 7.4: Prozentuale Preisreduktion vs. Effekt des AIM *Fair Pricing Calculator*s

Wirkstoff	Handelsname	Preisreduktion	
		MA vs EB [GKV netto]	AIM vs. MA [ApU Markteintritt]
Onasemnogen-Abeparvovec	Zolgensma	kein	45 %
Nusinersen	Spinraza	16 %	90 %
Sacubitril-Valsartan	Entresto	23 %	54 %
Empagliflozin	Jardiance	14 %	-40 %
Secukinumab	Cosentyx	13 %	82 %
Nivolumab	Opdivo	26 %	85 %
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf	31 %	95 %

Der Umsatz der ausgewählten Arzneimittel ohne Zolgensma® lag bei 1,212 Mrd. Euro bzw. 5,9 % der Ausgaben der GKV für Arzneimittel mit Patentschutz (20,637 Mrd. Euro GKV-netto) im Jahr 2019 (Schwabe & Ludwig, 2020). Mit Hilfe der DDD-Umsätze je PZN in 2019 kann man zum Vergleich die Kosten errechnen, die bei Verwendung der fairen AIM-Preise entstanden wären. Diese betragen in der Stichprobe insgesamt etwa 444 Mio. Euro, woraus sich potentielle Einsparungen in Höhe von 63,3 % der Ausgaben des Jahres 2019 ergeben. Auf das Segment der Patent-Arzneimittel der GKV bezogen wären dies Einsparungen von rund 13 Mrd. Euro.

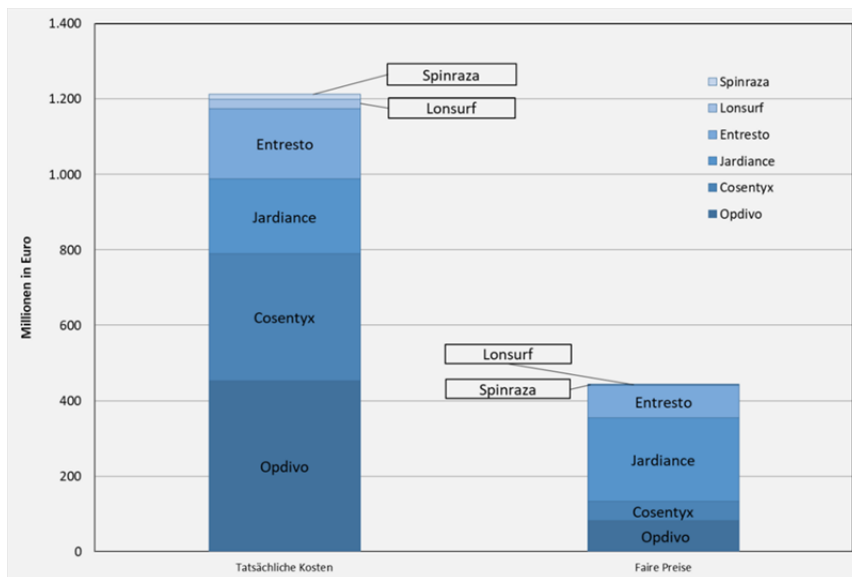
Tabelle 7.5: Potenzielle Einsparungen der GKV bei innovativen Wirkstoffen unter Nutzung des AIM *Fair Pricing Calculators* an ausgewählten Beispiel-Arzneimitteln bei aktuellem APU

INN	FAM	Ausgaben der GKV im Jahr 2019		Hypothetisches Einsparpotenzial der GKV Preise [15.07.2021]	
		Netto	hypothetisch nach AIM	Prozentual	
Onasemnogen-Abeparvovec	Zolgensma	NN	NN	NN	
Nusinersen	Spinraza	13.729.200 €	1.571.137 €	12.158.063 €	88,56 %
Sacubitril-Valsartan	Entresto	186.611.500 €	86.421.551 €	100.189.949 €	53,69 %
Empagliflozin	Jardiance	198.084.200 €	221.467.133 €	-23.382.933 €	-11,80 %
Secukinumab	Cosentyx	336.341.700 €	51.255.204 €	285.086.496 €	84,76 %
Nivolumab	Opdivo	453.619.400 €	82.197.307 €	371.422.093 €	81,88 %
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf	23.807.800 €	1.497.111 €	22.310.689 €	93,71 %
Auswahl neuer Arzneimittel		1.212.193.800 €	444.409.443 €	767.784.357 €	63,34 %
GKV-Patent-Arzneimittel		20.637.000.000 €		13.071.148.992 €	63,34 %
GKV-Arzneimittel-ausgaben gesamt		43.859.000.000 €			

Stand Lauer-Tab. 15.7.2021

In der Gesamtschau ist der *Fair Pricing Calculator* von AIM als sinnvolle Ergänzung zu bewerten. Die Details der Beschlüsse und tragenden Gründe einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln seitens des G-BA nach § 35a SGB V können in ihrer Komplexität jedoch nur bedingt dargestellt werden. Bei vielfachen Erweiterungen der Anwendungsgebiete (Bsp. Nivolumab) oder Me-too-Präparaten sind die Ergebnisse des *Fair Pricing Calculators* entsprechend zu würdigen. Er ist aber als lernendes System zu bewerten, viele Aspekte des Preiskalkulators müssen sicher überdacht und nachjustiert werden. Trotzdem kann dieser Preisfindungsansatz als eine Aufforderung an die pharmazeutischen Unternehmer verstanden werden, mehr Transparenz für die Preisgestaltung anzubieten, weil nur dann auf einer realistischeren Basis als derzeit Preisverhandlungen durchgeführt werden können – zum Nutzen der europäischen Gesundheitssysteme und damit der Krankenkassen und deren Versicherten, aber auch zur Weiterentwicklung des Vertrauens in den Willen der pharmazeutischen Unternehmen, die Gesundheitssysteme finanziell nicht zu überfordern. Daher sollte der AIM-Vorschlag als Anlass zu einer dringend notwendigen Diskussion Beachtung finden.

Abb. 7.5: Vergleich der GKV-Nettoausgaben in 2019 mit den hypothetischen Ausgaben unter fairen AIM-Preisen



Quellen

- AIM (2019a). AIM proposes to establish a European drug pricing model for fair and transparent prices for accessible pharmaceutical innovations. 2019. <https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2019/12/AIMfairpricingModel.pdf>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AIM (2019b). European patients need fair medicines prices. 2019. <https://www.aim-mutual.org/mediaroom/aim-presents-its-model-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals/?lang=de>, letzter Zugriff: 23.07.2021.
- AIM (2021a). AIM launches its calculator for fair medicines prices in Europe. 2021. <https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2021/06/PRAIMFairPricingJune2021.pdf>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AIM (2021b). AIM offers a tool to calculate fair and transparent European prices for accessible pharmaceutical innovations. 2021. https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2021/06/AIMs-fair-pricing-model-Accompanying-paper-to-the-fair-pricing-calculator_June2021.pdf, letzter Zugriff: 02.08.2021.
- AIM (2021c). Mitglieder der AIM. 2021. <https://www.aim-mutual.org/mitglieder-der-aim/?lang=de>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AIM (2021d). Wer wir sind. 2021. <https://www.aim-mutual.org/wer-sind-wir/?lang=de>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- AKdAE (2016). Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose während der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren. 2016. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2016/20160314.pdf>, letzter Zugriff: 28.07.2021.

- AKdAE (2018). Induktion und/oder Demaskierung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab („Aus der UAW-Datenbank“). 2018. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2018/20180406.html>, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- AKdAE (2019). Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren („Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors“). 2019. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- Alonso-Zaldivar R (2015). Maker of \$1,000 hepatitis C pill was focused on profits, not patients, report finds. 2015. <https://www.pbs.org/newshour/health/maker-of-1000-hepatitis-c-pill-was-focused-on-profits-not-patients-report-finds>, letzter Zugriff: 23.07.2021.
- at (2016). Finanzielle Spekulationen behindern Versorgung mit Arzneimitteln ... Strategien der Industrie am Beispiel Gilead und Sofosbuvir (Sovaldi). *arzneitelegramm*; 47(09/2016).
- at (2021). Wirkstoffgruppe: Checkpoint-Hemmer. 2021. <https://www.arzneitelegramm.de/db/01anzgruppe.php3?&knr=&art=Gruppe&nummer=Checkpoint-Hemmer&ord=uaw>, letzter Zugriff: 31.07.2021.
- Bach PB (2021). Price & Value of Cancer Drug. 2021. <https://www.mskcc.org/research-programs/health-policy-outcomes/cost-drugs>, letzter Zugriff: 23.07.2021.
- Beckmann S, Schillinger G (2020). Gentherapie - Geschäft mit der Hoffnung auf Heilung. *Gesundheit und Gesellschaft*(02).
- BMG (2021). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. 2021. http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- Busse R, Panteli D, Schauler J, Schröder H, Telschow C, Weiss J (2016). Preise patentgeschützter Arzneimittel im europäischen Vergleich zu den Listenpreisen in fünf ausgewählten europäischen Ländern. 2016. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_preise_eu_vergleich_2016.pdf, letzter Zugriff: 15.05.2021.
- Eckert N, Osterloh F (2020). Kritik an steigenden Preisen. *Deutsches Ärzteblatt* 117(40).
- EMA (2016). Lonsurf - trifluridine / tipiracil. 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- EMA (2021a). Cosentyx - secukinumab. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- EMA (2021b). Entresto - sacubitril / valsartan. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- EMA CHMP (2017). Spinraza (INN: Nusinersen) - EPAR. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spinraza-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- EMA CHMP (2021). Evrysdi (INN: risdiplam) - EPAR. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- EMA CHMP, EMA CAT (2020). Zolgensma (INN: onasemnogene abeparvec) - EPAR. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf, letzter Zugriff: 24.07.2021.

- FDA (2019). Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>, letzter Zugriff: 02.08.2021.
- G-BA (2008). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2008. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_IK-2021-06-03.pdf, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- G-BA (2016). Empagliflozin - 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. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- G-BA (2017a). Nusinersen - 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. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.
- G-BA (2017b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2017. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/272/>, letzter Zugriff 06.12.2021
- G-BA (2017c). Secukinumab - Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie / Anlage XII. 2017. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-280/2017-08-17_Geltende-Fassung_Secukinumab_D-167_D-276.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2021. G-BA (2020). Trifluridin/Tipiracil - Geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-541/2020-10-01_Geltende-Fassung_Trifluridin-Tipiracil_D-535.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2020.
- G-BA (2021a). Nivolumab - Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/#beschlusse>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- G-BA (2021b). Nivolumab - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff nach § 35a SGB V - Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/635/#beschlusse>, letzter Zugriff: 02.08.2021.
- G-BA (2021c). Nusinersen (Überschreitung der 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.
- G-BA (2021d). Nusinersen (Überschreitung der 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) - Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf, letzter Zugriff: 19.07.2021.
- G-BA (2021e). Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V - Nivolumab. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/filter/b-N-st-od-tg-e-0/ab/30/>, letzter Zugriff: 30.07.2021.
- G-BA (2021f). Onasemnogen-Apeparovvec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff nach § 35a SGB V. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/561/>, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- G-BA (2021g). Risdiplam (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) - Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V zum Wirkstoff. 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/680/>, letzter Zugriff: 24.07.2021.
- GEKID-Atlas (2021). Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner). C00-C97 Krebs gesamt ohne sonstige Tumoren der Haut (C44), incl. D09.0 und D41.4. https://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php, letzter Zugriff 06.12.21

- GKV-SV (2021a). Ausgaben für Arzneimittel (Apotheken, Versandhandel und Sonstige). 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Arzneimittel_B_2020_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- GKV-SV (2021b). Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2020 in Mrd. Euro. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsbereiche_Euro_2020_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- GKV-SV (2021c). Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2020 in Prozent. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsbereiche_Prozent_2020-1_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- GKV-SV (2021d). Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/service_1/publikationen/20210716_Positionspapier_Arzneimittelinnovationen_barrierefrei.pdf, letzter Zugriff: 31.07.2021.
- GKV-SV (2021e). Leistungsausgaben insgesamt: Entwicklung 2016 - 2020. 2021. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsausg_insg_B_2020_300.jpg, letzter Zugriff: 09.07.2021.
- Glaeske G, Broich K, Dicheva-Radev S, Fuchs D, Haberkamp M, Hinneburg I et al. (2020). Innovationsreport 2020. 2020. https://www.socium.uni-bremen.de/uploads/News/2020/Innovationsreport_2020_Kurzfassung.pdf, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- Glaeske G, Dicheva-Radev S, Fuchs D, Günther J, Hinneburg I, Muth L et al. (2018). Innovationsreport 2018. 2018. https://www.socium.uni-bremen.de/uploads/News/2018/121124_Innovationsreport_2018_Kurzfassung.pdf, letzter Zugriff: 28.07.2021.
- Glaeske G, Dicheva-Radev S, Fuchs D, Hinneburg I, Lübs A, Morawetz AS et al. (2019). Innovationsreport 2019. 2019. https://www.socium.uni-bremen.de/uploads/News/2019/190930_Langfassung_Innovationsreport_2019.pdf, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- Glaeske G, Ludwig W-D, Weißbach L (2017). Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Deutsches Ärzteblatt 114(45).
- Haas A (08.07.2016). Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Erstattung. Vortrag. Berlin.
- Hendrickx A (11.06.2021). AIM's European fair price calculator for medicines. Vortrag. Brüssel.
- hil (2019). Streit um WHO-Resolution für mehr Transparenz bei Arzneimittelkosten. 2019. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/103372/Streit-um-WHO-Resolution-fuer-mehr-Transparenz-bei-Arzneimittelkosten>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, Joncheere K de et al. (2016). Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries. *PLoS medicine* 13(5).
- Kirschner J, Fuchs D, Richter L, Glaeske G (2020). Spinale Muskelatrophie. In: Glaeske, G (Hrsg.) Innovationsreport. Bremen: Eigenverlag: 325–350.
- Laschet H (2014). Hepatitis C - Eine Arznei wertvoller als Gold. 2014. <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Eine-Arznei-wertvoller-als-Gold-242458.html>, letzter Zugriff: 04.08.2021.
- Moon S, Mariat S, Kamae I, Pedersen HB (2020). Defining the concept of fair pricing for medicines. *BMJ (Clinical research ed.)* 368.
- Naumann-Winter F, Haberkamp M, Löbker W, Broich K (2020). Zulassung von Nusinersen durch FDA und EMA. In: Glaeske, G (Hrsg.) Innovationsreport. Bremen: Eigenverlag: 351-362.

- Newton M, Scott K, Troein P (2021). EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey. 2021. <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>, letzter Zugriff: 13.07.2021.
- Osterloh F (2021). Die erzielbaren Einsparungen sind durch einen wesentlichen Konstruktionsfehler begrenzt. 2021. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/120633/Die-erzielbaren-Einsparungen-sind-durch-einen-wesentlichen-Konstruktionsfehler-begrenzt>, letzter Zugriff: 12.07.2021.
- Rémuzat C, Urbinati D, Mzoughi O, El Hammi E, Belgaid W, Toumi M (2015). Overview of external reference pricing systems in Europe. *Journal of market access & health policy* 3.
- RKI (2021). Krebsarten. 2021. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html, letzter Zugriff: 29.07.2021.
- Schwabe U, Ludwig W-D (2020). *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sucker-Sket K (2018). Sieben Jahre[n] Haft für „Pharma Bro“ Shkreli. 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/03/12/sieben-jahren-haft-fuer-shkreli>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- Sucker-Sket K (2021). Aspen senkt Preise für sechs Krebsarzneimittel. 2021. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/02/10/aspen-senkt-preise-fuer-sechs-krebsarzneimittel>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- van der Gronde T, Uyl-de Groot CA, Pieters T (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine. *PLoS one* 12(8).
- Vogler S, Schneider P, Zimmermann N, Zuba M (2018). Preisvergleich ausgabenstarker Arzneispezialitäten 2017 - Kurzbericht. 2018. https://jasmin.goeg.at/428/2/GOeG_Preisstudie2017_Kurzbericht_dt_0F.pdf, letzter Zugriff: 12.07.2021.
- Vogler S, Vitry A, Babar Z-U-D (2016). Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand. *The Lancet Oncology* 17(1).
- Ziegler J (2014a). Mondpreise für Sovaldi - Entwicklung macht Regierung nachdenklich. 2014. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2014/09/29/entwicklung-macht-regierung-nachdenklich>, letzter Zugriff: 03.08.2021.
- Ziegler J (2014b). Sovaldi macht nachdenklich - Verfahren der frühen Nutzenbewertung unter Beobachtung. *Deutsche Apothekerzeitung* 154(40).

8 Blick in die Zukunft: Evidenz

8.1 Generierung

Einrichtung einer Kommission der Versorgungsforschung im Sinne eines „*Clearinghouses*“

Angesicht fehlender Evidenz empfehlen Chalkidou et al. (2008), dass Entscheidungen zur Finanzierung von neuen Technologien im Gesundheitswesen in einen breiteren Kontext der Forschungspolitik eingegliedert werden sollten. In diesem Zusammenhang gewinnt die Versorgungsforschung, ein relativ neues Forschungsgebiet in Deutschland, zusammen mit der klinischen Forschung und dem *Health Technology Assessment* an Bedeutung. Im Fokus der Versorgungsforschung steht der Bedarf, die Qualität (Prozess, Ergebnis) und die Verbesserung der im Alltag des Systems erbrachten Versorgung. Sie evaluiert und fördert somit den Innovations-transfer aus klinischen Studien (*efficacy*) in die klinische Praxis (*effectiveness*).

Um die Evidenzlücken im Allgemeinen, bei *Orphan Drugs* sowie im Speziellen in der Onkologie mit hohem Bedarf, d. h. *unmet medical need*, zu füllen, bedarf es einer eigenen Kommission, die als Koordinierungsgremium im Sinne eines *Clearinghouses* die Aufgabe der Forschungskoordination und –genehmigung zwischen der Neuzulassung innovativer Arzneimittel bis zur Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Evidenzgenerierung auf Grundlage vorab abgestimmter Regeln und Kriterien übernimmt. Die Zeit der Unsicherheit über die *effectiveness* neuer Arzneimittel wird mit mindestens zwei bis drei Jahren kalkuliert, wenn Qualitätskriterien von klinischen Studien eingehalten und eine große Anzahl an Patienten in Studien eingeschlossen werden sollen. Alle Wege der Evidenzgenerierung (Register, Nicht-interventionelle Studien, *Horizon Scanning* Systeme, *Mini-Health Technology Assessments*, kontrollierte klinische Studien) und alle möglichen Datenlieferer (Kliniken, Ambulanzen in Kliniken, ambulante Schwerpunktpraxen) sowie Sponsoren (Industrie und industrie-unabhängige Sponsoren) sollten grundsätzlich in Betracht gezogen werden, um Evidenz über den Nutzen und das Risiko von neuen onkologischen Arzneimitteln so rasch wie möglich zu sammeln. Ausschlaggebend ist, dass ein Kriterienkatalog definiert wird, der die Anforderungen an qualitative Aspekte und die Defizite der Evidenzgenerierung benennt, und Fragestellung, Studiendesign, primäre und sekundäre Endpunkte festlegt.

Durch klinische Krebsregister kann Transparenz insbesondere bezüglich der Ergebnisqualität der erbrachten Leistungen geschaffen werden. In Krebsregistern werden sektorübergreifend therapeutische Module umfassende prognoserelevante Befund- und Behandlungsdaten zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie im weiteren

Krankheitsverlauf (Nachsorge mit evtl. auftretender Progression) unter Angabe des jeweiligen Versorgungsträgers gesammelt. Zeitliche Vergleiche der Ergebnisqualität, vor und nach Einführung einer Innovation, mittels Krebsregister erlauben das Herauslesen neuer innovativer Arzneimitteltherapien.

Diese Anforderungen an die Evidenzgenerierung sollten von einer Kommission ausgearbeitet und bestimmt werden, die direkt als eine Untergruppe im G-BA eingerichtet wird oder in einer G-BA nahen Institution. Diese Kommission setzt sich aus Fachleuten zusammen, wie z. B. Vertretern aus Studiengruppen (Kompetenznetzwerken), Klinikern, dem medizinischen Dienst und Vertretern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Das Gremium kann – jeweils indikationsorientiert – Experten aus der ambulanten und stationären Versorgung zur Beratung hinzuziehen. Nur so ist gewährleistet, dass praxisnaher medizinischer Sachverstand in die Entscheidungen über die Fragestellungen und das Design von Studien einfließt.

Initiierung klinischer Studien durch die Krankenkassen

Kassen müssen vor allem solche Studien initiieren, die außerhalb des Interesses von pharmazeutischen Herstellern liegen, die aber gleichwohl von erheblicher Relevanz im Versorgungsalltag sind. Dabei geht es um den direkten Vergleich unterschiedlicher therapeutischer Interventionen oder gleichartig wirkender verschiedener Arzneimittel bzw. Kombinationen von verschiedenen Therapieregimen. Im Rahmen der deutschen Gesetzgebung ist es bereits nach § 35c SGB V gesetzlich möglich, dass der „zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen“ auf Antrag nicht-industrieller Sponsoren und nach Prüfung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss erstattet wird. Die Erstattung ist an mehrere Bedingungen geknüpft:

1. Es ist ein „therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung“ im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten,
2. die damit verbundenen Mehrkosten stehen in einem angemessenen Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen,
3. die Behandlung erfolgt durch einen Arzt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt.

Da letztlich das Ziel die Zulassungserweiterung sein soll, die aber dem pharmazeutischen Unternehmen zu Gute kommen würde, ist für diesen Fall auch durch den § 35c SGB V die Regelung eingeführt worden, dass die pharmazeutische Industrie die Kosten an die Krankenkasse zurückerstattet. In der Onkologie gibt es nicht nur

Bedarf an Studien, die ein Arzneimittel außerhalb seiner zugelassenen Indikation testen, sondern auch in vergleichenden Studien mit Arzneimitteln und deren Kombinationen innerhalb der Zulassungsgrenzen. Durch die Neufassung des § 35c SGB V soll die Initiierung von Arzneimittelstudien durch nicht-industrielle Sponsoren und die Erstattung durch Krankenkassen grundsätzlich für zugelassene Arzneimittel möglich sein, unabhängig von der zugelassenen Indikation, wobei die im § 35c SGB V genannten Voraussetzungen bestehen bleiben. Die pharmazeutische Industrie soll sich sowohl an den Kosten der Studienmedikation beteiligen, als auch an den Overhead-Kosten der Studien. Damit sollen sowohl Krankenkassen als auch die pharmazeutische Industrie in die Verantwortung klinisch relevanter Studien gezogen und Auseinandersetzungen über Verantwortungszuweisungen überwunden werden. Die Krankenkassen erhalten für die Studienmedikation einen Abschlag von 50 % von den Herstellern. Die Finanzierung des Studien-Overheads erfolgt durch einen Studienfonds, in den die Krankenkassen als auch die pharmazeutische Industrie einzahlen. Krankenkassen oder stellvertretend der G-BA können entscheiden, die Erstattung neuer innovativer Arzneimittel (v. a. „Solisten“) von der Durchführung von Studien zur Evidenzgewinnung abhängig zu machen. Es sollte ein gesetzlicher Auftrag an Krankenkassen ergehen, versorgungsrelevante Studie zu initiieren, die Versorgungsforschung und die Krankenkassen sollten bezüglich dieses Auftrags ggf. finanziell unterstützt werden. Von dem Evidenzgewinn, der durch die GKV finanziert wird, profitieren letztlich auch privat versicherte Patienten und ihre Kassen. Damit die private Krankenversicherung (PKV) und das Land bzw. der Bund für die Beihilfeempfänger nicht als „free-rider“ von diesen Daten profitieren, könnte ein gemeinsamer Studienfond eingerichtet werden, an dem sich die PKV, sowie die Länder und der Bund anteilig gemessen an der betroffenen Population der Privatversicherten und Beihilfeempfänger mitbeteiligen.

Finanzierung durch Marketingsteuer

Das Beispiel der italienischen Zulassungsbehörde (AIFA) illustriert eine weitere Lösung industrie-unabhängiger Forschung. Die pharmazeutischen Unternehmen zahlen eine prozentuale Abgabe von 5 % für jeden Euro, den sie in die Vermarktung ihrer Produkte investieren, in einen Pool ein, aus dem die AIFA Studien finanzieren kann. In den ersten drei Jahren dieses Programms standen 45 Millionen Euro pro Jahr zu jeweils 50 % zur industrie-unabhängigen Forschung und zur Erstattung von *orphan* und lebensrettenden Arzneimitteln zur Verfügung (AIFA, 2010). Im Fokus des Interesses der AIFA stehen:

1. Studien an *Orphan Drugs*, Studien zur *off-label* Anwendungen von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, Nutzen-Risiko-Bewertungen von Therapien für Patienten, die nicht auf die

Standardtherapie ansprechen. Die AIFA legte fest, dass all diese Studien ein vergleichendes Design haben sollten.

2. Vergleichende Studien der Phase III-IV, die Arzneimittel *head-to-head* hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Profiles miteinander vergleichen. Als Bedingung wurde festgelegt, dass mindestens eines der Arzneimittel durch die gesetzliche Krankenkasse (*Italien NHS*) erstattet wurde.
3. Therapieoptimierung, Pharmakovigilanz und Versorgungsforschung sollen zur Verbesserung der Erkenntnisse zu bereits zugelassenen Arzneimitteln mit noch lückenhafter Datenlage mit Fokus auf das Risiko-Nutzen-Profil beitragen. In diesem Bereich werden auch Forschungsanträge für systematische Übersichtsarbeiten (*Systematic Reviews*) zur Entdeckung von Erkenntnislücken akzeptiert.

Ein weiteres Konzept: *Horizon Scanning* System zur Früherkennung und Bewertung von neuen medikamentösen Therapiekonzepten vor der Zulassung

Durch die Einführung von *Horizon Scanning* Systemen für die frühe Identifizierung und Evaluierung neuer Arzneimitteltherapien in der Onkologie vor der routinemäßigen Anwendung sollen die Entscheider im Gesundheitswesen bei Allokationsentscheidungen, z. B. in der Budgetplanung, unterstützt werden.

Horizon Scanning Systeme zur Früherkennung und Bewertung von neuen Arzneimitteln bzw. medikamentösen Therapiekonzepten sind in Großbritannien, Norwegen, Schweden, Belgien, Kanada und Australien bereits eingeführt worden und bei den dortigen HTA-Organisationen angesiedelt. In Österreich wurde im Jahre 2007 vom Ludwig Boltzmann Institut (LBI), der österreichischen *Health Technology Assessment* -Organisation, ein Pilotprojekt zu *Horizon Scanning* Systemen in der Onkologie durchgeführt (LBI, 2008). Im Fokus solcher Frühwarnsysteme stehen neue Arzneimittel bzw. neue Anwendungsgebiete bestehender Arzneimittel, die einer raschen Neubewertung bezüglich ihrer sozialen und ökonomischen Auswirkungen unterzogen werden sollen oder die Änderungen in den klinischen Empfehlungen und Leitlinien nach sich ziehen.

Erfahrungen aus Großbritannien zeigen, dass sich insbesondere der Kontakt mit Forschern und der Industrie, mit medizinischen Fachzeitschriften und Konferenzen, Kooperationen mit Registern und Arzneimittelinstituten, Umfragen bei Fachgesellschaften, Kliniken und persönliche Kontakte zu Spezialisten als nützlich erwiesen hat, neue, sich noch in der Entwicklung befindende Wirkstoffe zu identifizieren, die für die Versorgung relevant werden könnten.

In dem österreichischen Pilotprojekt wurde ein Expertenpanel von drei Onkologen eingesetzt, die anhand eines Priorisierungsinstruments ein Arzneimittel-Ranking durchführen sollten. Es zeigt sich dabei, dass es sinnvoll ist, die ausgewählten Wirkstoffe in Indikationsgruppen zusammenzufassen und von Fachgebietsspezialisten, sowie Vertretern von Arzneimittelkommissionen aus Krankenhäusern begutachten zu lassen, da diese am besten den möglichen Platz dieser neuen Wirkstoffe in der Therapie bestimmen können. Die individuellen Bewertungen der einzelnen Arzneimittel können aber durchaus unterschiedlich ausfallen, daher werden Konsensuskonferenzen und Delphi-Verfahren zur Abstimmung vorgeschlagen.

Eine frühere Bewertung wird immer erschwert sein durch die fehlende Evidenz und den begrenzten Zugang zu Informationen. Daten, mit denen die ökonomischen Auswirkungen auf Krankenhausbudgets und das Budget der Krankenkassen berechnet werden könnten, fehlen. In diesem frühen Stadium stünden nur Daten der pharmazeutischen Industrie zur Verfügung, die von der Industrie für die Bewertungsprozesse zur Verfügung gestellt werden sollten.

Horizon Scanning Systeme sind in der Zwischenzeit international weit verbreitet. Sie werden z. B. in Australien, Belgien, Zypern, in der Tschechischen Republik, in Frankreich, in den Niederlanden und in Schweden genutzt. Eine im Jahre 2018 ins Leben gerufene Initiative mit Namen BeNeLuxA (Belgien, Niederlande, Luxemburg und Österreich) lädt alle anderen Länder ein, sich an diesem Zusammenschluss zu beteiligen. Dies ist auch unter dem Aspekt nachvollziehbar, dass sich der Pharmamarkt in der Zwischenzeit als globaler Markt international agierender pharmazeutischer Unternehmen entwickelt hat und die Bewertung der gleichen Mittel in unterschiedlichen Ländern nicht unterschiedlich ausfallen sollte. Die evidenzbasierte Beurteilung neuer Arzneimittel ist unter Berücksichtigung der Methodik der Evidenz unteilbar – insofern ist eine international abgestimmte Strategie der Bewertung neuer Arzneimittel ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer gemeinsamen Reaktion staatlicher Gesundheitssysteme gegenüber den Anbietern aus den Reihen der pharmazeutischen Hersteller (OECD, 2019).

Eine europäische Vision

Die bestehende Kollaboration nationaler HTA-Organisationen (EUnetHTA) kann als intergouvernementales Koordinierungsorgan von Seiten der europäischen Kommission, EC, bei der EMA in Amsterdam eingesetzt werden. Es begleitet die weitere Bewertung durch die europäische Ebene zentral zugelassener Arzneimittel. Es bezieht seine wissenschaftliche Expertise aus seinen nationalen Mitgliedsorganisationen (NICE, IQWiG, LBI). Während des Zulassungsprozesses und nach der Zulassung koordiniert es in Zusammenarbeit mit der EMA die weitere Bewertung von

Arzneimittel unter Berücksichtigung von arzneimittelrechtlichen und im deutschen Falle sozialrechtlichen Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis. Mit der Zulassung der Arzneimittel kann so bereits ein Plan über weitere Schritte zur Evidenzgenerierung erstellt werden. Durch die Zusammenarbeit mit der EMA können die HTA-Organisationen von der bestehenden Expertise in den Indikationsgebieten bzgl. Studienplanung profitieren. Diese Koordinierungsstelle als *Clearinghouse* auf europäischer Ebene setzt sich indikationsorientiert aus Vertretern nationaler HTA-Organisationen zusammen. Die pharmazeutische Industrie soll ein Anhörerecht erhalten, aber nicht mitentscheiden dürfen. Denkbar wäre es auch, die EMA um eine Abteilung zu erweitern, in die Experten von den nationalen HTA-Organisationen abgesandt werden, um miteinander die notwendigen Entscheidungen und Bewertungen zu treffen. Das Beispiel des international besetzten Pädiatrieausschusses bei der EMA, der darüber entscheidet, für welche neu zugelassenen Wirkstoffe eine Relevanz für die Versorgung von Kindern besteht, was dann zu der Verpflichtung der pharmazeutischen Unternehmer führt, entsprechende klinische Studien mit Kindern durchzuführen, könnte für eine solche HTA-Kommission bei der EMA beispielgebend sein.

8.2 Evidenzindikator

Kriterien zur Bewertung und Preisfindung von Arzneimitteln

Ziel jeder Bewertung muss es sein, Arzneimittel anhand gesicherten Wissens aus der klinisch-pharmakologischen Forschung zu klassifizieren und zu bewerten. Wird ein Wirkstoff näher untersucht, sind ganz verschiedene Untersuchungsmethoden möglich. Geht es um die therapeutische Wirksamkeit, sind Doppelblindstudien erforderlich, um auch den bekannten Placeboeffekt zu erkennen. Diese bieten eine besonders sichere Basis zur Bewertung der Wirksamkeit von Arzneimitteln. In Doppelblindstudien wissen weder Arzt noch Patient, ob jeweils das zu prüfende Arzneimittel oder ein Scheinmedikament (Placebo) ohne Wirkstoff bzw. eigenen wirksamen Bestandteil verabreicht werden. Die Zuteilung der Studienteilnehmer auf die Untersuchungsgruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung). Alles andere jedoch, was zur Behandlung dazugehört, ist bei beiden Gruppen gleich: zum Beispiel die Art der Betreuung durch die Ärzte und die Zeit, die sie für die Behandlung aufwenden. Erst wenn die Effekte der Therapie ermittelt und dokumentiert sind, wird aufgedeckt, wer das Arzneimittel und wer das Scheinmittel beziehungsweise den Standardwirkstoff bekam. Mit dieser Vorgehensweise soll geklärt werden, welcher Anteil der beschriebenen Effekte wirklich dem Arzneimittel zuzuschreiben ist und welcher auf dem gesamten Prozess des Behandelns beruht. Schließlich kann bereits das Gefühl, behandelt zu werden, Beschwerden lindern, und die Hoffnung, dass nun alles besser wird, kann die Heilung vorantrei-

ben. All dies gehört zum Placeboeffekt dazu. Das Ausmaß des Placeboeffekts schwankt je nach Art der Krankheit und Anordnung der Studie zwischen 20 und 70 Prozent. Das bedeutet, dass die Behandlung die Krankheit bei 20 bis 70 von 100 Patienten bessert, ohne dass dies auf die spezifische Wirkung des Medikaments zurückzuführen ist. In dieser klinischen Prüfphase vor der Zulassung eines Arzneimittels werden Wirksamkeit (*Efficacy* (siehe Kapitel 5.2) und die Unbedenklichkeit (Verträglichkeit (siehe dazu ebenfalls das Kapitel 5.2, in dem die Grenzen dieser Prüfungen wegen der selektiven Studienpopulationen problematisiert werden) evaluiert. Diese Daten, die der Zulassungsbehörde vorgelegt werden müssen, sind letztlich die Basis für oder gegen eine Zulassung zum Arzneimittelmarkt. Die Einschränkung der Übertragbarkeit von Ergebnissen der Zulassungsstudien zeigt sich dann aber oft in der realen Versorgung, in der dann nicht mehr selektierte Patientenpopulationen behandelt werden (siehe auch hier die Überlegungen zu der Dichotomie von *Efficacy* und *Effectiveness* a.a.O). In den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit, d. h. in den Evidenzindikator, geht also das Ergebnis der Prüfung ein. Das heißt, ob das Mittel für Patienten tatsächlich von Nutzen ist. Dabei wird das Anwendungsgebiet berücksichtigt, das der Hersteller festgelegt hat. Prüfungen neuer Arzneimittel im Rahmen der Zulassung können sowohl gegenüber Scheinmedikament (Placebo) als auch gegenüber bereits zugelassenen Arzneimitteln im zu prüfenden Anwendungsgebiet erfolgen.

Die pharmakologische Wirkung eines Medikaments und dessen therapeutische Wirksamkeit sind nämlich nicht das Gleiche. Die pharmakologische Wirkung beschreibt, wie das Mittel Körperfunktionen beeinflusst: Es hemmt zum Beispiel ein Enzym, blockiert bestimmte Bindungsstellen oder behindert die Blugerinnung. Dieses lässt sich biochemisch messen und nachweisen. Die klinische oder therapeutische Wirksamkeit gibt an, was sich bei den Anwendern konkret verbessert, wie groß also der Nutzen für die Patienten ist. Medikamente können beispielsweise die Anzahl der Todesfälle verringern, die Krankheitsdauer verkürzen, die Krankheitsbelastung verringern, die Lebensqualität verbessern oder auch das Auftreten einer Krankheit verhindern.

Die therapeutische Wirksamkeit gilt aber letztlich nur dann als erbracht, wenn mehrere Institutionen unabhängig voneinander unter wissenschaftlich anerkannten und reproduzierbaren Bedingungen in kontrollierten Studien zu vergleichbar positiven Ergebnissen gelangt sind. Bei der Bewertung der Mittel werden auch die Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und ähnlicher Institutionen berücksichtigt. Klinische Studien, die für die Bewertung des Evidenzindikators herangezogen werden, müssen

- prospektiv

- randomisiert
- kontrolliert
- mit vorab definierten und der Fragestellung angemessenen Endpunkten sowie
- mit einer angemessenen statistischen Auswertung versehen sein.

Dabei bedeutet prospektiv, dass die Studien als Verlaufsstudien in die Zukunft ausgerichtet und geplant sind. In diesen Studien werden die Auswirkungen eines Arzneimittels auf die Behandelten direkt beobachtet und begleitend dokumentiert. Randomisiert bedeutet, dass die Studienteilnehmenden den Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip zugeteilt wurden. Weder Arzt noch Teilnehmer bestimmen also darüber, wer während der Studie welche Behandlung bekommt.

Als kontrolliert gelten Studien, in denen eine Patientengruppe das neu zu prüfende Arzneimittel (Verum) erhält und weitere Patientengruppen ein bereits lange in seinem Nutzen bestätigtes, gleichartig wirksames (Standard oder zweckmäßige Vergleichstherapie) oder ein wirkstofffreies Mittel (Placebo). Aus den Unterschieden in den therapeutischen Effekten – sowohl bezüglich der erwünschten als auch der unerwünschten Wirkungen – können dann die therapeutische Wirksamkeit und gegebenenfalls auch der Stellenwert des geprüften Mittels bei der Therapie der jeweiligen Krankheit insgesamt bestimmt werden. Prüfungen ohne Kontrollgruppe können zum Nachweis einer therapeutischen Wirksamkeit nicht anerkannt werden. Ausgenommen sind davon lediglich Krebstherapien, bei denen eine Behandlung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung aus ethischen Gründen nur selten infrage kommt. Sinnvollerweise sollten Vergleiche mit der bisherigen Standardtherapie oder, wenn dies nicht möglich ist, mit der gängigen unterstützenden Therapie durchgeführt werden.

Die untersuchte Fragestellung muss klinisch und therapeutisch relevant und vorab definiert sein. Effekte, die sich nachträglich zeigen, können nicht als nachgewiesen gelten, wenn nicht von Beginn an geplant war, dieser Frage in dieser Studie nachzugehen. Außerdem müssen die untersuchten Endpunkte der Fragestellung angemessen und für die Behandelten wirklich wichtig sein. Bei einer Studie zu einem blutdrucksenkenden Mittel sind sinnvolle Endpunkte beispielsweise die Fragen, ob das Mittel Folgeerkrankungen des hohen Blutdrucks wie Herzinfarkt und Schlaganfall verhindern kann und ob die Behandlung das Sterberisiko verringert.

Für die statistische Auswertung gibt es internationale Übereinkünfte. Danach kann ein Wirksamkeitsnachweis nur als erbracht gelten, wenn aufgrund der Statistik die Irrtumswahrscheinlichkeit für das Ergebnis unter fünf Prozent liegt. Dabei ist die klinische Relevanz höher zu bewerten als die alleinige statistische Signifikanz.

Deshalb reichen auch statistisch gesicherte Ergebnisse von gemessenen Effekten zum Nachweis einer therapeutischen Wirksamkeit nicht aus. So ist zum Beispiel die statistisch signifikante Senkung des Bluthochdrucks nicht grundsätzlich ein Nachweis für den Nutzen eines Blutdrucksenkers, diese statistische Senkung kann auch als Surrogatparameter gewertet werden, also ein Parameter, der in keiner direkten Korrelation zum Nutzen des Arzneimittels zu sehen ist. Im Bereich der Onkologie werden solche Surrogatparameter auffällig häufig genutzt, z. B. der progressionsfreie Zeitraum bis zum nächsten auftretenden Rezidiv, der aber nur selten mit dem gesamten Überlebenszeitraum zu tun hat, der als wichtiger Parameter eines Patientennutzens zu bewerten ist (siehe auch § 35b SGB V; zur Surrogatdiskussion siehe Glaeske, 2012).

Fazit zu Surrogatparametern in klinischen Studien:

„Use of invalid surrogate end points causes illness and death. Clinical use of unproven surrogate end points is unscientific and potentially dangerous. Adoption and use of surrogate end points lacking validation, especially in cardiovascular medicine, have caused thousands of patients’ death, a serious violation of the ethical principle of beneficence.“ (Grimes et al., 2010) „Ergebnisse aus Surrogatmarkerstudien sollten nur dann Eingang in ein Behandlungskonzept finden, wenn die Krankheit lebensbedrohlich ist, ein sehr hoher Leidensdruck des Patienten besteht, die Effektgröße der Intervention auf den Surrogatendpunkt groß, präzise und klinisch relevant ist und keine gute andere Behandlungsalternative vorliegt.“ (Bucher, 2008). Daher gilt auch das Fazit mit Blick auf den Patientennutzen: Surrogatparameter sind nur sehr selten unverzichtbar, meist aber indiskutabel und sogar schädlich. Daher taugen klinische Studien, deren Aussagen auf Surrogatparametern basieren, in den meisten Fällen nicht als Nutznachweis für ein Arzneimittel und sollten daher nicht als relevant in einem Evidenzindikator akzeptiert werden (Glaeske, 2012).

Grundsätzlich gilt: Eine positive Bewertung ist immer am Indikationsanspruch zu messen – und im Mittelpunkt steht der Vergleich zu bewährten anderen Arzneimitteln.

Dazu ein aktuelles Beispiel, um die Inhalte eines Evidenzindikators besser verstehen zu können:

Es kommt häufiger vor, dass bestimmte, auf Grund ihres Wirkmechanismus breiter einsetzbare Arzneimittel nach ihrer Erstzulassung für ein bestimmtes Indikationsgebiet weitere Zulassungen beantragen und auch den Marktzutritt erreichen. Eine gerade zugelassene Indikationserweiterung gab es für den Januskinase (JAK)-Hemmer Baricitinib (in Olumiant®), der ursprünglich 2017 für die Behandlung der

rheumatoiden Arthritis auf den Markt kam, nun aber auch eine Zulassung für die Behandlung der atopischen Dermatitis erhielt. Basis für die Zulassung waren drei placebokontrollierte Phase-III-Studien als Monotherapie oder als Zusatz zu einer Glukokortikoid-Behandlung. Es fehlten aber direkte Vergleichsstudien mit den seit langer Zeit eingesetzten Wirkstoffen Ciclosporin (dieses Mittel ist seit langem neben dem Original Sandimmun® auch als preisgünstiges Generikum verfügbar) bzw. dem Wirkstoff Dupilumab (in Duxipent®), wobei Dupilumab offenbar nach einem indirekten Vergleich besser abschneidet. Die Kostenunterschiede für die jeweiligen Behandlungen sind aber bemerkenswert: Gegenüber der Behandlung mit Ciclosporin, d.h. 2.263 bis 4.526 Euro p a bei einer Dosierung von 2,5 bis 5 mg/kg KG und 77kg KG sowie 3,10 Euro je Kapsel mit 100 mg Ciclosporin als Generikum, verteuert sich die monatliche Behandlung mit 4 mg Baricitinib [14.328,26 Euro p a¹] um das drei- bis sechsfache, statt ca. 183 Euro für Ciclosporin fallen 1.165 Euro an, lediglich das besser bewertete Mittel Dupilumab (17.795,11 Euro p a), für das im gleichen Behandlungszeitraum Ausgaben von 1.446 Euro entstehen, verteuert die Behandlung um etwa 24 %. Wegen der unklaren Evidenz, der fehlenden notwendigen Vergleichsstudien und der unerwünschten Wirkungen von Baricitinib (Infektionen, Oberbauchschmerzen, Thrombosen u. a.) wird dieses Mittel in der neuzugelassenen Indikation nur als letzte Behandlungsoption eingestuft. Bei der Preisfindung müssen diese Aspekte als wesentliche und ausschlaggebende Kriterien Berücksichtigung finden².

Die Bewertungsstufen in einem Evidenzindikator – Unterschiede bei Mono- und Kombinationspräparaten

Ein Monopräparat wird dann als positiv bewertet, wenn seine therapeutische Wirksamkeit in entsprechenden indikationsbezogenen Studien (s.o.) nachgewiesen ist und keine weiteren Einschränkungen vorliegen. Die positive Bewertung muss sich aus adäquat geplanten und ausgewerteten Studien zweifelsfrei ergeben, die auch geschlechtsspezifisch angelegt sind und die patientenorientierten Nutzenkriterien ausdrücklich berücksichtigen (Verringerung der Gesamtmortalität, der Krankheitslast und der unerwünschten Begleiterscheinungen und Verbesserung der Lebensqualität).

Ein Monopräparat gilt dann als positiv mit Einschränkungen, wenn zwar die therapeutische Wirksamkeit belegt ist, aber die weiteren Anforderungen an den Patientennutzen (s.o.) eher unberücksichtigt bleiben oder gar nicht berücksichtigt wurden.

¹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/608/#beschluesse>

² https://www.arznei-telegramm.de/html/2021_04/2104027_01.html

Für ein Monopräparat ist eine positive Bewertung nicht möglich, wenn weitere kontrollierte klinische Studien für eine abschließende Bewertung vorliegen müssen. Die Studien müssen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgefordert werden.

Ein Monopräparat gilt dann als nicht beurteilbar, wenn seine Bewertbarkeit durch die vorliegenden Informationsquellen nicht möglich ist. Aus dieser Kategorie können weder positive noch negative Schlussfolgerungen gezogen werden. Auch dann sollten die pharmazeutischen Unternehmen aufgefordert werden, weitere und deutlich aussagekräftigere Studien als die bisher publizierten vorzulegen.

Negativ werden Monopräparate bewertet, die nicht als therapeutisch wirksam nach den oben genannten Kriterien beurteilt werden können. Dies kann auch z. B. durch gravierende unerwünschte Wirkungen (schwere Herzrhythmusstörungen, sich rasch entwickelndes Abhängigkeitspotenzial, Störungen der Blutbildung u. a.) bedingt sein.

Es ist denkbar, dass mit anderen Methoden oder anderen Prüfkriterien andere Beurteilungen zustande kommen als hier für den Evidenzindikator gefordert werden. Dies kann sich auch auf die Arbeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehen, das unter Betrachtung der Daten zu Einzelarzneimitteln Zulassungsentscheidungen trifft und den Marktzugang regelt. Das BfArM hat einen beschränkten Prüfauftrag. Es berücksichtigt bei der Zulassung eines Arzneimittels vor allem den Nachweis von Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischer Qualität sowie gegebenenfalls die Zweckmäßigkeit einer Kombination. Die Zulassungsbehörde darf weder prüfen, ob neue Mittel in Relation zum bereits vorhandenen Markt aus therapeutischen Gründen erforderlich sind (Verbot der Bedürfnisprüfung), noch welchen Rang sie unter den Alternativen einnehmen. Ihre Arbeit beschränkt sich vor allem darauf, ob eine Zulassung zum Markt wegen unzureichender Daten oder wegen bestimmter Risiken, die in sich aus den vorgelegten Unterlagen ergeben, versagt werden muss. Wenn sich derartige Gründe aus den Zulassungsstudien nicht ableiten lassen, weil z. B. die Risiken nach einer Anwendung die zu erwartende wahrscheinliche Wirksamkeit nicht übersteigen, wird eine Zulassung zum Markt ausgesprochen.

Ein nach wie vor besonderes Problem im Arzneimittelmarkt: Fixe Wirkstoff-Kombinationen

Kombinationspräparate enthalten mehrere Wirkstoffe in einem bestimmten festgelegten Mischungsverhältnis. Das ist gegenüber Arzneimitteln mit nur einem Wirkstoff nur selten von Vorteil, denn in der Regel müssen die Wirkstoffe individuell dosiert werden. Bevor eine fixe Kombination bezogen auf ihren positiven Beitrag zu einer Therapie bewertet werden kann, muss zunächst die Zweckmäßigkeit der Mischung der einzelnen Komponenten beurteilt werden. Fällt diese nicht posi-

tiv aus, erübrigt sich letztlich ein Wirksamkeitsnachweis, da die jeweilige Kombination grundsätzlich nicht als sinnvolles Arzneimittel anerkannt werden kann, gleich in welchem Anwendungsbereich. Für die Bewertung von festen Wirkstoff-Kombinationen haben sich die sogenannten Crout-Kriterien als internationaler Standard bewährt. J. R. Crout war in den 1970er-Jahren Direktor der US-amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration*. Die Crout-Kriterien tragen den Erfordernissen der praktischen Anwendung von Arzneimitteln Rechnung. Sie werden der Forderung nach Unbedenklichkeit und Sicherheit von Arzneimitteln ebenso gerecht wie dem Problem des Missbrauchs und möglichen Vorteilen im Hinblick auf die richtige Anwendung (früher: *Compliance*, heute: *Adherence*).

Wenn zum Beispiel mehrere Wirkstoffe nebeneinander eingesetzt werden müssen, kann es einfacher sein, sie in Form eines Kombinationspräparats einzunehmen. Voraussetzung ist dann allerdings, dass die Dosierung der Einzelbestandteile für den jeweiligen Einzelfall passend ist. Die Crout-Kriterien sollen daher auch keineswegs jegliche Anwendung von Kombinationspräparaten verhindern. Vielmehr gibt es Indikationsbereiche, in denen sie wichtig und sinnvoll sind, etwa bei hohem Blutdruck, zur Empfängnisverhütung oder bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen mit Antibiotika.

Crout-Kriterien im Einzelnen

Nach den Crout-Kriterien gelten Kombinationspräparate als sinnvoll, wenn nachgewiesen ist, dass

- jeder einzelne Inhaltsstoff in Bezug auf das beanspruchte Anwendungsgebiet therapeutisch wirksam ist und
- die Dosierung jedes einzelnen Inhaltsstoffs im Hinblick auf Höchstdosierung, Anwendungshäufigkeit und -dauer so bemessen ist, dass eine nennenswerte Patientenzahl einer solchen festgelegten Kombination bedarf und sie wirksam und unbedenklich (im Sinne des Verhältnisses von Nutzen zu Risiko) ist und
- die zugefügten Inhaltsstoffe die Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit des Hauptinhaltsstoffs erhöhen oder die Möglichkeit des Missbrauchs des Hauptinhaltsstoffs verringern oder
- die festgelegte Kombination von Inhaltsstoffen einen größeren therapeutischen Nutzen bringt oder größere Unbedenklichkeit bietet als jeder einzelne Inhaltsstoff für sich.

Diese Aspekte sind im deutschen Arzneimittelgesetz zwar berücksichtigt, ob sie allerdings immer ausreichend angewendet werden, wird immer wieder diskutiert, obwohl der Anteil der fixen Kombinationen im rezeptpflichtigen verordneten Markt, im Unterschied zum Markt der rezeptfreien Mittel, in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen ist. Es fordert für Arzneimittel, die mehr als einen arzneilich wirksamen Bestandteil enthalten, eine ausreichende Begründung dafür, dass jeder dieser Bestandteile einen Beitrag zur positiven Beurteilung leistet – hier hilft die Anwendung der Crout-Kriterien, um Kombinationspräparate auf ihre zweckmäßige Zusammensetzung hin zu prüfen. Erst bei einem positiven Ergebnis dieser Prüfung kommt die möglicherweise nachgewiesene therapeutische Wirksamkeit des Mittels für die Behandlung zum Tragen.

Wenn es sich um eine Kombination aus unbedenklichen Einzelkomponenten handelt, müssen mehrere Institutionen unabhängig voneinander unter wissenschaftlich anerkannten und reproduzierbaren Bedingungen in kontrollierten Studien – wie im Abschnitt Wirksamkeitsnachweise beschrieben – zu gleichartigen Ergebnissen bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit gelangt sein. Wenn die Kombination aber einen oder mehrere Bestandteile enthält, für den oder die Probleme bei Wirksamkeit oder Verträglichkeit bekannt sind, muss hierfür gemäß den Crout-Kriterien ein eigener Nutzen der Kombination nachgewiesen werden. Ebenfalls muss gemäß den Crout-Erfordernissen ein eigener Nutzen solcher Bestandteile für die Kombination nachgewiesen werden, für die in den Produktinformationen der pharmazeutischen Hersteller ein Zusatznutzen propagiert wird.

Ein Beispiel soll die Folgen für eine solch unsachgemäße Zulassung verdeutlichen:

Seit Oktober 2007 ist das Mittel Targin® der Firma Mundipharma im Handel, eine Fixkombination des Opioids Oxycodon mit dem Opioidantagonisten Naloxon. Targin® wurde im Fast-track-Verfahren nach § 28 (3) Arzneimittelgesetz zugelassen. Dieses Verfahren kann angewendet werden, wenn "hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht". Im Fall von Targin® bedeutet dies: Es wurde allein auf der Basis von Phase-I- und -II-Daten zugelassen. Im Phase-III-Programm wird das Mittel in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde erst noch geprüft. Veröffentlichte Studien zu Targin® sind bei der Zulassung nicht publiziert. Die Beimischung von Naloxon soll der Vorbeugung oder Therapie einer Opioid-bedingten Obstipation dienen. Das Konzept wurde bislang allerdings nur in wenigen kleinen kurzen und zum Teil unkontrollierten klinischen Studien mit drei bis 46 Patienten geprüft. Danach scheint Naloxon in freier Kombination mit der bisherigen Opioidmedikation zumindest bei einem Teil der Patienten abführend zu wirken. Es kann aber auch lokale und systemische Entzugssymptome einschließlich Wiederauftreten der Schmerzen und aus-

geprägter gastrointestinaler Beschwerden wie Durchfall oder Koliken provozieren. Das therapeutische Fenster scheint klein zu sein. Effektive, aber zugleich sichere Dosierungen scheinen zudem interindividuell erheblich zu variieren. Soweit sich aus den spärlichen Daten überhaupt Schlüsse ziehen lassen, scheint es erforderlich, mit einer niedrigen Dosis anzufangen und unter sorgfältiger Überwachung vorsichtig aufzutitrieren. Überprüfbare Daten mit größeren Kollektiven und zum längerfristigen Verlauf fehlen auch für die freie Kombination von Naloxon mit Opioiden.

Ein Monopräparat mit Naloxon zur Anwendung per os steht nicht zur Verfügung. Auf die Fixkombination sind die bisherigen spärlichen Erkenntnisse jedoch in keiner Weise übertragbar. Angesichts der Variabilität des Ansprechens auf Naloxon ist der medizinische Sinn einer fixen Kombination mit Oxycodon ohnehin nicht nachvollziehbar. Laut Fachinformation wurde in bisherigen klinischen Studien die Umstellung auf Targin® nur bei solchen Patienten geprüft, die zuvor auf Oxycodon eingestellt waren. Oxycodon ist jedoch nicht Mittel der Wahl zur Behandlung starker Schmerzen. Zur Umstellung von anderen Opioiden wie dem Erstwahlmittel Morphin auf Targin® liegen keine Erfahrungen vor. Für die Therapie von Dauerschmerzen, bei der eine gleichmäßige Analgesie angestrebt wird, ist eine solche Kinetik nicht angemessen. Welches öffentliche Interesse sollte am unverzüglichen Inverkehrbringen eines Behandlungsprinzips wie Targin® bestehen, über das fast nichts bekannt ist, dessen wenige bekannte Eckdaten aber mit medizinischer Ratio nicht in Einklang zu bringen sind?

Abb. 8.1: Prescire international zum Thema Targin

NEW PRODUCTS


Translated from *Rev Prescrire* June 2012; 32 (344): 412-413

oxycodone + naloxone

Choose morphine and optimal laxative therapy instead

NEW COMBINATION

- At high doses of oxycodone, the fixed-dose combination of oxycodone plus naloxone complicates therapeutic management and will likely have lower analgesic efficacy.



Morphine is the standard strong opioid for severe cancer and non-cancer pain (1). Oxycodone, a semisynthetic morphine derivative, has no proven advantages in terms of efficacy, adverse effects, drug interactions or usability (1-3).

NOTHING NEW

Morphine is the standard strong opioid for severe cancer and non-cancer pain (1). Oxycodone, a semisynthetic morphine derivative, has no proven advantages in terms of efficacy, adverse effects, drug interactions or usability (1-3).

PRESCRIRE INTERNATIONAL, JANUARY 2013/VOLUME 22 N° 134

Es bestand bei der Einführung von Targin® der Verdacht, dass der Markterfolg von Oxygesic® durch die Einführung dieses neuen, durch ein Patent geschütztes Produkt

aufrecht erhalten werden sollte, weil das Patent für Oxygesic® in der Zeit des Marktzugangs von Targin® auslief, also eine ökonomisch veranlasste „Innovation“ des pharmazeutischen Unternehmers, die nach der therapeutischen (wirklicher und evidenzbasierter therapeutischer Fortschritt) und technologischen Innovationen (verbesserte patientenorientierte Anwendung, z. B. Schmerzpflaster bei Kranken, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben) rangiert.

Targin® wurde seinerzeit exakt zum gleichen Preis wie Oxygesic® in entsprechender Wirkstärke angeboten. 100 Tabletten 10/5 mg Targin® beziehungsweise 10 mg Oxygesic® kosteten 121,53 Euro, 100 Tabletten der doppelten Wirkstärke 209,28 Euro.

Die Auswirkungen dieser Zulassung für die GKV sind aber heute noch spürbar: Trotz der langjährigen Kritik an der Zusammensetzung dieses Kombinationspräparates rangiert Targin® mit der Wirkstoffkombination Oxycodon plus Naloxon des pU Mundipharma, d. h. der europäischen Tochterfirma von purdue-pharma, 2019 nach den Daten des AVR 2020 (Schwabe & Ludwig, 2020) bei der Menge der verordneten DDD (trotz des Rückgangs um 32 % gegenüber dem Jahr 2018) auf Platz 1, obgleich diese Wirkstoffkombination inzwischen auch generisch vorhanden ist. Die Ausgaben für die GKV betragen 41,5 Mio. Euro, für das gesamte Sortiment dieser zweifelhaften Kombination, die wegen des Markterfolges auch von vielen Generika-Herstellern nachgeahmt wurde. 2019 kamen Ausgaben von insgesamt 116 Mio. Euro zusammen. Ein unerwünschter Umsatz für ein Produkt, das in dieser Zusammensetzung aufgrund der unzureichenden Plausibilität der Kombination von zwei Wirkstoffen nicht hätte zugelassen werden dürfen.

Tabelle 8.1: Verordnungsmenge der Wirkstoffkombination Oxycodon/Naloxon in der GKV im Jahr 2019


Oxycodon plus Naloxon Präparat	DDD in Mio.	Änderung zum Vorjahr in%	DDD-Nettokosten in Euro
Targin®	4,3	(-32,0)	9,65
Oxycodon/Naloxon Krugmann	3,9	(-39,0)	7,64
Oxycodon comp AbZ	1,4	(+183,5)	4,12
Oxycodon com-1 A Pharma	1,0	(+302,7)	6,30
Oxycodon-ratiopharm	0,96	(+7,8)	7,17
Oxycodon-HCL/ Naloxon-HCL AL	0,84	(>1.000)	4,28
Oxycodon-HCL/ Naloxon-HCL beta	0,74	(+69,7)	4,24
Oxycodon/Naloxon Aristo	0,71	(>1.000)	5,94

Oxycodon plus Naloxon Präparat	DDD in Mio.	Änderung zum Vorjahr in%	DDD-Nettokosten in Euro
Oxycodon comp Amneal	0,63	(+231,3)	4,53
Oxycodon comp HEXAL	0,55	(+36,6)	7,66
Oxycodon/Naloxon Hormosan	0,53	(+49,7)	4,46
Oxycodon-HCl/ Naloxon-HCl Mylan	0,48	(+54,9)	3,96
Oxycaloxon TAD	0,40	(-27,9)	6,13
Oxycodon-HCl/ Naloxon-HCl Ethypharm	0,27	(+234,8)	3,94
	16,7	(-0,2)	6,95

Quelle: nach Schwabe & Ludwig, 2020

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft fasste Ihr Urteil daher wie folgt zusammen:

Abb. 8.2: Empfehlung der AKdÄ zu Targin



**Oxycodon/Naloxon (Targin®): Wirkstoff AKTUELL 6/2012:
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Empfehlung:
Oxycodon/Naloxon ist **hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit mit den zurzeit zur Verfügung stehenden stark wirkenden Opioiden vergleichbar.**

Ein **klinischer Zusatznutzen** ist bei Patienten mit regulärer Laxantientherapie **nicht gesichert**. Daher wird der Einsatz von Oxycodon/Naloxon nicht empfohlen.

Und die Konsequenzen für einen flexibel von der Evidenz abhängigen Preis?

Der Grad der Evidenz für ein neu zugelassenes Arzneimittel ist nur im Vergleich mit den bisherigen Therapien abschätzbar. Die Zulassung durch das BfArM hat daher für die GKV eine besondere Bedeutung, da sie sich in ihrem Arzneimittelleistungskatalog bis auf einige Ausnahmen (v. a. Mittel der Selbstmedikation) überwiegend an die Zulassungsentscheidungen bindet. Die Zulassungsunterlagen liefern jedoch nur ein eingeschränktes Bild. Besonders fällt dies in Bezug auf die in die klinischen Studien einbezogenen selektierten Patientengruppen auf, die zwar zur Beantwortung von Fragestellungen aus dem Arzneimittelgesetz optimal dienen, jedoch

kaum patientenorientierte Erfahrungen und Ergebnisse aus der realen Versorgung dokumentieren. Daher sind auch die Kalkulationen und Festlegungen eines ersten Erstattungsbetrages nur approximativ zu bestimmen.

Es muss daher der Vergleich mit den bisherigen bewährten und evidenzbasierten Arzneimitteltherapien zu den wahrscheinlichen therapeutischen Verbesserungen durch ein neues Arzneimittel auf der Basis belastbarer *Effectiveness*-Daten gefunden werden, da die *Efficacy*-Daten aus Zulassungsstudien eine allenfalls vorläufige Begründungsbasis für einen Preis zulassen (siehe das Kapitel 5.2 zur Dichotomie von *Efficacy* und *Effectiveness*).

Daher muss das Wirtschaftlichkeitsgebot und die Anforderung der Effizianzforderung in der GKV Berücksichtigung finden. Dabei geht es darum, das angestrebte Therapieziel mit einem möglichst geringen Ressourceneinsatz zu erreichen, um durch die möglichen Einsparpotenziale einen „finanziellen *Headroom* für therapeutisch wichtige Innovationen“ zu schaffen. Dieser Abgleich kann in einen „Kombinierten Evidenzindikator“ einfließen und Leitplanken für eine Preisfindung erleichtern.

Dabei muss abgeschätzt werden – möglichst durch ein unabhängig beratendes Gremium von Ärzten, Ökonomen, Sachverständigen für die jeweilige Indikation und für die Belange der GKV (z. B. Mitglieder des Sachverständigenrates zur Beurteilung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR) oder eines zu etablierenden *Clearinghouses*, beide „angehängt“ beim G-BA oder IQWiG), um welchen Prozentsatz die positiv, positiv mit Einschränkungen, eine positive Bewertung (noch) nicht möglich, nicht beurteilbar oder negativ bewerteten neuen Arzneimittel über dem Preis der Mittel liegen dürfen, die bisher mit einem hohen Bewährungsgrad und überzeugender Evidenz eingesetzt wurden. Da kaum zu erwarten sein dürfte, dass die pharmazeutischen Hersteller ihre Ausgaben für die Forschung und Entwicklung eines neuen Arzneimittels transparent darstellen werden, sind solche Schätzwerte ein erster Schritt, um über Preisverhandlungen zu einem vertretbaren Ergebnis zu kommen, das Evidenz und Effizienz gleichermaßen berücksichtigt. Dabei spielen auch die Indikationen, die Charakteristika von Subgruppen und die Erfolgswahrscheinlichkeiten für die Therapie eine wesentliche Rolle. Langzeittherapien sind in diesem Zusammenhang sicherlich anders zu bewerten als Therapien, die bisher über längere Zeiträume durchgeführt werden mussten, nun aber durch wirkliche Innovationen deutlich verkürzt werden können (siehe die Therapie bei Hepatitis C).

Wie könnte eine derartige Abschätzung aussehen – sowohl anwendbar für Mono- als auch für Kombinationspräparate?

Tabelle 8.2: Abschätzung Grad des Preiszuschlages

Bewertungsgrad	Vorschlag erster festgelegter Erstattungspreis
Positiv	30 – 50 % über den bisherigen Monatstherapiekosten bewährter Mittel (zweckmäßige Vergleichstherapie)
Positiv mit Einschränkungen, z. B. wegen unerwünschter Wirkungen*	20 – 30 % (Erläuterung wie bei positiv)
Eine positive Bewertung ist (noch) nicht möglich*	Ein geringer finanzieller Zuschlag (z. B. 10 %) gegenüber einer bewährten zweckmäßigen Vergleichstherapie
Nicht beurteilbar*	Kein Zuschlag gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie
Negativ*	Keine Berücksichtigung bei Preisverhandlungen

Bei allen mit einem * markierten Bewertungen sind weitere Studien zur patientenorientierten Evidenzgenerierung nach den Vorgaben des § 35b SGB V auf Kosten der pharmazeutischen Hersteller nach Beratungen und Vorschlägen unverzichtbar, um die Kriterien Reduktion der Mortalität, Verringerung der Morbiditätslast und der unerwünschten Wirkungen sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu bestimmen. Bedenkenswert sind in diesem Zusammenhang auch die Kriterien „Überlebenszeit“ oder das „Erreichen eines notwendigen oder eines möglichen Therapieziels“ im Vergleich der aufzuwendenden Ressourcen.

Vorläufiges Fazit:

Ein kombinierter Evidenzindikator ist aus mehreren Anforderungen zusammengesetzt:

- Es muss eine möglichst uneingeschränkt positive Bewertung des Mono- oder Kombinationspräparates vorliegen.
- Es handelt sich bei den neuen Arzneimittel um eine möglichst therapeutische, minimal aber um eine technologische Innovation.
- Ökonomisch getriebene Neuerungen, die nicht als wirkliche Innovationen bezeichnet werden können, müssen frühzeitig in einem kombinierten Evidenzindikator diskreditiert werden.
- Es werden, gemessen an den ersten möglichen Bewertungen, Erstattungspreise auf der Basis unterschiedlicher prozentualer Aufschläge gegenüber den bisherigen Preisen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgeschlagen und zur Verhandlung angeboten.
- Insbesondere bei Defiziten bezüglich der belastbaren Abschätzung für Evidenz und Effizienz sind obligatorisch weitere begleitende Studien (Registerstudien oder andere adäquate, dem Forschungsgegenstand angemessene methodische Ansätze der Versorgungsforschung) durch den pharmazeutischen Unternehmer (u. U. unter Nutzung von Krankenkassendaten) in Kooperation mit dafür kompetenten unabhängigen Experten obligatorisch durchzuführen.

- Fallen im Verlauf der Studienzeit wesentliche preisbestimmende Ergebnisse an, können nach dem Konzept des dynamischen Evidenzpreises Nachverhandlungen mit dem pharmazeutischen Unternehmer stattfinden.

Quellen

- AIFA – Italian Medicines Agency (2010). Research & Development Working Group. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian medicines agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest* 40(1):69-86.
- Bucher H (2008). Studien mit Surrogatendpunkten. *Internist* (49): 681-687.
- Chalkidou K, Lord J, Fischer A, Littlejohns P (2008) Evidence-based Decision-making. When should we wait for more information, in: *Health Affairs* 27 (6) 1642– 1653
- Glaeske G (2012). Surrogatendpunkte – irgendwo zwischen unverzichtbar und indiskutabel. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106(3): 161-167.
- Grimes DA, Schulz KF, Raymond EG (2010). Surrogate end points in women's health research: science, protoscience, and pseudoscience. *Fertil Steril* 93(6): 1731-1734.
- LBI – Ludwig Boltzmann Institut (2008). Horizon Scanning in Oncology. Concept Development for the Preparation of a Horizon Scanning System in Austria. Final Report. https://eprints.aihta.at/798/1/HTA_Projektbericht_Nr14.pdf, letzter Zugriff 02.12.2021
- OECD (2019). Improving Forecasting of Pharmaceutical Spending. Insights From 23 OECD and EU Countries. <https://www.oecd.org/health/health-systems/Improving-Forecasting-of-Pharmaceutical-Spending-Report.pdf>, letzter Zugriff: 08.12.2021. (S. 17 ff).
- Schwabe U, Ludwig W-D (2020). *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer.

9 Maßnahmen zur Stabilisierung und Senkung von Arzneimittelkosten

Die vorhergehenden Ausführungen haben die Schwächen des aktuellen AMNOG-Verfahrens zur Bildung von Arzneimittelpreisen in Deutschland gezeigt. Das AMNOG ist in seiner derzeitigen Form nicht in der Lage die sich nach oben drehende Preisspirale bei neuen Arzneimitteln zu unterbrechen. Um die Ausgaben – gerade für patentgeschützte Arzneimittel – in einem für die GKV tragbaren Rahmen zu halten, bedarf es verschiedener Maßnahmen. Neben einer langfristigen Anpassung des AMNOG sind kurzfristige Schritte zu unternehmen, um die GKV zu entlasten.

9.1 Kurzfristige Maßnahmen

Die kurzfristigen Maßnahmen lassen sich weiter unterteilen. Die Politik sollte zum einen selbst die Initiative ergreifen und mittels dirigistischer Maßnahmen die Ausgaben senken. Zum anderen sollte sie den Krankenkassen die Möglichkeit geben, über neue Steuerungsmaßnahmen weitere Einsparungen zu erzielen.

Dirigistische Maßnahmen

Umsatzsteuer absenken

Die Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen hängen stark von der zu zahlenden Umsatzsteuer ab. Eine Absenkung der Umsatzsteuer würde also direkt entlastend auf die Finanzlage der GKV wirken, zumindest kurzfristig. Da auch für andere lebensnotwendige Produkte in Deutschland eine reduzierte Umsatzsteuer gilt, wäre eine derartige Anpassung in der Folge nur konsequent. In der überwiegenden Zahl der EU-Mitgliedsstaaten werden für Arzneimittel ebenfalls nur verminderte Umsatzsteuersätze fällig. Nicht zuletzt die Umsetzung einer solchen Maßnahme während der Corona-Pandemie hat gezeigt, dass die Umsetzung einer solchen Maßnahme zielführend ist. Nach Einschätzung des GKV-SV wurden die GKV-weiten Ausgaben für Arzneimittel im zweiten Halbjahr 2020 durch die Umsatzsteuer um etwa 620 Mio. Euro gesenkt. Überträgt man diesen Effekt auf die erwarteten Arzneimittelausgaben in 2022, ergeben sich bei einer Absenkung von 19 auf 7 % Einsparungen in Höhe von 5,6 Mrd. Euro für die GKV (NOZ, 2021). Dieses Vorgehen sollte allerdings mit Vorsicht bedacht werden, da es potenziell Raum für die pharmazeutische Industrie öffnet, die Umsatzsteuerentlastung einzustreichen und sie nur teilweise oder gar nicht an die Krankenkassen weiterzureichen. Diese Gefahr bestünde insbesondere bei einer dauerhaften Anpassung der Umsatzsteuer. Diese Maßnahme sollte daher mit bindenden Regeln für die Steuerinzidenz für die pharmazeutische Industrie einhergehen.

Herstellerabschlag für patentgeschützte Arzneimittel anheben

Die Menge der definierten Tagesdosen patentgeschützter Originalpräparate entsprach im Jahr 2020 10,4 % des Gesamtverbrauchs, jedoch machte ihr Umsatz mit 21,9 Mrd. Euro etwas mehr als die Hälfte der GKV-Arzneimittelausgaben aus (GKV-SV, 2021a). Diese Zahlen verdeutlichen die enorme Bedeutung weniger patentgeschützter Arzneimittel für die GKV-Arzneimittelausgaben. Berechnungen mit dem *Fair Pricing Calculator* der AIM kommen zu dem Ergebnis, dass GKV-weit bis zu 13 Mrd. Euro eingespart werden könnten, wenn man die Preise fairer kalkulieren würde (Muth et al., 2021). Trotz einiger Ungenauigkeiten im Modell gibt diese Zahl einen guten Hinweis auf die immensen Gewinnspannen der pU. Um zumindest einen Teil dieser überhöhten Preise auszugleichen, könnte man die Herstellerabschläge für patentgeschützte Arzneimittel von derzeit 7 auf 17 % erhöhen. Dadurch ließen sich die Arzneimittelausgaben der GKV um 2,4 Mrd. Euro senken. Es ist jedoch zu befürchten, dass eine Reihe von Firmen den Zugang zu patentgeschützten Arzneimitteln künstlich verknappen würde. Insgesamt wirkt diese Maßnahme aber wesentlich passgenauer auf das relevante Marktsegment, welches in den letzten Jahren hauptsächlich für die Kostensteigerungen verantwortlich war.

Herstellerabschlag für Generika anheben

Generika waren in den vergangenen Jahren zwar nicht Kostentreiber im Arzneimittelbereich, dennoch waren sie in 2020 mit 19,4 Mrd. Euro für etwas weniger als die Hälfte des Umsatzes im Fertigarzneimittelmarkt verantwortlich und damit ein relevanter Kostenfaktor. Eine Steigerung des Herstellerabschlags für Generika würde der GKV Einsparungen von etwas mehr als 900 Mio. Euro einbringen. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass eine derartige Erhöhung dem Ziel, vor allem die Produktion von Generika wieder nach Deutschland zu holen, zuwiderlaufen würde. An dieser Stelle müssen wir uns als Gesellschaft die Frage stellen, was uns vor Ort hergestellte Arzneimittel wert sind. Sollten wir bereit sein, mehr Geld für in Deutschland produzierte Arzneimittel zu bezahlen, müssen diese Mehrausgaben durch Einsparungen an anderer Stelle kompensiert werden. Sonst ist eine Erhöhung der Beiträge zur gesetzlichen Krankenversicherung unausweichlich, um die Finanzierungslücke zu schließen.

Alle beschriebenen Maßnahmen sollten nur für eine begrenzte Zeit eingeführt werden. In der Zwischenzeit müssen eine Reihe von Reparaturmaßnahmen am AMNOG vorgenommen werden, um identifizierte Schwächen des AMNOG (vgl. Kapitel 5) auszubessern. Ein erster Schritt in diese Richtung wäre die Umsetzung des Koalitionsvertrags, um „die Möglichkeiten der Krankenkassen zur Begrenzung der Arzneimittelpreise [zu stärken]“ (SPD, Bündnis 90/Die Grünen, FDP, 2021). Im

Folgenden werden einige mögliche Steuerungsmaßnahmen und deren finanzielle Auswirkungen beschrieben.

Steuerungsmaßnahmen der Krankenkassen

Rückwirkung des Erstattungsbetrags

Die erste schnell umzusetzende Maßnahme, dass der Erstattungsbetrag ab dem siebten Monat nach Markteintritt rückwirkend gelten soll, wurde bereits im Koalitionsvertrag festgeschrieben (SPD, Bündnis 90/Die Grünen, FDP, 2021). Nach Berechnungen des GKV-SV sollen dadurch etwa 110 Mio. Euro pro Jahr eingespart werden können. Der GKV-SV würde zwar eine Rückwirkung ab dem ersten Tag bevorzugen. Doch auch die Sieben-Monats-Lösung sei ein Schritt in die richtige Richtung, meint Stefanie Stoff-Ahnis, Vorsitzende des GKV-SV (Woratschka, 2022). Die Umsetzung dieser Maßnahme hätte zur Folge, dass sich die Preise bereits vom Markteintritt an am nachgewiesenen Nutzen orientieren und nicht mehr der Willkür der pharmazeutischen Industrie unterliegen. Der vfa-Präsident Han Steutel sprach in einem Interview von Einsparungen zwischen 50 und 75 Mio. Euro für die Krankenkassen (Haarhoff, 2022a).

Privilegien für Orphan Drugs aufheben

Für *Orphan Drugs* gilt mit der Zulassung der Zusatznutzen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als belegt. Dieses Privileg wurde eingeführt, um die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen zu fördern und so einen medizinischen Bedarf zu decken. Erst wenn ein *Orphan Drug* einen Jahresumsatz von 50 Mio. Euro überschreitet, erfolgt eine reguläre Nutzenbewertung. Eine Auswertung des IQWiGs für alle *Orphan Drugs*, die sich seit Inkrafttreten des AMNOGs aufgrund der Überschreitung dieser Umsatzgrenze einer regulären Nutzenbewertung unterziehen mussten, zeigt, dass bei mehr als der Hälfte der Fälle (22/40) der fiktive Zusatznutzen nicht bestätigt werden konnte (IQWiG, 2021). Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ist zu fordern, dass sich auch *Orphan Drugs* bei Markteintritt einer regulären Nutzenbewertung unterziehen müssen. Gemäß GKV-SV könnten so 350 Mio. Euro jährlich eingespart werden (Woratschka, 2022). Betrachtet man die Veränderung des Erstattungsbetrags von *Orphan Drugs*, die eine reguläre Nutzenbewertung durchlaufen haben, kommt man auf eine durchschnittliche Reduktion des Erstattungsbetrags von 9,5 %. Bei Ausgaben in Höhe von 2,7 Mrd. Euro für *Orphan Drugs* in 2020, entspräche diese Reduktion Einsparungen in Höhe von gut 260 Mio. Euro.

Der Vorsitzende des G-BA Josef Hecken forderte unlängst, dass eine reguläre Nutzenbewertung bereits bei Überschreiten einer Grenze von 25 Mio. Euro vorge-

nommen werden sollte. So müssten extrem hochpreisige Produkte früher ihren Beitrag für die Patientenversorgung belegen. Hecken ist außerdem der Meinung, dass nur noch das erste neue Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung den *Orphan Drug* Status und die damit verbundenen Privilegien erhalten sollte. So würde einerseits der Anreiz zur Forschung in diesen Bereichen für die Industrie erhalten bleiben, andererseits könnten Einsparungen erzielt werden, wenn sich die folgenden Produkte für diese Erkrankung einer regulären Nutzenbewertung unterziehen müssen (Haarhoff, 2022b).

Fokusliste der Krankenkassen

In den letzten Jahren sind in vielen Therapiegebieten in kurzer Zeit mehrere vergleichbare Arzneimittel auf den Markt gekommen. Jüngstes Beispiel sind die CGRP-Antikörper zur Prophylaxe der Migräne. Ob für die Versorgung der Patienten in diesem konkreten Fall drei verschiedene Antikörper notwendig sind, die sich in ihrer Wirksamkeit kaum von einander unterscheiden, ist fraglich. Der G-BA sollte hier einen Katalog medizinisch-therapeutisch vergleichbarer Arzneimittel erstellen. Die Krankenkassen haben anschließend die Möglichkeit einzelne Arzneimittel für die bevorzugte Versorgung ihrer Versicherten auszuwählen. Es ist davon auszugehen, dass die pU bereit sind, für diesen „Fokusstatus“ höhere Rabatte zu gewähren. Nimmt man eine durchschnittliche Erhöhung der Rabattsätze für patentgeschützte Arzneimittel von 5 % durch die Einführung einer Fokusliste an, könnten damit Einsparungen in Höhe von 1,4 Mrd. Euro GKV-weit erzielt werden, bei einer gleichbleibend hohen Versorgungsqualität.

Kombinationsabschlag einführen

Vor allem in der Onkologie sind die Ausgaben in den letzten Jahren rasant angestiegen. Seit 2014 bilden Onkologika die ausgabenstärkste Arzneimittelgruppe. 2010 waren unter den 50 umsatzstärksten Arzneimitteln nur fünf Onkologika zu finden, 2018 waren es schon elf in den Top 30 (Schwabe und Ludwig, 2020). Der Ausgabenanstieg ist jedoch nicht nur auf die hohen Preise der einzelnen Wirkstoffe zurückzuführen, sondern vor allem auf die verstärkte Anwendung dieser Mittel in Kombination. So wird zum Beispiel häufig die bereits hochpreisige Zweitlinientherapie in der nächsten Therapiestufe um einen neuen ebenfalls hochpreisigen Wirkstoff ergänzt. Dies führt zu einer Addition der Kosten, geht aber nur in seltenen Fällen auch mit einer Addition des Nutzens für den Patienten einher. Im ungünstigsten Fall kann es sogar zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen führen. Daher bedürfte es neben dem jeweiligen Erstattungsbetrag eines Arzneimittels auch noch eines Therapiepreises für die Kombinationsanwendung. Derartige Regelungen sind im aktuellen AMNOG jedoch nicht vorgesehen und wären vermutlich auch nicht praktikabel, da es vor allem in der Onkologie auch viele Kombinations-

therapien gibt, die nicht explizit zugelassen sind. Zudem gibt es auch Kombinationen mit prä-AMNOG-Wirkstoffen. Hier ist die Evidenzlücke als noch größer anzusehen - mit enormer Ausgabenrelevanz. Nichtsdestotrotz bedarf es einer adäquaten Regelung, um den bezogen auf den Patientennutzen unverhältnismäßig hohen Kosten dieser Kombinationsanwendungen zu begegnen. Um den Aufwand möglichst gering zu halten, wäre die Einführung eines pauschalen Kombinationsabschlags sinnvoll, von diesem wären beide Kombinationspartner gleichermaßen betroffen. Zur Ermittlung der Höhe wurden exemplarisch für vier verschiedene Wirkstoffkombinationen mittels des *Fair Pricing Calculators* die Preise für die jeweiligen Einzelwirkstoffe und die Kombination für ein Jahr Kaufkraft adjustiert ermittelt (Tab. 9.1). Bei der Berechnung des fairen Kombinationspreises mittels des *Fair Pricing Calculators* wurde diese als ein Wirkstoff betrachtet. Lediglich bei den Kosten für Forschung und Entwicklung wurde das 1,5 fache der Einzelwirkstoffe (375 Mio. Euro) angenommen. Die Produktionskosten wurden für beide Wirkstoffe additiv berücksichtigt.

Tabelle 9.1: Faire Preise für Kombinationen anhand des *Fair Pricing Calculators*

Kombination	Summe der Einzelkomponenten	Preis der Kombination	Differenz
Nivolumab + Ipilimumab	6.427,82 €	5.836,99 €	10,1 %
Daratumumab + Pomalidomid	5.402,90 €	4.645,99 €	16,3 %
Cabozantinib + Nivolumab	5.387,26 €	4.283,54 €	25,8 %
Ibrutinib + Obinutuzumab	5.604,79 €	4.856,89 €	15,4 %

Auf Basis dieser Beispiele erscheint ein Kombinationsabschlag in Höhe von 15 % als angemessen. Geht man nun davon aus, dass 10 % des Umsatzes patentgeschützter Arzneimittel auf Kombinationen entfallen, könnte man durch diesen Abschlag Einsparungen von etwas mehr als 400 Mio. Euro realisieren. In der praktischen Umsetzung stellt sich jedoch noch die Frage, wie man Kombinationstherapien erkennt. So gibt es bislang keine Kennzeichnung von Kombinationstherapien in der Rezeptabrechnung. Außerdem können Kombinationstherapien sowohl simultan als auch sequentiell erfolgen, weshalb die zeitgleiche Verordnung ebenfalls kein ausreichendes Kriterium darstellt. Hier bedarf es bevorzugt einer regulatorischen Lösung im Rahmen des E-Rezepts.

Herstellerabschlag nach opt-out erhöhen

Derzeit haben Hersteller die Möglichkeit ihr Präparat vor Ende der Erstattungsbe-tragsverhandlungen vom Markt zu nehmen. Es wird dann kein Erstattungsbetrag gelistet. Diese Möglichkeit soll grundsätzlich erhalten bleiben. Die Hersteller nutzen dies in den Preisverhandlungen jedoch gern als Druckmittel dem die GKV bis-lang nichts entgegenzusetzen hat. Daher sollte der Herstellerabschlag für alle weiteren und zukünftigen Produkte des Herstellers um 0,5 Prozentpunkte erhöht werden, um den Anreiz für die Wahl der Opt-out-Option zu verringern und die Therapieviefalt zu erhalten. Auf Basis der bisherigen opt-out-Arzneimittel kommen so Einsparungen in Höhe von gut 45 Mio. Euro zustande.

Man sollte ebenfalls erwägen, diesen zusätzlichen Abschlag auch für Hersteller zu erheben, die den gesamten Prozess der Preisverhandlung durchlaufen und ihr Produkt danach vom Markt nehmen. Denn dieses Verhalten führt dazu, dass Pati-enten zunächst auf ein Präparat eingestellt werden. Wenn dieses nach einem Jahr nicht mehr verfügbar ist, müssen die Patienten entweder aufwändig umgestellt oder die Präparate aus dem Ausland importiert werden. Beides führt zu einem erheblichen Mehraufwand für Ärzte und/oder Apotheker und zu steigenden Kos-ten.

E-ATMP-Rezept

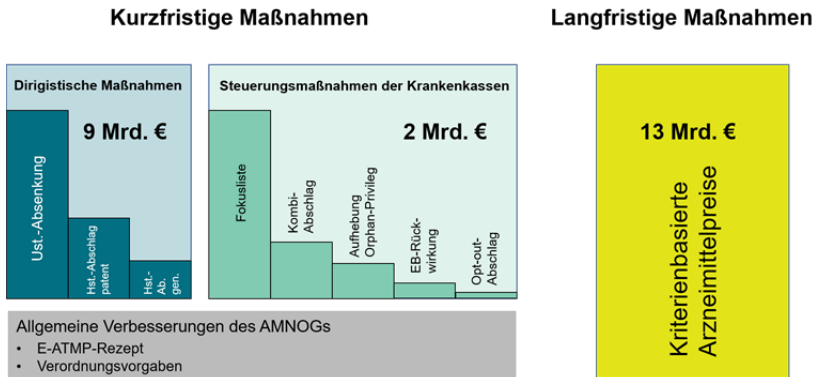
Der Prozess der Vergütung und Kostenübernahme von Arzneimitteln für neuartige Therapien, Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), im stationären Sektor ist bislang intransparent und uneinheitlich geregelt. Zum Teil "versickern" die Kosten für ATMPs im DRG-System, sodass nicht explizit nachvollzogen werden kann, welche Arzneimittelkosten durch ein ATMP entstanden sind. Dies erschwert z. B. dem G-BA die Ermittlung des Zeitpunktes, an dem die 50 Mio. Euro-Umsatzgrenze für *Orphan Drugs* überschritten wurde, obwohl seit dem GSAV auch Umsätze aus dem stationären Bereich dabei miteinbezogen werden sollen.

Die Einführung eines E-ATMP-Rezeptes würde diesen Prozess strukturieren und für mehr Transparenz und Klarheit sorgen. Über das E-ATMP-Rezept erfolgen die Genehmigung und die Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Dadurch wür-de die NUB- und Off-lable-use-Bewilligung ersetzt und weiter standardisiert. Zu-dem hätte die GKV so die Möglichkeit nachzuvollziehen, ob die Erstattungsbeträge wirklich auch die Preisobergrenze im stationären Bereich bilden und das Moni-toring der stationären Arzneimittelausgaben würde erleichtert.

Insgesamt könnte man durch diese kurzfristigen Maßnahmen gut 11 Mrd. Euro einsparen (Abb. 9.1). Langfristiges Ziel muss die Einführung kriterienbasierter

Arzneimittelpreise sein, mit denen sich Einsparungen von rund 13 Mrd. Euro realisieren lassen (Muth et al., 2021).

Abb. 9.1: Einsparungen aus dirigistischen und Steuerungsmaßnahmen der Krankenkassen



Lösungsansätze des GKV-SV

Erste Vorschläge wie eine Anpassung des AMNOG aussehen kann, unterbreitete der GKV-SV Ende Juli 2021 in einem Positionspapier zu patentgeschützten Arzneimitteln. Darin heißt es: "Eine nachhaltige und qualitativ hochwertige Versorgung mit Arzneimitteln ist jedoch nur möglich, wenn sich die Kosten für neue Arzneimittel an nachgewiesenen Behandlungserfolgen orientieren." (GKV-SV, 2021b). Das kann das AMNOG in seiner derzeitigen Form vor allem bei Arzneimitteln mit beschleunigter Zulassung, bei denen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten vorliegen, nicht leisten. Daher schlägt der GKV-SV in seinem Papier als Weiterentwicklung des AMNOG das sogenannte "Interimspreis-Modell für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung" vor (s. Abb. 9.2) (GKV-SV, 2021b). Ziel des Modells ist es, Preis und Evidenz in ein angemessenes Verhältnis zu setzen.

Ein wesentlicher Unterschied zum aktuellen Vorgehen ist, dass die Hersteller den Markteinführungspreis nicht mehr frei wählen dürfen. Stattdessen wird auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Interimspreis gebildet. Dieser gilt, bis ausreichend Daten vorliegen, anhand derer man eine Zusatznutzenbewertung vornehmen kann. Zusätzlich werden ab dem ersten Tag der Anwendung anwendungsbegleitende Datenerhebungen in einheitlichen Indikationsregistern vorgenommen.

Diese Register sollen unabhängig betrieben werden. Die Kosten tragen die pharmazeutischen Unternehmer.

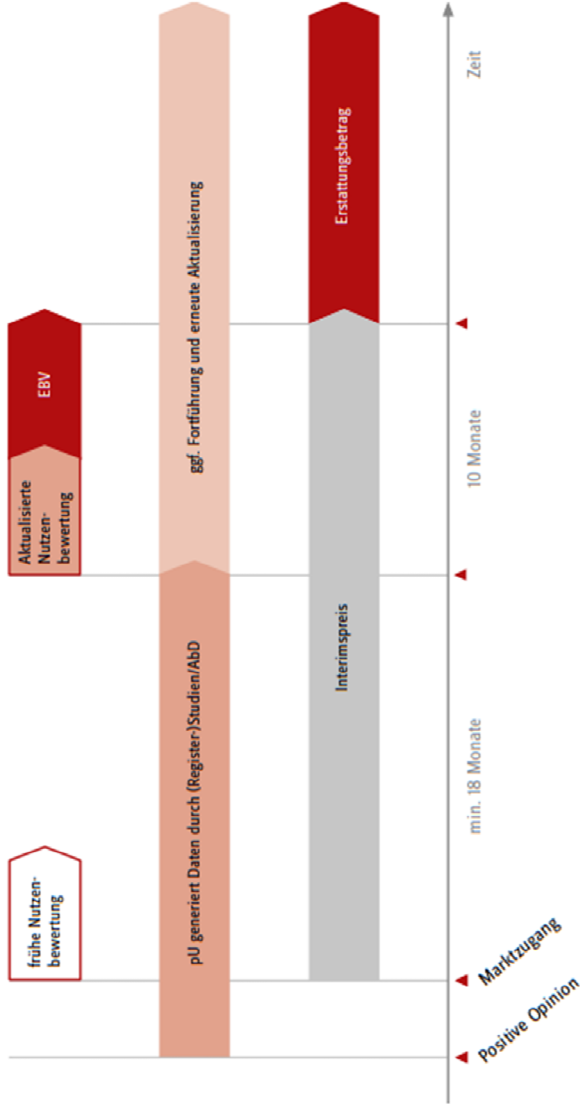
Für alle Arzneimittel soll darüber hinaus die Nutzenbewertung regelmäßig und systematisch aktualisiert werden. In Folge dessen erfolgt auch eine Dynamisierung des Erstattungsbetrags. Dieser soll zukünftig neben der Zusatznutzenbewertung auf den rationalen Preisbildungskriterien tatsächliche Forschungs- und Entwicklungskosten sowie tatsächliche Preise des Arzneimittels in anderen europäischen Ländern beruhen. Machen die Hersteller dazu zweifelhafte Angaben, drohen ihnen Sanktionen.

Für Arzneimittel mit einer regulären Zulassung soll der erste Erstattungsbetrag zukünftig rückwirkend ab dem ersten Tag des Inverkehrbringens gelten.

All diese Maßnahmen lösen jedoch noch nicht das Problem von Mischpreisen, wenn für ein Arzneimittel nur Daten für eine eng umschriebene Population vorliegen, die Zulassung jedoch wesentlich breiter ausgesprochen wurde. In solchen Fällen soll der G-BA in einer Fokus-Liste die Verordnung eines Arzneimittels für ein begrenztes Anwendungsgebiet vorgeben können, bis auch für die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete aussagekräftige Daten zur Verfügung stehen.

Unabhängig von den Neuregelungen zu den Erstattungsbeträgen schlägt der GKV-SV weiterhin vor, das Gesamtvolumen der Arzneimittelausgaben zu begrenzen und den Krankenkassen die Möglichkeit einzuräumen, aus einem Vertragskatalog medizinisch-therapeutisch vergleichbarer Arzneimittel einzelne Arzneimittel für die bevorzugte Versorgung ihrer Versicherten auszuwählen.

Abb. 9.2: Interimspreis-Modell für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung



EBV = Erstattungsbetragsverhandlung, Abd = Anwendungsbegleitende Datenerhebung

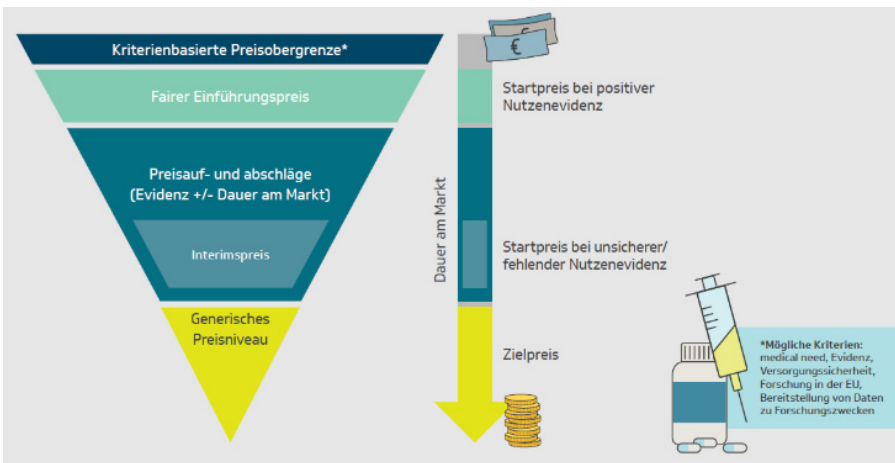
Quelle: nach GKV-SV, 2021b, S.8

9.2 Langfristiges Ziel

Fasst man die vorangegangenen Ausführungen zusammen, wird deutlich, dass es einer nachhaltigen, fairen und innovationsfördernden Preislogik bedarf, um einerseits die Finanzierbarkeit des GKV-Systems zu gewährleisten und andererseits der Versicherungsgemeinschaft den Zugang zu innovativen Therapieformen auch zukünftig zu ermöglichen. Grundlage dieser Preislogik müssen objektivierbare und transparente Kriterien sein, um allen Interessengruppen gerecht zu werden und der Strategieanfälligkeit vorzubeugen.

Daher schlagen wir als zukünftiges Modell für eine kontinuierliche Berichtigung der Arzneimittelpreise das nachfolgende Modell vor:

Abb. 9.3: Kriterienbasierte Preisfindung für neue Arzneimittel – Weiterentwicklung des AMNOG



Quelle: eigene Darstellung

Neue Arzneimittel werden zunächst nach ihrer Nutzenevidenz bei Markteinführung eingestuft. Bei positiver Nutzenevidenz gilt ein fairer Einführungspreis für Innovationen, welcher bis hin zu einer kriterienbasierten Preisobergrenze reichen kann. Mögliche Kriterien sind medical need, Evidenz, Versorgungssicherheit, Forschung in der EU und Bereitstellung von Daten zu Forschungszwecken. Wie der faire Einführungspreis bzw. die Preisobergrenze definiert werden kann, hat die AIM mit dem Fair Pricing Calculator gezeigt. Ausgehend von diesem Einführungspreis als Startpunkt wird das Preisniveau verflüssigt. Das bedeutet, dass über die

Zeit ein Preisverfall über gestaffelte Abschlüsse definiert wird, der mit Ablauf des Patents ins generische Preisniveau mündet. Die Abschlüsse richten sich nach der vorliegenden Evidenz. Diese wird mittels anwendungsbegleitender Datenerhebungen über unabhängige Indikationsregister erhoben und regelmäßig bewertet. Je größer der Nutzen eines Arzneimittels, desto höher der Preis. So werden Innovationen gefördert und Kosten für weniger nützliche Präparate gesenkt.

Bei unsicherer oder fehlender Nutzenevidenz gilt zunächst ein Interimspreis, der sich an Vergleichstherapien mit Preisen auch aus dem generischen Markt orientiert. Je nach vorhandener Evidenz kann der Interimspreis mit einem Aufschlag versehen werden, sodass er über dem generischen Preisniveau liegt. Liegt zu einem späteren Zeitpunkt eine positive Nutzenevidenz vor, kann der Preis anhand fairer Kriterien bis hin zur Preisobergrenze bewegt werden. In beiden Fällen bewegen Abschlüsse das Preisniveau mit der Zeit automatisch hin zum generischen Preisniveau, in welches das Arzneimittel mit Patentauslauf mündet.

Lässt sich für das Arzneimittel keine Evidenz nachweisen, wird es in eine Festbetragsgruppe eingegliedert.

Mit diesem Modell können bei Markteintritt, in der Zeit des Patentschutzes und beim Eintritt in die patentfreie Vermarktungsphase nachhaltig marktgerechte Preise realisiert werden. Innovationen werden gefördert und die Kosten für Arzneimittel ohne therapeutischen Benefit frühzeitig und nachhaltig gesenkt.

Quellen

GKV-SV (2021a). GKV-Arzneimittel-Schnellinformation für Deutschland. Januar bis Dezember 2020. https://www.gkv-gamsi.de/media/dokumente/quartalsberichte/2020/q4_23/Bundesbericht_GAmSI_202012_konsolidiert.pdf

GKV-SV (2021b). Echte Arzneimittelinnovationen fördern und die Versorgung stärken. https://gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/service_1/publikationen/20210716_Positionspapier_Arzneimittelinnovationen_barrierefrei.pdf, letzter Zugriff: 08.12.2021.

Haarhoff (2022a). „Spiel mit dem Feuer“, Tagesspiegel Background, 21.02.2022. <https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/spiel-mit-dem-feuer>, letzter Zugriff: 09.03.2022

Haarhoff (2022b). „Pay-for-Performance ist die Zukunft“, Tagesspiegel Background, 10.02.2022. <https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/pay-for-performance-ist-die-zukunft>, letzter Zugriff: 09.03.2022

IQWiG (2021). Evidenz zu Orphan Drugs. 23.12.2021

Muth L, Neitemeier S, Dammann D, Steimle T, Glaeske G (2021). AIM Fair Pricing Calculator für patentgeschützte Arzneimittel. . www.socium.uni-bremen.de/uploads/AIM_Fair_Pricing_Calculator_fur_patentgeschuetzte_Arzneimittel.pdf, letzter Zugriff: 08.12.2021.

NOZ - Neue Osnabrücker Zeitung (2021). Gesetzliche Krankenkassen fordern von Ampel-Verhandlern drei Maßnahmen zur Beitragsstabilisierung. file:///C:/Users/julia/AppData/Local/Temp/presseportal_gesetzliche-krankenkassen-fordern-von-ampel-verhan_5060542.pdf, letzter Zugriff: 09.03.2022

Schwabe U, Ludwig W-D (2020). Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer

SPD, Bündnis 90/Die Grünen, FDP (2021). Mehr Fortschritt wagen – Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit, S. 87

Woratschka (2022). „Fallpauschalen als Grundgerüst erhalten“, Tagesspiegel Background, 06.01.2022.
<https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/fallpauschalen-als-grundgeruest-erhalten>, letzter Zugriff:
09.03.2022

10 Methodik

Für die Innovationsreporte 2013 bis 2020 wurden Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bewertet, die jeweils drei Jahre zuvor erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden. Außer in den Jahren 2019 sowie im Jahr 2020 wurden in den vorangegangenen Innovationsreporten keine Impfstoffe bewertet, da ihre Zulassung anderen Bedingungen unterliegt. Im Jahr 2019 wurde der Meningokokken-B-Impfstoff Trumenba® aufgenommen und in 2020 die HPV-Impfstoffe. Generell wurden neue Arzneimittel mit bereits in anderen zugelassenen Präparaten verfügbaren Wirkstoffen (z. B. Generika) oder neue Kombinationen aus bereits bekannten Wirkstoffen nicht berücksichtigt. Die Ausnahme im Innovationsreport 2020 bilden die beiden Wirkstoffe Dimethylfumarat (Skilarence®) und Cladribin (Mavenclad®) aufgrund deren pharmakoökonomischer Relevanz im Sinne des *Life-Cycle-Management*s, die bereits zuvor als Tecfidera® (Indikation MS) bzw. Leustatin® (Indikation: Haarzell-Leukämie) als Fertigarzneimittel verfügbar waren. Von den neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen der jeweiligen Jahrgänge wurden Präparate nicht in unsere Bewertung miteinbezogen, die in der ambulanten Versorgung keine Rolle spielen, d. h. wenn zu diesen keine auswertbaren Abrechnungsdaten vorliegen. Dies trifft mitunter auch auf Arzneimittel mit speziellen und/oder seltenen Indikationen zu, die ggf. ebenso nicht in unsere Bewertung mit einbezogen wurden.

Die Bewertung der Studienlage basierte zum einen auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie dem Beurteilungsbericht der verantwortlichen Zulassungsbehörde und zum anderen auf Literaturrecherchen, welche die jeweiligen Autoren unabhängig voneinander durchführten. Hauptsächlich wurde in der Literaturdatenbank MEDLINE über PubMed recherchiert. Zusätzlich zur Suche über Literaturdatenbanken wurden Standardwerke der wissenschaftlichen Literatur genutzt.

Gemäß den Grundsätzen der Evidenzbasierten Medizin (EbM), dem Methodenpapier des IQWiG, analog zum Vorgehen nach § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V und nach § 13 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA wurden im Wesentlichen kontrollierte und bzw. oder versorgungsrelevante klinische Studien mit patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossen, insbesondere zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Bei der Extraktion der Ergebnisse zu primären und sekundären Endpunkten der Studien wurde auf die Verfügbarkeit von Ergebnissen zur *Health Related Quality of Life* (HRQoL) geachtet; sofern vorhanden, wurden sie in den Bericht aufgenommen.

Die Bewertung neuer Arzneimittel wird durch Sekundärliteratur unter dem Aspekt "Wie bewerten andere" ergänzt. Dazu gehören die Bewertungen des Innovationsgrades A bis D nach der Methode von Fricke und Klaus, die Bewertungen des arz-

neitelegramms (a-t) und seiner Datenbank (atd), des Arzneimittelbriefes (AMB) sowie die sieben Bewertungsstufen von *Prescrire International* zwischen „BRAVO“ und „not acceptable“. Die Methode von Fricke und Kollegen basiert auf pharmakologischen Kriterien und beurteilt primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe. Das Hauptgewicht der Bewertung liegt dabei auf dem angestrebten therapeutischen Effekt: „Führt ein neuartiger Wirkungsmechanismus (A) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigenschaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (z. B. neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit gegen über bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C)“ (Fricke, 2016).

Die anschließende Beurteilung der Evidenz nahmen die Autoren im Konsensverfahren vor.

Für die Leitlinienempfehlungen zu den einzelnen Arzneimitteln und ihren jeweiligen Indikationsgebieten wurden Leitlinien genutzt, die im Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) eingetragen sind. Wurde zu den entsprechenden Indikationsgebieten keine AWMF-Leitlinie gefunden, erfolgte eine Recherche nach anderen nationalen oder internationalen Handlungsempfehlungen.

Bei den einzelnen Wirkstoffen wurden verschiedene Punkte separat bewertet: erstens die Verfügbarkeit bestehender medikamentöser Therapien, zweitens der patientenorientierte (Zusatz-) Nutzen und drittens die Kosten des neuen Arzneimittels im Vergleich zu bisher verfügbaren Arzneimitteln. Waren bis dato keine medikamentösen Therapien für die jeweilige Erkrankung verfügbar, so wurde die therapeutische Wirksamkeit des neuen Arzneimittels bewertet. Für jeden der drei genannten Punkte wurde ein Ampelschema genutzt, wobei die Farben das Folgende bedeuten:

1. Verfügbare Therapien

- Rot: Das neue Arzneimittel stellt lediglich eine weitere Therapieoption für das zugelassene Anwendungsgebiet dar, es gibt für die Behandlung der jeweiligen Erkrankung(en) bereits zugelassene Arzneimittel mit vergleichbaren pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften auf dem deutschen Markt.
- Gelb: Das neue Arzneimittel stellt aufgrund eines neuartigen Wirkungsmechanismus oder verbesserter pharmakokinetischer Eigen-

schaften (z. B. einer neuen Applikationsform) eine Novität dar, die zumindest für eine bestimmte Untergruppe der Erkrankten eine zusätzliche Therapiemöglichkeit bietet, z. B. weil gegen bisher zugelassene Arzneimittel Resistenzen vorliegen.

- Grün: Das neue Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit, die Erkrankung, für die es zugelassen ist, medikamentös zu behandeln (therapeutische Innovation).

2. (Zusatz-)Nutzen

- Rot: Das neue Arzneimittel bietet für die Behandlung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln keine patientenrelevante Verbesserung oder weist sogar eine schlechtere Nutzen-Schaden-Relation auf als bisher verfügbare Arzneimittel (z. B. mehr Nebenwirkungen).
- Gelb: Das neue Arzneimittel bietet Verbesserungen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit oder die Verträglichkeit bzw. Therapie-sicherheit, wobei die Evidenz nicht eindeutig ist (z. B. heterogene Studienergebnisse) oder die beobachteten Verbesserungen eher gering ausfallen.
- Grün: Das neue Arzneimittel bietet für die zugelassene Behandlung der jeweiligen Erkrankung bezüglich klinisch relevanter Endpunkte eine Verbesserung gegenüber den bisher verfügbaren Arzneimitteln. Der erforderliche Zusatzeffekt wird hier in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation festgelegt, so dass z. B. auch kleinere, aber patientenrelevante Verbesserungen bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Therapie gibt, an Gewicht gewinnen. Ebenfalls wurde mit „grün“ bewertet, wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass die Nutzen-Schaden-Bilanz gegenüber bisherigen Therapien, z. B. aufgrund einer Verminderung schwerer unerwünschter Wirkungen, reduziert ist.

3. Kosten

- Rot: Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum teurer als andere bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- Gelb: Das neue Arzneimittel kostet in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum ungefähr gleich viel wie bisher für das je-

weilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Oder einige wichtige Arzneimittelgruppen sind günstiger, während andere relevante Alternativen teurer sind als das neue Arzneimittel. Nur bei einem quantifizierbaren Zusatznutzen wird auch ein höherer Preis akzeptiert. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.

- Grün: Das neue Arzneimittel ist in Bezug auf einen vergleichbaren Anwendungszeitraum günstiger als bisher für das jeweilige Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel bzw. als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei mehreren Indikationen ist primär die Indikation für die Bewertung relevant, bei welcher aufgrund epidemiologischer Daten die meisten Anwender zu erwarten sind.
- Weiß: Ein aktueller Kostenvergleich mit Arzneimitteln, die sich bereits länger auf dem Markt befinden, ist entweder aufgrund einer fehlenden Markteinführung bzw. einer Marktrücknahme des neuen Arzneimittels oder aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen medikamentösen Vergleichstherapie nicht möglich.

Wenn die Ampel bei den „verfügbaren Therapien“ rot gekennzeichnet ist, ist dies nicht automatisch negativ zu sehen. Sofern diese neue Substanz einen therapeutischen Fortschritt mit sich bringt, also eine grüne Ampel beim „(Zusatz-) Nutzen“ aufweist, kann immer noch eine relevante therapeutische Innovation vorliegen. In der Regel ist jedoch bei einem nachgewiesenen (Zusatz-) Nutzen die Verfügbarkeitsampel mindestens auf „gelb“ gestellt, weil mit der Anwendung des Mittels Vorteile verbunden sein können, z. B. für definierte kleine Patientengruppen. Die Verfügbarkeit bestehender Therapien orientiert sich hier an der Situation zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses des jeweiligen Innovationsreportes, ebenso wird der (Zusatz-) Nutzen auf Basis der aktuellen Literatur zum jeweiligen Redaktionsschluss bestimmt. Die Kosten in den Innovationsreporten 2013 bis 2020 wurden auf Basis der entsprechend publizierten Preisstände gemäß Lauer-Taxe beurteilt. Sollte das neue Arzneimittel für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen sein, wurde unsere Bewertung durch die Haupt- bzw. Erstindikation geleitet, sofern diese identifizierbar war.

Im Rahmen der klinischen Studien möglicherweise auftretende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden gemäß § 3 Abs. 6, 7 und 8 der „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-

Verordnung) wie folgt definiert und so auch in den Bewertungen dieses Reports behandelt (BMJV, 2012):

- Unerwünschtes Ereignis (Unerwünschtes Arzneimittelereignis, UAE) ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit diesem Präparat steht.
- Nebenwirkung ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

11 Abbildungsverzeichnis

Abb. 4.3: Ausgaben für Marketing vs. F&E großer pU nach US \$	43
Abb. 5.1: Reduzierung des pharmakotherapeutischen Potenzials durch Transfer, Implementierung und Umsetzung.....	88
Abb. 6.1: Evaluation des Nutzens und der Kosten neuer Arzneimittel im NHIS ...	123
Abb. 7.1: Der dynamische Evidenzpreis.....	131
Abb. 7.2: Eingabemaske des AIM <i>Fair Pricing Calculators</i>	137
Abb. 7.3: Eingabemaske 2 des AIM Fair Pricing Calculators – Level of Innovation..	138
Abb. 7.4: „Monatliche und mediane Kosten von Arzneimitteln in der Onkologie zum Zeitpunkt der FDA-Zulassung 1965 bis 2019“	146
Abb. 7.5: Vergleich der GKV-Nettoaufgaben in 2019 mit den hypothetischen Ausgaben unter fairen AIM-Preisen	153
Abb. 8.1: <i>Prescire international</i> zum Thema Targin.....	172
Abb. 8.2: Empfehlung der AKdÄ zu Targin.....	174
Abb. 9.1: Einsparungen aus dirigistischen und Steuerungsmaßnahmen der Krankenkassen	185
Abb. 9.2: Interimspreis-Modell für Arzneimittel mit beschleunigter Zulassung...	187
Abb. 9.3: Kriterienbasierte Preisfindung für neue Arzneimittel – Weiterentwicklung des AMNOG.....	188

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Die 20 umsatzstärksten Hersteller von Juli 2020 bis Juni 2021 in Euro in Deutschland.....	18
Tabelle 3.2: Die Herstellerumsätze nach Indikationsgebieten von Juli 2020 bis Juni 2021 in Euro (Ranking in % vom Industrieumsatz)	19
Tabelle 3.3: Jahrestherapiekosten (oder DDD-Kosten) für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer	23
Tabelle 4.1: Gesamtbewertungen der Innovationsreporte 2013 bis 2020 auf ATC-Ebene 1 nach <i>Orphan-Drug</i> -Status.....	29
Tabelle 4.2: Wirkstoffbewertungen der Innovationsreporte 2013 bis 2020	34
Tabelle 4.3: Übersicht der Wirkstoffklassen von neuen Arzneistoffen zur Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms.....	46
Tabelle 4.4: Zulassung der Wirkstoffe als Mono- bzw. Kombinationstherapie	49
Tabelle 4.5: Übersicht der Nutzenbewertungen zum malignen Melanom	51

Tabelle 4.6: Bewertungen und Preise neuer Arzneimittel mit Indikation malignes Melanom	52
Tabelle 4.7: Übersicht der Nutzenbewertungen zu RRMS	61
Tabelle 4.8: Arzneimittel zur Therapie der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS).....	62
Tabelle 5.1: Nutzenbewertung 2006 übersetzt in fiktives Verfahren nach AMNOG.....	78
Tabelle 5.2: Die 20 führenden Präparate nach Industrieumsatz im Jahreszeitraum Juli 2020 bis Juni 2021	85
Tabelle 6.1: Niveaus der Verbesserung des therapeutischen Nutzens.....	106
Tabelle 6.2: Procedere der Preisfindung in Frankreich.....	107
Tabelle 6.3: Institutioneller Ablauf der zweistufigen Bewertung neuer Arzneimittel in Korea	122
Tabelle 7.1: Nusinersen (Spinraza®) im AIM Fair Pricing Calculator	141
Tabelle 7.2: G-BA Bewertungsverfahrenen zu Nivolumab (n=17) (G-BA, 2021e).....	148
Tabelle 7.3: Vergleich der Jahrestherapiekosten innovativer Arzneimittel auf Basis des APU zu Markteintritt/aktuellen APU vs. AIM Fair Pricing Tool	150
Tabelle 7.4: Prozentuale Preisreduktion vs. Effekt des AIM <i>Fair Pricing</i> <i>Calculators</i>	151
Tabelle 7.5: Potenzielle Einsparungen der GKV bei innovativen Wirkstoffen unter Nutzung des AIM <i>Fair Pricing Calculators</i> an ausgewählten Beispiel-Arzneimitteln bei aktuellem APU	152
Tabelle 8.1: Verordnungsmenge der Wirkstoffkombination Oxycodon/Naloxon in der GKV im Jahr 2019.....	173
Tabelle 8.2: Abschätzung Grad des Preiszuschlages.....	176
Tabelle 9.1: Faire Preise für Kombinationen anhand des <i>Fair Pricing</i> <i>Calculators</i>	183