Gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Sicht auf die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln

Jürgen Wasem, Theresa Hüer und Carina Abels

Inhaltsverzeichnis

- 2.1 Ausgangssituation – 20
- 2.2 Status quo der Bepreisung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland – 22
- 2.3 Innovative Preis- und Erstattungsmechanismen – 26
- 2.4 Fazit – 30
- Literatur – 31

■ ■ Zusammenfassung

Angemessene Preise für patentgeschützte Arzneimittel zu finden ist kein neues Problem. Bei sich ändernden Rahmenbedingungen stellt sich die Frage jeweils wieder neu. Der Markt unterliegt derzeit insbesondere zwei strukturellen Veränderungen. Zum einen werden neue Arzneimittel immer häufiger auf Basis besonderer Verfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, englisch European Medicines Agency) zugelassen, womit eine geringe Evidenzlage zum Zeitpunkt der Zulassung einhergeht. Zum anderen ergeben sich hauptsächlich durch Arzneimittel für neuartige Therapien transformierte Ausgabenverläufe, da es sich um Einmal-/Impulstherapien handelt, die eine jahre- bis lebenslange Wirkung versprechen. Aus der sich daraus ergebenden Unsicherheit hinsichtlich der (langfristigen) Wirksamkeit unmittelbar nach der Zulassung ergibt sich ein Spannungsfeld im Rahmen der Preisfindung. Um diesem Spannungsfeld in der derzeitigen Arzneimittelpreisbildung im deutschen System zu begegnen, werden in diesem Beitrag international diskutierte innovative Preis- und Erstattungsmechanismen betrachtet und in Bezug auf ihre Anwendbarkeit im deutschen Preisbildungssystem bewertet. Gleichzeitig wird darauf eingegangen, dass möglicherweise ein stärkerer Fokus auf Kosten-Nutzen-Bewertungen im Rahmen der Preisbildung gelegt wird, um die (zukünftige) Finanzierbarkeit von Arzneimitteln sicherzustellen.

2.1 Ausgangssituation

Während die Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2010 rund 31,1 Mrd. € betrugten, waren es 2019 rund 42,4 Mrd. €, das entspricht einem durchschnittlichen jährlichen Wachstum von 3,5 %; die GKV-Leistungsausgaben insgesamt sind hingegen im gleichen Zeitraum von 164,9 Mrd. € auf 239,5 Mrd. € gewachsen und damit jährlich um 4,2 %. Entsprechend

sank der Anteil der Arzneimittel an den GKV-Leistungsausgaben in den zehn AMNOG-Jahren von 18,9 % auf 17,8 %.¹ Auch nimmt der deutsche Arzneimittelmarkt anders als vor Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im europäischen Vergleich keinen Spitzenplatz mehr bei den Arzneimittelpreisen ein (Cassel und Ulrich 2020). Der Anteil der durch das AMNOG-Verfahren nutzenbewerteten, zur Markteinführung patentgeschützten Arzneimittel an den Arzneimittelausgaben liegt bei knapp einem Viertel (Häusler und Hörer 2020).

Das Finden sachgerechter Preise für Arzneimittel wird seit Jahrzehnten national wie international gesundheitsökonomisch-konzeptionell wie gesellschafts- und interessenpolitisch kontrovers diskutiert.² Insbesondere besteht zwischen dem Patient:innennutzen, den Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel durch die öffentlichen Gesundheitssysteme und den Forschungsanreizen für die pharmazeutischen Unternehmer (pU) ein immer wieder neu auszutarierendes Spannungsverhältnis. Neue Entwicklungen auf dem Markt für patentgeschützte Arzneimittel führen dementsprechend zu Diskussionen über den Anpassungsbedarf bei Erstattungsmodellen. Dies gilt zum einen für die neuere Tendenz, Arzneimittel (hauptsächlich, aber nicht nur aus dem Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products)) mit einer noch unreifen Datenbasis auf den Markt zu bringen, und zum anderen für Arzneimittel mit transformierten Ausgabenverläufen, bei denen es sich um Einmal-/Impulstherapien handelt, die eine jahre- bis lebenslange Wirkung versprechen.

1 Vgl. Jahresrechnungen KJ1 der GKV, Konto 04300 sowie die Summe der Konten 4000 bis 5990 der Jahre 2010 und 2020. Siehe ► www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/finanzergebnisse.html.

2 Vgl. nur beispielhaft Röper (1981); Danzon und Towse (2003); Glaeske et al. (2003); Garber et al. (2006); Robinson (2020).

Zahl und Anteil der auf Basis besonderer Zulassungsverfahren, und damit einhergehend einer noch geringen Evidenzgrundlage, auf europäischer Ebene von der EMA zugelassenen Arzneimittel nehmen kontinuierlich zu (u. a. Fricke und Schwabe 2011; Fricke et al. 2020). Eines dieser Verfahren ist die bedingte Zulassung (*conditional approval*), die von der EMA etabliert wurde, um die Entwicklung von Arzneimitteln zu unterstützen, die zur Behandlung von schweren Erkrankungen mit lebensbedrohlichem Verlauf eingesetzt werden. Das Verfahren senkt die Anforderungen an die Datengrundlage zum Zeitpunkt der Zulassung, verpflichtet den pU aber dazu, die Datenlage nach der Zulassung zu erweitern, um die angenommene positive Nutzen-Risiko-Abwägung zu bestätigen und damit eine reguläre Zulassung zu erhalten. Die bedingte Zulassung gilt zunächst für ein Jahr, kann aber jährlich verlängert werden (Artikel 1 Verordnung (EG) Nr. 507/2006; EMA 2016). Ein weiteres Sonderverfahren ist die Zulassung unter besonderen Umständen (*exceptional circumstances*). Dieses Verfahren kann eingesetzt werden, wenn es für den pU nachweisbar nicht möglich ist, die für eine reguläre Zulassung notwendigen Daten vorzulegen, bspw. weil eine Erkrankung sehr selten ist, der Aufwand unzumutbar wäre oder ethische Gründe eine strenge Überprüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht zulassen (CHMP 2005, Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EG).

Diese Verfahren der beschleunigten Zulassung kommen vielfach bei den ATMP, die biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika umfassen (Artikel 2 Abs. 1 Verordnung 1394/2007), zum Einsatz. Nahezu alle zum heutigen Zeitpunkt durch die EMA zugelassenen ATMP besitzen zudem den Orphan-Drug-Status, werden also gegen seltene Erkrankungen eingesetzt (Berkemeier et al. 2018). Die besondere Notwendigkeit solcher Verfahren für ATMP resultiert aus zahlreichen Herausforderungen in den Phasen der klinischen Prüfung, die die Anwendung des

allgemein anerkannten Goldstandards für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Therapie, d. h. die randomisierten kontrollierten Studien (RCT), in der Regel erheblich erschweren. Da die angestrebte anhaltende Wirkdauer vieler Gentherapeutika bei gesunden Probanden potenziell schädlich wirken kann, ist die Durchführung von Phase-1-Studien meistens nur mit erkrankten und nicht mit gesunden Probanden möglich (Kulozik und Kunz 2019) und würde zum Beispiel beim Arzneimittel Zynteglo^{®3} zu einer erhöhten Produktion von Erythrozyten führen. Für Gentherapeutika gegen seltene Leiden kommt erschwerend das national und international kleine Patient:innenkollektiv hinzu, sodass eine Phase-3-Studie mit größeren Patient:innenzahlen oftmals kaum durchzuführen ist. Zudem ist aus ethischer Perspektive häufig eine RCT mit Placebo als Kontrolle bei fehlenden adäquaten Therapiemöglichkeiten nicht vertretbar, sodass auf einarmige Interventionsstudien ausgewichen werden muss (exemplarisch EMA 2018). Durch die langwirkende Dauer und möglicherweise bestehende Nebenwirkungen, die erst sehr spät auftreten, ist die Definition von klinischen Endpunkten enorm komplex, sodass diese vielfach durch Surrogatparameter ersetzt werden müssen. In Anbetracht der geringen Evidenzbasis wird deutlich, dass veränderte Erstattungsmodelle aufgrund einer großen Unsicherheit notwendig sind, weil langfristige Risiken und Therapieerfolge noch offen sind, sodass in Deutschland folgerichtig zunehmend Pay-for-Performance-Ansätze (P4P) diskutiert werden, um eine angemessene Risikoteilung bei Unsicherheit zu realisieren.

ATMP sind jedoch nicht nur von der angeführten Evidenzproblematik betroffen, son-

3 Zynteglo[®] ist eine Gentherapie für Patient:innen ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta 0/\beta 0$ -Genotyp haben, für die eine Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (HSC) geeignet ist, für die jedoch ein HLA-passender verwandter HSC-Spender nicht verfügbar ist.

dern gehen aufgrund transformierter Ausgabenverläufe insbesondere in den Erstattungs-betragsverhandlungen im AMNOG-System mit neuen Herausforderungen einher. Da es sich häufig um Einmal-/Impulstherapien handelt, fallen im ersten Jahr einmalig teilweise sehr hohe Kosten durch die Arzneimittelgabe an, ohne aber (wenn das Wirkversprechen eingelöst wird, etwa durch eine Gentherapie der Gendefekt behoben wird, Heilung einsetzt und keine Notwendigkeit für Therapie in künftigen Jahren besteht) in den Folgejahren Kosten auszulösen. So gilt das 2020 zugelassene Arzneimittel Zolgensma® (Wirkstoff Onasemnogen Apeparvovec) zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie mit einem Preis von 1.945.000 € (Taxe-Klinik-Einkaufskosten) als das teuerste Arzneimittel der Welt (vgl. Lauer Taxe, Stand 15.03.2021), verspricht jedoch auch, dass Patient:innen, die ohne Behandlung in der Regel noch vor dem zweiten Lebensjahr versterben würden, bei präsymptomatischer Behandlung eine nahezu normale motorische Entwicklung zeigen (vgl. Dossierunterlagen, Modul 3). Es wird deutlich, dass in den Erstattungsbetragsverhandlungen sowohl transformierte Ausgabenverläufe angemessen berücksichtigt werden müssen als auch die Betrachtung von Jahrestherapiekosten, die im Idealfall bei einer Dauertherapie einer chronischen Erkrankung über viele Jahre jeweils im gleichen Umfang anfallen und möglicherweise langsam aufgrund einer Erkrankungsprogression zunehmen, bei Einmaltherapien überdacht werden muss.

Da die Patient:innenpopulationen bzw. Verordnungsmengen von ATMP meist relativ klein sind, bleibt der Budget Impact gegenwärtig noch überschaubar, auch wenn die Preise bzw. Jahrestherapiekosten im ersten Jahr hoch sind. Derzeit entfallen zwischen 5 und maximal 10 % der Nettokosten der GKV-Arzneimittelausgaben auf die Gruppe der Orphan Drugs, zu denen die meisten ATMP ebenfalls gehören (Schröder et al. 2020; Berkemeier et al. 2018). Mit Blick in die Zukunft, in der Gentherapeutika auch für Erkrankungen mit

höherer bzw. hoher Prävalenz erwartet werden, könnte der kurzfristige Budget Impact beträchtlich sein und die kurzfristige Liquidität insbesondere kleiner Krankenkassen stark belasten. Aktuell befindet sich bspw. das Arzneimittel Invossa® (Wirkstoff: Tonogenchondel-L) zur Behandlung von Osteoarthritis am Kniegelenk bereits in der Planung einer Phase-3-Studie und wäre potenziell bei mehr als 6,5 Mio. GKV-Versicherten anwendbar (Berkemeier et al. 2018; NHS 2017).

Wie das beschriebene Spannungsfeld in der derzeitigen Arzneimittelpreisbildung im deutschen System angemessen berücksichtigt werden könnte, wird in den nachfolgenden Ausführungen unter Berücksichtigung internationaler innovativer Ansätze diskutiert. Dafür erfolgt zunächst eine kurze Darstellung der aktuellen Arzneimittelpreisbildung im Markt neuer patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland, um die derzeit bestehenden Herausforderungen herauszuarbeiten. Im dritten Abschnitt werden dann international diskutierte innovative Preis- und Erstattungsmechanismen vorgestellt, die schließlich in Bezug auf ihre Anwendbarkeit im deutschen Preisbildungssystem diskutiert werden.

2.2 Status quo der Bepreisung patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland sind neue Arzneimittel unmittelbar nach der Zulassung und dem Markteintritt von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig. Damit unterscheidet sich das Gesundheitssystem in Deutschland von vielen anderen Systemen, wie etwa denen in England oder Italien, wo eine Kostenübernahme erst verzögert nach Einigung auf einen Listenpreis mit etwaigen ergänzenden Absprachen möglich ist (vgl. etwa Busse et al. 2015). Zudem können die pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland in den ersten zwölf Monaten nach Markteintritt den Preis frei wäh-

len. Während dieses ersten Jahres findet der mit dem AMNOG 2011 eingeführte Preisbildungsmechanismus statt, bestehend aus früher Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) mit anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen (§ 130b SGB V). Der verhandelte Erstattungsbetrag löst ab dem 13. Monat den initialen Preis des Herstellers ab.

Mit dem Markteintritt eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff beginnt das Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Regel unter Beteiligung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), in dem der Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) quantifiziert wird; dieser kann als „erheblich“, „beträchtlich“, „gering“ oder „nicht quantifizierbar“ bewertet werden, gar nicht belegt werden oder sogar geringer sein als jener der zVT (§ 5 VII AM-NutzenV).

Orphan Drugs genießen im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zunächst das gesetzlich verankerte Privileg, dass ihr Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt (§ 35a Absatz 1 Satz 10, 1. Halbsatz SGB V). Nachweise zum medizinischen (Zusatz)Nutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Satz 10, 2. Halbsatz SGB V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patient:innen und Patient:innengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (G-BA 2012). Überschreitet ein Orphan Drug jedoch eine Umsatzschwelle von 50 Mio. € innerhalb eines Jahres, verliert es dieses Privileg und die frühe Nutzenbewertung ist erneut durchzuführen und erfolgt nach regulärem Vorgehen (§ 35a I SGB V).

Es ist möglich, dass der G-BA Beschlüsse zum Zusatznutzen eines Arzneimittels zeitlich begrenzt, etwa auf drei bis fünf Jahre. Sobald die im Beschluss festgelegte Frist abgelaufen ist, schließt sich ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren an (§ 3 Nr. 7 AM-NutzenV). Dies wird insbesondere bei Arzneimitteln mit

hoher Unsicherheit in Kombination mit hohen Therapiekosten angewendet (bspw. bei Glybera[®], G-BA 2015).

Darüber hinaus hat der G-BA für Orphan Drugs (aber auch für andere in § 35a IIIb Satz 1 SGB V benannte Arzneimittel) die Möglichkeit, den pU zu einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu verpflichten (G-BA 2021a). Erstmals wurde diese für Zolgensma[®] – im Vergleich zum Komparator Spinraza[®] – eingeleitet (G-BA 2021b). Kann auch durch diese Datenerhebung keine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen, ist der Erstattungsbetrag zu verringern (§ 130b III SGB V).

Wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen festgestellt (wie dies bei Orphan Drugs wie beschrieben regelhaft der Fall ist), finden im Anschluss Verhandlungen zwischen dem pU und dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) über den Erstattungsbetrag statt. Dabei sollen das Ausmaß des Zusatznutzens, die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der Vergleichstherapie sowie der tatsächliche Abgabepreis des Arzneimittels in anderen europäischen Ländern als Ausgangspunkt der Verhandlungen dienen. Der genaue Ausgang der Verhandlungen ist dabei gesetzlich nicht vorgeschrieben; § 130b IV SGB V stellt hierfür die „Besonderheiten des jeweiligen Therapiegebietes“ und die „Umstände des Einzelfalls“ heraus.

Abweichend von der Erstattungsbetragsvereinbarung auf Bundesebene können einzelne Krankenkassen oder ihre Verbände mit dem pU Vereinbarungen über die Erstattung der Arzneimittel und die Versorgung ihrer Versicherten treffen; dabei darf der vereinbarte Erstattungsbetrag nicht überschritten werden

4 Glybera[®] (Wirkstoff: Alipogen tiparvovec) ist ein Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD), bei denen trotz fettarmer Ernährung schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe aufgetreten sind; 2017 entschied der Hersteller die Zulassung in Europa nicht zu verlängern; in den USA geschah dies bereits 2015.

(§ 130c SGB V). Der damit einhergehende deutlich reduzierte Anreiz für pU sorgt für eine eher restriktive § 130c-Vertragspraxis.

Sollten sich die Verhandlungsparteien nicht auf einen Erstattungsbetrag einigen können, setzt eine Schiedsstelle einen Erstattungsbetrag fest, der rückwirkend ab dem ersten Tag des 13. Monats nach Markteintritt gilt (§ 130b IV, V SGB V).

Nach Abschluss eines Preisfindungsverfahrens durch Schiedsspruch besteht für den pU oder den GKV-SV die Möglichkeit, eine Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) nach § 35b SGB V beim G-BA zu beantragen (§ 130b VIII SGB V). Das Ergebnis dieser Bewertung würde dann wiederum als Grundlage für eine erneute Verhandlung zwischen GKV-SV und dem pU dienen. Das IQWiG hat 2009 – allerdings noch nicht im Kontext von Erstattungsbetragsverhandlungen, sondern in Umsetzung eines gesetzlichen Auftrags aus dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) von 2007 als Basis für die Festsetzung von Erstattungshöchstbeträgen durch den GKV-SV – vorgeschlagen, KNB nach dem von ihm damals entwickelten Effizienzgrenzenkonzept durchzuführen. Ausgangspunkt für die Idee einer Effizienzgrenze war die Tatsache, dass es in Deutschland nicht beabsichtigt sei, eine explizite inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation als Schwellenwert der Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft für Zusatznutzen festzulegen. Diese sollte nach Auffassung des IQWiG durch das Effizienzgrenzenkonzept vermieden werden, bei dem auf die vorherrschenden Effizienzen in einem bestimmten Indikationsgebiet Bezug genommen wird (IQWiG 2009). Um die Effizienzgrenze zu bestimmen, werden die effizientesten Therapiealternativen in einem Kosten-Nutzen-Raum dargestellt. Ist eine neue Intervention zwar teurer, aber auch effektiver als die bisherigen Behandlungsalternativen, liegt die Intervention im oberen rechten Quadranten des Kosten-Nutzen-Raums, sodass zur Abschätzung eines angemessenen Erstattungsbetrags nach dem IQWiG-Ansatz eine Extrapolation der die bisher zur Verfügung

stehenden therapeutischen Alternativen abbildenden Effizienzgrenze notwendig ist. Die neue Intervention muss nun auf oder oberhalb der Effizienzgrenze liegen, um als effizient bei dem geforderten Preis eingestuft zu werden. Der angemessene Preis hängt dabei von der gewählten Methode der Extrapolation der Effizienzgrenze ab. Nachdem das IQWiG das Konzept in mehreren Pilotstudien hat testen lassen und der G-BA zwei Bewertungsaufträge dazu gegeben hat (IQWiG 2013), ist nach Transformation der Regelung zur KNB des GKV-WSG in das AMNOG von einer KNB bislang kein einziges Mal Gebrauch gemacht worden.

Die Hintergründe bzw. Motive für das Schattendasein von KNB sind vielfältig. Gerber-Grote und Windeler (2014) sehen in Machterhaltungstendenzen der beteiligten Institutionen ein Motiv und weisen zudem auf die Sorge hin, KNB würden zu einer Diskussion um Rationierung und Priorisierung im Gesundheitssystem führen – eine Debatte, die nach Auffassung des Deutschen Ethikrates (2011) allerdings transparent geführt werden sollte, da andernfalls notwendige Ressourcenallokationsentscheidungen bspw. auf den einzelnen Leistungserbringer verlagert würden. Der Ethikrat verweist zugleich darauf, dass das vom IQWiG entwickelte Effizienzgrenzenkonzept stark umstritten ist und den Einsatz des Instruments faktisch behindert. Diese Position vertritt auch von der Schulenberg (2012). Es stellt sich daher die Frage, ob angesichts der ersichtlichen Defizite des bisherigen Instrumentariums bei der Analyse der langfristigen Kosten- und Nutzeneffekte von Einmaltherapien ein neuer Aufschlag zur Diskussion über die Methodik solcher Bewertungen unternommen werden sollte.

So wird beispielsweise schon seit Jahrzehnten das sogenannte League-Table-Konzept diskutiert, da mit diesem der entscheidende Vorteil verbunden ist, dass nicht ausschließlich miteinander konkurrierende Interventionen in einem Indikationsgebiet bewertet werden, sondern über unterschiedliche Krankheitsbilder hinweg die Effizienz neuer Inter-

ventionen bewertet wird, um so eine faire und effiziente Ressourcenallokation aus gesamtgesellschaftlicher Sicht zu fördern (Jönsson 2009; Arentz 2011). Zur Erstellung einer solchen Rangliste wird, wie bei gesundheitsökonomischen Evaluationen üblich, zunächst die Bewertung der Kosten- und Nutzenseite bestimmter Interventionen durchgeführt. Diese werden dann zueinander ins Verhältnis gesetzt, mit dem Ergebnis einer inkrementellen Kosten-Nutzen-Relation. Werden qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY, englisch quality-adjusted life year) als Zielgröße genutzt, wird die Rangliste als QALY League Table bezeichnet (Schöffski et al. 2012). Auf der Grundlage dieser Rangliste können dann in der Theorie des Konzepts Ressourcenallokationsentscheidungen getroffen werden. In einer Welt ohne Budgets bräuchte es einen gesellschaftlichen Schwellenwert, der aussagt, was die Gesellschaft für ein gewonnenes QALY zu zahlen bereit ist. Ein solcher Schwellenwert ist bspw. in England gegeben, der typischerweise bei 20.000 bis 30.000 Pfund liegt (IQWiG 2015); bei ATMP kann er allerdings deutlich höher liegen (NICE 2017). Exemplarisch kann hier das ATMP Zolgensma® genannt werden, für das das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anfang Juni 2021 trotz der Kosten von 1,79 Mio. Pfund eine Behandlungsempfehlung ausgesprochen hat (NICE 2021). Alle Maßnahmen unter diesem Wert würden bezahlt werden, die darüber liegenden allerdings nur in ausgewählten Ausnahmen. Bei einem begrenzten Budget würde von oben mit der Intervention mit dem günstigsten Verhältnis begonnen werden und die Rangfolge bis zur Budgeterschöpfung abgearbeitet werden. Würde eine konsequente Allokation nach dem League-Table-Konzept erfolgen, dann könnte man zumindest annehmen, dass mit dem gleichen Budget mehr QALY als zuvor erreicht werden würden und somit die Gesundheit der Bevölkerung zunähme (Wasem et al. 2001). Wasem et al. führen neben den genannten Chancen des Konzepts auch technische sowie normative Grenzen auf (u. a. fehlende Vergleichbarkeit von Lebensqualitäts-

werten bei unterschiedlichen Messverfahren; begrenzter Zeitraum klinischer Studien, der mit Unsicherheit verbundene Modellierungen erfordert; großer Aufwand durch differenzierte Analysen und wiederholte Evaluationsprozesse), die die Autor:innen zu der Aussage führen, dass Ressourcenallokationsentscheidungen nicht ausschließlich dieser „eindimensionalen Maximierungsregel“ folgen können. Vielmehr ist eine schematische Anwendung abzulehnen, da die Gesellschaft multiple Ziel- und Gerechtigkeitsvorstellungen verfolgt. Vor diesem Hintergrund sollte das League-Table-Konzept eher als Quelle für weitere Diskussionen im Entscheidungsprozess (z. B. bei Erstattungsbetragsverhandlungen oder Schiedsverfahren) gesehen werden und nicht als allein angemessenes Instrument, um ausschließlich daran orientiert Ressourcenallokationsentscheidungen zu treffen.

Die aktuell bestehenden Hürden (Evidenzproblematik, transformierte Ausgabenverläufe) bei der Anwendung des AMNOG auf Hochkostentherapien werden am Beispiel von Zynteglo® besonders transparent, weil hier ein Spruch der AMNOG-Schiedsstelle vorliegt, der deren Erwägungen deutlich macht. Ergebnis der Nutzenbewertung war ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen (G-BA 2020). Da auf dieser Grundlage keine Einigung zwischen dem GKV-SV und dem pU über den Erstattungsbetrag erzielt werden konnte, wurde die Schiedsstelle angerufen, die unter der Annahme einer 80 %-Effektivität des Arzneimittels (wie sie in der Zulassungsstudie vorlag) einen Interimspreis von 629.974 € und (für den Fall einer 100 %-Effektivität) einen Erfolgspreis von 787.467 € festlegte (Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b V SGV V 2021). Die Schiedsstelle begründet in ihrem Schiedsspruch den Preis mit den Kosten für die Alternativtherapie pro Jahr multipliziert mit der potenziellen Wirkungsdauer von Zynteglo® von 15 Jahren sowie einer von ihr vorgenommenen Monetarisierung des Zusatznutzens für den gleichen Zeitraum. In die Zulassungsstudie waren 32 Patient:innen eingeschlossen. Darüber hi-

naus wird der europäische Marktpreis von über 1,5 Mio. € mit einer Gewichtung von 10 % einbezogen.⁵ Gleichzeitig deutet der Schiedsspruch mit Interims- und Erfolgspreis auf eine Vereinbarung hin, welche innovative Preismechanismen bereits insofern berücksichtigt, als die Zahlung des Preises auf Outcome-basierenden Parametern beruht. Der pU gibt seinerseits an, dass der von der Schiedsstelle festgesetzte Erstattungsbetrag die Produktionskosten nicht decke und eine Vermarktung in Deutschland entsprechend unwirtschaftlich sei. Dies führte schließlich zur Marktrücknahme des besagten Arzneimittels durch den pU in Deutschland (Bluebird bio 2021).

2.3 Innovative Preis- und Erstattungsmechanismen

Vor dem Hintergrund des angeführten Spannungsfeldes sollen im Folgenden insbesondere zwei Bereiche für die Einbindung neuer Elemente in die Arzneimittelpreisbildung geprüft werden: zum ersten Anstrengungen zur Verringerung der initial bestehenden Unsicherheit und zum zweiten Konzepte, wie mit dieser in der initialen Phase angemessen umzugehen ist.

■ ■ Anstrengungen zur Verringerung der initialen Unsicherheit

Um der Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung zu begegnen, kann es insbesondere bei Einmal-/Impulstherapien sinnvoll und notwendig sein, die Patient:innen der Zulassungsstudien über mehrere Jahre nach der Zulassung nachzubeobachten und zu dokumentieren, inwiefern auf längere Sicht Nebenwirkungen auftreten oder die Wirkung abnimmt bzw. aufhört. Da gerade bei den aktuell zugelassenen Hochkostentherapien das Patient:innenkollektiv der Zulassungsstudien nur sehr klein ist (siehe bspw. Zolgensma® mit 22 Patient:innen) und so generalisierende

Rückschlüsse schwierig zu treffen sind, ist es wichtig, auch Patient:innen, die nach der Zulassung mit dem Arzneimittel behandelt werden, zu beobachten.

Die für viele der Hochkostentherapien erteilte bedingte Zulassung verpflichtet den pU bereits, weitere Daten im Rahmen von Studien zu erheben, um perspektivisch eine reguläre Zulassung zu erhalten. Neben dem Abschluss der bereits laufenden Studien inklusive einer angemessenen Nachbeobachtung der Patient:innen fordert die EMA sowohl für Zolgensma® als auch für Zynteglo® eine nichtinterventionelle Wirksamkeits-/Sicherheitsprüfung im Rahmen einer prospektiven Beobachtungs-Registerstudie mit Abschluss im Jahr 2038 (EMA 2020) bzw. einer „Prüfung basierend auf Daten eines Produktregisters“ mit Abschluss im Jahr 2039 (EMA 2021) und regelmäßiger Vorlage von Zwischenergebnissen. An dieser Stelle könnte es sich anbieten, diese Daten auch im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung auf nationaler Ebene zu nutzen. In diesem Zusammenhang ist auch die Diskussion über eine europäische Nutzenbewertung (Euro-HTA)⁶ einzuordnen, die in ihrer Konzeption jedoch einen Schritt weiter geht als die auf europäischer Ebene gesammelten Daten lediglich den nationalen Behörden für eine (Zusatz-)Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen. Ziel des 2018 von der Europäischen Kommission eingebrachten Verordnungsentwurfs ist eine europäische Zusammenarbeit bei der Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels zum Zeitpunkt der Markteinführung. Die Beschlussfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens sowie nicht-klinische Bewertungsaspekte, z. B. die ökonomische Bewertung, blieben weiterhin in der Verantwortung der Mitgliedsstaaten. Auch die Erstattungsbetragsverhandlungen würden wei-

5 Vgl. Schiedsstelle nach § 130b Abs. 4 SGB V; Schiedsverfahren 19 P – 28 – 20.

6 Der Begriff HTA (Health Technology Assessment) wird in dieser Diskussion auf europäischer Ebene für eine reine Nutzenbewertung verwendet und umfasst die ansonsten für HTAs typische Dimension der Kosten nicht; es wäre folglich passender, von einer Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung zu sprechen.

terhin auf nationaler Ebene durchgeführt werden (Europäische Kommission 2018)⁷.

Für die Datensammlung sind verschiedene Konstellationen denkbar. Zum einen können die pU verpflichtet werden, Daten der nach der Zulassung behandelten Patient:innen zu sammeln und auszuwerten, wie es in Deutschland bereits mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung möglich ist. Derzeit wird jedoch bspw. vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) kritisiert, dass in der Verfahrensordnung des G-BA und im Beschluss zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung nicht klargestellt wird, dass die Teilnahme der Patient:innen an der Datenerhebung freiwillig erfolgt und aus einer Verweigerung der Einwilligung keine Versorgungsnachteile entstehen (BPI 2020). In einigen Staaten wird eine Kostenübernahme des Versicherers zeitlich begrenzt zugesagt, ist aber daran geknüpft, dass sich die Patient:innen einverstanden erklären, an Studien zur Evaluation des Arzneimittels teilzunehmen, um die Evidenzlage zu verbessern. Abhängig von den Ergebnissen der Studie wird im Anschluss eine weitere Kostenübernahme und der Preis festgelegt (Jørgensen et al. 2020; Wenzl und Chapman 2019). Des Weiteren können über die Etablierung von Registern, die größtenteils von staatlichen oder gesundheitssystemnahen Institutionen betrieben werden, detaillierte Daten erhoben werden. Es können alle Daten explizit für die Register erhoben werden oder mit bereits bestehenden routinemäßig vorliegenden Daten (bspw. der Krankenkassen) verknüpft bzw. ergänzt werden. Ziel ist die Schaffung von Real-World-Evidenz. Beispielhaft können hier die „AIFA Monitoring Registries“ in Italien angeführt werden, die bereits 2005 etabliert wurden. Ziel der Register war es, einen frühen Zugang zu innovativen Therapien zu ermöglichen, die Nachhaltigkeit und Bezahlbarkeit dieser Therapien zu gewährleisten, epidemiologische Daten zu sammeln und eine angemessene Nutzung von bestimmten Arzneimitteln

zu überwachen. Ärzte müssen für die Nutzung dieser Arzneimittel eine patient:innen-individuelle elektronische Anfrage stellen, in der detaillierte Patient:inneninformationen, der Behandlungsplan, epidemiologische Daten sowie Nebenwirkungen bei der bisherigen Behandlung erfasst werden. Dieses Vorgehen ermöglicht es, auch Arzneimittel, welche für verschiedene Indikationen zugelassen sind, indikationsspezifisch zu erfassen (Montilla et al. 2015).

Die vom G-BA beschlossene anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Zolgensma® macht zugleich deutlich, dass zur Feststellung des Wertes des Arzneimittels in der Versorgung auch die Effektivität von – soweit verfügbar – therapeutischen Alternativen erfasst werden kann. Gerade auch für ein angemessenes Pricing ist dies eine zentrale Information.

■ ■ Umgang mit der initial bestehenden Unsicherheit

Um der Unsicherheit bis zum Vorliegen einer besseren Datenlage begegnen zu können, wird das Konzept des *Value-based Pricing*, bei dem der Preis des Arzneimittels den gestifteten Nutzen widerspiegeln soll, vielfach in der Fachliteratur diskutiert, aktuell insbesondere im Zusammenhang mit Hochkostentherapien (vgl. etwa Standley et al. 2012). In Deutschland wird mit der frühen Nutzenbewertung bereits insoweit *Value-based Pricing* genutzt, das die Bewertung des Zusatznutzens eines der Kriterien für die folgenden Verhandlungen zwischen GKV-SV und pU darstellt.

Im Rahmen von innovativen Preismodellen können dann reine *Financial Agreements* getroffen oder *Outcome/Performance-based Pricing* genutzt werden. Gleichzeitig kann unterschieden werden in *Patient Level Agreements* und *Population Level Agreements*. Für weiterführende Informationen zu den im Folgenden vorgestellten Konzepten siehe exemplarisch Wenzl und Chapman (2019), Coyle et al. (2020), Carvalho et al. (2021) sowie Greiner et al. (2020).

Im Rahmen der *Financial Agreements* können pauschale Rabatte auf den Listenpreis

⁷ Siehe hierzu auch: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung (2019).

vereinbart werden. So wird das finanzielle Risiko zwischen Krankenkassen und pU zunächst aufgeteilt. Der Rabatt kann bspw. abhängig vom Ausmaß der Unsicherheit und den Anhaltspunkten für einen (Zusatz-)Nutzen vereinbart werden. Dieses Preismodell findet bereits in vielen Staaten Anwendung. Exemplarisch kann hier England genannt werden, wo im Rahmen der *Managed Access Agreements* bei Arzneimitteln mit einem noch bestehenden hohen Maß an Unsicherheit regelmäßig generalisierende Rabatte zur Abbildung der Unsicherheit vereinbart werden (vgl. etwa NHS 2016). Möglich wäre hier aber auch eine Ausgabendeckelung durch ein verhandeltes Gesamtbudget oder die Vereinbarung von degressiven Preis-Volumen-Verträgen (Wenzl und Chapman 2019), welche darauf reagieren, dass sich die fixen Kosten, die insbesondere im Rahmen der Forschung und Entwicklung entstanden sind, ab einem gewissen Zeitpunkt amortisiert haben und sich mit steigender Produktionsmenge Skaleneffekte bei der Herstellung ergeben können. Inwiefern gerade der zweite Punkt bei zum Teil individueller Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere in der Gruppe der ATMP, relevant ist, bleibt abzuwarten, wäre jedoch bei Gentherapeutika, die bei Volkskrankheiten eingesetzt werden können, durchaus denkbar, zumal Entwicklungskonzepte für Gentherapien als Fertigarzneimittel („off the shelf“) in der Umsetzungsforschung sind.

Im Rahmen von *Outcome-based Pricing* (*Performance-based Pricing*) kann hingegen auf den patient:innen-individuellen Nutzen aus der Therapie abgestellt werden. Hierbei vereinbart der Kostenträger mit dem pU einen Preis, der abhängig von Therapieerfolg bzw. -versagen ist. Laut OECD erfolgt *Outcome-based Pricing* am häufigsten auf patient:innenindividueller Ebene (Wenzl und Chapman 2019). Denkbar wäre jedoch auch ein Mechanismus, in dem der Preis/Erstattungsbetrag auf Grundlage des durchschnittlichen Therapieerfolgs aller behandelten Patient:innen innerhalb eines Zeitraums bestimmt wird. Dies ist etwa – wie bereits

skizziert – der Ansatz des Schiedsspruchs zu Zynteglo®.

Grundsätzlich wird bei Therapieerfolg der gesamte vereinbarte Preis gezahlt (Erfolgspreis). Variiert werden kann, zu welchem Zeitpunkt die Zahlung durch den Kostenträger erfolgt (Upfront-Zahlung zum Zeitpunkt der Behandlung, nach Nachweis des Therapieerfolgs, Ratenzahlung zu mehreren Zeitpunkten). Zudem kann über die Höhe des Preises bei Therapieversagen verhandelt werden, wobei Konstellationen zwischen einer vollständigen Übernahme der Kosten durch den pU (bspw. bei Nicht-Anschlagen der Therapie) bis hin zu einer nahezu vollständigen Übernahme durch den Kostenträger, sofern das Therapieversagen erst zu einem späten Zeitpunkt erfolgt, denkbar wären. Die vielen verschiedenen Herangehensweisen an *Outcome-based Pricing* untersuchen bspw. Jørgensen et al. (2020) am Beispiel der Preis- und Erstattungsvereinbarungen fünf europäischer Länder für die Arzneimittel Kymriah®⁸ und Yescarta®⁹.

Bei allen gerade genannten Konzepten wird auf die Unsicherheit bei Zulassung reagiert, indem das daraus entstehende finanzielle Risiko zwischen den Kostenträgern und dem pU auf Grundlage nutzensensitiver Indikatoren geteilt wird. Gonçalves et al. (2018) definieren Risikoteilungs-Vereinbarungen in Anlehnung an Health Technology Assessment International als Vereinbarungen zwischen pU und Kostenträgern, die den Zugang/die Erstattung u. a. von Arzneimitteln unter bestimmten Bedingungen ermöglichen mit den Zielen, die Unsicherheit über die Wirksamkeit zu verrin-

8 Kymriah® (Wirkstoff: Tisagenlecleucel) ist indiziert für die Therapie von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patient:innen bis zum Alter von 25 Jahren mit refraktärer B-Zell-ALL, bei einem Rezidiv nach der Transplantation oder bei einem zweiten oder späteren Rezidiv.

9 Yescarta® (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen bei rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) sowie primärem mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie.

gern und den Budget Impact zu begrenzen etc. In Staaten, in denen anders als in Deutschland keine generalisierende Kostenübernahme des Arzneimittels durch die GKV praktiziert wird, werden diese Bepreisungskonzepte im Rahmen von Managed Entry Agreements im Zusammenhang mit einer KNB oder dem League-Table-Konzept (mit und ohne Schwellenwert) herangezogen (Wenzl und Chapman 2019).

Eine ausschließlich nutzen- bzw. outcomebasierte Bepreisung von Arzneimitteln birgt jedoch das Risiko, dass die resultierenden Preise nicht die dem pU entstehenden Kosten und die Größe des möglichen Patient:innenkollektives, auf welches die Kosten etwa für Forschung und Entwicklung umgelegt werden können, berücksichtigen. Es gibt verschiedene Vorschläge, die eine Orientierung des Preises an den Kosten empfehlen und darüber hinaus jedoch auch einen nutzenbasierten Preisaufschlag vorsehen. Nach einem Konzept des Internationalen Verbandes der Krankenkassenverbände und Krankenversicherungen auf Gegenseitigkeit (Association Internationale de la Mutualité, AIM 2019) sollen die Kosten, die dem pU für die Forschung und Entwicklung entstehen, unter Berücksichtigung der Größe des Patientenkollektivs, der Produktions- und Fixkosten sowie der Kosten für Vertrieb und medizinische Information bei der Arzneimittelpreisbildung einbezogen werden. Da die Berücksichtigung der realen Kosten den Anreiz bietet, die Kosten auszuweiten, sieht die AIM Obergrenzen insbesondere im Bereich der Forschungs- und Entwicklungskosten vor. Den so ermittelten Kosten soll eine Basis-Gewinnmarge hinzugefügt werden und gegebenenfalls ein Innovationsbonus gewährt werden, der sich beispielsweise am Zusatznutzen gegenüber bereits verfügbaren Therapien orientiert, sodass auch hier Elemente des *Value-based Pricing* integriert werden sollen. Ein Vorteil dieses Konzeptes besteht darin, dass (wenn die „richtigen“ Stellgrößen eingesetzt werden) so einerseits eine Unterfinanzierung bei forschenden Pharmaunternehmen verhindert und Rücknahmen vom

Markt vermieden werden sollen. Gleichzeitig wird, so die AIM, durch die Offenlegung der angefallenen Kosten eine höhere (erwünschte) Transparenz bei der Bepreisung erreicht. Zudem werden explizit Anreize gesetzt, zukünftig in die Forschung und Entwicklung von innovativen Arzneimitteln zu investieren. Andererseits soll jedoch auch verhindert werden, dass unkontrolliert hohe Gewinnmargen von pU die finanzielle Stabilität von Gesundheitssystemen gefährden. Eine Hürde hierbei ist jedoch die genaue Ermittlung der Kosten. Insbesondere die Bereitschaft der pU zur Offenlegung entstehender Kosten aus Datenschutz-/Geheimhaltungs-Gründen und die damit verbundene fehlende Vergleichbarkeit zwischen pU erschwert die Einbeziehung der Kosten in den Preis (siehe etwa Suresh und Basu 2008). Neben den direkten, dem Arzneimittel unmittelbar zuzuordnenden Kosten ist auch die Einbeziehung der Gemeinkosten (bspw. Kosten für fehlgeschlagene Forschungs- und Entwicklungsversuche) unerlässlich, da sie häufig einen nicht irrelevanten Anteil der Gesamtkosten ausmachen (DiMasi et al. 2016; Wouters et al. 2020). Insbesondere die Höhe der Zurechnung der Gemeinkosten auf ein einzelnes Arzneimittel ist jedoch oft Kernelement von Diskussionen. Gleichzeitig kann bei einer Orientierung an den Kosten das Problem auftreten, dass bei Staaten wie England, die für eine Kostenübernahme etwa einen Schwellenwert (£/QALY) ansetzen, der Betrag, den die Gesellschaft zu zahlen bereit ist, bereits geringer ist als die Kosten oder aber die ökonomische Leistungsfähigkeit einiger Staaten überschritten wird.

Daneben gibt es Diskussionen, inwiefern sich ein europäisch verhandelter Preis positiv auf die Patient:innenversorgung auswirken könnte. Hierbei könnten insbesondere Staaten mit geringerer Finanzkraft aufgrund der größeren Verhandlungsmacht der Kostenträger profitieren. Gerade die Unterschiede in der ökonomischen Leistungsfähigkeit werfen jedoch die Frage auf, ob ein einheitlicher Preis gefunden werden kann, der von allen europäischen Staaten finanzierbar ist, die gesellschaft-

liche Zahlungsbereitschaft der Staaten nicht überschreitet und gleichzeitig auch vom pU akzeptiert wird. Dies wird nur dann der Fall sein, wenn der Mengen- den Preiseffekt einer Harmonisierung überwiegt.

2.4 Fazit

Um auf die sich verändernden Gegebenheiten adäquat zu reagieren und daraus ein gesamtgesellschaftlich optimiertes Preisbildungs- und Erstattungssystem für Deutschland diskutieren zu können, sollten die zu verfolgenden Ziele betrachtet werden. Aus gesellschaftlicher Perspektive sollte nach der Zulassung ein zeitnaher Zugang zu neuen Arzneimitteln für alle Patient:innen, verbunden mit der Möglichkeit der Erstattung durch die Krankenkassen, angestrebt werden. Um dieses Ziel jedoch auch dauerhaft und flächendeckend im System der GKV ermöglichen zu können, muss dabei sowohl die kurzfristige Liquidität als auch die langfristige Finanzierbarkeit insbesondere von Hochkostentherapien und damit die Stabilität des Gesundheitssystems bewahrt werden. Insofern ist für Deutschland auf den Grundsatz der Beitragssatzstabilität (§ 71 SGB V) hinzuweisen. Ziel ist also die Wahl eines Preisbildungs- und Erstattungsmechanismus, welcher es ermöglicht, diese beiden Aspekte gleichermaßen zu erfüllen. Aus Perspektive der pU muss ein Preis resultieren, der die entstandenen bzw. entstehenden Kosten für Forschung und Entwicklung, Vermarktung, gegebenenfalls notwendige Quersubventionen für fehlgeschlagene Forschungszweige sowie variable und fixe Produktionskosten abbildet und gleichzeitig genügend Anreize bietet, auch zukünftig in die Forschung und Entwicklung von innovativen Arzneimitteln (am Forschungsstandort Deutschland) zu investieren. Aus Sicht der Kostenträger muss auf eine angemessene Risikoteilung in Bezug auf das Eintreten eines Therapieversagens zwischen pU, welcher einen langfristigen Therapieerfolg verspricht, und Krankenkasse, welche sich

aufgrund einer geringen Evidenzgrundlage mit hohen Unsicherheiten konfrontiert sieht, geachtet werden.

Da Hochkostentherapien in Zukunft vermehrt auch für Erkrankungen mit hoher Prävalenz zu erwarten sind und dann die initialen Kosten für Arzneimittel sprunghaft steigen werden, ist, um eine dauerhafte und zukunfts-fähige Finanzierbarkeit von Arzneimitteln zu gewährleisten, schon heute eine Reformierung bzw. Erweiterung der bestehenden Mechanismen notwendig.

Um der hohen Unsicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung zu begegnen, sollte eine Risikoteilung zwischen Kostenträgern und pU angestrebt werden, welche zumindest so lange Bestand haben sollte, bis neue Daten die Unsicherheit hinsichtlich des Zusatznutzens senken. Eine Möglichkeit der Risikoteilung liegt etwa in einer Outcome-basierten Preisbildung. Da für viele Hochkostentherapien bereits die EMA und/oder der G-BA die Generierung von Evidenz fordern, bieten sich Mechanismen, die am Therapieerfolg ansetzen, während der verpflichtenden Datenerhebung als „Brücke“ besonders an, bis eine ausreichende Datenlage besteht. Liegen ausreichend Daten zur Verringerung der Unsicherheit und Quantifizierung des Zusatznutzens vor, können diese Daten dann entweder direkt im regulären Prozess der Erstattungsbetragsverhandlungen als Grundlage für nachgelagerte Verhandlungen oder aber im Rahmen einer KNB durch das IQWiG, deren Ergebnisse dann wiederum in Verhandlungen einfließen könnten, genutzt werden. Grundsätzlich sollte eine stärkere Orientierung an den Ergebnissen von KNB diskutiert werden, die aktuell zwar theoretisch möglich sind, aber keine praktische Relevanz besitzen. Hierfür sollte zunächst über eine Überarbeitung der für die KNB zugrunde gelegten Methodik nachgedacht werden. Auch die Erweiterung der genutzten Methoden, etwa um Budget-Impact-Analysen, sollte in Erwägung gezogen werden. Sollte *Outcome-based Pricing* dauerhaft genutzt werden, könnte sich in diesem Zusammenhang auch die Etablierung von Registern als sinnvoll herausstellen.

Modelle erfolgsabhängiger Bepreisung von Arzneimitteln können einen wichtigen Baustein der Finanzierung für Hochkostentherapien darstellen. Dies wird jedoch nur dann nachhaltig möglich sein, wenn diese Modelle und die GKV-Finanzarchitektur passgerecht zueinander sind. In der aktuellen Ausgestaltung des mit dem GKV-FKG 2021 neu eingeführten Risikopools ist dies jedoch nicht der Fall, sodass sich auch hier Handlungsbedarf ergibt (vgl. dazu etwa Wasem et al. 2021).

Aus gesellschaftlicher Perspektive wird eine möglichst optimale Gesundheitsversorgung angestrebt. Gleichzeitig stehen dem Gesundheitssystem nur begrenzte Ressourcen zur Verfügung, wodurch die (ethische) Forderung entsteht, mit diesen begrenzten Ressourcen eine möglichst große gesellschaftliche Verbesserung der Gesundheit(sversorgung) zu erreichen. Durch *Outcome-based Pricing* kann hier bereits ein erster Schritt hin zu einer höheren Effizienz des Gesundheitssystems gemacht werden. Gerade aufgrund der begrenzten Ressourcen setzt bei Hochkostentherapien häufig die ethische Diskussion an, mit der Frage, in welchem Verhältnis ein hoher Nutzenzuwachs für eine Einzelperson („erkauft“ durch eine hohe Zahlung) zu vielen geringen Nutzenzuwachsen für mehrere Versicherte („erkauft“ durch viele kleinere Zahlungen mit dem gleichen Gesamtbetrag) stehen.

Literatur

- AIM Association Internationale de la Mutualité (2019) AIM Proposes to establish a European drug pricing model for fair and transparent prices for accessible pharmaceutical innovations. <https://www.aim-mutual.org/wp-content/uploads/2019/12/AIMs-proposal-for-fair-and-transparent-prices-for-pharmaceuticals.pdf>. Zugriffen: 11. Apr. 2021
- Arentz C (2011) Medizinisch-technischer-Fortschritt im Gesundheitswesen: Zentrale Kosten-Nutzen-Bewertung ohne Alternative? http://www.otto-wolff-institut.de/Publikationen/DiskussionPapers/OWIWO_DP_1_2011.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021 (Otto-Wolff-Institut)
- Berkemeier F, Diel M, Sussmann S (2018) Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System. IGES, Berlin
- Bluebird bio (2021) bluebird bio provides update on severe genetic disease programs and business operations. <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-provides-update-severe-genetic-disease-programs-and>. Zugriffen: 6. Juni 2021
- BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (2020) Positionspaper. Umsetzung der gesetzlichen Bestimmungen zur „anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ auf untergesetzlicher Ebene. https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Bilder_Grafiken/Publikationen/Positionen/2020-04-01_BPI_Position_anwendungsbegleitende_Datenerhebung.pdf. Zugriffen: 7. Juni 2021
- Busse R, Panteli D, Henschke C (2015) Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen. Universitätsverlag der TU Berlin, Berlin
- Carvalho M, Sepodes B, Martins A (2021) Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review. *BMJ Innov* 7:123–134. <https://doi.org/10.1136/bmjinnov-2020-000425>
- Cassel D, Ulrich V (2020) AMNOG-Daten 2020. Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland. https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/AMNOG-Daten/AMNOG-Daten_2020.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021 (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie)
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use (2005) Guideline on procedures for the granting of market authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) Regulation (EC) Nr. 726/2004. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural->. Zugriffen: 11. Apr. 2021
- Coyle D, Durand-Zaleski I, Farrington J et al (2020) HTA methodology and value frameworks für evaluation and policy making for cell and gene therapies. *Eur J Health Econ* 21:1421–1437. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01212-w>
- Danzon P, Towse A (2003) Differential pricing for pharmaceuticals: reconciling access, R&D and patents. *Int J Health Care Finance Econ* 3:183–205
- Deutscher Ethikrat (2011) Stellungnahme. Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/>. Zugriffen: 12. Juli 2021
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ* 47(2016):20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- EMA European Medicines Agency (2016) Annex 1: detailed information on conditional marketing authorisations. <https://www.ema.europa.eu/en/>

[documents/report/annex-1-detailed-information-conditional-marketing-authorisations_en.pdf](#). Zugriffen: 11. Apr. 2021

EMA European Medicines Agency (2018) Zolgensma: EPAR – summary for the public. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021

EMA European Medicines Agency (2020) Zolgensma: EPAR – product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021

EMA European Medicines Agency (2021) Zynteglo: EPAR – product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_de.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021

Europäische Kommission (2018) Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU vom 31.01.2018 (COM 2018 51 final). <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/DE/COM-2018-51-F1-DE--MAIN-PART-1.PDF>. Zugriffen: 6. Juni 2021

Fricke U, Schwabe U (2011) Neue Arzneimittel 2010. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2010. Springer, Heidelberg, S 43–117

Fricke U, Hein L, Schwabe U (2020) Neue Arzneimittel 2019. In: Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg) Arzneiverordnungs-Report 2020. Springer, Berlin, S 43–150

Garber AM, Jones CI, Romer P (2006) Insurance and incentives for medical innovation. National Bureau of Economic Research. Working paper 12080. <http://www.nber.org/papers/w112080>. Zugriffen: 18. Apr. 2021

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2012) Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pirfenidon. Vom 15. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1915/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_ZD.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2015) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alipogentiparvovec. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3224/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparvovec_2014-11-01-D-138_TrG.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021 (Vom 21. Mai 2015)

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (Beta-Thalassämie). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4291/2020-05-14_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_BAnz.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2021a) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Onasemnogen-Apoparvovec (spinale Muskelatrophie). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4702/2021-02-04_. Zugriffen: 11. Apr. 2021 (Förderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen)

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss (2021b) Gesetzaufträge zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4977/Fruehe-Nutzenbewertung_Gesetzesauftraege.pdf. Zugriffen: 11. Apr. 2021

Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b V SGV V (2021) Schiedsspruch zum Antrag auf Festsetzung des Vertragsinhaltes für das Arzneimittel Betibeglogene autotemcel (Zynteglo) nach § 130b IV SGB V

Gerber-Grote A, Windeler J (2014) What is the contribution of health economic evaluation to decision-making in health care? Experiences from 7 selected countries. ZEFQ 108(7):358–359

Glaeske G, Klauber J, Lankers C, Selke G (2003) Stärkung des Wettbewerbs in der Arzneimittelversorgung zur Steigerung von Konsumentenutzen, Effizienz und Qualität. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung. Eigenverlag BMGS, Berlin

Greiner W, Witte J, Gensorowsky D et al (2020) AMNOG-Report 2020. 10 Jahre AMNOG – Rückblick und Ausblick. medhochzwei, Heidelberg

Gonçalves FR, Santos S, Silva C et al (2018) Risk-sharing agreements, present and future. *ecancer* 12:823. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.823>

Häusler B, Hörer A (2020) Auswirkung der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG auf die Versorgung. <https://www.arzneimittel-atlas.de/nutzenbewertung/amnog-reporting/marktbedeutung/>. Zugriffen: 18. Apr. 2021 (Hrsg. IGES Institut)

Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung (2019) Heft 8: Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken. Springer. <https://www.aerztezeitung.de/KOOPERATIONEN/PLATTFORM-ZUR-NUTZENBEWERTUNG>. Zugriffen: 7. Aug. 2021

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009) Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. Version 1.0. <https://www.iqwig.de>

- [de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf](#). Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013) Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetine, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Abschlussbericht: Auftrag G09-01. IQWiG-Berichte, Bd. 190. https://www.iqwig.de/download/g09-01_abschlussbericht_kosten-nutzen-bewertung-von-venlafaxin-duloxetine.pdf?rev=187351. Zugegriffen: 18. April 2021
- IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015) Auf den Punkt gebracht. Schwerpunkt AMNOG. Zahlen und Fakten aus dem IQWiG 2015. https://www.iqwig.de/download/2015_IQWiG_Auf_den_Punkt_gebracht.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P (2020) Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *JMAHP* 8:1715536. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1715536>
- Jönsson B (2009) Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ* 10(4):357–359
- Kulozik A, Kunz J (2019) Gentherapie von Hämoglobin-krankheiten – aktuelle Konzepte und Herausforderungen. *Transfusionsmedizin* 9:155–163. <https://doi.org/10.1055/a-0825-9666>
- Montilla S, Xoxi E, Russo P et al (2015) Monitoring registries at Italian Medicines Agency: fostering access guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care* 31(4):210–213
- NHS National Health Service (2016) Cancer drug fund. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- NHS National Health Service – National Institute for Health Research (2017) Evidence Briefing – Tonogenchoncel-L (Invossa) gene therapy for regeneration of cartilage in patients with degenerative arthritis or osteoarthritis of the knee. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tonogenchoncel-l-invossa-gene-therapy-for-regeneration-of-cartilage-in-patients-with-degenerative-arthritis-or-osteoarthritis-of-the-knee/>. Zugegriffen: 11. Apr. 2021
- NICE National Institute for Health and Care Excellence (2017) Interim process and methods of the highly specialised technologies programme updated to reflect 2017 changes. Process for the evaluation of highly specialised technologies. <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>. Zugegriffen: 6. Juni 2021
- NICE National Institute for Health and Care Excellence (2021) NICE final draft guidance approves life-changing gene therapy for treating spinal muscular atrophy. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice approves-life-changing-gene-therapy-for-treating-spinal-muscular-atrophy>. Zugegriffen: 6. Juni 2021
- Robinson JC (2020) Lower prices and greater patient access – lessons from Germany’s drug-purchasing structure. *N Eng J Med* 382:2177–2179
- Röper B (Hrsg) (1981) Wettbewerbsprobleme auf dem Markt für Arzneimittel und staatliche Gesundheitspolitik. Duncker u. Humblot, Berlin
- Schöffski O, Schumann A, Kuhlmann A, Schwarzbach C (2012) Das Schwellenwertkonzept: Theorie sowie Umsetzung beim IQWiG und anderen Institutionen. In: Schöffski O, Graf von der Schulenberg J-M (Hrsg) Gesundheitsökonomische Evaluation. Vierte, vollständig überarbeitete Auflage. Springer, Heidelberg, S 71–110 (Kapitel 6)
- Schröder M, Lohmüller J, Telschow C et al (2020) Der GKV-Arzneimittelmarkt. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Arzneimittel/wido_arz_gkv-arzneimittelmarkt_2020.pdf. Zugegriffen: 11. Apr. 2021 (Hrsg. Wissenschaftliches Institut der AOK, Bericht 2020. Berlin)
- Schulenberg J-M Graf von der (2012) Entscheidungsunterstützung durch gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland aus Perspektive der Wissenschaft. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55(05):660–667
- Standley E, Keckley P, Snyder G (2012) Value-based pricing for pharmaceuticals: implications of the shift from volume to value. Deloitte, Washington
- Suresh P, Basu PK (2008) Improving pharmaceutical product development and manufacturing: impact on cost of drug development and cost of goods sold of pharmaceuticals. *J Pharm Innov* 3:175–187. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9043-1>
- Wasem J, Thalheimer M, Hüer T, Ulrich V (2021) Hochteure Arzneimittel und die Finanzarchitektur der GKV – Vorschlag für eine Anpassung des gesetzlichen Rahmens. *Recht und Politik im Gesundheitswesen* 2021(2):39–46
- Wasem J, Hessel F, Kerim-Sade C (2001) Methoden zur vergleichenden ökonomischen Evaluation von Therapien und zur rationalen Ressourcenallokation über Bereiche des Gesundheitswesens hinweg – Einführung, Vorteile, Risiken. *Psychiatr Prax* 28(Sonderheft 1):12–20
- Wenzl M, Chapman S (2019) Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. OECD Health Working Papers No. 115. <https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>
- Wouters OJ, McKee M, Luyten J (2020) Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018. *JAMA* 323(9):844–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Kapitel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.