

Veränderungsbedarf im AMNOG durch Präzisionsmedizin

Impulspapier zum Umgang mit begründbaren
Evidenzunsicherheiten in der Zusatznutzen-
bewertung und Erstattungsbetragsverhandlung

Prof. Dr. Thomas Schlegel

Zum Hintergrund dieses Impulspapiers

Die Präzisionsmedizin birgt ein enormes Potenzial für eine moderne Patientenversorgung, stellt jedoch gleichzeitig das bewährte AMNOG-System vor herausfordernde und noch ungelöste Probleme. So können angesichts immer spezifischer wirkender und neuartiger Arzneimittel besondere Therapiesituationen eintreten, in denen die bisher anerkannten Vorgehensweisen zum Nachweis der höchsten Evidenz zum Zeitpunkt der Zulassung nicht umsetzbar sind. Das derzeitige Zusatznutzenbewertungsverfahren und die Erstattungsbetragsverhandlung des AMNOG sind für solche Fälle nicht ausgelegt. Basierend auf den konsentierten Expertenmeinungen zweier Workshops werden in diesem Impulspapier innovative Ansätze im Umgang mit Evidenzunsicherheiten in der Präzisionsmedizin im AMNOG aufgezeigt.

Die Teilnehmer der Workshops



Hans Holger Bleß

Partner bei _fbeta GmbH,
Leiter der Bereiche "Digital
Health" und "Healthcare
Research & Market Access"



Dr. Barthold Deiters

Apotheker
Geschäftsleitung bei GWQ
ServicePlus AG



Prof. Dr. Tim Friede

Leiter des Instituts für
Medizinische Statistik,
Universitätsmedizin Göttingen



Dr. Hanna Gittinger

Medizinerin
Roche Pharma AG



Prof. Dr. Jörg Ruof

Arzt
Geschäftsführer
r-connect GmbH



Prof. Dr. Thomas Schlegel

Rechtsanwalt und Partner
Kanzlei für Gesundheitsrecht
/ Institut für Gesundheits-
ökonomie, -ethik und -recht
(IGÖ)

I. Ausgangslage und Problembeschreibung

1. Die gute Nachricht: Präzisionsmedizin wird Realität

Der medizinische Fortschritt entwickelt sich mit atemberaubender Geschwindigkeit, angetrieben durch unser wachsendes Verständnis für biologische Prozesse und krankheitsbedingende genetische Veränderungen. Dies ermöglicht die Entwicklung neuartiger und hoch personalisierter Therapien. Die Verfügbarkeit dieser Therapien für die Patientenversorgung hängt von komplexen Zulassungsvoraussetzungen ab. Gleichfalls relevant ist in Deutschland das Durchlaufen des bewährten AMNOG-Prozesses für neu zugelassene Arzneimittel. Dieser gliedert sich in die vergleichende Zusatznutzenbewertung und die hierauf aufbauende Erstattungsbetragsverhandlung. Der AMNOG-Prozess bildet das zentrale Element zur Bepreisung von Arzneimitteln und kann hierdurch weitreichende Implikationen für die Verfügbarkeit präzisionsmedizinischer Therapien in der Patientenversorgung haben.

2. Die Herausforderung der Präzisionsmedizin und die Notwendigkeit zur Neuausrichtung bestehender Denkmuster

Die Zulassung und der AMNOG-Prozess basieren auf umfassenden Daten- und Studienauswertungen, um das Risiko-Nutzen-Verhältnis (Zulassung) bzw. den Zusatznutzen (AMNOG-Prozess) auf Basis der bestmöglichen Evidenz zu bewerten. Dabei gehen die bestehenden Rahmenbedingungen und die damit verknüpften Denkmuster vorherrschend davon aus, dass umfängliche Evidenz in angemessenem Kosten- und Zeitrahmen verfügbar ist. Gerade bei neuartigen und/oder hoch personalisierten Arzneimitteln kann die Evidenzgenerierung unter den derzeitigen Vorgaben sehr herausfordernd sein. So führt die zunehmende Individualisierung von Diagnostik/Therapie zu immer kleineren Patientenkohorten, was einen veritablen Vergleich zur Gewinnung umfänglicher Evidenz in einem überschaubaren Zeit- und Kostenrahmen unangemessen oder nicht realisierbar machen kann. Die Problematik dieser Situation besteht darin, dass moderne Therapieansätze immer präziser werden, die Methodik der Zusatznutzenbewertung und Preisfindung aber nicht auf einen adäquaten Umgang mit bei Zulassung bestehenden und begründbaren Evidenzunsicherheiten ausgerichtet ist. Das Streben nach bestmöglicher Evidenz ist dabei weit zu fassen, da es hierbei nicht nur um Daten klinischer Studien geht, sondern darum, aussagekräftige und verfügbare Evidenz im fallbezogenen Kontext zu entwickeln. Diese Daten sind dann der ärztlichen Entscheidung, als auch der Entscheidung zur Nutzenbewertung und Preisfindung zugrunde zu legen.

Wo ließe sich hier ansetzen?

Der Schlüssel liegt in einer Kalibrierung des gemeinsamen Verständnisses im Umgang mit begründbaren Evidenzunsicherheiten, um den Patientenzugang zu neuartigen und hoch personalisierten Arzneimitteln auch zukünftig zu sichern. Im Zentrum steht dabei die Frage, wie wir mit diesen besonderen Therapiesituationen im AMNOG perspektivisch und sinnhaft umgehen können.

II. Impulse zum Umgang mit begründbaren Evidenzunsicherheiten in der Zusatznutzenbewertung und Erstattungsbetragsverhandlung

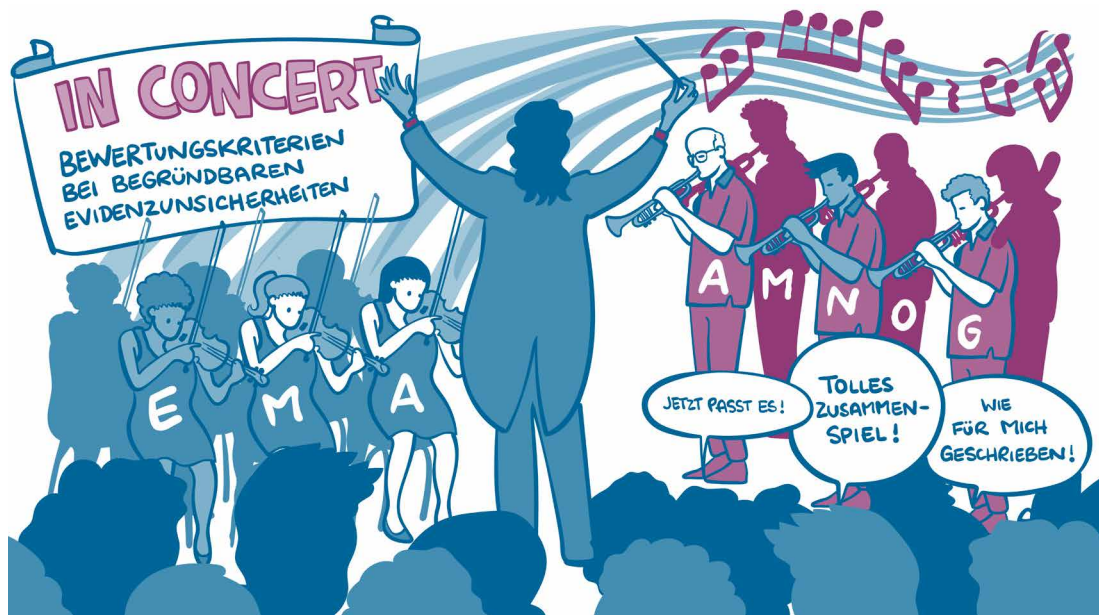
1. IMPULS

Harmonisierung der Bewertungskriterien von Arzneimittelzulassung und AMNOG im Umgang mit begründbaren Evidenzunsicherheiten

Die Bewertungskriterien zur Ermittlung des Zusatznutzens im AMNOG sehen bislang kaum Spielraum für eine Abweichung von der Forderung nach randomisiert kontrollierten Studien. Dies bedeutet gleichzeitig, dass Evidenz, die nicht der höchsten Evidenzstufe entspricht (z.B. aus einarmigen Studien, nicht-randomisierten kontrollierten Studien oder sehr kleinen randomisiert kontrollierten Studien mit entsprechend eingeschränkter Aussagesicherheit) bei der Ermittlung des Zusatznutzens im AMNOG im Allgemeinen nicht berücksichtigt wird. Der vorliegende Evidenzkörper wird damit nicht vollumfänglich genutzt. Zudem können selbst randomisiert kontrollierte Studien unberücksichtigt bleiben, wenn der Endpunkt und die Vergleichstherapie als nicht zweckmäßig betrachtet werden. Bei diesem Vorgehen geht es vorrangig darum, den „Fehler der ersten Art“ zu vermeiden, nämlich die „falsch-positive Anerkennung eines Zusatznutzens“. Allerdings wird hier das Risiko eines „Fehlers der zweiten Art“ in Kauf genommen, nämlich:

Welcher Schaden kann in der Patientenversorgung durch die Nichtanerkennung eines etwaigen, real vorhandenen Zusatznutzens entstehen?

Die European Medicines Agency (EMA) verfolgt hier einen anderen Ansatz und nähert sich ihrer Zulassungsentscheidung über den Mechanismus der Güterabwägung an. Dabei knüpft sie gleichzeitig Bedingungen an etwaige Erkenntnislücken, die es zu füllen gilt. So kann im Umgang mit einem limitierten Evidenzkörper in begründeten Fällen eine bedingte Zulassung erteilt werden, sofern es einen ungedeckten medizinischen Bedarf gibt, der Nutzen der sofortigen Verfügbarkeit das Risiko überwiegt und es um lebensbedrohliche oder seltene Erkrankungen geht. Der Evidenzunsicherheit wird damit das Interesse der Allgemeinheit an einem Arzneimittel gegenübergestellt. Analog zum Vorgehen der EMA würde eine Angleichung und Weiterentwicklung der Bewertungskriterien im AMNOG eine entsprechende einzelfallgerechte Betrachtung zulassen. In besonderen Therapiesituationen, in denen die Erreichung der höchsten Evidenzstufe begründbar unangemessen oder unrealistisch ist, würde dies wesentlich dazu beitragen, den vorhandenen Evidenzkörper für die Zusatznutzenbewertung vollumfänglich und bestmöglich nutzen zu können.

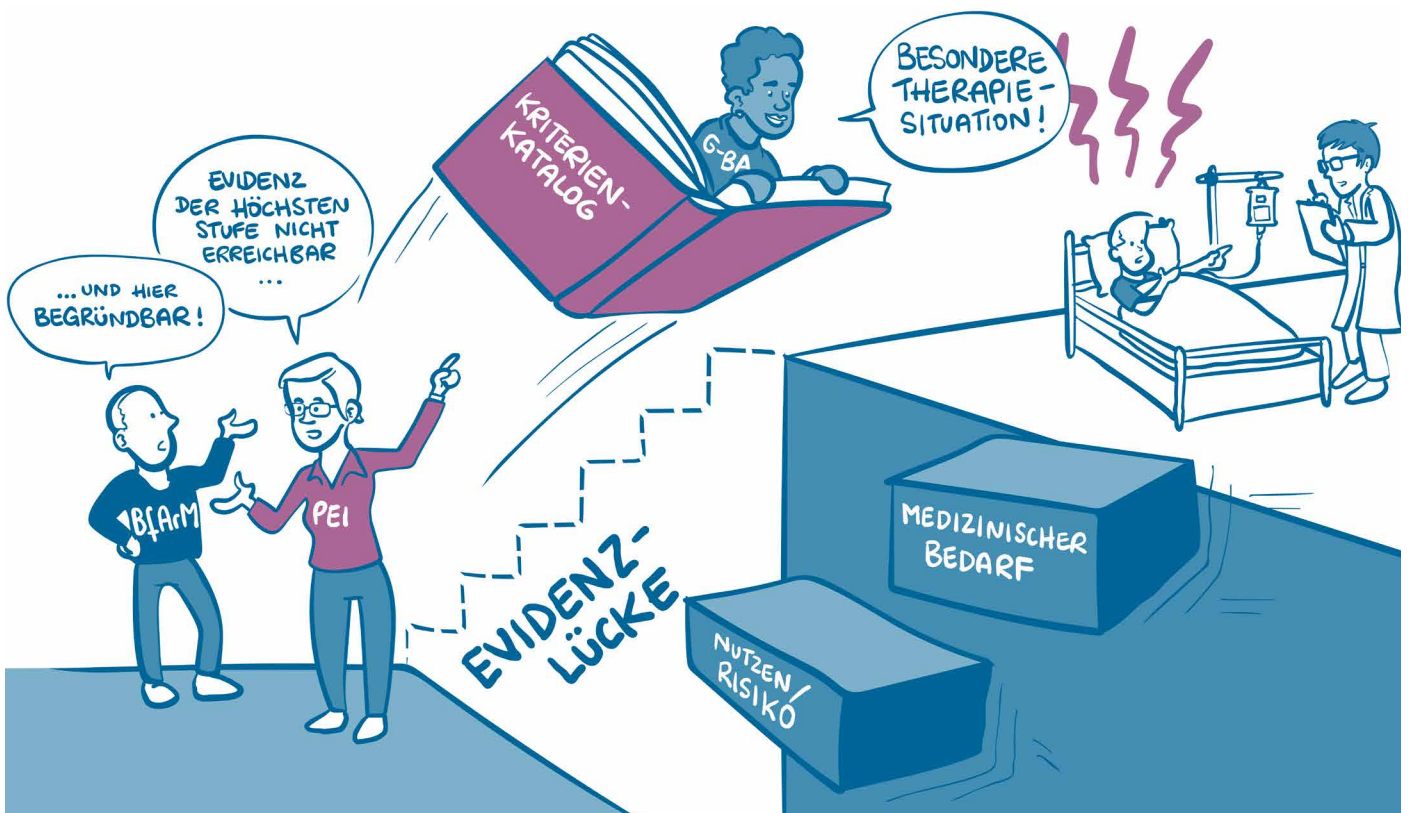


Es bedarf eines konsentierten Kriterienkatalogs für die Akzeptanz von begründbaren Evidenzunsicherheiten in der Zusatznutzenbewertung

Die Berücksichtigung bei Zulassung begründbar limitierter Evidenz in der Zusatznutzenbewertung setzt voraus, dass für alle beteiligten Parteien nachvollziehbar ist, unter welchen Bedingungen welcher Evidenzgrad akzeptabel ist. Hierzu bedarf es eines entsprechenden Kriterienkatalogs, welcher durch den G-BA und Fachgesellschaften in Zusammenarbeit mit BfArM und dem PEI erarbeitet werden könnte. Die Voraussetzungen der Zulassungsbehörden für eine bedingte Zulassung ließen sich dabei auf die Anwendbarkeit eines definierten Kriterienkatalogs für die Zusatznutzenbewertung übertragen, also das Vorliegen eines medizinischen Bedarfs, die Dringlichkeit der Markverfügbarkeit und das positive Verhältnis von Nutzen zu Risiko.

Ein definierter Kriterienkatalog würde Planungssicherheit schaffen, welche sowohl für die Selbstverwaltung als auch für forschende Arzneimittelhersteller von großer Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang könnte auch die frühe G-BA-Beratung eine zentrale Funktion einnehmen.

Das Ziel sollte sein, a priori und verbindlich abzuwägen, welcher Evidenzkörper in der Zusatznutzenbewertung in besonderen Therapiesituationen, in denen die Erreichung der höchsten Evidenzstufe zum Zeitpunkt der Zulassung unangemessen oder unrealistisch ist, akzeptabel wäre und wie Evidenzlücken auch nachträglich versorgungsbegleitend gefüllt werden könnten. Zu dem Evidenzkörper gehören auch die Wahl der Kontrolle und der Endpunkte, zumal damit auch eine Akzeptanz der Veränderung von Biomarkern mit fortschreitendem Zeitablauf möglich wäre.

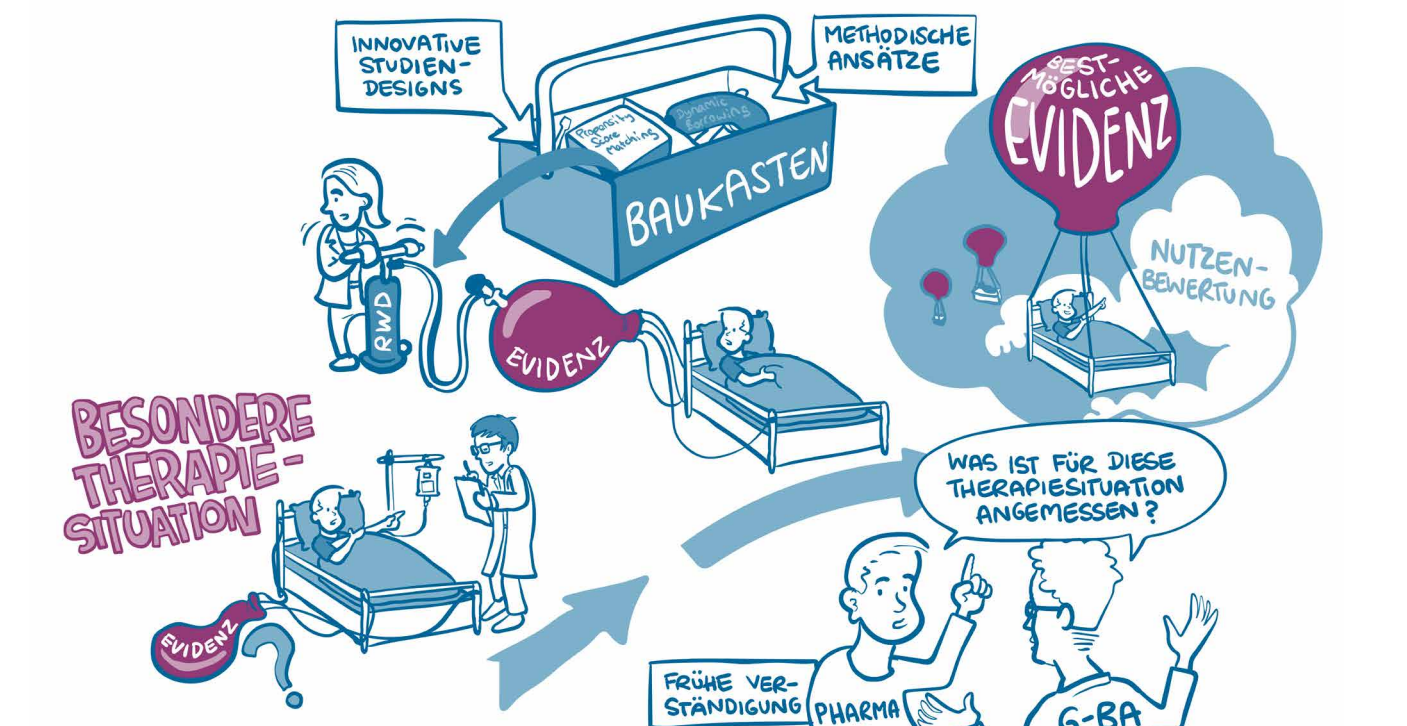


Es bedarf einer verbindlichen und frühzeitigen Festlegung auf die bestmögliche Methodik zur Generierung eines aussagekräftigen Evidenzkörpers

Grundsätzlich sollte nicht jede Evidenz als gleichwertig angesehen und auch nicht gleich behandelt werden. Entsprechend haben Expertenmeinungen und Kasuistiken einen anderen Stellenwert als randomisiert kontrollierte Studien, die den Goldstandard der Evidenzgenerierung darstellen. Neuartige und hoch personalisierte Therapien können aber zu Situationen führen, bei denen die Durchführung pivotaler Studien nach dem traditionellen Muster nicht mehr sinnvoll und auch nicht möglich ist. Das Vorgehen zur Erhebung von Evidenz ist daher immer an die jeweilige Fragestellung anzupassen. Innovative Studiendesigns wie adaptive Studien (z.B. sogenannte Seamless Designs¹) oder auch Plattform-Studien unterstützen zwar dabei, den Herausforderungen bei der Datenerhebung zu begegnen, lösen allerdings nur bedingt das Problem der Umsetzbarkeit von randomisiert kontrollierten Studien in Therapiesituationen, in denen deren Durchführung z.B. aufgrund zu kleiner Patientenpopulationen unangemessen oder unrealistisch ist.

Welche methodischen Instrumente zur Generierung der bestmöglichen und bestverfügbaren Evidenz ließen sich hier einsetzen? Für die Nutzung von Daten aus nicht-randomisiert kontrollierten Studien können Instrumente aus der Propensity Score-Methodenfamilie für eine Balance zwischen den zu vergleichenden Populationen sorgen. Für eine derartige vergleichende Evidenz ist insbesondere ein standardisiertes Vorgehen der Datenerhebung, eine umfängliche Charakterisierung der Populationen insbesondere unter Berücksichtigung wesentlicher bekannter Störfaktoren und eine engmaschige Nachverfolgung der Patientenbehandlung Voraussetzung.

Ein weiterer innovativer Ansatz bietet die Methode des “dynamic borrowing”, bei der eine kleine, nicht-randomisiert kontrollierte Studie durch eine Beobachtungsstudie erweitert und hierdurch die Präzision der Messung des Therapieeffekts erhöht wird. Das Problem bei der Anwendung dieser Methoden ist allerdings, dass zum Zeitpunkt der Zulassung – und damit auch der Zusatznutzenbewertung – in der Regel keine Real-World Daten zur neu zugelassenen Therapie vorliegen. Für das AMNOG-Verfahren ist es daher unerlässlich, dass die beteiligten Parteien sich auf einen adäquaten Umgang mit der (voraussichtlich) verfügbaren, limitierten Evidenz einigen. Das Ziel muss sein, sich im Einzelfall verbindlich auf die bestmögliche Methodik zur Generierung eines aussagekräftigen Evidenzkörpers festzulegen.

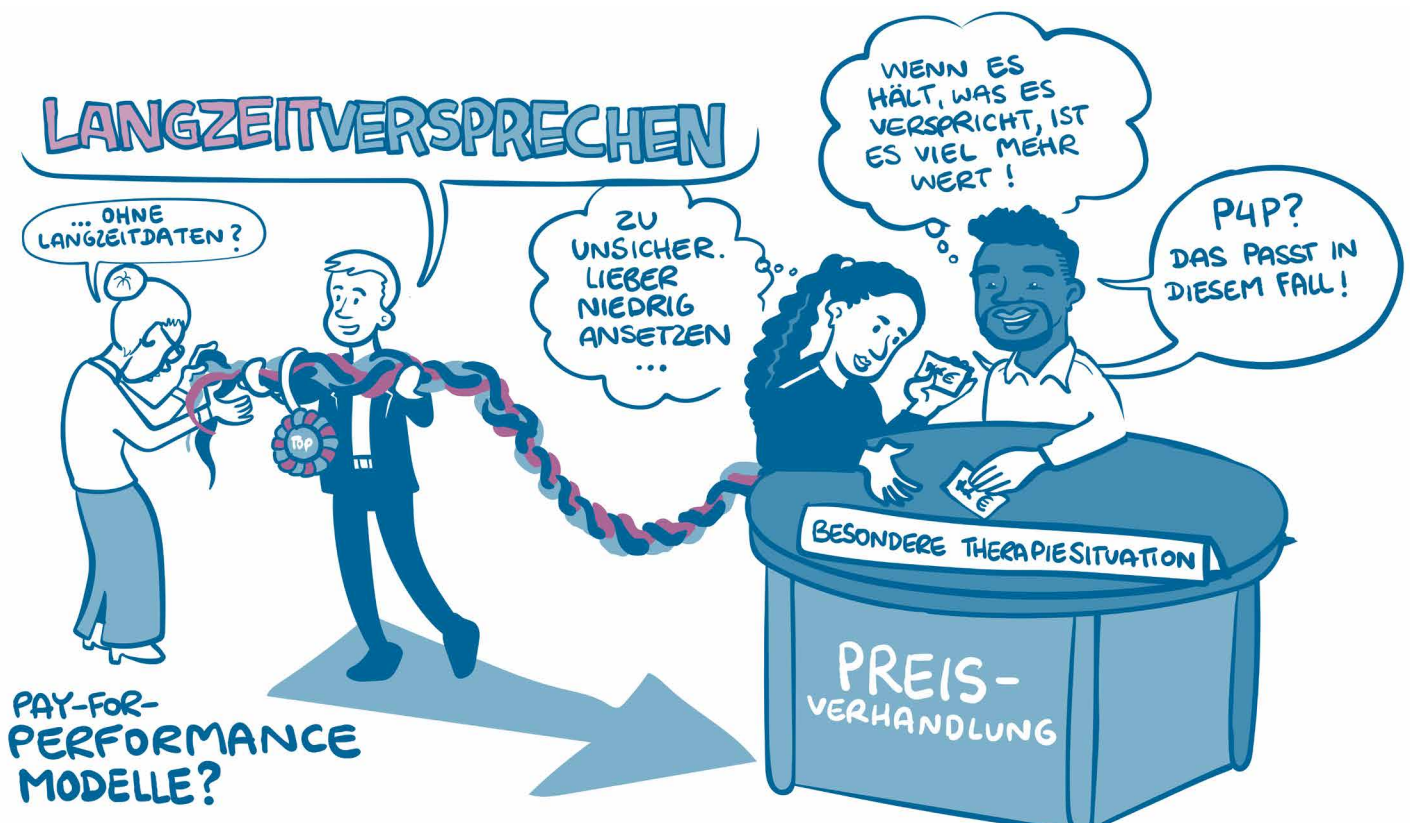


Individualisierte Therapien erfordern die Möglichkeit flexibler Preisfindungsansätze

Eine begründbare Evidenzunsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung stellt auch für die Erstattungsbetragsverhandlungen eine große Herausforderung dar, denn zunehmende Kosten stehen einer abnehmenden Evidenz gegenüber. Insofern muss die Selbstverwaltung lernen, mit den Unsicherheiten bei der Evidenzlage zum Zusatznutzen umzugehen. Dabei wäre zu überlegen, dieses damit verbundene Risiko zu teilen, sodass auch die Leistungserbringer und/oder Industrie nicht eine einmalige Bezahlung für die Therapie erhalten, sondern nur, wenn sich die Behandlungshypothese bestätigt oder die sukzessive gemessene Bestätigung des Therapieversprechens erfolgt.

Unter dieser Prämisse würden Kostenträger und Leistungserbringer/Industrie ein höheres Maß an Unsicherheit durch gemeinsame Risikoteilung in Kauf nehmen. Auf Grundlage einer Priorisierung der finanziellen Systemstabilität sollten daher flexible und umsetzbare Pay-for-Performance (P4P)-Modelle einen Lösungsansatz bieten können. Zentrale P4P-Modelle finden jedoch aktuell in den gesetzlichen Rahmenbedingungen des §130b SGB V keine Berücksichtigung, wobei im Entwurf des Digital-Gesetz (DigiG) erstmalig die erfolgsabhängige Vergütung begrifflich in §134 SGB V eingeführt worden ist². Diese bedürfen daher der Anpassung, um eine Marktverfügbarkeit nicht zuletzt an inadäquaten Preisfindungsmechanismen scheitern zu lassen. Grundsätze für die Umsetzung von P4P umfassen einen Basispreis sowie dessen Anpassung über die Zeit gemäß einer erfolgsbasierten Vergütung, wobei auch Grenzen einer Preis- und/oder Volumenkomponente einbezogen werden können.

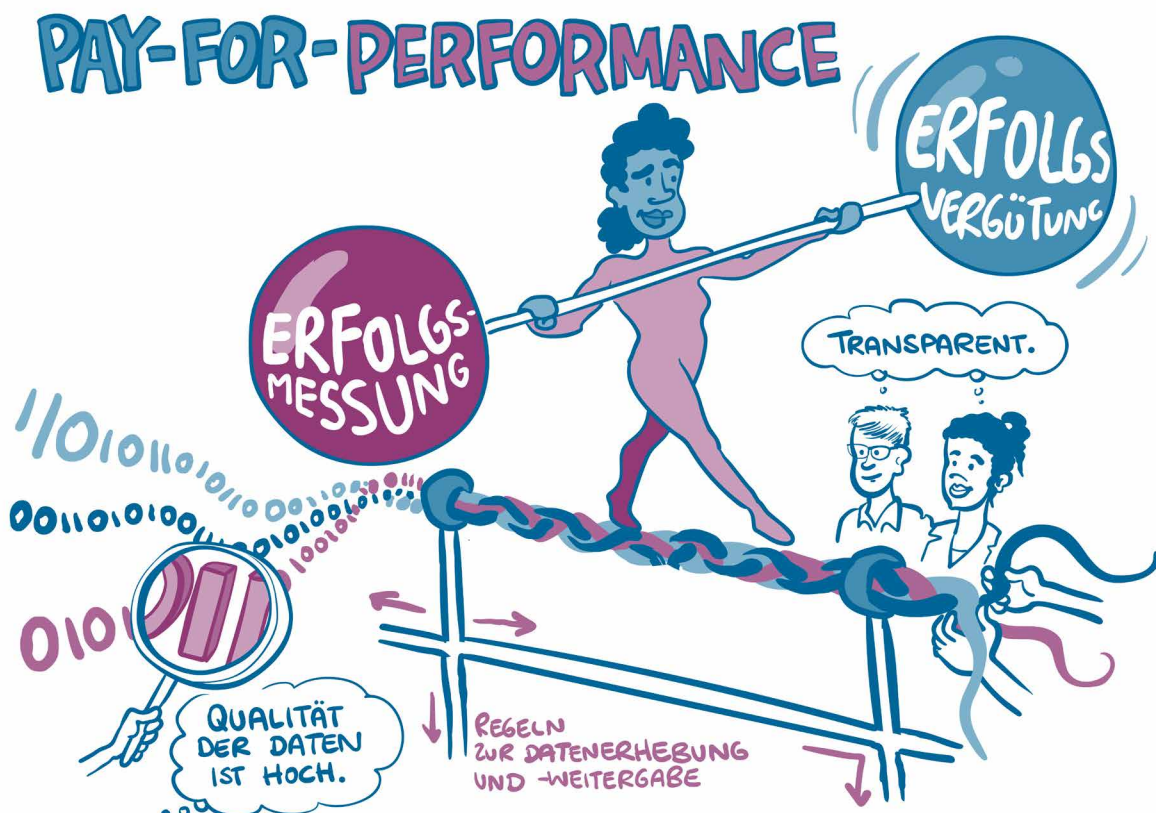
Dies muss verbunden sein mit der Klärung, welche Evidenzunsicherheiten im Rahmen von P4P-Modellen überwacht werden sollten. Beispielsweise könnte bei Einmaltherapien ein ergebnisorientierter Erstattungsbetrag Anwendung finden, welcher auf dem Fortbestand des Therapieerfolges basiert und jährliche Raten über einen bestimmten Zeitraum vorsieht. Um jährliche Zahlungen anstatt einer Einmalzahlung auch systemkonform umsetzen zu können, ist eine Vereinbarkeit von jährlichen Zahlungen mit anderen Instrumenten wie insbesondere dem Morbi-RSA, dem Risikopool, der Preismeldung in der Lauer-Taxe und Erstattungsbetragsverhandlung nach § 130b SGB V sicher zu stellen.



Die Erfolgsmessung bei P4P-Modellen muss anhand von Daten in hoher Qualität, aussagekräftigem Umfang, vertretbarem Aufwand und Transparenz über die Datenerhebung und -bewertung erfolgen

Für eine flexible Preisfindung im Kontext von P4P sind Kriterien wie die qualitätsgesicherte Anwendung der Arzneimitteltherapie, ein einheitlicher Therapiestandard, eine qualitätsgesicherte Datenerhebung, die Flexibilität für die Berücksichtigung neuer Methoden zur Verbesserung der Datenqualität, eine vertraglich geregelte Datenweitergabe sowie klare Kriterien zur Messbarkeit und Aus- bzw. Bewertung der Daten entscheidend.

Der Erfolg sollte dabei nicht vorwiegend patientenindividuell, sondern hochgerechnet auf das gesamte, behandelte Patientenkollektiv bewertet werden.



Der medizinische Fortschritt, den wir schon heute im Bereich der Präzisionsmedizin erleben, ist beeindruckend, gleichzeitig stellt er unser AMNOG-System vor erhebliche Herausforderungen. Immer häufiger sehen wir, dass innovative Therapien, die hochpräzise auf kleine Patientenpopulationen zugeschnitten sind, an die Grenzen der bisherigen Kriterien stoßen.

Impulse zur Veränderung – im Sinne einer gemeinsamen Weiterentwicklung des AMNOG – liefert das vorliegende Papier. Experten aus den Bereichen Medizin, Wissenschaft, Gesetzliche Krankenversicherung und pharmazeutische Industrie haben hier ihre Ideen für den Umgang mit begründbaren Evidenzunsicherheiten zusammengetragen, diskutiert und konsolidiert.

Eine Maßnahme zur Bewältigung dieser Herausforderung besteht in der Harmonisierung der Bewertungskriterien bei begründbaren Evidenzunsicherheiten zwischen Arzneimittelzulassung und dem AMNOG-System. Es wird vorgeschlagen, die Bewertungskriterien einzelfallgerecht anzupassen und einen Kriterienkatalog zur Berücksichtigung von Evidenzunsicherheiten zu entwickeln. Dabei wird die Notwendigkeit betont, sich frühzeitig auf einen angemessenen Evidenzkörper und die zugehörige, bestmögliche Methodik für die Nutzenbewertung zu einigen. Zudem sind flexible Preisgestaltungsansätze erforderlich, um sicherzustellen, dass neue Therapien angemessen vergütet werden, nachhaltig in das System integriert werden und für Patienten weiterhin zugänglich bleiben.

Die Weiterentwicklung unseres AMNOG-Systems ist Herausforderung und Chance zugleich. Angesichts der rasanten Entwicklungen im medizinischen Bereich muss sie als gemeinsame Verantwortung verstanden werden und erfordert vor allem eines: Den frühen und konstruktiven Dialog aller beteiligter Akteure.

Prof. Dr. Thomas Schlegel

¹ Definition u.a.: <https://premierconsulting.com/resources/blog/seamless-clinical-trials/>

² Im aktuellen DigiG-Entwurf sind 20% des Erstattungsbetrags für DiGa erfolgsabhängig zu gestalten, wobei die Hersteller entsprechende (zu spezifizierende) Daten zur Erfolgsmessung veröffentlichen müssen. Dieser Ansatz ließe sich gegebenenfalls auch auf die Arzneimitteltherapie übertragen.

Illustration

Kai Dollbaum

Moderator

Prof. Dr. jur. Thomas Schlegel

Rechtsanwalt und Partner der Kanzlei für Gesundheitsrecht Prof. Schlegel Hohmann Diarra & Partner; Institut für Gesundheitsökonomie ethik und -recht (IGÖ)

Teilnehmer

Hans Holger Bleß

Partner bei fbeta GmbH, Leiter der Bereiche "Digital Health" und "Healthcare Research & Market Access"

Prof. Dr. Jörg Ruof

Arzt und Geschäftsführer von r-connect und Experte für Gesundheitswesen und Market Access

Prof. Dr. Tim Friede

Leiter des Instituts für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. Barthold Deiters

Apotheker und Mitglied der Geschäftsleitung bei GWQ ServicePlus AG

Dr. Hannah Gittinger

Medizinerin, Roche Pharma AG

Impressum

©2023 CuraControl GmbH MedizinRecht.de
Verlag Industriestr. 13, 63755 Alzenau
E-Mail: info@medizinRecht.de
www.MedizinRecht.de

Autor

Institut für Gesundheitsökonomie,
-ethik und -recht (IGÖ)
ISBN: 978-3-936844-20-7

Die vorliegende Publikation wurde initiiert und unterstützt von der Roche Pharma AG.