

## Lösungsideen für das Evidenz-Dilemma

**In der Nutzenbewertung von Orphan Drugs klafft schon lange eine Evidenzlücke. Internationale Register für seltene Erkrankungen könnten Abhilfe schaffen, meint der Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Thomas Kaiser.**



von Dana Bethkenhagen

veröffentlicht am 28.09.2023

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ([https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&bk=Bundesanzeiger\\_BGBl&start=//%5B@attr\\_id=%27bgbl110s2262.pdf%27%5D](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//%5B@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27%5D)), ist ein lernendes System – das betont der unparteiische Vorsitzende des **Gemeinsamen Bundesausschusses** (G-BA), Josef Hecken, gern und immer wieder. Durch die fortschreitende Individualisierung in der Medizin ändern sich auch die Anforderungen an die **Nutzenbewertungsverfahren**. Unzureichende Evidenz gilt insbesondere bei Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen, sogenannte Orphan Drugs, als Problem. Auch, weil von der europäischen Zulassungsbehörde vergebene Status mit der Annahme eines Vorteils gegenüber den bereits vorliegenden Therapieoptionen verbunden sei, so der Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (**IQWiG**), *Thomas Kaiser* (<https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/thomas-kaiser-tritt-windelters-nachfolge-beim-iqwig-an>), zu Tagesspiegel Background. In Deutschland wird für Orphan Drugs ein Zusatznutzen unabhängig von der konkreten Datenlage anerkannt – ein fiktiver Zusatznutzen, den die Versicherungsgemeinschaft teuer bezahlt.

Aber sind die neuen Orphan Drugs tatsächlich besser als existierende Behandlungsformen? Diese Frage wird Kaiser bei der heute beginnenden, zweitägigen **Nationalen Konferenz zu Seltenen Erkrankungen** (NAKSE) in den Raum stellen und mit Expertinnen und Experten aus der Selbsthilfe, Medizin und Wissenschaft sowie aus der Politik und dem Gesundheitswesen diskutieren. Die Konferenz wird zum dritten Mal von der **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen** in Kooperation mit den Zentren für Seltene Erkrankungen organisiert, bei der nach Lösungen für eine bessere Zukunft für die Patientinnen und Patienten gesucht werden soll.

Kaiser verweist im Vorfeld auf IQWiG-Auswertungen, die zeigten, dass man es oft einfach nicht wisse, ob neue Orphan Drugs einen Zusatznutzen aufweisen. „In etwa der Hälfte der Fälle liegt kein Nachweis für einen **Zusatznutzen** gegenüber dem Therapiestandard – anderes Arzneimittel oder best supportive care – vor“, sagt er. Hauptgrund sei, dass der Hersteller **keine vergleichenden Daten** vorlege. „Auch nach der Zulassung wird kaum vergleichende Evidenz generiert“, sagt er.

### Braucht es zwingend vergleichende Evidenz?

Für Arzneimittel zur Therapie seltener Erkrankungen stellen die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung allerdings auch eine besondere Herausforderung dar. Zu diesem Urteil kommen jedenfalls Gerrit Müller, Lena Fanter und Julia Knierim in ihrer *jüngst veröffentlichten* ([https://www.monitor-versorgungsforschung.de/wp-content/uploads/2023/03/MOVS-0223-G-F-K-Onlinefirst\\_140323.pdf](https://www.monitor-versorgungsforschung.de/wp-content/uploads/2023/03/MOVS-0223-G-F-K-Onlinefirst_140323.pdf)) „Analyse von Orphan-Drug-Verfahren in der frühen Nutzenbewertung: **Randomisierte kontrollierte Studien** (RCTs) versus bestverfügbare vergleichende Evidenz“. Die Autor:innen sind angestellt bei Takeda, ein *Pharmaunternehmen, das im Bereich der Orphan Drugs forscht* (<https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/viel-tun-fuer-wenige>) und dessen Geschäftsführer Jean-Luc Delay heute auch neben IQWiG-Leiter Kaiser an der NAKSE-Podiumsdiskussion teilnimmt.

Die Analyse zeigt, wie Industrie und IQWiG miteinander ringen, Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen einerseits schnell verfügbar zu machen und andererseits nicht auf Evidenz zu verzichten. Bereits Ende 2021 veröffentlichte das IQWiG ein *Arbeitspapier* ([https://www.iqwig.de/download/ga21-01\\_evidenz-zu-orphan-drugs\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf)), in dem es sich kritisch mit dem Evidenzkörper und der Nutzenbewertung von Orphan Drugs auseinandersetzte. Geschlussfolgert wurde, dass auch für Orphan Drugs ausschließlich **RTCs** mit Vergleich gegenüber der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** als Evidenzbasis für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten.

Takeda hält das für falsch (<https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/boehringer-unzufrieden-mit-abweichender-nutzenbewertung>). Allein wegen des Umstands, dass rund 85 Prozent der seltenen Krankheiten eine **Prävalenz von weniger als eins zu einer Million** aufweisen würden. Das bedeute, dass weniger als 80 GKV-Patienten in Deutschland an diesen Krankheiten litten. „Für diese niedrigen Patientenzahlen bei bestimmten seltenen Krankheiten sollte die bestverfügbare vergleichende Evidenz sorgfältig daraufhin geprüft werden, ob die Daten zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet sind“, so die Autor:innen der Takeda-Analyse. Sie regen die gemeinsame „**Entwicklung einer adäquaten und akzeptablen Methodik** unter Anerkennung einer höheren Ergebnisunsicherheit“ an.

### Wesentliches AMNOG-Ziel verfehlt?

Evidenz zu generieren, sei am Ende aber kein Selbstzweck, sondern vor allem für die Patientinnen und Patienten wichtig, betont Kaiser. Neue Arzneimittel würden **in der Hälfte der Fälle ohne Datengrundlage bevorzugt eingesetzt**. „Die Patientinnen und Patienten haben dann viel Hoffnung in ein neues Arzneimittel gesetzt, für das erst Jahre später klar wird, dass es gar keinen Nachweis einer Überlegenheit gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen gibt“, so Kaiser. „Darüber hinaus verhindert der generelle fiktive Zusatznutzen, dass zwischen Orphan Drugs mit und ohne **echten Fortschritt** für die Patientenversorgung unterschieden werden kann.“ Ein wesentliches Ziel des AMNOG, nämlich die Spreu vom Weizen zu trennen, werde so bei den Orphan Drugs nicht erreicht, klagt der IQWiG-Leiter.

Tatsächlich geht es in der Evidenz-Diskussion auch um die *Frage der Bepreisung* (<https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/darf-ein-leben-bepreist-werden>) und letztlich um die **Finanzierbarkeit von Arzneimittelinnovationen**. In dem *AMNOG-Report 2022* (<https://www.dak.de/dak/download/report-2524570.pdf>) der DAK heißt es: „Die bisherigen Verfahrensergebnisse zeigen, dass das Preisbildungsverfahren – der gesetzgeberischen Intention folgend – hochsensitiv für einen nicht belegten Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie ist.“ Im Durchschnitt würden sich **signifikant höhere Preisabschläge** von über 26 Prozent auf den Markteintrittspreis des pharmazeutischen Unternehmers ergeben, wenn ein neues Arzneimittel zum Zeitpunkt des Markteintrittes keinen Zusatznutzen gegenüber dem Therapiestandard nachweisen kann. Hingegen sei ein belegter Zusatznutzen mit deutlich geringeren Preisabschlägen von durchschnittlich 19 Prozent verbunden, wobei sich auch das Ausmaß des Zusatznutzens in der Preisabschlagshöhe widerspiegele.

Wie lassen sich nun aber Evidenzlücken schließen, um wirkliche Innovationen entsprechend honorieren zu können? Kaiser spricht von einem nötigen Paradigmenwechsel: „**Früher Marktzugang** mit beschleunigter Evidenzgenerierung statt früher Marktzugang ohne vergleichende Evidenz, muss die Richtschnur werden.“ Um die Evidenzlage für Orphan Drugs zu verbessern, sollten seiner Ansicht nach **internationale Register für seltene Erkrankungen** aufgebaut werden, mit deren Hilfe RCTs einfacher durchgeführt werden können. „Unsicherheiten durch kleine Studienpopulationen kann man dabei mit statistischen Methoden begegnen“, sagt er in Richtung der Industrie. „Robuste Evidenz im Vergleich mit dem Therapiestandard ist für **rationale Therapie- und Erstattungsentscheidungen** unerlässlich – die frühzeitige Generierung dieser Daten, zum Beispiel parallel zum Zulassungsprozess, sollte daher gefördert werden, wie es jetzt auch der *Legislativvorschlag zur Revision des EU-Arzneimittelrechts der EU-Kommission* (<https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/eu-pharmapaket-vfa-spricht-von-absurden-ideen>) vorsieht.“ Aktuell werde vor allem die spätere Kostenerstattung von Orphan Drugs gefördert. „Weit wichtiger ist jedoch, die frühzeitige Generierung aussagekräftiger Studienergebnisse zu unterstützen“, betont Kaiser. Dazu gehöre auch die Bereitstellung exzellenter **Forschungsinfrastruktur** – und nicht nur Dateninfrastrukturen.

