

## 5 Entscheidung über die Erstattungs-fähigkeit

### 5.1 Herausforderungen bei der Erstattungsentscheidung

Innovationen sind gerade dann wertvoll für Patienten, wenn ein ungedeckter klinischer Handlungsbedarf befriedigt oder Patienten mit einer seltenen Erkrankung versorgt werden können. Zunehmend wird der Übergang von traditionellen Entscheidungsprozessen hin zu neuen Ansätzen der Nutzenbewertung durch die Regulierungsbehörden diskutiert.<sup>[2]</sup> Im Mittelpunkt stehen dabei die folgenden Anforderungen: Ungedektem medizinischem Handlungsbedarf sollte zeitnah durch Innovationen entsprochen werden. Heterogene Qualifikationsprofile und Schwerpunktbildung im Kontext der klinischen Versorgung sollte bei der Implementierung von Innovationen berücksichtigt werden. Ein vertretbares Maß an Unsicherheit über die klinischen Effekte sollte zugunsten eines zeitkritischen Einsatzes von Innovationen abgewogen werden.<sup>[29]</sup>

Neben der Zulassung rückt zunehmend die Frage nach der optimalen Erstattung in den Mittelpunkt der Regulierungsprozesse. Die öffentliche Debatte über die Erstattungsfähigkeit von Innovationen hat in einem Sozialversicherungssystem berechtigterweise einen hohen Stellenwert. Der Ressourcenverzehr betrifft nicht nur diejenigen, die von einer Krankheit betroffen sind, sondern die Versicherungsgemeinschaft muss für die Erstattung von NUB aufkommen. Die zunehmend restriktiven Entscheidungen der Regulierungs-

behörden, ob NUB erstattet werden, gewinnen damit nicht nur für die Hersteller, sondern auch für die betroffenen Patienten an Bedeutung.<sup>[2]</sup> Die europäische Zulassung ist eine notwendige, aber nicht mehr ausreichende Voraussetzung für den erfolgreichen Zugang der Patienten zu innovativen Therapien. Nationale Kostenträger oder Regulierungsbehörden sollten neben dem Nutzen und Schaden auch den schnellen Zugang gegenüber der Unsicherheit der zur Verfügung stehenden Evidenz abwägen. Sehr oft geht man davon aus, dass zum Zeitpunkt der ersten Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit „vollständige“ Sicherheit über den Nutzen und Schaden vorliegen muss.

MP werden zunehmend im Rahmen von Therapien eingesetzt, welche nur noch für kleinere Patientenpopulationen durch hochspezialisierte Experten zur Verfügung stehen. Die Heterogenität der Patienten mit einer zunehmenden Spezialisierung der Leistungserbringer resultiert in einer Stratifizierung von klinischen Studien. Offen bleibt, ob RCT in einem angemessenen Zeitraum für eine wachsende Anzahl von Therapien und Subgruppen umsetzbar sind. Es erscheint fraglich, ob die zunehmende Anzahl von Subgruppen durch herkömmliche randomisierte kontrollierte Studien ausreichend abgebildet werden können. Dieser Umstand kann auch zu einer grundsätzlichen Restrukturierung der Entscheidungsprozesse führen. Traditionelle klinische Studiendesigns sind nicht dafür geschaffen, diese Komplexität der Therapieprozesse widerzuspiegeln. Die Unsicherheit wird im Zuge der Fragmentierung zunehmen. RCT werden nicht in allen Subgruppen möglich sein. Daher wird zu Beginn das gewünschte Evidenzniveau nicht in allen Subgruppen vorliegen. In diesem Kontext sind Regulierungsprozesse zwangsläufig mit Unsicherheit behaftet. Das Evidenzniveau sollte über die Zeit schrittweise verbessert werden.

Eine initiale zeitpunktbezogene Zulassung- und Erstattungsentscheidung für MP erscheint in diesem Umfeld nicht praktikabel. Dies gilt insbesondere dann, wenn für selten eingesetzte NUB die erwünschten und unerwünschten Effekte nur über einen längeren Zeitraum gemessen und bewertet werden können. Diese Heterogenität im Anforderungs- und Qualifikationsprofil führt zu langfristig angelegten Prozessen der Abwägung von Nutzen und Schaden. Neben den herkömmlichen RCT könnten alternative Studiendesigns in einem Evidenzentwicklungsplan zwischen den Regulierungs- und Aufsichtsbehörden und den Herstellern vereinbart werden. Diese Entwicklung könnte die traditionellen Paradigmen klinischer Studien und der regulatorischen Entscheidungsprozesse von Zulassung und Erstattungsfähigkeit in Frage stellen. Die Zugangs- versus Evidenzfrage wird ebenfalls durch die Verzerrungen von Lerneffekten aufgeworfen.

Patienten erheben zunehmend die Forderung nach einem zeitnahen Zugang zu innovativen Therapien.<sup>[2]</sup> Die Entwicklung von MP und NUB mit kritischem klinischem Handlungsbedarf resultiert in der Forderung nach einem schnellen Marktzugang, damit die Patienten schnellstmöglich von der Innovation profitieren.<sup>[2]</sup> Von dieser Forderung sollen Patienten mit chronischen, langsam

oder irreversibel fortschreitenden Krankheiten, für die es nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten gibt, profitieren. Ungedekte Handlungsbedarfe sollten ein wesentliches Entscheidungskriterium bei der Abwägung zwischen Zugang und Evidenz darstellen.<sup>[2]</sup>

Dabei rücken neben den bestehenden und gut etablierten Verfahren, wie beispielsweise der Etablierung neuer Verfahren im stationären Bereich vor der Übernahme in eine ambulante Versorgung, Qualitätssicherungsverfahren, Qualitätsverträgen nach Krankenhausstrukturgesetz, regelhaften MDK Prüfungen nach § 275 SGB V oder der Aufsicht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, vor allem die Verfahren nach § 137c und § 137e sowie dem neuen § 137h SGB V und adaptive Pfade zu Innovationen in den Vordergrund.

## 5.2 Bedingte Entscheidungen über Medizinprodukte

Gesundheitssysteme stehen vor der Entscheidung zwischen einem schnellen Zugang und der Gewährleistung der Sicherheit.<sup>[141]</sup> Auch wenn ein Konsens besteht, dass Patienten rechtzeitig Zugang zu Innovationen ermöglicht werden soll<sup>[96]</sup>, bleibt die Frage nach den akzeptablen Risiken weitestgehend unbeantwortet. Während die Kostenträger mit großer Skepsis die Unsicherheiten hinsichtlich des Nettonutzens betrachten<sup>[2]</sup>, ist es vorstellbar, dass Patienten bereit sind, größere Risiken in Kauf zu nehmen. Vor allem dann, wenn unsichere Schadenspotenziale aus der Behandlung einer Krankheit mit hoher Krankheitslast oder einem potenziell lebensbedrohlichen Ausgang in Verbindung stehen.<sup>[96]</sup>

Zunehmend kommt man zu der Erkenntnis, dass die binäre Zulassungs- oder Erstattungsentscheidung hinsichtlich des wirtschaftlich und medizinisch Notwendigen auf einer vereinfachten Ansicht von Evidenz und Unsicherheit basiert. Entscheidungsprozesse sollten der kontinuierlichen Erhebung der klinischen Evidenz und der Patientenpräferenzen angepasst werden. Diskutiert wird ein adaptiver Prozess der Abwägung von Nutzen und Schaden, d. h. der bedingten Zulassung oder Erstattung. Eine über die Zeit zunehmende Sicherheit über die komparative Effektivität und Effizienz verbessert die rationale Entscheidungsfindung und schafft Transparenz für alle Beteiligten. Adaptive Ansätze der Bewertung berücksichtigen progressive Lerneffekte der Leistungserbringer sowie die erwarteten Auswirkungen auf den Schaden und Nutzen. Darüber hinaus ist es denkbar, dass innovative Methoden bei ungedecktem Handlungsbedarf oder einer hohen Krankheitslast eine zeitlich begrenzte Bewertung auf der Grundlage von Surrogatendpunkten erhalten.<sup>[142]</sup>

Adaptive Prozesse der Nutzenbewertung bieten einen Vorteil, wenn Surrogatendpunkte geeignet sind, den klinischen Nutzen vorherzusagen, diese jedoch nur retrospektiv ausgewertet werden können. In diesem Fall besteht der Vorteil in der Möglichkeit, angesammelte Ergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie auszuwerten. Die Möglichkeit der Anpassung des Studien-

designs erlaubt derartige Auswertungen und gegebenenfalls eine Anpassung des Studiendesigns.

Diese Form der Bewertung zielt auf die Beurteilung des Nutzens und Schadens über den gesamten Produktlebenszyklus und weniger auf die zeitlich begrenzte Erfassung von erwünschten Effekten und unerwünschten Nebenwirkungen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Das Modell der adaptiven Nutzenbewertung gestaltet somit die Entscheidungsfindung zu einem flexiblen Prozess über den gesamten Produktlebenszyklus.

### 5.3 Internationale Entwicklungen adaptiver Entscheidungspfade

Es gibt eine Reihe von flexiblen regulativen Ansätzen, die von den Aufsichtsbehörden, HTA-Institutionen und Kostenträgern eingeführt wurden.<sup>[96]</sup> Auf regulatorischer Ebene werden vor allem die „beschleunigte Zulassung“, „adaptive Lizenzierung“, „adaptive Pfade der Medizin zu Patienten“ („Medicine’s Adaptive Pathways to Patients“, MAPP), „gestaffelte Zulassung“, „progressive Zulassung“ oder der „Lebensdauer-Ansatz“ für die Lizenzierung und die Erstattungsfähigkeit diskutiert.<sup>[2]</sup> Alle diese Begriffe beschreiben ziemlich ähnliche Entscheidungsprozesse.<sup>[96]</sup> So wird ein adaptiver Lizenzierungsansatz im Health Canada’s Regulatory Roadmap for Health Products and Food beschrieben.<sup>[96, 143]</sup> Weitere Beispiele sind die beschleunigte Zulassung in den USA und die bedingte Zulassung in der EU sowie weitere Regulierungsinstrumente für Technologien, wo der potenzielle Nutzen des frühen Zugangs die potenziellen Risiken überwiegt.<sup>[2, 144]</sup>

**Beschleunigte Zulassung der FDA:** Bereits in den 1990er-Jahren schlug die FDA die Methode der „beschleunigten Zulassung“ („accelerated approval“, AA) vor. AA ist für die Zulassung von Medikamenten zur Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Krankheiten vorgesehen. Ausschlaggebend ist ein ungedeckter medizinischer Handlungsbedarf. In der Praxis wird in den USA die beschleunigte Zulassung gewährt, wenn (1) eine positive Auswirkung eines nicht vollständig validierten Surrogatendpunktes gemessen werden kann, der mit hinreichender Wahrscheinlichkeit klinischen Nutzen verspricht, oder (2) ein intermediärer klinischer Endpunkt, der bereits vor einer irreversiblen Auswirkung auf Morbidität oder Mortalität gemessen werden kann. Der Hersteller muss sich bei einer beschleunigten Zulassung verpflichten, nach der Zulassung weitere Studien zum Nachweis der klinischen Effekte durchzuführen. Sollten diese Studien nicht innerhalb einer bestimmten Zeitspanne durchgeführt werden und/oder die klinischen Effekte nicht die ursprünglich erwarteten Ergebnisse bestätigen, kann die Genehmigung auf Grundlage der AA aufgehoben werden.<sup>[96]</sup> Die positive Einstellung der FDA gegenüber diesen Verfahren zeigte sich im Jahr 2012, als der Prescription Drug User Fee Act V (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA) feststellte, dass ein „breiter wirksames Verfahren zur beschleunigten Entwicklung und Be-

wertung innovativer neuer Medikamente“ umgesetzt werden sollte, um die ungedeckten medizinischen Handlungsbedarfe für schwerwiegende oder lebensbedrohliche Zustände anzugehen.<sup>[145]</sup> Als Teil der FDASIA wurde die neue Bezeichnung der „Durchbruch-Therapie“ („breakthrough therapy“) eingeführt und diskutiert.<sup>[96]</sup>

Das europäische Pendant zur beschleunigten Zulassung der FDA ist die 2005 eingeführte bedingte Marktzulassung der EMA („conditional marketing authorisation“ oder CMA). Die CMA ist, ebenso wie die AA, auf schwere oder lebensbedrohliche Krankheiten mit einem ungedeckten medizinischen Handlungsbedarf beschränkt. Die Zulassung gilt für 1 Jahr, ist aber verlängerbar. Wie bei der AA, müssen sich auch hier die Hersteller verpflichten, Studien zur Verminderung der Unsicherheit über Nutzen und Risiken des neuen Produkts nach der Zulassung fortzusetzen. Bei ausreichender Evidenz kann die CMA in eine vollständige Zulassung umgewandelt werden. Neben MP, die einen ungedeckten Handlungsbedarf für schwere und/oder lebensbedrohliche Krankheiten adressieren, wird die CMA zusätzlich auf MP für die Notfallbehandlung oder die Behandlung seltener Erkrankungen angewendet. Darüber hinaus muss die vorläufige Nutzen-Risiko-Abschätzung positiv ausfallen und eine hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass die einschlägigen Studien nach der Zulassung erfolgreich sein werden.<sup>[96]</sup>

Für extrem seltene Erkrankungen bietet die EMA einen weiteren Zulassungsprozess an. Lassen die Umstände keine kontrollierten klinischen Studien zu und verhindern die Erhebung umfassender klinischer Nachweise aus praktischen oder ethischen Gründen, ist die „Zulassung in Ausnahmefällen“ („approval under exceptional circumstances“) anwendbar.<sup>[96]</sup> Darüber hinaus kann eine „beschleunigte Bewertung“ („accelerated assessment“) zur Marktzulassung gewährt werden, wenn ein großes Interesse für die öffentliche Gesundheit besteht. Die beschleunigte Bewertung wurde 2005 eingeführt und wird vor der Einleitung der Überprüfung des Antrags erteilt. Dieser Zulassungsprozess ist ähnlich der „Prioritäts-Überprüfung“ („Priority-Review“) in den Vereinigten Staaten. Die beschleunigte Bewertung muss in der EU innerhalb von 150 Tagen, anstatt des Standards von 210 Tagen, abgeschlossen werden.<sup>[96]</sup>

Obwohl das Konzept der bedingten Zulassung in der EU vorerst mit „adaptive Lizenzierung“ (AL) bezeichnet wurde, wird derzeit diskutiert, dass neben der Lizenzierung/Zulassung das gesamte Kontinuum über die klinische Entwicklung, Erstattungsfähigkeit, Inanspruchnahme in der klinischen Praxis und die Überwachung der Behandlungsergebnisse betrachtet werden sollte. Wie bei einem Lebenszyklus-Ansatz sollte es in prospektiver und umfassender Weise geplant werden.<sup>[2, 30]</sup> Einige Stakeholder sind der Auffassung, dass der Begriff adaptive Lizenzierung zu eingeschränkt ist, da der Schwerpunkt nicht nur auf der Regulierung der Zulassung liegen sollte, sondern alle Schritte zum Zugang, einschließlich der post-regulatorischen Entscheidungsfindung und des angemessenen Einsatzes in der klinischen Praxis, umfassen muss. Daher

empfehlte die EMA neuerdings die Begriffe „adaptive Pfade der Medizin zu Patienten“ („Medicine’s Adaptive Pathways to Patients“)<sup>[2]</sup> oder „adaptive Pfade“ („adaptive pathways“).<sup>[146]</sup> Im März 2014 startete die EMA das Pilotprojekt der adaptiven Lizenzierung (jetzt adaptive Pfade genannt).<sup>[146]</sup> Das Ziel dieses Projektes ist es, einen Rahmen für informelle Interaktionen für die mögliche Ausgestaltung künftiger Pfade für verschiedene Produkte und Indikationen zur Verfügung zu stellen.<sup>[147]</sup> Die Änderung des Namens unterstreicht die Tatsache, dass es das Ziel ist, den Weg der Produktentwicklung zu fördern und zu erleichtern, um einen früheren Zugang durch einen frühzeitigen Dialog unter Einbeziehung aller Stakeholder zu erreichen.<sup>[146]</sup>

Unter dem Begriff der adaptiven Pfade versteht man die Restrukturierung des Entwicklungsprogrammes und der regulatorischen Prozesse. Die Kostenübernahme und die Bewertung des therapeutischen Wertes werden nach der Zulassung wieder aufgegriffen und basierend auf den erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wird die Patientenpopulation verbreitert oder beschränkt.<sup>[2, 30, 148]</sup> Wenn Innovationen schnell auf den Markt gebracht werden sollen, ist der Ansatz der adaptiven Pfade laut der EMA auf drei Ebenen flexibel einsetzbar: bei der Evidenz/-generierung, Betrachtung der Sicherheit und Festlegung der klinischen Handlungsbedarfe. Die EMA erkennt an, dass nicht für alle Entscheidungen und Bewertungen RCT vorgelegt werden müssen. Ab einem gewissen Evidenzgrad würden bspw. Anwendungsbeobachtungen ausreichen. Dabei muss im Prozess der adaptiven Pfade ein bestimmtes Sicherheitsniveau eines Produktes initial gewährleistet sein, aber im Zeitverlauf besteht die Gelegenheit, weitere Evidenz zu generieren und Risiken abzubauen bzw. einen höheren Nutzen zu belegen. Auf europäischer Ebene begannen formale Dialoge zwischen der EMA und einer Reihe von HTA-Institutionen, um einen Konsens bezüglich der Mechanismen zur stetigen Evidenzgenerierung zu finden.<sup>[2]</sup> In der Kommunikation mit den Herstellern hat die EMA den „Scientific Advice“ als Mittel der beschleunigten Kommunikation über relevante Studientypen und Daten eingeführt.<sup>[149]</sup>

In den USA experimentierten die FDA und das Medicare-Programm mit einem parallelen Reviewprozess als auch mit CED-Programmen („Coverage with Evidence Development“). Diese Programme sehen den ständigen Dialog zwischen den Behörden, Medizintechnik-Unternehmen, Fachgesellschaften und anderen Beteiligten vor.<sup>[2]</sup> Medicare stellt die Erstattung neuer MP auf nationaler Ebene in Aussicht, wenn alle Patienten, welche die Intervention erhalten, in eine prospektive klinische Studie aufgenommen werden.<sup>[96]</sup> CED bietet die Kostenerstattung für Medikamente und MP, welche in einem beschleunigten Verfahren der FDA genehmigt wurden, obwohl nicht alle wichtigen Fragen bezüglich der Langzeitergebnisse oder der Wirksamkeit beantwortet sind. Studien nach der Marktzulassung müssen diese Defizite aufgreifen.<sup>[96]</sup>

Auf europäischer Ebene erfordert der reibungslose Zugang zu neuen Technologien institutionelle Initiativen aller Organisationen, welche den Zugang zu

innovativen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden kontrollieren. Neben der EMA als Regulierungsbehörde gehören dazu auch die nationalen HTA-Institutionen und die Kostenträger. Im Gegensatz zur Zulassung werden Erstattungssysteme auf nationaler Ebene festgelegt. Um den Zugang zu neuen Technologien zu erleichtern, wurden „Organisierte Eingangsvereinbarungen“ und Absprachen<sup>[150]</sup> eingeführt, um die Aufteilung von klinischen und finanziellen Risiken zwischen den Kostenträgern und Herstellern zu ermöglichen.<sup>[96]</sup> Eine aktuelle Analyse der Kostenübernahmeentscheidungen in der EU hat gezeigt, dass ein beträchtlicher Anteil der Präparate unter der „bedingten Marktzulassung“ anschließend mit einem „Managed Entry Agreement“ (MEA) erstattet wurde. Die MEA ersetzen die bestehende anfängliche Beschränkung der Kostenerstattung für kleine Subpopulationen mit hohem ungedecktem Handlungsbedarf. Dies geschieht durch die Aufteilung von leistungsbezogenen oder finanziellen Risiken zwischen dem Hersteller und den Kostenträgern, in Verbindung mit Entwicklungsplänen zur fortlaufende Generierung von Evidenz.<sup>[2, 151]</sup> Das „Pharmaceutical Price Regulation Scheme“ ist ein Beispiel für ein nationales Programm, das von dem britischen Gesundheitsministerium und dem Verband der britischen pharmazeutischen Industrie im Jahr 2014 eingeführt wurde.<sup>[96]</sup> Die „Flexible Preisfindung“ ist eine Vorschrift nach der ein Mitglied des „Pharmaceutical Price Regulation Schemes“ eine Erhöhung oder Verringerung des ursprünglichen Listenpreises eines Produkts, angesichts neuer Erkenntnisse aus Studien nach der Zulassung, beantragen kann.<sup>[96]</sup>

## 5.4 Implementierungsstrategien der adaptiven Nutzenbewertung

Im Rahmen der Nutzenbewertung von NUB mit MP hoher Klassen soll die grundlegende Idee der oben gezeigten Ansätze aufgenommen werden. Im Weiteren soll ein Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung aufgezeigt werden, welcher den gesamten Produktlebenszyklus eines MP umfasst. Modelle der adaptiven Nutzenbewertung und bedingten Erstattungsentscheidung können zur Ausbalancierung eines schnellen Zugangs, der Sicherheit und Wirtschaftlichkeit eingesetzt werden. Im Allgemeinen ist der Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung ein prospektiv geplanter Prozess über den gesamten Produktlebenszyklus<sup>[146]</sup>, der auf drei Implementierungsstrategien beruht. Jede dieser Strategien zielt auf den zeitkritischen Zugang der Patienten zu MP bei maximaler Sicherheit bzw. vertretbarer Relation von potenziellem Nutzen und Schaden. Voraussetzung für jede der drei Strategien ist ein prospektiver iterativer Entwicklungsplan für die zu bewertende NUB. Dieser iterative Entwicklungsplan garantiert die Balance zwischen angemessener, sich über die Zeit entwickelnder klinischer Evidenz, und einem möglichst frühen Zugang der Patienten. Folgende drei Szenarien könnten bei der Implementierung einer adaptiven Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

### Dringender klinischer Handlungsbedarf

Die Annahme ist, dass Patienten mit schweren Erkrankungen oder einer hohen Krankheitslast einen frühzeitigen Zugang zu NUB mit einem vielversprechenden Potenzial erhalten sollten. Ein Zugang erfolgt so vor der vollständigen Erstattungsfähigkeit. Im Gegenzug werden sie in die Evaluierungen nach der initialen Entscheidung einbezogen, um die erwünschten und unerwünschten Effekte für die allgemeine Anwendung zu dokumentieren bzw. zu bewerten. Die schrittweise Ausweitung der Zielpopulation über die Zeit kann prospektiv in Abhängigkeit von Nutzen und Schaden realisiert werden (s. Abb. 7). Die Implementierung erfolgt über die Population mit einem hohen ungedeckten medizinischen Handlungsbedarf. In diesem Szenario wird die Erstattung für eine definierte Subgruppe mit hohem medizinischem Bedarf gewährt und anschließend nach erfolgreicher Abwägung von Nutzen und Schaden auf eine größere Patientengruppe ausgeweitet.<sup>[146]</sup> Die adaptive Nutzenbewertung zielt darauf ab, den Zugang der Patienten mit hohem Leidensdruck potenziell zu beschleunigen. Dieser schnellere Zugang kann durch eine kürzere Zeit bis zu den Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit für gezielte Patientengruppen erreicht werden.<sup>[146]</sup>

### Kontinuierliche Reduktion der Unsicherheit

Die Annahme ist, dass über eine zeitlich gestaffelte Evidenzgenerierung hinsichtlich des klinischen Nutzens und Schadens eine schrittweise Verringerung der Unsicherheit nach der initialen Entscheidung auf Basis eines geringeren Evidenzgrades erfolgen kann (z.B. durch die Berücksichtigung von Surrogat-

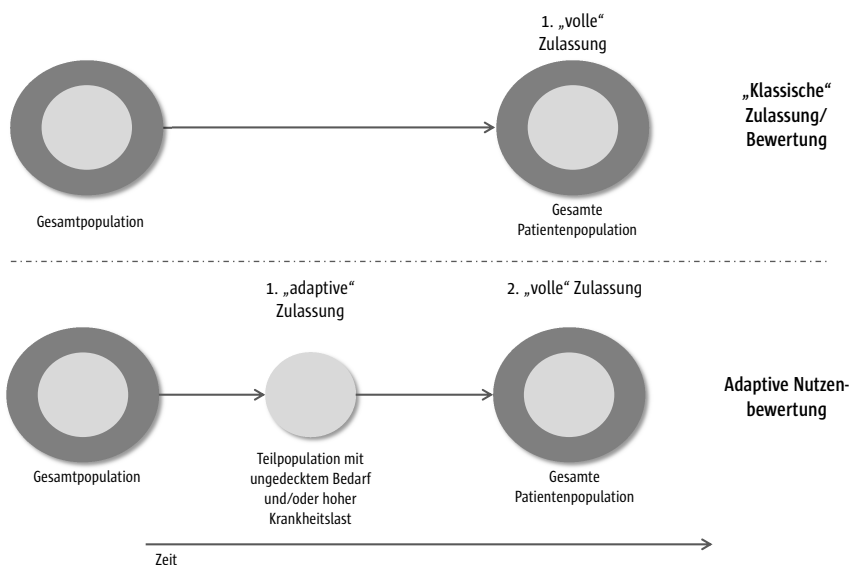


Abb. 7 Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: klinischer Handlungsbedarf



endpunkten).<sup>[146]</sup> In diesem Szenario der adaptiven Nutzenbewertung wird eine frühe bedingte Erstattung prospektiv auf Basis von Surrogatendpunkten geplant (s. Abb. 8). Mit einem prospektiven Plan wird beabsichtigt, die Unsicherheit bei der Messung und Bewertung durch einen stetig steigenden Evidenzgrad der durchgeführten Studien zur Erfassung der klinischen Effekte und Patientenpräferenzen zu reduzieren. Dies geschieht durch die Verpflichtung der Hersteller, nach der bedingten Erstattung weiterhin Daten zu erheben. Nach der Aktualisierung der Evidenz kann die bedingte Erstattung möglicherweise in eine dauerhafte Erstattung umgewandelt werden. Die Umwandlung der bedingten Entscheidung erfolgt nur, wenn Studien mit einem höheren Evidenzgrad über die Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung gestellt werden.<sup>[146]</sup>

Diese Implementierungsstrategie ist vergleichbar mit den Prozessen der Potenzialbewertung (§§ 135, 137c, 137e, 137h SGB V). Beide Ansätze, Potenzialbewertung und adaptive Nutzenbewertung, fokussieren den frühen Zugang zu Innovationen für betroffene Patienten. Diese werden sowohl durch eine frühe erste Erstattung sowie durch eine rationale und transparente Nutzenbewertung erreicht.

### Erprobung in besonders spezialisierten Zentren und flexible Erprobungsstufen

Die Annahme ist, dass durch die Fokussierung auf spezialisierte Leistungserbringer bzw. über Schwerpunktzentren das Risiko der Anwendung bzw. Inanspruchnahme reduziert werden kann (s. Abb. 9). Eine neue NUB könnte zunächst für den Einsatz in hochspezialisierten Kompetenzzentren zugelassen

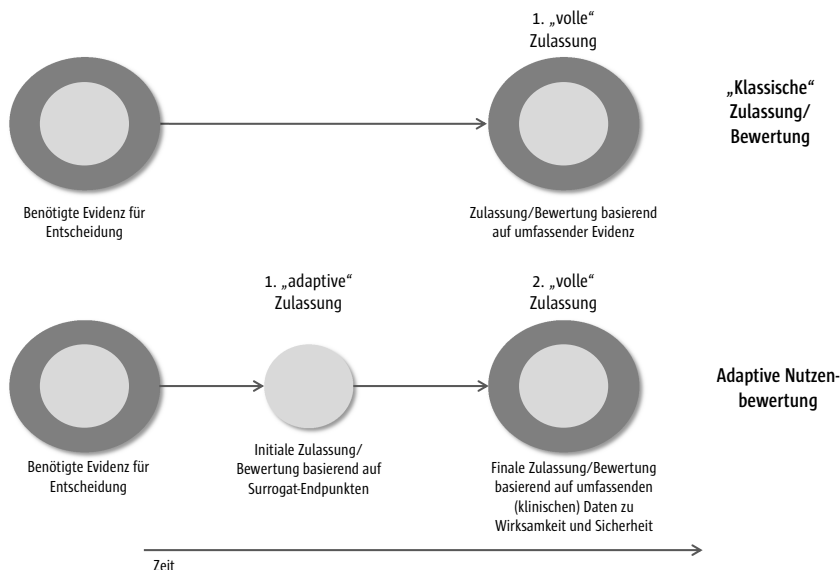


Abb. 8 Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: Reduktion der Unsicherheit

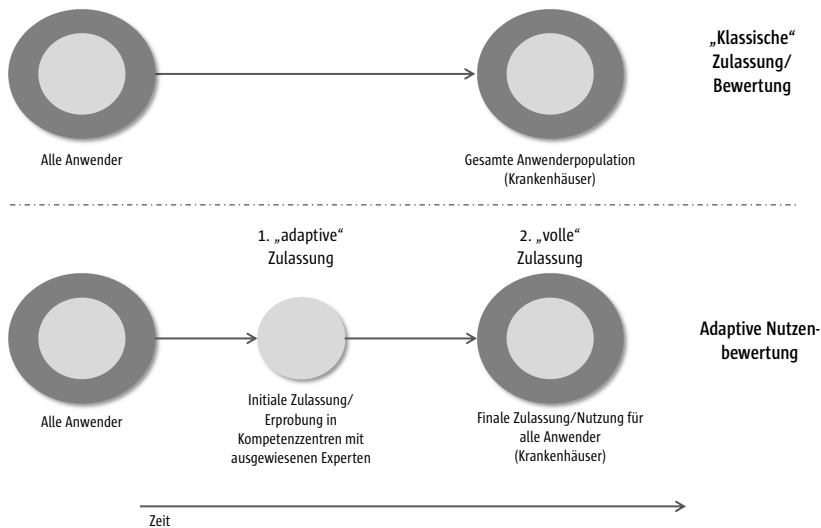


Abb. 9 Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: Erprobung in spezialisierten Zentren

bzw. erstattet werden. Nach diesem ersten Einsatz wird die Entscheidung adaptiv auf eine weitergehende allgemeine Erlaubnis der Anwendung auf alle Leistungserbringer ausgeweitet. Voraussetzung dafür wäre der Nachweis positiver Effekte aus klinischen Studien in den Kompetenzzentren.

### 5.5 Diskussion der adaptiven Nutzenbewertung

Sowohl bei der traditionellen Zulassung und Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit, als auch im Rahmen der adaptiven Nutzenbewertung und bedingten Erstattung, besteht bei der Zulassung Unsicherheit über die Wirksamkeit eines neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzeptes einer NUB mit MP hoher Klassen im Kontext der realen Versorgung. Daher haben Kostenträger Bedenken, dass der Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung zu kostspieligen Vergütungsschemata führen kann.<sup>[2]</sup>

Auf der operativen Ebene wird der Paradigmenwechsel durch die wachsende Zahl der organisierten Eingangsvereinbarungen deutlich. MEA sind freiwillige formale Vereinbarungen zwischen Kostenträgern und Herstellern. Die Vereinbarungen verfolgen das Ziel der Aufteilung der finanziellen Risiken, die mit der Unsicherheit rund um die klinische Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit neuer MP verbunden sind. MEA können unterschiedliche Formen annehmen, einschließlich erfolgsabhängiger Vereinbarungen zu Coverage with Evidence Developments und Disease-Management-Programmen.<sup>[2, 152, 153]</sup> Die Flexibilität der MEA bei der Bewältigung der Unsicherheit nach der initialen Zulassung und der Freigabe des Zugangs zu teuren Behandlungen, bietet eine Gelegenheit für Synergien mit behördlichen Initiativen. Im Rahmen der ad-

aptiven Nutzenbewertung sollte es eine ausreichende Zahl von Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung geben, welche den Krankenhäusern und Herstellern von den Regulierungsbehörden auferlegt werden. Es gibt keinen zwingenden Grund, warum diese Studien nicht prospektiv geplant und an die Evidenzgenerierung nach der Zulassung angepasst werden können. Alles in allem befassen sich die adaptive Nutzenbewertung und die bedingte Erstattung mit der Frage, wie mit den ungedeckten Handlungsbedarfen, heterogenen Kompetenzen und Lerneffekten sowie einem vertretbaren Maß an Unsicherheit auf verschiedenen Wegen umzugehen ist. Folgende Argumente sprechen für eine Flexibilisierung der Zugangsregelungen<sup>[2]</sup>:

- **Bedarfsorientierte Zugangspolitik:** Die Geschwindigkeit des Zugangs wird durch die Hoffnung auf eine neue wirksame Behandlung, die erfolgreich den Handlungsbedarf deckt, angetrieben. Der Ansatz wägt zwischen der Situation der Patienten, der potenziellen Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung ab. In der Praxis erfordert dies, dass Entscheidungsträger und Hersteller die Entscheidungsprozesse und die zugrunde liegenden Nutzenbewertungen offen legen und sich der Risiken und verbleibenden Unsicherheiten bewusst sind. In der Regel ist es schwierig, langfristige Auswirkungen einer NUB mit MP frühzeitig zu quantifizieren. Jedoch kann die Entscheidung darüber, ob eine neue Behandlung auf Basis einer kleineren Datengrundlage anerkannt wird, zum Beispiel durch außergewöhnliche Ansprechraten eines möglichen Surrogatendpunktes in kleineren Patientenkohorten, beeinflusst werden.
- **Dynamische Abwägungen von Nutzen und Schaden:** Bei erfolgreicher Zulassung oder Erstattung sollte der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken für eine vorab definierte Patientengruppe überwiegen. Die Frage ist, ob die Unsicherheiten bezüglich der Nutzen- und Risikoeinschätzungen bereits zum Zeitpunkt der initialen Zulassungs- und Kostenübernahmeentscheidung zu einem bestimmten Evidenzstandard beseitigt sein müssen. Denkbar ist, dass eine zeitlich befristete positive Entscheidung auf der Grundlage einer gut begründeten und transparent kommunizierten „Abwägung der Wahrscheinlichkeiten mit kontinuierlicher Überwachung“ akzeptabel ist.<sup>[2]</sup>
- **Schrittweiser Abbau der Unsicherheit:** Eine grundlegende Tatsache der adaptiven Nutzenbewertung ist die schrittweise Verringerung der Unsicherheit durch Nachweiserhebungspläne und Zeiträume, die im Voraus festgelegt werden. Darüber hinaus betont dieser Weg ein straffes Management der Inanspruchnahme, die Überwachung der Versorgung und die Fähigkeit und politische Bereitschaft, die Nutzung einzuschränken oder zu widerrufen, wenn ein Produkt das erwartete Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht erfüllt.
- **Berücksichtigung von Subgruppen:** Ein weiteres entscheidendes Merkmal der adaptiven Nutzenbewertung ist die wachsende Erkenntnis darüber, dass fast jede Krankheit oder klinische Indikation aus mehreren Subgruppen besteht.<sup>[2]</sup> Daher wird die ethische Frage nach dem Kompromiss zwischen den Interessen zukünftiger und gegenwärtiger Patienten für jede

individuelle Subgruppe unterschiedlich beantwortet werden müssen. Eine akzeptable Unsicherheit für eine Subgruppe wird möglicherweise für andere inakzeptabel sein. Eine Entscheidung hängt somit von der Krankheitslast der Patientengruppe, dem potenziellen Nutzen und den erklärten Patientenpräferenzen ab. Handlungsleitend ist die Akzeptanz der Unsicherheit im Austausch mit dem Zugang zu neuen Therapien.

### Die adaptive Nutzenbewertung in der Praxis

Unter der Überschrift „Adaptive Pathways to Patients“ führt die Europäische Arzneimittel-Agentur seit März 2014 ein Pilotprojekt durch, welches einen schnelleren Patientenzugang zu neuen Arzneimitteln gewährleisten soll.<sup>[147]</sup> Mit dem Pilotprojekt „Adaptive Pathways“ legt die EMA einen innovativen Ansatz zur Lösung des Dilemmas eines vorzeitigen Patientenzugangs und der Unsicherheit über die wissenschaftliche Evidenz vor. Hersteller, die für die Erprobung dieses Konzeptes in Frage kommen, müssen erstens einen zyklischen Entwicklungsplan entwickeln, zweitens Vorschläge zur Anforderungserfüllung der betroffenen Interessengruppen erarbeiten und drittens die Generierung und Verwendung realer klinischer Daten aufzeigen.<sup>[148]</sup>

Nach Ausschreibung des Projektes im Jahr 2014 sind 34 Anträge zur Teilnahme am „Adaptive Pathways to Patients“ Projekt bei der EMA eingegangen. Davon beschäftigten sich sechs Projektvorschläge mit Arzneimitteln für neuartige Therapien, weitere zwölf mit Medikamenten für seltene Leiden (Orphan Products), elf Interessensbekundungen kamen dabei aus klein- und mittelständischen Unternehmen und 14 Anträge zielten auf die Heilung von onkologischen Erkrankungen, wobei Mehrfachnennungen und -zuordnungen möglich waren. Nur zehn Kandidaten erfüllten die Kriterien zur Aufnahme in das Pilotprojekt und gingen somit in die erste Phase der Diskussion in der Adaptive Pathways Discussion Group (APDG) ein. Hier wurden sechs Vorschläge für eine weitere Beratungssitzung identifiziert. Zwei von ihnen wurden bereits in einer Phase II Diskussion mit allen Beteiligten besprochen.<sup>[149]</sup> Momentan befinden sich sechs Projekte in der zweiten Diskussionsrunde der APDG der EMA. Die EMA hat ihre ersten Schlüsse aus der bisherigen Anlaufphase gezogen und optimiert auf deren Basis das Bewerbungsverfahren für Pharmaunternehmen und die Zusammenarbeit innerhalb der Projektgruppe. Die Agenda für 2015 sieht eine stärkere Partizipation von Patientenvertretern und den Ausgleich der Beteiligung der verschiedenen HTA vor.

### 5.6 Adaptiver Ansatz über den Produktlebenszyklus

Wie die Betrachtung der einzelnen Ansätze gezeigt hat, kann im Rahmen der adaptiven Nutzenbewertung der gesamte natürliche Lebenszyklus einer NUB mit MP hoher Klassen berücksichtigt werden. In einer adaptiven Nutzenbewertung geht es im Speziellen darum, einen Pfad vorzugeben, wie sich aus

einem ungedeckten klinischen Handlungsbedarf (unmet need) durch die Bewertung verschiedener Entscheidungskriterien ein Nutzen ableiten lässt, aus dem schließlich ein „Patientennutzen“ abgeleitet werden kann. Dieser Patientennutzen sollte handlungsleitend für die finale Entscheidung über die Erstattung und Inanspruchnahme sein.

Die adaptive Nutzenbewertung betrachtet den gesamten Produktlebenszyklus (s. Abb. 10): In der Entwicklung und Zulassung geht es primär um die Frage

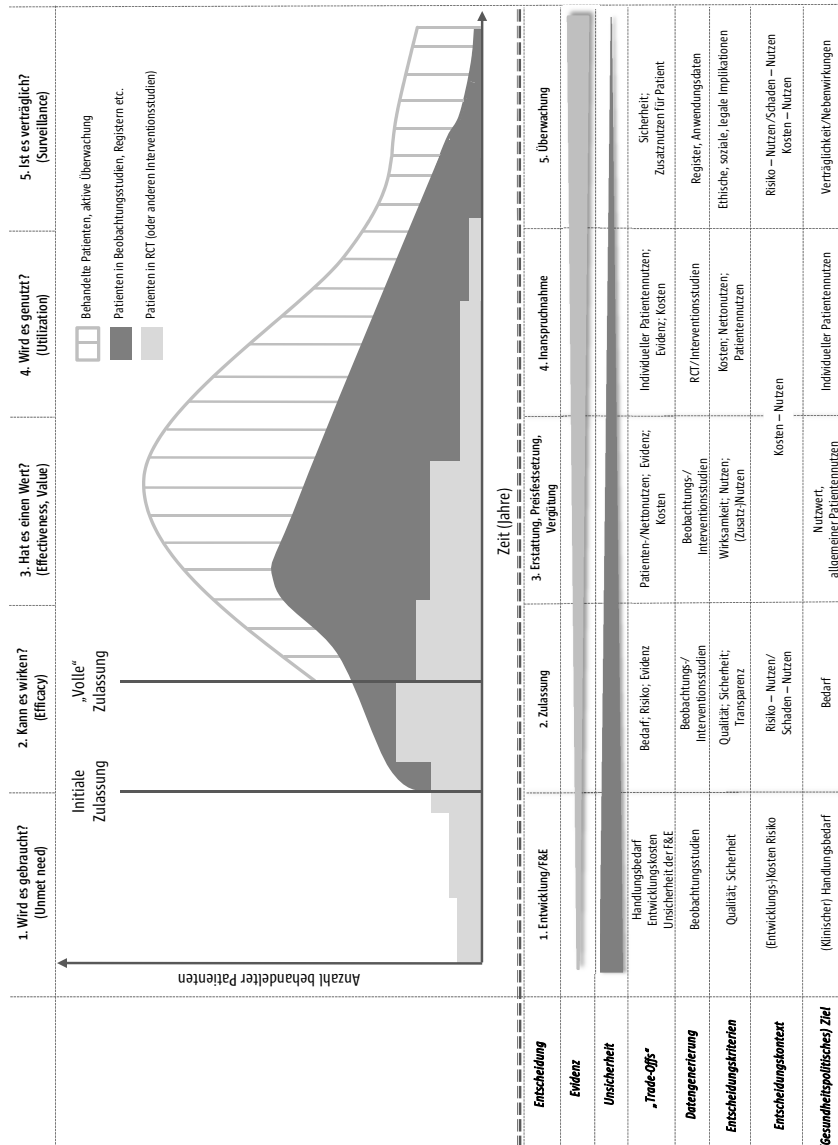


Abb. 10 Adaptive Pfade über den Produktlebenszyklus

des (klinischen) Handlungsbedarfs (unmet need). Eine adaptive Nutzenbewertung geht dabei davon aus, dass es keine „alles oder nichts“ Entscheidung gibt. Die Zulassung erfolgt nicht auf Basis umfassender Evidenz und es wird keine finale Entscheidung gefällt. Stattdessen wird im Rahmen eines adaptiven Pfades eine neue Methode mit einem MP zunächst in einer kleinen Gruppe getestet und Evidenz generiert, während das Risiko bzw. die Unsicherheiten abgebaut werden. Dies umfasst auf allen Ebenen auch die Abwägung von Schaden und Nutzen (siehe dazu auch die vorhergehenden Ausführungen).