

Weiterentwicklung des AMNOG mit Blick auf die Einbindung klinischer Endpunkte, insbesondere in seltenen und besonderen Therapiesituationen

Mai 2026, Florentin Köhnemann

Parlamentarisches Frühstück der Initiative
Orphan Drugs

Disclaimer

Die dargestellten Inhalte spiegeln ausschließlich meine persönliche Meinung wider und entsprechen nicht zwingend den Positionen von OPEN Health oder der Initiative Orphan Drugs



Ziel des AMNOG ist es, eine innovations- und zugangsfördernde Preisregulierung für neue Wirkstoffe sicherzustellen

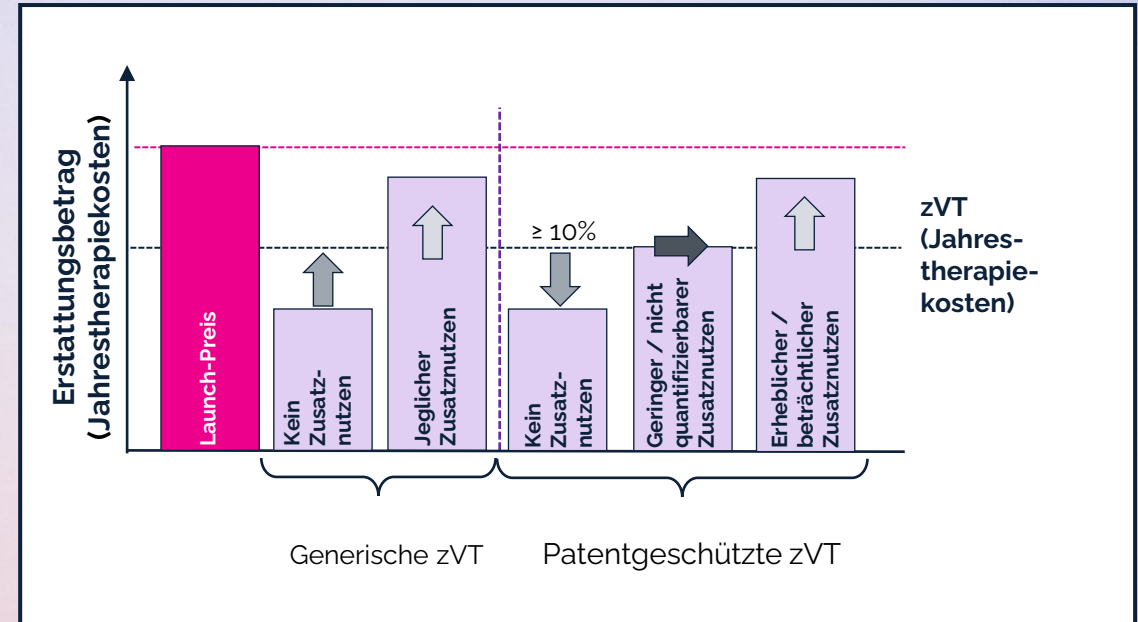
Preisregulierung durchs AMNOG

Ziele des Gesetzes

- Patienten sollen im Krankheitsfall Zugang zu den besten und wirksamsten Arzneimitteln haben.
- Die Preise und die Verordnung von Arzneimitteln sollen wirtschaftlich und kosteneffizient sein.
- Es sollen verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen geschaffen werden, die die Patientenversorgung sichern und Arbeitsplätze erhalten

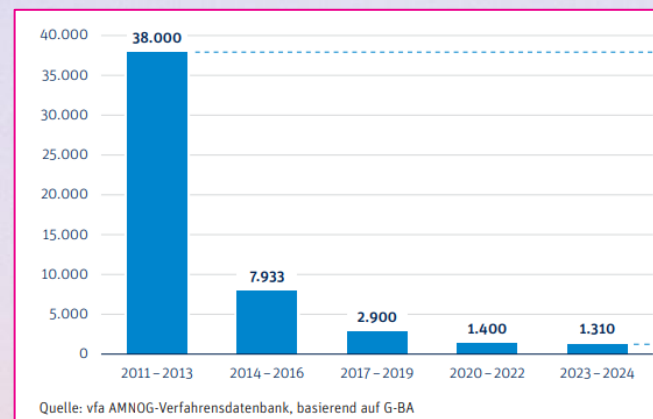
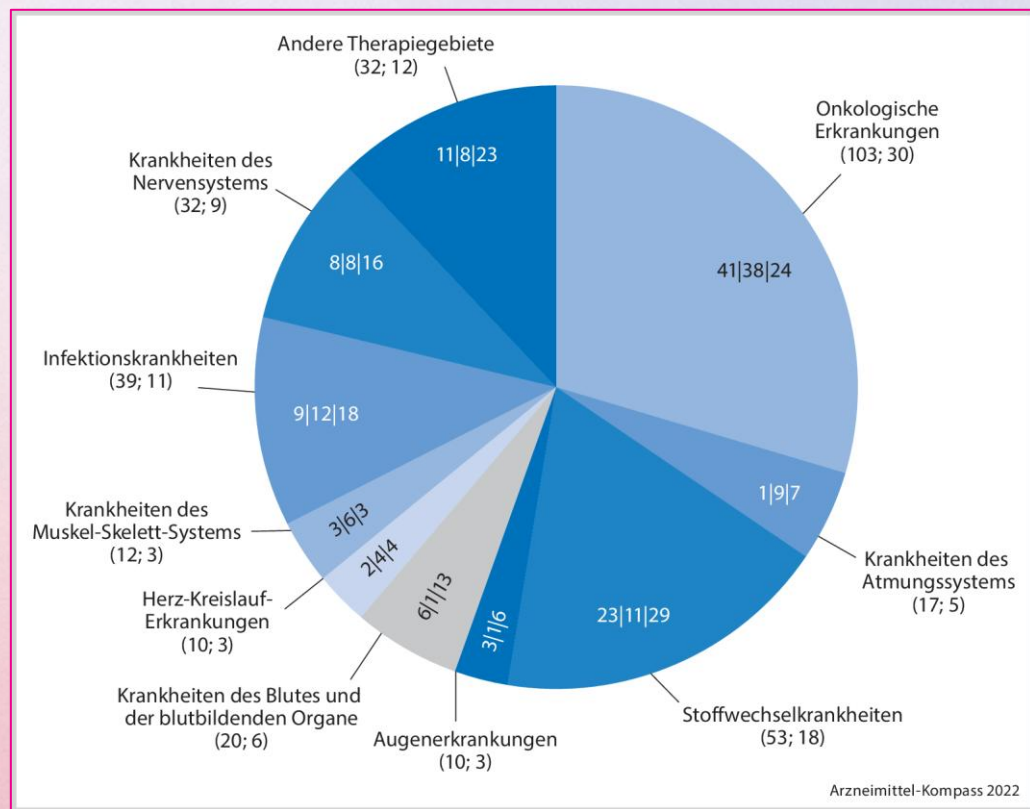
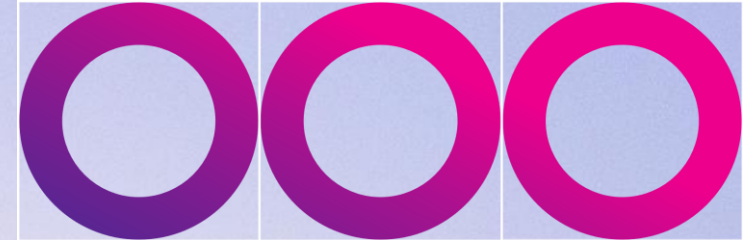
Schritt 1: HTA
Schritt 2: Preisverhandlung

Praktische Implikationen



- **Aussage zum Zusatznutzen:** Offizielle und öffentliche Aussage zum Zusatznutzen, die aktiv im Markt verwendet wird
- **Neuer Behandlungsstandard:** Der G-BA und die GKV-SV setzen neue Maßstäbe für gesundheitsökonomische Bewertungen und Preisfestsetzung
- **Herausforderung für Verordner:** Ärzte müssen sich in G-BA-Beschlüssen und GKV-Verträgen orientieren

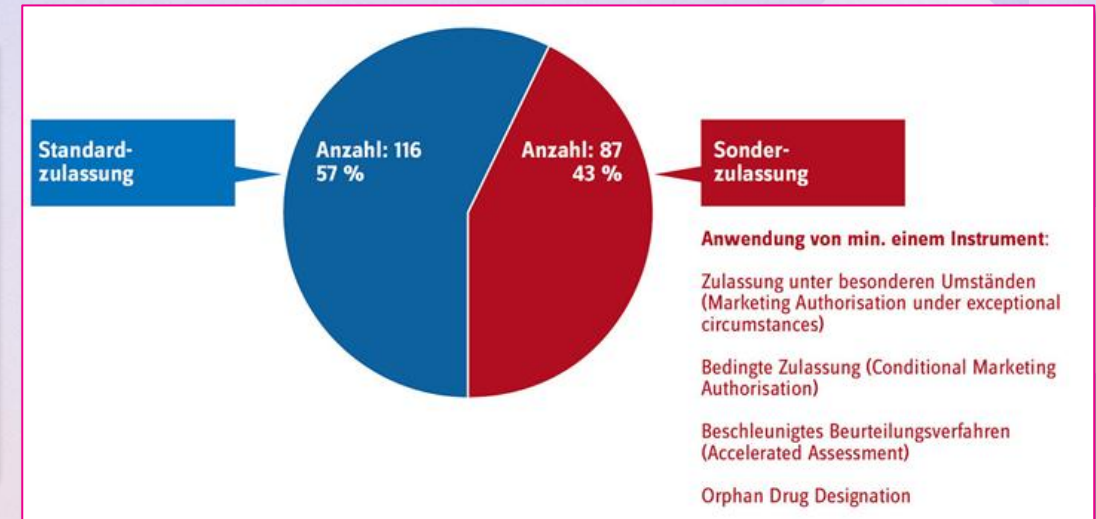
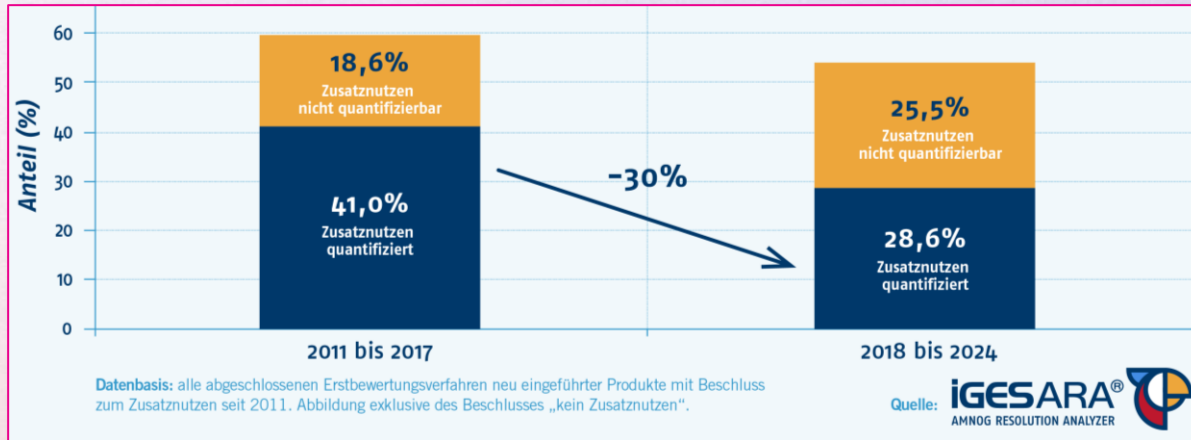
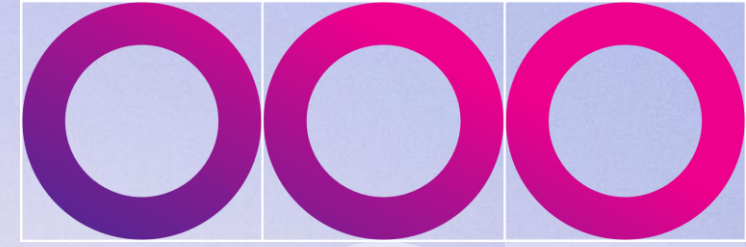
Das AMNOG stößt bei seltenen Erkrankungen, in pädiatrischen Indikationen und bei spezialisierten Therapien an methodische Grenzen



- „Klassische Studiendesigns“, die alle AMNOG-Kriterien erfüllen, sind häufig nicht realisierbar
- Gerade standardisierte Endpunkte sind kaum vorhanden
- **Somit können Endpunktfragen über den Zusatznutzen entscheiden und damit über den Erstattungsbetrag und am Ende über Marktzugang, Versorgungssicherheit und Innovationsanreize**

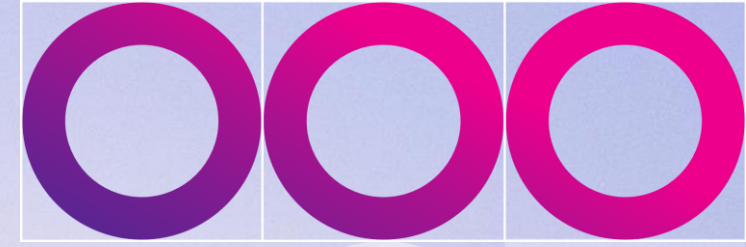
Arzneimittel-Kompass 2022, Zahlen im Diagramm: links - Zusatznutzen in gesamter Population; Mitte - Zusatznutzen in Teilpopulation; rechts - kein Zusatznutzen
vfa, Spotlight Pharma Market 04.24, Häufigkeit der Erkrankung im Zeitverlauf

Merkmale seltener und besonderer Therapiesituationen



- Mit zunehmendem Anteil an Arzneimitteln für spezielle Patientengruppen wird eine Quantifizierung des Zusatznutzens seltener
- Initiale Arzneimittelentwicklungen werden häufig in späten Therapielinien oder bei Patientengruppen ohne valide Vergleichstherapie durchgeführt
 - Im AMNOG wird dabei trotz klinisch plausibler klinischer Effekte häufig kein Zusatznutzen quantifiziert
- **Es besteht eine Diskrepanz zwischen hoher Relevanz für die Patienten und begrenzter Evidenz**
 - **Eine differenzierte Betrachtung von Endpunkten in diesen Therapiesituationen ist zwingend erforderlich**

Warum Endpunkte im AMNOG entscheidend sind



Clinical benefit: A positive clinically meaningful effect of an intervention, e.g., a positive effect on how an individual feels, functions, or survives. (Source: [BEST \(Biomarkers, Endpoints and Other Tools\) Resource](#))

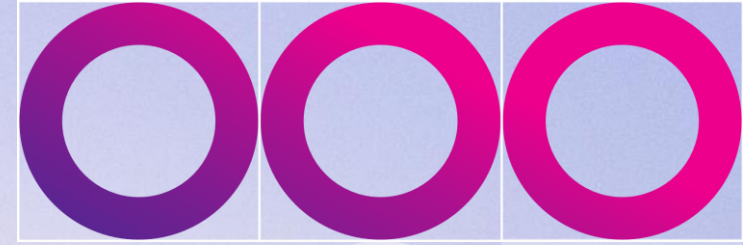
Clinical outcome: An outcome that describes or reflects how an individual feels, functions or survives. (Source: [BEST \(Biomarkers, Endpoints and Other Tools\) Resource](#))

Clinical outcome assessment (COA): Assessment of a clinical outcome can be made through report by a clinician, a patient, a non-clinician observer or through a performance-based assessment. There are four types of COAs: patient-reported outcome (PRO), clinician-reported outcome (ClinRO) measures, observer-reported outcome (ObsRO), and performance outcome (PerfO). (Source: [BEST \(Biomarkers, Endpoints and Other Tools\) Resource](#))

Clinical relevance: The extent to which an endpoint can capture and measure an aspect of a potential clinical benefit (improvement in how the patient feels, functions, and/or survives) that is important from a clinical perspective and from the patient's perspective.

- Im AMNOG ist nicht der klinische Effekt an sich entscheidend, sondern ob der Effekt über patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen ist
 - Endpunktkategorien sind: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit
- Das Konzept und die Definitionen der „patientenrelevanten Endpunkte“ sind international etabliert
- Die internationale Auslegung was „patientenrelevant“ bedeutet, unterscheidet sich aber teilweise deutlich
- Endpunkte sind im AMNOG kein methodisches Detail, sondern bestimmen das Ausmaß des Zusatznutzens
- Die Festlegung methodischer Kriterien für die Akzeptanz von Endpunkten hat eine große Tragweite

Trotz verbreiteter Wahrnehmung der Starrheit hat das AMNOG-System einige Ermessensspielräume



§ 5, AM-NutzenV

(3) [...] ⁵Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, **sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.**

§ 130b, SGB V

(4) [...] ²Die Schiedsstelle entscheidet unter freier Würdigung **aller Umstände des Einzelfalls** und berücksichtigt dabei die **Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes** [...]

- Der Vorordnungsgeber hat expliziert die Anforderungen an Evidenz für den Zusatznutzennachweis geöffnet
- Der AMNOG-Schiedsstelle wurde vom Gesetzgeber bewusst Flexibilität gegeben (bestätigt durch BSG-Rechtsprechung)
 - z. B. zum Auffangen von negativen Nutzenbewertungen über Ausnahmen von der Soll-Regelung
- IQWiG-Methodenpapier sieht Möglichkeiten vor Betroffenenperspektiven in die Bewertung einfließen zu lassen
- KOL-Expertise wird in AMNOG-Beratung eingeholt
- Der G-BA kennt "besondere Fallkonstellationen", Ausnahmefälle und „bewertet in der Gesamtschau“
- **Flexibilität ist grundsätzlich vorhanden. Allerdings wird sie nicht systematisch und konsistent genutzt, was herstellerseitig zu Unsicherheiten führt**

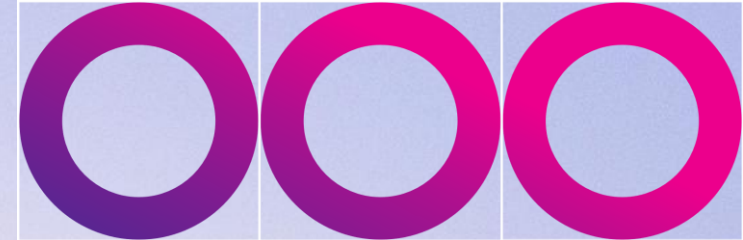
IQWiG

“Das Institut kann qualitative Forschungsergebnisse [...] bei der Berichterstellung **zur Ermittlung patientenrelevanter Endpunkte, [...], zur Ermittlung der Bedeutung der zu prüfenden Intervention** für Betroffene sowie für die Diskussion und Interpretation der Ergebnisse von Forschungsarbeiten nutzen“

Allgemeine Methoden

Version 8.0
vom 19.12.2025

Tovorafenib als Beispiel für aktuelle Herausforderungen



- Orphan-Drug und zugelassen für die Rezidiv-Behandlung des Glioms im Kindesalter¹ (Conditional Approval im April 2026 auf Basis der einarmigen Studie FIREFLY-1)
- Ohne das politische Anreizsystem für Orphan Drugs wäre die Entwicklung kaum denkbar
- Erste Wirkstoff, der das EUHTA/JCA durchlaufen hat
- Seit dem 15. Mai 2026 in Deutschland verfügbar (internationale Preis-Referenzierung!)
- Derzeit läuft die Studie FIREFLY-2 (Bedingung für die Erstzulassung und für geplante Zulassungserweiterung in früheren Linien)

STUDY PROTOCOL

Open Access

LOGGIC/FIREFLY-2: a phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating *RAF* alteration



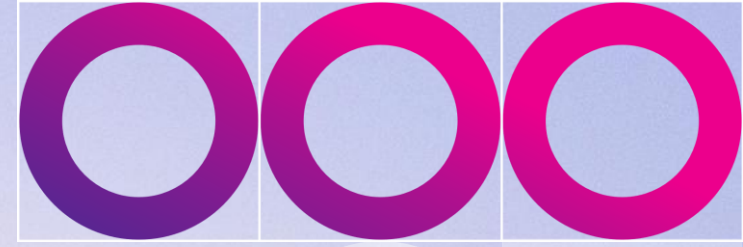
Cornelis M. van Tilburg^{1,2,3,4,5}, Lindsay B. Kilburn⁶, Sébastien Perreault⁷, Rene Schmidt⁸, Amedeo A. Azizi⁹, Ofelia Cruz-Martínez¹⁰, Michal Zápotočský¹¹, Katrin Scheinemann^{12,13,14}, Antoinette Y. N. Schouten-van Meeteren¹⁵, Astrid Sehested¹⁶, Enrico Opocher¹⁷, Pablo Hernáiz Driever¹⁸, Shivaram Avula¹⁹, David S. Ziegler^{20,21,22}, David Capper^{23,24}, Arend Koch²³, Felix Sahn²⁵, Jiaheng Qiu²⁶, Li-Pen Tsao²⁶, Samuel C. Blackman²⁶, Peter Manley²⁶, Till Milde^{1,2,3,4,5}, Ruth Witt^{1,2,4,5}, David T. W. Jones^{1,4,27}, Darren Hargrave²⁸ and Olaf Witt^{1,2,3,4,5*}

- Erfüllt die strengen AMNOG-Anforderungen
- Endpunkte sind Hirntumorverkleinerung und Erhaltung von neurologischen Funktionen, wie Sehfähigkeit
- Interpretation der Evidenz erschwert (heterogene Symptome und z. T. limitierte Messinstrumente)
- **Risiko aus Herstellersicht: Hochwertigstes Studiendesign ohne quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund der Erkrankungscharakteristik**

van Tilburg et al., 2024

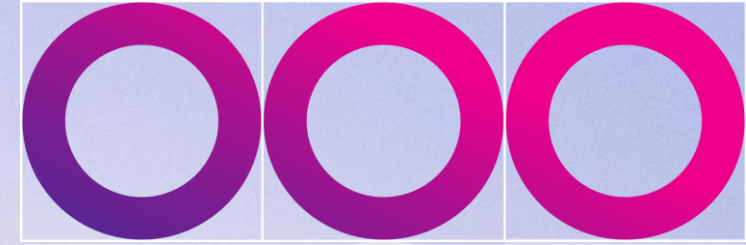
¹Sehr seltene pädiatrische Erkrankung mit hohem therapeutischem Bedarf und ohne zugelassene Therapien

Typische Endpunktprobleme in seltenen und besonderen Therapiesituationen



- Mortalitätsendpunkte (Todesfälle) können oft ungeeignet sein
- Symptome sind oft heterogen und individuell unterschiedlich ausgeprägt, was eine standardisierte Erhebung erschwert oder sie anfällig für subjektive Einschätzungen macht
- Viele PRO-Instrumente sind nur eingeschränkt bei Kindern validiert
- Endpunkte, die bei häufigen Erkrankungen Standard sind, lassen sich nicht sinnvoll anwenden, obwohl klinisch plausible Verbesserungen in Funktion, Symptomlast oder Alltagsfähigkeit einen erheblichen individuellen Nutzen für die Patienten darstellt
- **Das AMNOG muss daher offen sein bei der Endpunktbewertung und methodische Anforderungen müssen die jeweiligen Besonderheiten der Therapiesituation berücksichtigen.**

Im AMNOG spielen Surrogatendpunkte keine Rolle - ein internationaler Blick



Von IQWiG und G-BA akzeptierte Surrogatendpunkte

Surrogatendpunkt	Patientenrelevanter Endpunkt	Indikation
<i>Anerkennung ohne formale Validierung:</i>		
Reduktion oraler Glukokortikoide	Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen	Asthma, SLE
Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)	Hepatozelluläres Karzinom	HCV
Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl	AIDS-definierende Erkrankungen / Tod	HIV
CMV-DNA-Konzentration (Infektionskontrolle)	Schwerwiegende (potenziell tödliche) Komplikationen	CMV
HbA _{1c} -Wert	Mikrovaskuläre Folgekomplikationen	T1DM
<i>Anerkennung aufgrund formaler Validierung:</i>		
DFS	Gesamtüberleben	Mammakarzinom

- (1) Ein Zusatznutzen ist nicht objektiv messbar
- (2) Erkrankungen ohne „patientenrelevante Symptomatik“ (z. B. Nieren- und Lebererkrankungen)
- Große internationale Unterschiede v. a. bei Morbiditätsendpunkten
- FDA und EMA sind flexibel bei der Nutzung von Surrogatendpunkten
- HTA-Institutionen sind zurückhaltender, wobei das NICE in England de novo Bewertungen durchführt und das IQWiG als eines der wenigen Beispiele verbindliche Validierungs-Thresholds vorgibt
- Viele HTA-Institutionen orientieren sich aber an der regulatorischen Akzeptanz von Surrogatendpunkten (darunter in Frankreich)
- Keine aktuellen HTA-Guidelines zu Surrogatendpunkten

Zusammenfassung und Ausblick



Bestehende Ansätze sind nicht ausreichend

- Bisherige AMNOG-Logiken stoßen bei seltenen und besonderen Therapiesituationen an Grenzen
- Bestimmte Therapien/Indikationen scheinen systematisch benachteiligt zu sein
- Fehlende Präzedenzfälle in „unbekannten Therapiebereichen“
- Auch hochwertigste Studien können „im AMNOG scheitern“, wenn Endpunkte nicht ins Bewertungssystem passen
- Kriterien für die Anerkennung von Endpunkten werden oft nur im Nachhinein bekannt („Bewertung erfolgt im Rahmen der Nutzenbewertung“)
- Trotz multifaktorieller Gründe, kann die Anerkennung von Endpunkten und der drauf basierende Zusatznutzen einen Einfluss auf die Markverfügbarkeit haben



Ansatzpunkte für eine Weiterentwicklung

- Kein „abgesenktes Evidenzniveau“, sondern eine andere Endpunktinterpretation
- Therapie- und indikationsspezifische Bewertungslogik entwickeln (z. B. unter Einbindung von Patienten)
- Vorhandene Flexibilität konsistenter und transparenter nutzen
- Symptome und Lebensqualität stärker berücksichtigen (pragmatische Validierung)
- Verbindliche AMNOG-Beratung
- Das AMNOG sollte offen bleiben und Abweichungen und Neuauslegungen bei Endpunktdefinitionen ermöglichen



Vielen Dank - Was denken Sie dazu?

OPEN Health Evidence & Access



Dr. Florentin Köhnemann

Senior Director | Strategic Market Access

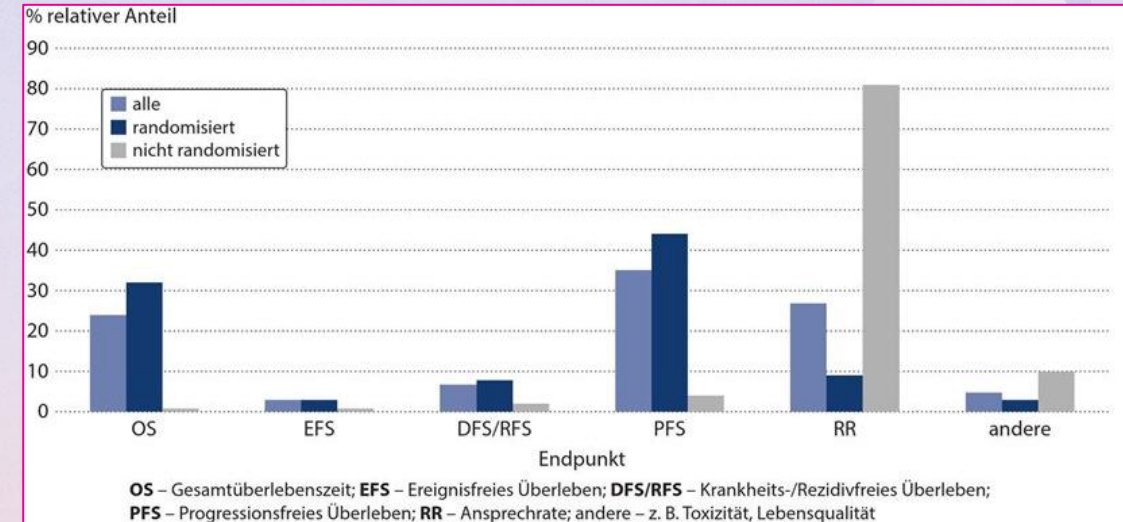
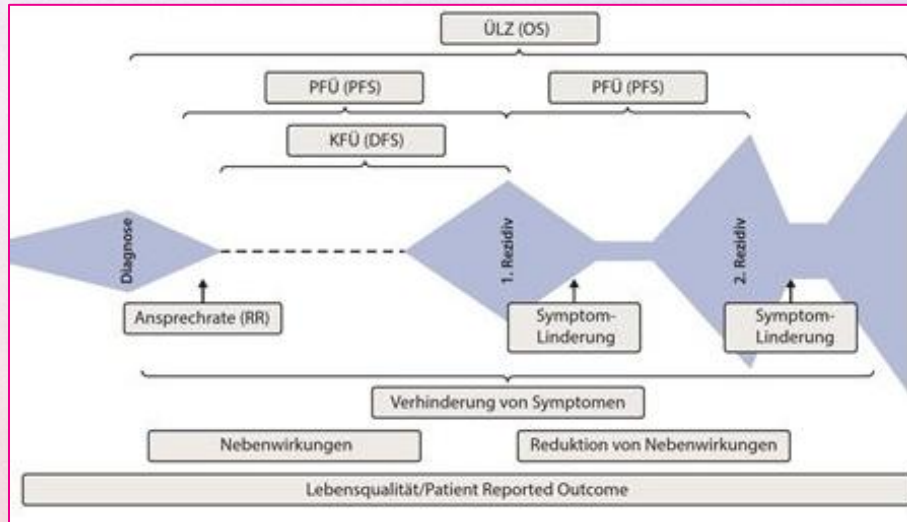
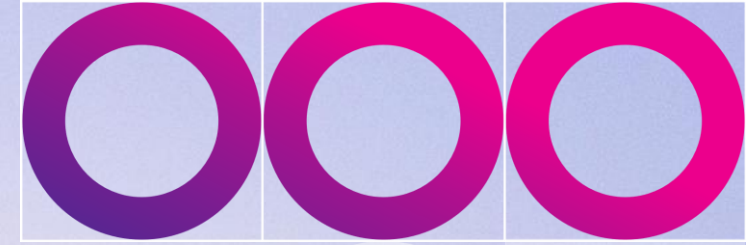
OPEN Health

FlorentinKoehnemann@openhealthgroup.com

Quellen

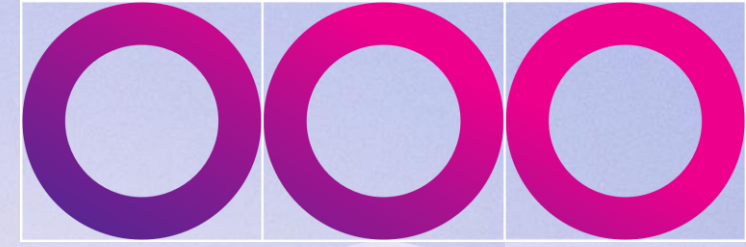
- BPI, AMNOG Daten 2024, <https://www.bpi.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=81173&token=497eebb81f636e0dba8e870ab3eed8950fecc3>
- Kilwing et al., 2026, France versus Germany: differences and similarities in determining the added therapeutic value of medicines; <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-026-01911-w>
- Fischer et al., 2016, Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851016302044>
- AkdÄ, 2015, Marktrücknahmen im Zuge des AMNOG, https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/arzneiverordnung-in-der-praxis/ausgaben-archiv/ausgaben-ab-2015/ausgabe/artikel?tx_Insissuearchive_articleshow%5Baction%5D=show&tx_Insissuearchive_articleshow%5Barticle%5D=4419&tx_Insissuearchive_articleshow%5Bcontroller%5D=Article&tx_Insissuearchive_articleshow%5Bissue%5D=8&tx_Insissuearchive_articleshow%5Byear%5D=2015&cHash=49d89ba6d4f878b7baadgabb64f6ab2c
- IGES, AMNOG-Analyse: Ausmaß des Zusatznutzens immer seltener genau bestimmbar, https://www.iges.com/ergebnisse/projekte/2025/ergebnisse-der-nutzenbewertung/index_ger.html
- vfa, Spotlight Pharma Market 04.24, <https://www.vfa.de/de/gesundheit-versorgung/spotlight-pharma-market/besondere-therapiesituationen>
- GVK90Prozent, Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten, 2018 https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/08/autorenbeitrag/08_unreife_daten/08_unreife_daten.html
- Arzneimittel-Kompass 2022, <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-66041-6>
- FDA, Patient-Focused Drug Development Glossary, 2026, <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/patient-focused-drug-development-glossary>
- Plattform zur Nutzenbewertung, Prof. Dr. Bernhard Wörmann, 2025, Primäre Endpunkte im AMNOG: Standortbestimmung und Ausblick am Beispiel Onkologie, <https://www.aerztezeitung.de/Kooperationen/Primaere-Endpunkte-im-AMNOG-Standortbestimmung-und-Ausblick-am-Beispiel-Onkologie-457897.html?bPrint=true>
- IQWiG, Methodenpapier 8.0, 2025, https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf
- van Tilburg et al., 2024, FIREFLY-2 protocol <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38291372/>
- DGHO, 2022, Politischer Streit zulasten der Patientinnen und Patienten – Marktrücknahme des Krebsmedikamentes Amivantamab, <https://nachrichten.idw-online.de/2022/08/29/politischer-streit-zulasten-der-patientinnen-und-patienten-marktruecknahme-des-krebsmedikamentes-amivantamab>
- White Paper, Surrogate endpoints in cost-effectiveness analysis for use in health technology assessment, 2025, <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/MG%20Methods/surrogate-endpoints-report.pdf>
- Revoori R, McEvoy JW, McCarthy CP. Regulatory Approval vs Guideline Endorsement of Novel BP-Lowering Treatments. *JAMA Cardiol* 2025

In seltenen und besonderen Therapiesituationen verschiebt sich die praktische Bedeutung von Endpunkten



- Mortalität ist nur ein Endpunkt im Krankheitsverlauf
- Eine Vielfalt bei Morbiditätsendpunkten ist erforderlich, um einen Wirkstoff bei chronischen Erkrankungen zu bewerten. Diese Endpunkte unterliegen aber einer gewissen „Interpretationsbandbreite“
- Lebensqualität ist meist patientenberichtet, im AMNOG wird sie zurückhaltend berücksichtigt
- Mortalität ist in seltenen und besonderen Therapiesituationen oft kein geeigneter Endpunkt, während funktionelle oder symptomatische Verbesserungen für die Betroffenen im Vordergrund stehen

Nicht-Anerkennung von Evidenz und Endpunkten kann die Marktverfügbarkeit einschränken



DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

DGHO ▾ Arbeitskreise ▾ Publikationen ▾ Veranstaltungen ▾

Startseite → Aktuelles → Presse → Pressemeldungen → Politischer Streit zulasten der Patientinnen und Patienten – Marktrücknahme des Krebsmedikamentes Amivantamab

Politischer Streit zulasten der Patientinnen und Patienten – Marktrücknahme des Krebsmedikamentes Amivantamab

Berlin, 29. August 2022

Janssen-Cilag hat das Krebsmedikament Amivantamab (Rybrevant®) mit sofortiger Wirkung vom deutschen Markt genommen. Amivantamab ist zugelassen zur Behandlung einer seltenen Form des fortgeschrittenen Lungenkrebs. Als Grund gibt das pharmazeutische Unternehmen eine schlechte Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung an. Damit wird ein Streit um formale Aspekte auf dem Rücken von Patientinnen und Patienten ausgetragen, die von dem Arzneimittel profitieren.

- Marktaustritte oder Zugangsverzögerungen sind multifaktoriell. Eine (negative) AMNOG-Bewertung kann aber einen Anteil daran haben.
- Opt-Out nach „Zusatznutzen nicht belegt“
 - Amivantamab: Wiedereinführung nach Zulassungserweiterung
 - Regorafenib: Nach Neubewertung vom Markt genommen
 - Icosapent-Ethyl: Nach Schiedsspruch vom Markt genommen. Geringe Effekte in Endpunkten konnten andere Studienunsicherheiten nicht ausgleichen
- Produkte kommen nicht oder verzögert auf den Markt
 - Selinexor: Launch erst nach Zulassungserweiterung
 - Nivolumab/Relatlimab: Launch mit mehrjähriger Verzögerung