

Besondere Therapiesituationen brauchen besondere Bewertung

Neue Therapien werden zunehmend zielgerichteter, die Gruppe behandelbarer Patient:innen wird kleiner. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind hier aus praktischen und ethischen Gründen nicht immer durchführbar. Diese Dynamik muss auch bei der Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln (AMNOG) abbildbar sein, um die Abkopplung vom wissenschaftlichen Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung zu vermeiden. Besondere Therapiesituationen, für die Studien höchster Evidenzstufe unmöglich oder unangemessen sind, bedürfen daher einer Sonderstellung und adaptierter Methoden im AMNOG-Verfahren.

Forschung heißt Wandel

Die Therapieansätze der letzten Jahre sind zunehmend zielgerichteter geworden für eng definierte, kleinere Gruppen von betroffenen Patient:innen. Der wissenschaftliche Fortschritt wird dadurch zu einer Herausforderung für die Arzneimittelzulassung, denn diese basiert in der Regel auf der Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Auch wenn RCT für den Regelfall als Goldstandard gelten, ist ihre Durchführung nicht in allen Situationen sinnvoll möglich oder ethisch vertretbar. Aus diesem Grund werden alternative Möglichkeiten für Studien entwickelt und angewandt – so z.B. einarmige Studien ohne Kontrollarm oder mit historischen Kontrollgruppen.

Die Zulassung stellt sich seit Jahren dieser Entwicklung. Ob RCT nötig und durchführbar sind oder ob alternative Studienansätze gewählt werden können, wird spezifisch für die jeweiligen Zulassungen bewertet. Im Fokus steht dabei eine einzelfallgerechte Abwägung zwischen einer zeitnahen Verfügbarkeit eines wirksamen und sicheren Arzneimittels und einer möglichst hohen Ergebnissicherheit. Diese Abwägung findet u.a. unter Berücksichtigung der Art, des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung, des

ungedeckten medizinischen Bedarfs und damit der ethischen Aspekte statt. Vor allem wenn es bei der Arzneimittelentwicklung früh Hinweise gibt, dass Patient:innen im besonderen Maße von der neuen Therapie profitieren, gibt es einen Bedarf an einem zeitnahen Therapiezugang basierend auf nicht-randomisierten Daten.

Webfehler im AMNOG-Verfahren

Beim AMNOG-Verfahren zeigen sich deutliche Discrepanzen im Umgang mit nicht-randomisierten Daten. Der rechtliche Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung erkennt in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) an, dass es Therapiesituationen gibt, in denen es „*unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern*“. In diesem Falle sind „*Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen*“.

Diese Regelung läuft jedoch in der Bewertungspraxis ins Leere, da die Möglichkeit sowie Angemessenheit von klinischen Studien höchster Evidenzstufe (also RCT) nicht systematisch geprüft wird und die eingereichten Studien niedrigerer Stufen regelhaft (z.B. aufgrund eines einarmigen Studiendesigns) als nicht verwertbar eingestuft

werden. Die Besonderheiten von Therapiesituatio-
nen werden also nicht adäquat berücksichtigt.

Dies ist ein Webfehler im AMNOG seit seinem In-
krafttreten im Jahr 2011, der zuletzt durch das
GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) so-
gar noch vergrößert wurde. Die Folgen werden zu-
nehmend deutlich: Der therapeutische Zusatznut-
zen wird nicht entsprechend gewürdigt, so dass
bei den betroffenen Therapien die Voraussetzun-
gen für die Vereinbarung eines angemessenen Er-
stattungsbetrages fehlen. Dies kann sich negativ
auf die Verfügbarkeit und den Einsatz neuer The-
rapien in der Versorgung von Patient:innen aus-
wirken.

Anforderung der höchsten Evidenz- stufe ist regelhaft zu prüfen

Im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung muss
regelhaft geprüft werden, ob es unmöglich oder
unangemessen ist, Studien der generell höchsten
Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern bzw.
ob die höchstmögliche Evidenzstufe bereits vor-
liegt. Als Grundlage der möglichst frühzeitigen
Prüfung unter Einbindung der Zulassungsbehör-
den sowie ggf. der Sachverständigen aus der Wis-
senschaft und Praxis sollen Erkenntnisse aus der
Arzneimittelentwicklung und der wissenschaftli-
chen Beratung im Rahmen der Zulassung dienen.
Die Prüfkriterien sollen die Besonderheiten der
Therapiesituationen und Versorgung abbilden, so
insbesondere den ungedeckten medizinischen Be-
darf für Patient:innen, den Schweregrad der Er-
krankung sowie die Größe der Zielpopulation.

Sonderstellung in der Bewertung

Wird im Rahmen der Prüfung festgestellt, dass es
unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster
Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern,
so liegt hier eine besondere Therapiesituation vor.
Für diese muss eine Sonderstellung in der Nutzen-
bewertung gelten. Dabei sind die Nachweise der
best verfügbaren Evidenzstufe bei der Bewertung
heranzuziehen. Die Bewertung sollte dann unter
Berücksichtigung der geringeren Ergebnissicher-
heit und unter Anwendung adaptierter Methoden
zur Bewertung von Studien unterhalb der höch-
sten Evidenzstufe erfolgen.

Festlegung adaptierter Methoden

Für die Bewertung dieser besonderen Therapiesi-
tuationen sollte der G-BA unter Einbeziehung der
relevanten Stakeholder adaptierte Methoden für
die praktikable Bewertung von Studien unterhalb
der höchsten Evidenzstufe festlegen. Hierzu gehö-
ren beispielsweise Kriterien für die Verwendung
von externen Kontrollen und praktikable Metho-
den zur Identifizierung und Adjustierung von Con-
foundern (Störfaktoren) sowie die Akzeptanz von
Surrogatendpunkten. Diese sollten eine Bewer-
tung unter Berücksichtigung angepasster Anforde-
rungen an die Ergebnissicherheit ermöglichen.
Auch die Nutzung von Versorgungsdaten (sog.
Real World Data) kann hier sinnvoll sein, um bei-
spielsweise den natürlichen Krankheitsverlauf dar-
zustellen oder den aktuellen Therapiestandard in
der Versorgung für einen Vergleich heranzuzie-
hen. Trotz zunehmend besserer Qualität von Re-
gistern werden diese Daten bisher nicht genutzt.

Fazit

Das AMNOG-Verfahren muss fit für den medizini-
schen Fortschritt gemacht werden. Für besondere
Therapiesituationen, für die RCT unmöglich oder
unangemessen sind, muss daher ein zukunftsfe-
ster Rahmen in der Nutzenbewertung geschaffen
werden. Ansonsten droht eine weitere Abkopplung
Deutschlands vom wissenschaftlichen Fortschritt
und der dauerhafte Verlust der Vorreiterrolle in
Europa bei der Versorgung von Patient:innen mit
innovativen Arzneimitteln.

Stand: September 2023