

**Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des
Gemeinsamen Bundesausschusses
vom 20.02.2024**

**zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit
und des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare
Sicherheit und Verbraucherschutz**

Entwurf eines Medizinforschungsgesetzes (MFG)

Inhalt

1. Allgemeines	3
2. Einzelbemerkungen	4
Zur Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge	4
Zu Artikel 5 „Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch“	7
Zu Nummer 1.....	7
Zum weitergehenden Änderungsbedarf des Artikel 5:.....	8
Änderungsvorschlag 1: „Anspruch auf eine wissenschaftliche Beratung zur evidenzbasierten Fortentwicklung der Arzneimittel-Richtlinie und Unterstützung von Registeraufbau zur Förderung der Generierung versorgungsnaher Daten insbesondere im Zusammenhang mit ATMP“	8
Änderungsvorschlag 2: „Mitwirkung des G-BA an HTA-Bewertung auf europäischer Ebene im Zusammenhang mit nationalen gesetzlichen Aufgaben“	14
Änderungsvorschlag 3: „Registrierungs- und Publikationspflicht für klinische Studien“	17

1. Allgemeines

Mit dem Medizinforschungsgesetz (MFG) sollen die Rahmenbedingungen für die Entwicklung, Zulassung und Herstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten verbessert werden, um die Attraktivität des Standorts Deutschland im Bereich der medizinischen Forschung zu stärken, den Zugang zu neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten zu beschleunigen sowie Wachstum und Beschäftigung zu fördern.

Hierzu sollen zum einen die strahlenschutzrechtlichen Anzeige- und Genehmigungsverfahren von Anwendungen radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung mit den medizinprodukterechtlichen Genehmigungs- oder Anzeigeverfahren und den Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln im Sinne des § 4 Absatz 23 Arzneimittelgesetz (AMG) verzahnt werden.

Des Weiteren sollen die pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vertrauliche Erstattungsbeiträge – bis zum Wegfall des Unterlagenschutzes – zu vereinbaren, um die Flexibilität der Verhandlungspartner bei den Erstattungsbeitragsverhandlungen zu erhöhen und die Attraktivität des deutschen Arzneimittelabsatzmarktes sicherzustellen.

Allgemein sei angemerkt, dass die geplante Vereinfachung der Verfahren für pharmazeutische Studien systematisch auch auf Studien zu nicht-medikamentösen Interventionen bezogen werden sollten. Hierbei sind alle Möglichkeiten zur dringend erforderlichen Beschleunigung zu nutzen. Dies betrifft insbesondere Studien, die von Wissenschaftlern, Universitäten oder Studienzentren initiiert werden (Investigator Initiated Trials). Unbenommen davon ist es wichtig, die Transparenz über laufende Studien und Studienergebnisse insgesamt zu fördern und am Leitbild internationaler Vorgehensweisen durch ein zentrales Studienregister mit entsprechender Registrierungs- und Publikationspflicht für die Studiensponsoren zu unterstützen.

Die hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nehmen entsprechend der Betroffenheit des G-BA zu dem zugrundeliegenden Referententwurf im nachfolgenden Umfang Stellung und unterbreiten weitere Vorschläge zur Verbesserung des Standorts Deutschland in der medizinischen Forschung unter Berücksichtigung der gesetzgeberischen Intention. Zu weiteren Aspekten wird aufgrund einer allenfalls mittelbaren Betroffenheit des G-BA auf eine Stellungnahme verzichtet.

2. Einzelbemerkungen

Zur Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge

(betrifft Artikel 1 Nr. 14 „Änderung des Arzneimittelgesetzes“, Artikel 4 „Änderung des Gesetzes über Rabatte für Arzneimittel“; Artikel 5 „Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch“, insbesondere § 130b)

Bewertung:

Mit den geplanten Änderungen in § 78 AMG, § 1a des Gesetzes über Rabatte für Arzneimittel und in § 130b SGB V sollen die Vereinbarung von vertraulichen Erstattungsbeträgen und die in der Folge entstehenden Ausgleichsansprüche der verschiedenen Beteiligten geregelt werden.

Die hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des G-BA weisen darauf hin, dass mit der Vertraulichkeit von Erstattungsbeträgen vielfältige Friktionen außerhalb des § 130b SGB V verbunden sind, für die keine Lösungen im Referentenentwurf enthalten sind. Deshalb wird die Möglichkeit der Vereinbarung vertraulicher Erstattungsbeträge abgelehnt.

Zunächst bestehen schon erhebliche Zweifel, dass aufgrund des Verzichts auf die Übermittlung des Erstattungsbetrags nach § 131 Absatz 4 Satz 3 Nummer 2 SGB V die Voraussetzungen geschaffen werden, dass pharmazeutische Unternehmer ihre Arzneimittel in Deutschland zu niedrigeren Preisen anbieten und dadurch Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben generiert werden können. Im Gegenteil – die fehlende Preistransparenz gefährdet ohne flankierende gesetzliche Regelungen die vorhandenen Instrumente zur Regelung einer wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung und führt darüber hinaus zu einem unverhältnismäßigen bürokratischen Mehraufwand.

Frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V:

Der G-BA trifft mit seinen Beschlüssen nach § 35a Absatz 3 SGB V Feststellungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere zum Zusatznutzen und zu den Therapiekosten jeweils im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 5 SGB V dem G-BA – neben anderen Informationen – Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) zu übermitteln. Sofern die Erstattungsbeträge von Arzneimitteln zukünftig vertraulich sind, würden damit im Beschluss nach § 35a SGB V die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien auf Basis der öffentlich verfügbaren Listenpreise kalkuliert, die dann wenig mit den der GKV tatsächlich entstehenden Kosten gemein hätten. Somit würden die Jahrestherapiekosten der Vergleichstherapie in den Beschlüssen nach § 35a SGB V regelhaft zu hoch abgebildet. Für die Außenwelt – Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten in Deutschland, aber auch innerhalb der EU – wäre in keinster Weise mehr nachvollziehbar, inwiefern der im Nutzenbewertungsbeschluss

festgestellte Zusatznutzen überhaupt noch einen Einfluss auf die Preise der Arzneimittel hat, wenn der verhandelte Erstattungsbetrag nicht öffentlich wird. Darüber hinaus ließe sich aufgrund der geheimen Rabatte über die Einsparungen, die sich aus den der Nutzenbewertung nachgelagerten Erstattungsbetragsverhandlungen ergeben sollten, nur noch spekulieren.

In diesem Zusammenhang ist unverständlich, warum die Vertraulichkeit der Erstattungsbeträge in Deutschland die pharmazeutischen Unternehmer von der Verpflichtung in § 130b Absatz 9 SGB V entbinden soll, die tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern gewichtet nach den jeweiligen Umsätzen und Kaufkraftparitäten zu übermitteln. Diese Transparenz ist für eine faire Verhandlungssituation auch weiterhin erforderlich.

Durch die vertraulichen Erstattungsbeträge würde in der Folge auch das Monitoring der Überschreitung der vom Gesetzgeber bestimmten Umsatzgrenze bei Orphan Drugs erheblich erschwert. Der G-BA kann sich bei der Ermittlung der Jahresumsätze ausschließlich auf die ihm verfügbaren Daten berufen. Diese Umsatzdaten legen die öffentlichen Listenpreise gekoppelt mit den Verordnungszahlen zu Grunde. Folglich würde eine vollumfängliche Nutzenbewertung eines Orphan Drugs aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze eingeleitet, obwohl tatsächlich diese Grenze für den pharmazeutischen Unternehmer noch nicht erreicht ist. Die Privilegierung der Orphan Drugs würde gegebenenfalls ungerechtfertigterweise durch den G-BA aufgehoben und der pharmazeutische Unternehmer belastet. Rechtsstreitigkeiten wären hier vorprogrammiert.

Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 SGB V:

Die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) soll die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten leisten. Hierfür trifft der G-BA Feststellungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, beispielsweise durch Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse aufgrund von Unwirtschaftlichkeit oder durch Therapiehinweise. Im Gegensatz zu vertraulichen Rabatten einzelner Krankenkassen würden vertrauliche Erstattungsbeträge eine Gültigkeit für die gesamte Versichertengemeinschaft entfalten. Eine Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteltherapien wäre somit für den G-BA nicht mehr möglich, denn es bedarf einer transparenten Information der tatsächlichen Kosten, um diese in Bezug auf eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln im engeren Sinne auch zugrunde legen zu können. Die Regulierungsinstrumente für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung, die erhebliche Ausgabenreduzierungen bewirken, würden dadurch massiv eingeschränkt.

§ 12 SGB V (Wirtschaftlichkeitsgebot):

§ 12 Absatz 1 SGB V verpflichtet die an der Gesundheitsversorgung Beteiligten, dass die verordneten Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein müssen; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Bei fehlender Kenntnis über die tatsächlichen Kosten der Arzneimitteltherapie können die Verordnenden über die

Wirtschaftlichkeit der Therapie und deren Alternativen nur mutmaßen und die geforderte Prüfung der Wirtschaftlichkeit im Einzelfall nicht mehr vornehmen. Diese Unklarheit verstärkend kommt hinzu, dass es den pharmazeutischen Unternehmen freigestellt sein soll, auf die Übermittlung des Erstattungsbetrags nach § 131 Absatz 4 Satz 3 Nummer 2 SGB V zu verzichten. Folglich wäre die Listung der Arzneimittelpreise eine Mischung aus tatsächlichen und fiktiven Preisen, was zu einer zusätzlichen Verzerrung der Arzneimittelpreisstruktur führt. Die Umsetzung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise durch die auch kostenorientierte Verordnung wäre aufgrund der Intransparenz und Unsicherheit im Zusammenhang mit den verfügbaren Informationen zu erstattungsbetragsregulierten Arzneimitteln untergraben, und damit entfielen ein zentrales Instrument der Kostendämpfung im Zusammenhang mit der Arzneimittelversorgung.

Unangemessener Verwaltungsaufwand zur Abwicklung der Rabattrückerstattung:

Wie bereits die Anpassungen in § 130b Absatz 4a andeuten, lässt sich die Geheimhaltung der verhandelten Rabatte nur mit erhöhtem Verwaltungsaufwand bewerkstelligen. Die Rückerstattungen der Rabatte, der zuviel entrichteten Umsatzsteuer und sonstiger Abschläge mit den einzelnen Krankenkassen oder Einzelpersonen bedarf einer fehlerfreien Nachverfolgung der Arzneimittelabgaben in Apotheken und Krankenhäusern und entsprechenden zeitnahen Geltendmachung der Ansprüche.

Fairer Preiswettbewerb ist nur in Kenntnis der tatsächlichen Kosten möglich. Darüber hinaus hindern vertrauliche Preise die Anwendung weiterer Regulierungsinstrumente wie beispielsweise Verordnungsaußchlüsse oder -einschränkungen sowie Therapiehinweise, die Orientierung für eine wirtschaftliche Verordnungsweise geben könnten. Vertrauliche Preise würden die Erstattungsbetragsverhandlungen von dem in der Nutzenbewertung festgestellten Zusatznutzen entkoppeln – der Stellenwert des Ausmaßes des Zusatznutzens und die zugrunde liegende Evidenz könnten bei den Verhandlungen dann nur noch eine untergeordnete Rolle spielen, während andere, ebenfalls intransparente Faktoren stärker zur Preisbildung beitragen könnten. All diese Gesichtspunkte sind nach Auffassung der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des G-BA im Referentenentwurf nicht hinreichend berücksichtigt.



Zu Artikel 5 „Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch“

Zu Nummer 1

§ 35 SGB V

Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel

Dem § 35 Absatz 5 wird folgender Satz angefügt:

„Die Festsetzung von Festbeträgen für Festbetragsgruppen, die Arzneimittel nach § 35a Absatz 1 Satz 1 beinhalten, erfolgt auf Grundlage der für diese Arzneimittel nach § 130b vereinbarten oder festgesetzten Erstattungsbeträge.“

Bewertung:

Die hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des G-BA begrüßen die vorgesehene Regelung, da im Zusammenhang mit der Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung bereits nach § 35a SGB V bewerteter Arzneimittel folgerichtig klargestellt wird, dass Bemessungsgröße für die Festbetragsfestsetzung der nach § 130b SGB V vereinbarte oder festgesetzte Erstattungsbetrag statt der Markteinführungspreis des pharmazeutischen Unternehmers ist.

Die Möglichkeit, für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen vertrauliche Erstattungsbeträge zu vereinbaren, wird hiervon unbenommen weiterhin abgelehnt und begegnet auch im Zusammenhang mit der Festsetzung von Festbeträgen besonderen Bedenken. Wenn und soweit die tatsächlich verhandelten oder festgesetzten Erstattungsbeträge für die Bemessung des Festbetrages die relevante Bezugsgröße sind, erlaubt die nachvollziehbare Darlegung der Berechnung des Festbetrages eine mittelbare Schlussfolgerung auf das Delta zwischen tatsächlich verhandeltem oder festgesetztem Erstattungsbetrag und dem in den maßgeblichen Verzeichnisdiensten gemeldeten fiktiven Preis. Jedenfalls wäre dem G-BA mit Blick auf die im Zusammenhang mit einer Festbetragsgruppenbildung anstehenden Folgenabschätzung die tatsächliche Preisgestaltung offenzulegen.

Zum weitergehenden Änderungsbedarf des Artikel 5:

Änderungsvorschlag 1: **„Anspruch auf eine wissenschaftliche Beratung zur evidenzbasierten Fortentwicklung der Arzneimittel-Richtlinie und Unterstützung von Registeraufbau zur Förderung der Generierung versorgungsnaher Daten insbesondere im Zusammenhang mit ATMP“**

Regelungsvorschlag:

Nach Artikel 5 Nummer 2 wird folgende Nummer 2a eingefügt:

Nach § 92 Absatz 2a wird folgender Absatz 2b eingefügt:

„Zur Weiterentwicklung der Richtlinien nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 besteht Anspruch auf frühe wissenschaftliche Beratung zur Verbesserung der Evidenzlage in Bezug auf die in die Arzneimittelversorgung einbezogenen Produkte. Der Beratungsanspruch beinhaltet indikationsbezogen administrative, methodische und fachliche Fragestellungen, die bereits vor formaler Einleitung eines Zulassungsverfahrens im Vorfeld der Studienplanung von erheblicher Relevanz sind. Hierzu hat der G-BA eine Beratungsstelle einzurichten, die bei methodischen Fragestellungen das IQWiG hinzuziehen kann. Ausgenommen sind Beratungen, auf die ein anderweitiger Anspruch nach diesem Gesetz besteht. Die Beratung ist gebührenpflichtig. Registerbetreiber können zur Förderung der Forschung in Bezug auf die Versorgung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes oder vergleichbaren Wirkstoffklassen mit hoher patientenindividueller Personalisierung oder bei kleinen Patientengruppen unterstützt werden. Diese Unterstützung bezieht sich auf Hilfestellungen und Beratungen für den Aufbau und die Entwicklung von Strukturen für die versorgungsnaher Datenerhebung, insbesondere hinsichtlich der Erfassung von patientenrelevanten Endpunkten und der Patientenpopulation. Der Gemeinsame Bundesausschuss arbeitet hierbei mit den zuständigen Zulassungsbehörden und einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zusammen. Eine finanzielle Beteiligung am Registerbetrieb sowie die Förderung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen nach § 35a Abs. 3b SGB V ist ausgeschlossen. Das Nähere zu den Anforderungen der Beratungen und zur Unterstützung beim Registeraufbau regelt der G-BA in seiner Verfo.“

Begründung:

Derzeit werden im SGB V nur zu ausgewählten Themenbereichen Beratungen durch den G-BA ermöglicht:

- nach § 31 Absatz 1a SGB V für Hersteller von sonstigen Produkten zur Wundbehandlung insbesondere zu den im Rahmen des Nachweises des therapeutischen Nutzens, konkreten Inhalten der vorzulegenden Unterlagen und Studien (Bewertung von Medizinprodukten hinsichtlich einer Aufnahme in die Arzneimittelrichtlinie; AM-RL),
- nach § 35a Absatz 7 SGB V für pharmazeutische Unternehmen zu Fragestellungen der frühen Nutzenbewertung und anwendungsbegleitenden Datenerhebung,
- nach § 137e Absatz 8 SGB V für Hersteller von Medizinprodukten und sonstige Unternehmen zu Fragestellungen der Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden sowie
- nach § 137h Absatz 6 SGB V für Krankenhäuser und Hersteller von Medizinprodukten zu Voraussetzungen und Anforderungen im Hinblick auf konkrete Methoden sowie zu dem Verfahren einer Erprobung.

Die benannten Beratungsmöglichkeiten sind auf den Beratungsanspruch zu konkreten Produkten oder Methoden und somit auf die entsprechenden antragsberechtigten pharmazeutischen Unternehmer und Medizinproduktehersteller begrenzt. Darüber hinaus besteht jedoch indikationsbezogener bzw. indikationsübergreifender Beratungsbedarf zur Generierung wertvoller Evidenz, die zu einem späteren Zeitpunkt hohe Relevanz für Fragestellungen des G-BA im Arzneimittelbereich haben könnte. Da sich der G-BA für die einzelnen Arzneimittelbewertungsverfahren grundsätzlich einen Überblick über die vorhandene Evidenzlage zu verschaffen hat, können solche indikationsbezogenen Studienergebnisse in die Bewertung einfließen und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sofern jedoch bestimmte Mindestanforderungen an methodische Güte und Aussagekraft nicht erfüllt werden, besteht das Risiko, dass potentiell irreführende Resultate und Schlussfolgerungen aus diesen Studien das Ergebnis verzerren könnten und deshalb nicht zur Beantwortung der Fragestellungen des G-BA eingeschlossen werden. Meist handelt es sich um im Vorfeld korrigierbare Schwächen bei der Konzeption, Durchführung und Analyse von Studien. Durch entsprechende Beratung unter Einbeziehung der Expertise des G-BA – inklusive der von erfahrenen Methodikerinnen und Methodikern – könnten Studienqualität, Relevanz der Fragestellungen und Aussagekraft der Studien im Sinne der evidenzbasierten Medizin für das Gesundheitssystem derart gestärkt werden, dass die Daten in die Evidenzgrundlage und damit in die Entscheidungsfindung einfließen können. Darüber hinaus werden Fehlplanungen sowie ein ungerechtfertigter Aufwand von wertvollen Ressourcen vermieden.

Beispielsweise besteht Beratungsbedarf

- zu im SGB V angelegten Verfahren, die auf Evidenzgenerierung ausgerichtet sind, ohne dass bislang ein Beratungsangebot vorgesehen ist (z. B. § 35c SGB V zur Durchführung von Studien im Off-Label-Bereich)
- zu Festlegungen für die Planung zukünftiger Studien (z. B. Operationalisierung patientenrelevanter Endpunkte, Beurteilung der Validität von Lebensqualitätsinstrumenten, Selektion sinnvoller Patientengruppen oder Subgruppenanalysen)

- zur Evidenzgenerierung ohne konkreten Produktbezug (z. B. Neukonzeptionierung von Erhebungsinstrumenten, neue Endpunktentwicklung, Anforderungen von Registerstudien und in Registern zu erhebenden Parametern, Confounderanalysen etc.)

Um diesen Beratungsbedarf in Bezug auf Verfahren des G-BA abzudecken, die nicht bereits im SGB V geregelt sind, ist es erforderlich, beim G-BA eine zentrale Beratungsstelle für Fragestellungen der Evidenzgenerierung, die in potentiellem Zusammenhang mit späteren Entscheidungen zur Erstattungsregelungsfähigkeit im Rahmen des SGB V stehen, aufzubauen. Mittels dieser Beratungsstelle werden der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine stärkere aktive Rolle bei der Evidenzgenerierung einnehmen.

Bereits jetzt besteht ein ausgeprägter Wissenstransfer zwischen G-BA und IQWiG, der sich aus der jahrelangen Erfahrung in der Zusammenarbeit im Rahmen der Bewertungsverfahren von Arzneimitteln und Methoden ergibt. Diese interinstitutionellen Erfahrungen konnten bislang nur punktuell im Rahmen von indikationsspezifischen Initiativen (Multiple Sklerose, Epilepsie oder Diabetes mellitus^{1;2;3}) eingebracht werden. Somit war dieser Austausch abhängig davon, ob in dem Indikationsgebiet externes Engagement durch z. B. Klinikerinnen und Kliniker diese verfahrensübergreifende Zusammenarbeit veranlasste.

Durch eine institutionalisierte gemeinsame wissenschaftliche indikationsbezogene Beratung können Synergien in Bezug auf die Weiterentwicklung von Anforderungen an Studiendesign und Methodik realisiert werden und die vorhandene Wissensressource von G-BA und IQWiG durch die Beratung von Studiengruppen effizient in die Medizinforschung überführt werden.

Durch das Angebot des konstruktiven Dialogs auch unter Einbeziehung von medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden Studiengruppen und akademische Forschungseinrichtungen, für die derzeit keine Beratungsmöglichkeiten im SGB V verankert sind, dabei unterstützt werden, ihre Studien so zu planen und durchzuführen, dass sie die Fragen der Nutzenbewertung von therapeutischen Interventionen zielgerichtet adressieren und damit zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Patientenversorgung durch eine Verwertbarkeit der Ergebnisse im Rahmen der Richtlinienggebung durch den G-BA beitragen.

Diese Beratungsstelle soll eine wissenschaftliche Beratung zu Fragestellungen, die die Anforderungen des G-BA hinsichtlich der Evidenzgenerierung betreffen, durchführen, selbst wenn sich die Fragestellungen nicht unmittelbar auf ein konkretes Produkt

¹ Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig WD, Paul F: Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis — results of a systematic analysis of completed phase III trials. EPMA Journal (2019) 10: 425. doi.org/10.1007/s13167-019-00192-z.

² Hamer HM, Holtkamp M, Kaiser T, Fey S, Rozinat K, Mayer T, Schulze-Bonhage A. Position paper of a German interdisciplinary round table on future designs of trials on adjunctive treatment with antiseizure drugs. Seizure. 2020;78:53-6

³ Diabetologie und Stoffwechsel; Ausgabe 05 · Volume 18 · Oktober 2023; Mehrere Artikel

beziehen und es sich um komplexe und nicht in jedem Fall gänzlich eindeutig abgrenzbare Fallgestaltungen handelt.

Beispiele:

1. Betreiber von Indikationsregistern, aus denen potentiell ein zukünftiger Bedarf für Datenauswertungen gedeckt werden könnte, benötigen Beratung hinsichtlich der Anforderungen an zu erhebende Parameter oder Qualitätsanforderungen, die eine spätere Nutzung im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ermöglichen. Mängel, wie das Fehlen von Kontrollen, detaillierten schriftlichen Protokollen, das Außerachtlassen von Confounderanalysen, die fehlende Standardisierung von Maßnahmen und eine unzureichende, unvollständige Dokumentation der Ergebnisse sind weit verbreitet und können bereits bei Planung oder Neuausrichtung von Registern berücksichtigt werden. Somit kann in dem vorbenannten Fall wertvolle Zeit für spätere Anpassungen erspart werden und die Register wären im Falle einer potentiellen Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in dem Anwendungsgebiet zeitnah einsatzbereit oder können im Falle fehlender Vergleichsdaten im Rahmen von Nutzenbewertungen bessere Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf oder zum Krankheitsverlauf unter der Standardtherapie liefern, als es derzeit der Fall ist. Register könnten zudem nach Beratung entsprechende Anpassungen vornehmen und als eine allgemein verfügbare Datenplattform für registerbasierte RCT fungieren, die unter Umständen auch für Erprobungsstudien genutzt werden könnten.
2. Eine Antragstellung zur Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in klinischen Studien gemäß § 35c SGB V ist erst möglich, wenn – neben einer Reihe weiterer zu erfüllender Voraussetzungen – die Genehmigung der Studie durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission vorliegen. Die Planung der Studie in Bezug auf Population, Studiendauer und zu erhebender Endpunkte muss dafür aber bereits abgeschlossen sein und Änderungen an dem Studienplan sind mit hohem Aufwand verbunden. Um die Fragestellungen für die Versorgung aus der Sicht des SGB V aber bereits in dem Studiendesign zu berücksichtigen, wäre ein Beratungsangebot vorab hilfreich.
3. In bestimmten Indikationen streben verschiedene Studiengruppen an, die bislang etablierten Endpunkte und Fragebögen hinsichtlich Sensitivität und Patientenrelevanz weiterzuentwickeln. Bei der Fortentwicklung solcher Endpunkte kann es jedoch methodische Fallstricke geben, die die Forschungsbemühungen nicht verwertbar machen können und somit die begrüßenswerte Absicht ins Leere läuft.

Im Zusammenhang mit den frühen Beratungen kann sich häufig im Rahmen eines Horizon Scannings in Entwicklung befindlicher neuer Wirkstoffklassen ergeben, dass hier wegen

verschiedener Limitationen eine Zulassung mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf der Basis einarmiger Studien erfolgen wird, die für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht oder nur bedingt geeignet sind. Um gleichwohl einen Vergleich mit der vor Einführung der neuen Wirkstoffe die Versorgung bestimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien ergänzt um eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu ermöglichen, kann es in vielen Situationen hilfreich sein, bereits einige Jahre vor Verfügbarkeit der neuen Therapieoptionen hochwertige Register zu implementieren, in denen unter Wahrung hoher Standards an die Meldequalität Versorgungsdaten erhoben werden, die auch die Endpunkte abbilden, die für spätere Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet relevant sind. Dies gilt vor allem für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) und vergleichbare Wirkstoffklassen.

ATMPs sind eine spezielle Klasse von Wirkstoffen, die sich von herkömmlichen Arzneimitteln aufgrund ihrer hohen Komplexität in der Wirk- und Herstellungsweise unterscheiden. Sie enthalten entweder lebende Zellen, Gewebe oder Nukleinsäuren, um genetische Informationen zu korrigieren. ATMPs werden in der Regel für sehr spezielle – vorwiegend seltene – Indikationen und Therapiesituationen entwickelt und meist individuell für jede Patientin und jeden Patienten hergestellt. Diese Besonderheiten machen die Durchführung robuster klinischer Studien herausfordernd. Ähnliches gilt für weitere hochpersonalisierte Wirkstoffklassen, die patientenindividuell oder für ganz kleine Patientengruppen indiziert sind. Somit ist die Evidenz, die entscheidend für die erfolgreiche Integration dieser Therapien in die klinische Praxis ist, größtenteils limitiert. Häufig liegen ausschließlich einarmige Studien oder RCTs mit sehr kleinen Patientenzahlen vor, aus denen die sich die notwendige statistische Aussagekraft für klinische oder systemrelevante Entscheidungen nicht ableiten lässt. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der oftmals begrenzten Studiendauern stehen zur Markteinführung der ATMPs nur limitierte Daten zur Verfügung, um die nachhaltige Wirksamkeit und Sicherheit über den ersten Behandlungszeitraum hinaus – vergleichend zu Therapiealternativen – valide zu bewerten. Auch Kenntnisse über die praktische Anwendung und die Behandlungsabläufe inklusive Vor- und Nachsorge sind bei Behandelnden oder den in die Behandlung involvierten Personen noch begrenzt und wenig verbreitet.

Mit ATMPs wird die Hoffnung geweckt, die Krankheiten mit einer oder wenigen Behandlungen zu kurieren, der diesbezügliche dauerhafte Nachweis steht bei den meisten Therapien jedoch noch aus. Vor dem Hintergrund der im Vergleich zu anderen Therapien sehr hohen Kosten, sind diese Evidenzlücken auf die Dauer inakzeptabel. Um die langfristigen Wirkungen und Risiken und die Auswirkungen von qualitätssichernden Maßnahmen zu erfassen und auswertbar zu machen, sind die Entwicklung und der Aufbau von einem Register unerlässlich, in welchem versorgungsnah die Daten von den Behandlungseinrichtungen erfasst werden können, die Patientinnen und Patienten mit ATMPs versorgen.

Mit der vorgeschlagenen Regelung soll es dem G-BA ermöglicht werden, zusammen mit anderen Beteiligten wie den Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften einen solchen Registeraufbau und damit die medizinische Forschung zu unterstützen. Wesentlich dabei ist, dass alle zu erhebenden patientenrelevanten Endpunkte inklusive der Erfassung der Lebensqualität, wichtige Patientencharakteristika und essentielle Informationen über die

Therapie einschließlich der die Therapie begleitenden Maßnahmen erfasst werden können. Dies ermöglicht am Ende valide Auswertungen einschließlich adjustierter Analysen. Um diesen Herausforderungen gleich im Ansatz zu begegnen, ist die konstruktive Zusammenarbeit zwischen Zulassung, G-BA, klinischer Forschung und klinischer Expertise unerlässlich, um die Forderungen von beispielsweise Nachzulassungsstudien oder potentiell zukünftigen anwendungsbegleitenden Datenerhebungen mit den klinischen Fragestellungen abzugleichen und bereits laufende Datenerhebungen einfließen zu lassen. Deshalb erscheint es wichtig, auch vor Einführung neuer Wirkstoffklassen, für deren Zulassung keine RCTs zu erwarten sind, schon im Vorfeld belastbare und aussagekräftige Registerdaten bezogen auf relevante Endpunkte für die mit der vor Einführung der neuen Wirkstoffe zugrunde zu legenden zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erheben.

Sowohl die frühe Beratung wie auch die Unterstützung von Registeraufbau finden bei nicht-medikamentösen Verfahren entsprechende Anwendung.

Änderungsvorschlag 2: „Mitwirkung des G-BA an HTA-Bewertung auf europäischer Ebene im Zusammenhang mit nationalen gesetzlichen Aufgaben“

Regelungsvorschlag:

Dem § 92 Absatz 1 SGB V werden folgende Sätze angefügt:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss wirkt als nationale Stelle an gemeinsamen klinischen Bewertungen sowie gemeinsamen wissenschaftlichen Beratungen von Gesundheitstechnologien einschließlich der diese begleitenden Verfahren nach der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlamentes und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU als Vertreter in der Koordinierungsgruppe für die Bewertung von Gesundheitstechnologien mit, soweit diese Verfahren in Zusammenhang mit den dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach diesem Gesetz zugewiesenen Aufgabenbereichen stehen.“

Begründung:

Die Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlamentes und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (HTAR) hat die Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment — im Folgenden „HTA“) auf europäischer Ebene zum Inhalt.

Die Bewertung von Gesundheitstechnologien ist ein wissenschaftlicher evidenzbasierter Prozess, mit dessen Hilfe die relative Wirksamkeit neuer oder bestehender Gesundheitstechnologien bestimmt werden kann. Im Zentrum von HTA steht insbesondere der Mehrwert, den eine Gesundheitstechnologie im Vergleich zu anderen neuen oder zu den bestehenden Gesundheitstechnologien bietet⁴. Nach der Zielstellung kann HTA zur Verbesserung der für die informierte klinische Entscheidungsfindung verwendeten wissenschaftlichen Evidenz und des Zugangs der Patienten zu Gesundheitstechnologien beitragen. Die HTAR soll als Rahmen zur Unterstützung der Zusammenarbeit der Mitgliedsstaaten in Bezug auf die klinische Bewertung von Gesundheitstechnologien⁵ dienen und Unterschiede zwischen den nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften zur Regelung der Bewertungsvorgänge und -methoden harmonisieren und zur Verbesserung des europäischen Binnenmarktes für Gesundheitstechnologien beitragen.

Mit Blick darauf, dass die Bundesrepublik Deutschland als EU-Mitgliedsstaat gemäß Artikel 13 Absatz 1a) HTAR die Berichte über gemeinsame klinische Bewertungen auf nationaler Ebene zu berücksichtigen hat und gemäß Artikel 10 Absatz 3 HTAR ein Entwickler einer Gesundheitstechnologie auf nationaler Ebene keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorzulegen hat, die bereits auf Unionsebene

⁴ Erwägungsgrund 2 HTAR

⁵ Erwägungsgrund 11 HTAR

vorgelegt wurden, hat die HTAR unmittelbare Auswirkungen auf die dem G-BA nach dem SGB V zugewiesenen Aufgabenbereiche.

In Bezug auf die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird ein Teil des Bewertungsprozesses, nämlich die Bewertung des auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossiers und des nach Artikel 8 Absatz 6 HTAR festgelegten Bewertungsumfangs bereits auf der EU-Ebene vorgenommen. Nach Artikel 8 Absatz 6 HTAR werden im Verfahren zur Festlegung des Bewertungsumfangs (sog. Scoping-Prozess) PICO-Schemata konsolidiert, die Überschneidungspunkte zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im nationalen Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V haben. Schließlich kann der nach Artikel 13 Absatz 1a) HTAR von den Mitgliedsstaaten zu berücksichtigende Bericht über gemeinsame klinische Bewertungen teilweise oder insgesamt die nach § 35a Absatz 2 SGB V zu erstellende Nutzenbewertung ersetzen. Zwar wird nach Artikel 13 Absatz 1 a) HTAR darauf verwiesen, dass das Berücksichtigungsgebot nicht die Zuständigkeit der Mitgliedsstaaten berührt, ihre eigenen Schlussfolgerungen über den gesamten klinischen Zusatznutzen einer Gesundheitstechnologie im Kontext ihres spezifischen Gesundheitssystems zu ziehen, allerdings sind die Teile dieses Berichts zu berücksichtigen, die in diesem Zusammenhang relevant sind, und damit wird ein Teil des EU-HTA-Bewertungsberichts zukünftig Grundlage für die Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V werden. Da der Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V wiederum Grundlage für die Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V ist, muss sichergestellt werden, dass der gesamte Normsetzungsprozess, trotz der Auslagerung bestimmter Teilprozesse auf die EU-Ebene, weiterhin auf einer gesetzlichen Legitimationsbasis gründet. Wie das Bundessozialgericht (BSG) in ständiger Rechtsprechung entschieden hat (zuletzt Urteil vom 22. Februar 2023 – B 3 KR 14/21 R, Regadenoson) erfordert die verfassungsrechtliche Legitimation der Normsetzungsbefugnis des G-BA eine durch das Gesetz vorgegebene, hinreichend dichte Anleitung. Damit wird der verfassungsrechtlich durch Artikel 12 Absatz 1 Grundgesetz (GG) geschützten Berufsausübungsfreiheit des pharmazeutischen Unternehmers, die durch die Preisregulierung im Verfahren nach §§ 35a, 130b SGB V berührt wird, Rechnung getragen (BSG, Urteil vom 22. Februar 2023 – B 3 KR 14/21 R, Rn. 37; BSG, Urteil vom 12. August 2021 – B 3 KR 3/20 R, Rn. 55 ff.).

Zur Gewährleistung dieser hinreichend dichten gesetzgeberischen Anleitung ist daher die Einbeziehung des G-BA in den Prozess der gemeinsamen klinischen Bewertungen (JCA) inklusive der Erstellung des Arbeitsprogramms gemäß Artikel 6 HTAR, der gemeinsamen wissenschaftlichen Beratungen (JSC) sowie in die diese begleitenden Verfahren (insbesondere das Verfahren zur Festlegung des Bewertungsumfangs (sog. Scoping-Prozess) nach Artikel 8 Absatz 6 HTAR über eine Legitimationsnorm zu regeln, um eine Einbeziehung der aus dem Europäischen HTA-Verfahren unter Mitwirkung des G-BA erzielten Ergebnisse im Rahmen des Nutzenbewertungsbeschlusses nach § 35a Abs. 3 SGB V und der darauf folgenden Erstattungsbeitragsverhandlung nach § 130b SGB V abzusichern.

Gleiches gilt im Zusammenhang mit der Bewertung von Gesundheitstechnologien, soweit sie im Besonderen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden betreffen, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht.

Der G-BA ist angesichts seiner von Gesetzes wegen zugewiesenen Aufgaben im Zusammenhang mit der Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten die nationale Stelle zur Mitwirkung an der Bewertung von Gesundheitstechnologien, die Bezug zur Richtlinienkompetenz des G-BA haben. Für den Transfer der HTA-Bewertung in den nationalen Versorgungskontext ist der G-BA verantwortlich und sollte daher entsprechend der langjährig geübten Praxis nun auch klarstellungshalber im Gesetz mit dieser Aufgabenzuweisung verankert werden.

Änderungsvorschlag 3: „Registrierungs- und Publikationspflicht für klinische Studien“

Die für eine klinische Studie gemäß WHO-Definition Verantwortlichen werden verpflichtet, die Studie nach Genehmigung durch eine Ethikkommission und vor Einschluss des ersten Patienten in einem zentralen und von der Weltgesundheitsorganisation anerkannten Primärregister für klinische Studien oder im Deutschen Register Klinischer Studien beim BfArM zu registrieren. Die für die Studie Verantwortlichen sind verpflichtet, die Forschungsergebnisse innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Studie im jeweiligen Primärregister zu hinterlegen. Eine autorisierte Stelle wird ermächtigt, ein Monitoring für die fristgerechte Hinterlegung der Studienergebnisse durchzuführen.

Begründung:

Bislang gibt es eine gesetzliche Registrierungs- und Publikationspflicht nur für Studien, die dem Arzneimittel- und Medizinprodukterecht unterfallen, aber nicht für andere interventionelle klinische Studien (inklusive der so genannten investigator-initiated trials) etwa im Bereich Chirurgie, Psychotherapie und bei anderen verhaltensorientierten Interventionen, Heilberufe, Zahnmedizin usw..

Gemäß der Deklaration von Helsinki (Artikel 35 und 36) sowie des Joint statement on public disclosure of results from clinical trials⁶ wird eine Registrierungs- und Publikationspflicht für alle klinischen Studien angemahnt. Jüngere Studien zeigen, dass in Deutschland 57 Prozent aller klinischen Studien 2 Jahre nach Studienende keine Ergebnisse veröffentlicht haben, und auch 5 Jahre nach Studienende haben immer noch 30 Prozent keine Ergebnisse veröffentlicht⁷. Unterlassene Registrierung und/oder Publikation von klinischen Studien kann zu einer verzerrten Bewertung des Nutzens einer Maßnahme führen, insbesondere wenn negative oder nicht schlüssige Ergebnisse nicht oder erst verzögert veröffentlicht werden. Dies kann Entscheidungen von Leistungserbringern, Patientinnen und Patienten, Entscheidungsgremien, Leitlinienentwicklern und die Forschungsförderung negativ beeinflussen. Das Vertrauen in die klinische Forschung kann beeinträchtigt werden, nicht zuletzt besteht die Gefahr der Verschwendung von Forschungsgeldern.

Der G-BA regt daher an, die für eine klinische Studie gemäß WHO-Definition Verantwortlichen zu verpflichten, Studien nach Genehmigung durch eine Ethikkommission, aber vor Einschluss des ersten Patientinnen und Patienten in einem zentralisierten von der WHO anerkannten Primärregister für klinische Studien oder im Deutschen Register Klinischer Studien zu registrieren. Die für die Studie Verantwortlichen sollen außerdem dazu verpflichtet werden, die Kernergebnisse der Studien innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Studie im jeweiligen Primärregister zu hinterlegen. Eine autorisierte Stelle soll ermächtigt werden, ein Monitoring für die fristgerechte Hinterlegung der Studienergebnisse durchzuführen. Dieses Monitoring kann bspw. durch

⁶ <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>

⁷ Riedel N. et al. Results dissemination from completed clinical trials conducted at German university medical centers remained delayed and incomplete. The 2014 –2017 cohort. Journal of Clinical Epidemiology 2022, Volume 144, 1-7

Erinnerungsemails erfolgen, die automatisiert verschickt werden können, setzt aber eine zentralisierte Registrierung voraus.

Prof. Josef Hecken
(Unparteiischer Vorsitzender)

Dr. Monika Lelgemann MSc
(Unparteiisches Mitglied)

Karin Maag
(Unparteiisches Mitglied)